

(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
 (19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
 CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ 1-0033646
 (51)⁷ C07D 487/04; A61P 43/00; A61K (13) B
 31/519; A61P 35/00

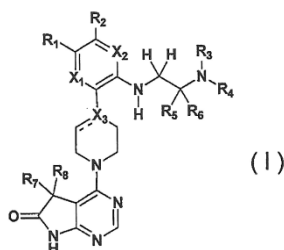


1-0033646

- (21) 1-2018-05462 (22) 19/05/2017
(86) PCT/JP2017/018825 19/05/2017 (87) WO2017/200087 23/11/2017
(30) 2016-101599 20/05/2016 JP
(45) 25/10/2022 415 (43) 25/02/2019 371A
(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, Japan
(72) SUGIMOTO Tetsuya (JP); SAKAMOTO Toshihiro (JP); YAMAMOTO Fuyuki
(JP); KOBAYAKAWA Yu (JP); EGASHIRA Naoki (JP); ICHIKAWA Koji (JP);
MACHIDA Takumitsu (JP).
(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT 5H-PYROLO[2,3-D]PYRIMIDIN-6(7H)-ON VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, có hoạt tính ức chế kháng ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt kinaza, kinaza Rsk, và Kinaza S6K và/hoặc tác dụng ức chế sự tăng sinh tế bào và hữu ích làm chất phòng ngừa và/hoặc điều trị cho các bệnh liên quan đến các kinaza nêu trên, đặc biệt là bệnh ung thư. [Trong công thức, R_1 là nhóm dị vòng một vòng, không no, có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử độc lập được chọn từ N, S và O và có thể có phân tử thế; R_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử tương tự; R_3 , R_4 , và R_5 , có thể giống hoặc khác với một gốc khác và độc lập là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử tương tự; R_6 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử tương tự; R_7 và R_8 , có thể giống hoặc khác nhau và độc lập là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử tương tự; X_1 và X_2 có thể giống hoặc khác nhau và độc lập là N hoặc CR_9 ; R_9 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử tương tự; và X_3 là N hoặc CH khi đường nét đứt (----) là liên kết đơn, và là C khi đường nét đứt chỉ liên kết đôi, trong đó ít nhất một trong số X_1 hoặc X_2 là N.]



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on, chất ức chế kháng ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt kinaza, kinaza Rsk, và Kinaza S6K, được phẩm để điều trị bệnh liên quan đến ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt kinaza, kinaza Rsk, và Kinaza S6K, và chất chống khối u.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Akt kinaza (sau đây, được đề cập đến là "Akt") là kinaza serin/threonin, mà còn được đề cập đến là "PKB," và nó là phân tử đóng vai trò chủ chốt trong sự sống, sự sinh trưởng, sự chuyển hóa, và các chức năng khác của tế bào (Tài liệu không phải patent 1).

Trong các loại ung thư khác nhau, sự hoạt hóa bất thường của Akt hoặc sự đột biến của gen Akt đã được quan sát thấy, và kéo theo sự liên quan của Akt đến sự khởi phát, duy trì, và phát triển kiểu hình ung thư một cách mạnh mẽ (Tài liệu không phải patent 2 và 3).

Tính đến nay, một vài chất ức chế hướng đích Akt đã được phát triển và các tác dụng chống khối u của chúng đã được báo cáo. Tuy nhiên, các chất ức chế như vậy dưới dạng các chất đơn lẻ không tạo ra đủ tác dụng chống khối u đến các mô hình không lâm sàng, và vẫn chưa đạt được các tác dụng gây độc tế bào mạnh ở nồng độ thấp hoặc tác dụng chống khối u mạnh *in vivo* (Tài liệu không phải patent 4 và 5). Ngoài ra, không tác dụng lâm sàng nào đã được xác nhận là liên quan đến các chất ức chế như vậy.

Ngoài ra, trong các báo cáo đã được tiến hành trước đây, các loại ung thư mà chất ức chế Akt tạo ra một số tác dụng bị giới hạn ở tế bào hoặc mô hình của, ví dụ, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và u thần kinh đệm (Tài liệu không phải patent 4 và 6), và các ví dụ tạo ra tác dụng mạnh đến các loại ung thư khác, như bệnh ung thư ruột kết, là chưa được biết đến.

Giữa kinaza serin/threonin mà phosphoryl hóa 40S protein ribosom S6, kinaza có phân tử lượng bằng 90kDa được đề cập đến là kinaza Rsk hoặc kinaza p90 Rsk (sau đây, được đề cập đến là "Rsk"). Rsk đã được báo cáo rằng nó nằm ở phía thuận của đợt truyền tín hiệu Ras-Raf-MAPK, nó là phân tử tải nạp tín hiệu quan trọng có chức năng điều hòa sự sinh trưởng, sống sót, chuyển hóa, và sự dịch chuyển của tế bào, và nó có các chức năng khác nhau cần thiết cho sự tăng sinh tế bào ung thư (Tài liệu không phải patent 7).

Tính đến nay, một vài hợp chất tạo ra hoạt tính ức chế kháng Rsk đã được báo cáo (Tài liệu không phải patent 7, 8, và 9), mặc dù các tác dụng chống khối u bị giới hạn. Trong khi đã được báo cáo trong các nghiên cứu không lâm sàng rằng chất ức chế Rsk tạo ra một số tác dụng đến bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và các loại ung thư khác trước đây, không có chất ức chế Rsk nào đã được nghiên cứu phát triển trong các thử nghiệm lâm sàng.

Kinaza S6K (sau đây, được đề cập đến là "S6K") là kinaza serin/threonin không thể thiếu được đối với việc điều hòa sự phosphoryl hóa của 40S protein ribosom S6, cũng như Rsk. Được cho rằng S6K được hoạt hóa thông qua con đường truyền tín hiệu PI3K/mTOR khi kích thích yếu tố sinh trưởng, như yếu tố sinh trưởng giống insulin, và S6K điều hòa bệnh ung thư thông qua sự phosphoryl hóa các phân tử chức năng khác nhau cần thiết cho các tính chất ung thư khác nhau (ví dụ, sự sinh trưởng, sống sót, xâm lấn, và di căn) (Tài liệu không phải patent 10). Tương tự, sự biểu hiện ở khắp nơi ở mức độ cao của S6K trong khối u đã được báo cáo, và sự ức chế S6K được mong đợi là tạo ra các tác dụng chống khối u.

Trong những năm gần đây, hợp chất có hoạt tính ức chế chọn lọc S6K được báo cáo. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu lâm sàng, không đạt được đáp ứng ở MTD (Tài liệu không phải patent 11).

Do hợp chất piperazin có hoạt tính ức chế kháng Akt, Rsk, và S6K, các hợp chất được mô tả trong Tài liệu patent 1 và 2 đã được báo cáo, nhưng các tác dụng chống khối u của nó là không đủ.

Do đó, trong lĩnh vực điều trị ung thư, vẫn mong đợi sự phát triển của chất ức chế kinaza serin/threonin có tác dụng chống khối u mạnh với chất đơn lẻ và hữu hiệu chống các bệnh ung thư khác nhau.

Danh mục trích dẫn

Tài liệu patent

Tài liệu patent 1: WO 2005/117909

Tài liệu patent 2: WO 2010/056563

Tài liệu không phải patent

Tài liệu không phải patent 1: J. Cell Sci., 2005; 118 (Pt 24): 5675-8

Tài liệu không phải patent 2: Curr. Cancer Drug Targets, 2008; 8 (1): 27-36

Tài liệu không phải patent 3: Nature, 2007; 448 (7152): 439-44

Tài liệu không phải patent 4: Mol. Cancer Ther., 2005; 4 (6): 977-86

Tài liệu không phải patent 5: Mol. Cancer Ther., 2010; 9 (7): 1956-67

Tài liệu không phải patent 6: Cancer Res., 2008; 68 (7): 2366-74

Tài liệu không phải patent 7: Biochem. J., 2012; 441 (2): 553-69

Tài liệu không phải patent 8: Mol. Cancer Res., 2014; 12 (5): 803-12

Tài liệu không phải patent 9: Mol. Cancer Ther., 2016; 15 (11): 2598-2608

Tài liệu không phải patent 10: Int. J. Biochem. Cell Biol., 2011; 43 (1): 47-59

Tài liệu không phải patent 11: Eur. J. Cancer., 2014; 50 (5): 867-75

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

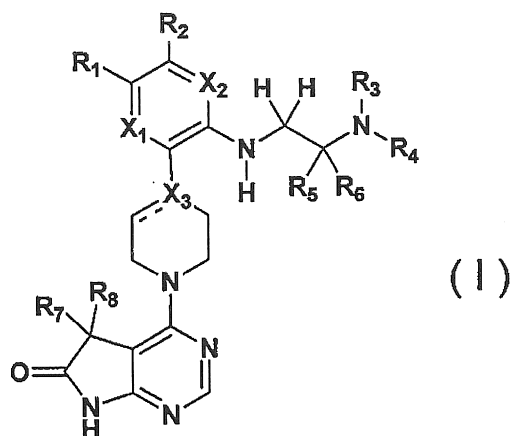
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on, chất ức chế kháng ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K, và được phẩm hoặc chất chống khối u để điều trị bệnh liên quan đến ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K.

Giải pháp cho vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu tập trung để đạt được các mục đích trên. Kết quả là, họ phát hiện ra rằng hợp chất chứa 5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng cấu trúc cơ bản, có vòng dị vòng không no chứa nitơ có 6 cạnh ở vị trí 4 của nó thông qua piperazin hoặc piperidin, và phần tử thế cụ thể trong vòng dị vòng không no này, có hoạt tính ức chế tuyệt vời và/hoặc hoạt tính ức chế sự sinh trưởng của tế bào ung thư tuyệt vời kháng ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K, và/hoặc hợp chất này hữu ích làm thuốc để điều trị các bệnh khác nhau (đặc biệt là bệnh ung thư) liên quan đến ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K. Điều này dẫn đến việc hoàn thành sáng chế.

Sáng chế bao gồm như sau:

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



trong đó:

R₁ là nhóm dị vòng một vòng, không no, có 4 đến 6 cạnh được thế tùy ý có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O;

R₂ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm amino, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl;

R₃, R₄, và R₅, có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl; hoặc R₃ và R₄,

cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O, và R₅ là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl; hoặc R₄ và R₅, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon liền kề với nó, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O, và R₃ là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl;

R₆ là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl;

R₇ và R₈, có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm amino, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl; hoặc R₇ và R₈, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm C3-C10 xycloalkyl;

X₁ và X₂, có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là N hoặc CR₉, và R₉ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm amino, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl; và

X₃ là N hoặc CH khi đường nét đứt (-----) là liên kết đơn, hoặc C khi đường nét đứt chỉ liên kết đôi, với điều kiện ít nhất một trong số X₁ hoặc X₂ là N.

[2] Hợp chất hoặc muối của nó theo [1], trong đó R₁ là nhóm dị vòng một vòng, không no, có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O, mà có thể bao gồm từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, và nhóm C3-C10 xycloalkyl.

[3] Hợp chất hoặc muối của nó theo [1] hoặc [2], trong đó R₂ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, R₆ là nguyên tử hydro, R₇ là nhóm C1-C6 alkyl, R₈ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl, X₁ là N hoặc CR₉, R₉ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và X₂ là N hoặc CH.

[4] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó R_1 là nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm thiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, hoặc nhóm pyrazolyl, mà có thể bao gồm từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, và nhóm C3-C10 xycloalkyl.

[5] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], trong đó R_3 , R_4 , và R_5 , có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R_3 và R_4 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R_5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R_4 và R_5 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon liền kề với nó, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl.

[6] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó R_1 là nhóm pyridinyl có nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm pyrazolyl có nhóm C1-C6 alkyl và nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm oxadiazolyl có nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm furanyl hoặc nhóm thiazolyl không được thế,

R_2 , R_5 và R_6 , mỗi nhóm là nguyên tử hydro,

R_3 là nguyên tử hydro, và R_4 là nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R_3 và R_4 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ,

R_7 là nhóm C1-C6 alkyl, R_8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl, và

X_1 và X_2 , có thể là khác nhau, mỗi nhóm là N hoặc CH; và

đường nét đứt (-----) là liên kết đơn và X_3 là CH.

[7] Hợp chất hoặc muối của nó theo [6], trong đó R_1 là nhóm pyrazolyl có nhóm C1-C6 alkyl và nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm oxadiazolyl có nhóm C1-C6 haloalkyl.

[8] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], trong đó hợp chất này được chọn từ hợp chất được chỉ ra dưới đây:

4-(4-(6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on;

4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)etyl)amino)-6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on; và

4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)etyl)amino)-6-(5-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on.

[9] Chất ức chế Akt bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm thành phần hoạt tính.

[10] Chất ức chế Rsk bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm thành phần hoạt tính.

[11] Chất ức chế S6K bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm thành phần hoạt tính.

[12] Chất ức chế kháng ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm thành phần hoạt tính.

[13] Chất ức chế kháng Akt, Rsk, và S6K bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm thành phần hoạt tính.

[14] Dược phẩm dùng để điều trị bệnh liên quan đến Akt chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm thành phần hoạt tính.

[15] Dược phẩm dùng để điều trị bệnh liên quan đến Rsk chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm thành phần hoạt tính.

[16] Dược phẩm dùng để điều trị bệnh liên quan đến S6K chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm thành phần hoạt tính.

[17] Dược phẩm dùng để điều trị bệnh liên quan đến ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm thành phần hoạt tính.

[18] Dược phẩm để điều trị bệnh liên quan đến Akt, Rsk, và S6K chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm thành phần hoạt tính.

[19] Chất kháng khối u chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] làm thành phần hoạt tính.

Sáng chế còn bao gồm các đối tượng sau đây:

[20-1] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để sử dụng để ức chế Akt.

[20-2] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để sử dụng để ức chế Rsk.

[20-3] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để sử dụng để ức chế S6K.

[20-4] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để sử dụng để ức chế ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K.

[20-5] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để sử dụng để ức chế Akt, Rsk, và S6K.

[21-1] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để sử dụng để điều trị bệnh liên quan đến Akt.

[21-2] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để sử dụng để điều trị bệnh liên quan đến Rsk.

[21-3] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để sử dụng để điều trị bệnh liên quan đến S6K.

[21-4] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để sử dụng để điều trị bệnh liên quan đến ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K.

[21-5] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để sử dụng để điều trị bệnh liên quan đến Akt, Rsk, và S6K.

[22] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] để sử dụng để điều trị khối u.

[23-1] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để ức chế Akt.

[23-2] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để ức chế Rsk.

[23-3] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để ức chế S6K.

[23-4] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để ức chế ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K.

[23-5] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để ức chế Akt, Rsk, và S6K.

[24-1] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để điều trị bệnh liên quan đến Akt.

[24-2] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để điều trị bệnh liên quan đến Rsk.

[24-3] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để điều trị bệnh liên quan đến S6K.

[24-4] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để điều trị bệnh liên quan đến ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K.

[24-5] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để điều trị bệnh liên quan đến Akt, Rsk, và S6K.

[25] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để điều trị khối u.

[26-1] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để bào chế thuốc để ức chế Akt.

[26-2] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để bào chế thuốc để ức chế Rsk.

[26-3] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để bào chế thuốc để ức chế S6K.

[26-4] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để bào chế thuốc để ức chế ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K.

[26-5] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để bào chế thuốc để ức chế Akt, Rsk, và S6K.

[27-1] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để bào chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến Akt.

[27-2] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để bào chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến Rsk.

[27-3] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để bào chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến S6K.

[27-4] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để bào chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K.

[27-5] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để bào chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến Akt, Rsk, và S6K.

[28] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8] được dùng để bào chế thuốc để điều trị khối u.

[29-1] Sáng chế mô tả phương pháp ức chế Akt bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8].

[29-2] Sáng chế mô tả phương pháp ức chế Rsk bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8].

[29-3] Sáng chế mô tả phương pháp ức chế S6K bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8].

[29-4] Sáng chế mô tả phương pháp ức chế ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8].

[29-5] Sáng chế mô tả phương pháp ức chế Akt, Rsk, và S6K bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8].

[30-1] Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh liên quan đến Akt bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8].

[30-2] Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh liên quan đến Rsk bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8].

[30-3] Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh liên quan đến S6K bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8].

[30-4] Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh liên quan đến ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8].

[30-5] Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh liên quan đến Akt, Rsk, và S6K bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8].

[31] Sáng chế mô tả phương pháp điều trị khối u bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8].

Phần mô tả này bao gồm một phần hoặc tất cả nội dung như được bộc lộ trong phần mô tả và/hoặc các hình vẽ của đơn yêu cầu cấp patent Nhật Bản số 2016-101599, là tài liệu ưu tiên của đơn này.

Hiệu quả thực hiện sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất 5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on mới, chất ức chế kháng ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K, được phẩm để điều trị bệnh liên quan đến ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K, hoặc chất chống khối u.

Theo một phương án, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế được phát hiện ra là có hoạt tính ức chế tuyệt vời kháng ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K, và tạo ra tác dụng ức chế sự sinh trưởng đến dòng tế bào ung thư. Do đó, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế là hữu ích đối với chất dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến ít nhất một kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K, như bệnh ung thư.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế bao gồm 5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng cấu trúc cơ bản, có vòng dị vòng không no chứa nitơ có 6 cạnh ở vị trí 4 của nó thông qua piperazin hoặc piperidin, và phần tử thế cụ thể trong vòng dị vòng không no này. Hợp chất này là hợp chất mới không được mô tả trong bất kỳ tài liệu nào trong số các tài liệu ưu tiên nêu trên.

Các ví dụ về "phần tử thế" được sử dụng trong bản mô tả bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C3-C10 xycloalkyl, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C2-C6 alkynyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm amino, nhóm mono- hoặc dialkylamino, nhóm axyl, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm dị vòng no hoặc không no, có 4 đến 10 cạnh có 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O, và nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm. Khi phần tử thế này có mặt, số lượng của nó thường là từ 1 đến 3.

Các ví dụ cụ thể về "nguyên tử halogen" trong bản mô tả này bao gồm nguyên tử clo, brom, flo, và iot, trong đó nguyên tử clo và flo là được ưu tiên và nguyên tử flo là được ưu tiên hơn.

Thuật ngữ "nhóm C1-C6 alkyl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ

thể về các nhóm này bao gồm nhóm methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, và hexyl, với nhóm alkyl mạch thẳng có 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkyl phân nhánh có 3 hoặc 4 nguyên tử cacbon được ưu tiên, và nhóm methyl, isopropyl, và tert-butyl được ưu tiên hơn.

Thuật ngữ "nhóm C2-C6 alkenyl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 6 nguyên tử cacbon mà chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các ví dụ cụ thể về các nhóm này bao gồm nhóm vinyl, allyl, metylvinyl, propenyl, butenyl, pentenyl, và hexenyl, với nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 4 nguyên tử cacbon mà chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon là được ưu tiên.

Thuật ngữ "nhóm C2-C6 alkynyl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 6 nguyên tử cacbon chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các ví dụ cụ thể về các nhóm này bao gồm etynyl và nhóm 2-propynyl, với nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh có 2 đến 4 nguyên tử cacbon chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon là được ưu tiên.

Thuật ngữ "nhóm C1-C6 haloalkyl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong đó: một đến tất cả các nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể về các nhóm này bao gồm nhóm monoflometyl, diflometyl, triflometyl, 1-floetyl, 2-floetyl, 1,1-difloetyl, 1,2-difloetyl, 2,2-difloetyl, và 2,2,2-trifloetyl, với nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong đó 1 đến 3 nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen được ưu tiên, và nhóm diflometyl và triflometyl được ưu tiên hơn.

Thuật ngữ "nhóm C1-C6 alkoxy" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm oxy mà nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon liên kết với. Các ví dụ cụ thể về các nhóm này bao gồm nhóm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, và tert-butoxy, với nhóm oxy mà nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon liên kết được ưu tiên, và nhóm metoxy được ưu tiên hơn.

Thuật ngữ "nhóm C3-C10 xycloalkyl" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm hydrocacbon no một vòng hoặc nhiều vòng có 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể về các nhóm này bao gồm nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và decaryl, với nhóm hydrocacbon no một vòng có 3 đến 6 nguyên tử cacbon được ưu tiên, và nhóm xyclopropyl được ưu tiên hơn.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng no có 4 đến 10 cạnh" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm dị vòng no hoàn toàn một vòng hoặc nhiều vòng có 4 đến 10 cạnh. Các ví dụ cụ thể về các nhóm này bao gồm nhóm azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, hexametylenimino, morpholino, thiomorpholino, homopiperazinyl, tetrahydrofuranyl, và tetrahydropyranyl, với nhóm dị vòng no hoàn toàn một vòng hoặc nhiều vòng có 4 đến 10 cạnh có 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O được ưu tiên.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng no một vòng có 4 đến 6 cạnh" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm dị vòng no hoàn toàn một vòng có 4 đến 6 cạnh. Các ví dụ cụ thể về các nhóm này bao gồm nhóm azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, hexametylenimino, morpholino, và thiomorpholino, với nhóm dị vòng no hoàn toàn một vòng có 4 đến 6 cạnh có 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O được ưu tiên, nhóm dị vòng no hoàn toàn một vòng có 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O được ưu tiên hơn, và nhóm pyrrolidinyl đặc biệt được ưu tiên.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng không no, có 4 đến 10 cạnh" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm dị vòng không no hoàn toàn hoặc no một phần một vòng hoặc nhiều vòng có 4 đến 10 cạnh. Các ví dụ cụ thể về nhóm dị vòng không no hoàn toàn bao gồm nhóm pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, azaindolyl, pyrolopyridinyl, imidazopyridinyl, pyrazolopyridinyl, triazopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, imidazopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, benzofuranyl, benzoxazolyl, benzothiophenyl, benzothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, và quinoxalinyl. Các ví dụ cụ thể về nhóm dị vòng no một phần bao gồm nhóm indolinyl,

metylendioxyphenyl, etylendioxyphenyl, và dihydrobenzofuranyl. Nhóm dị vòng không no hoàn toàn hoặc no một phần một vòng hoặc nhiều vòng có 4 đến 10 cạnh có 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O được ưu tiên.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng không no một vòng có 4 đến 6 cạnh" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm dị vòng không no hoàn toàn hoặc không no một phần một vòng có 4 đến 6 cạnh. Các ví dụ cụ thể về nhóm dị vòng không no hoàn toàn bao gồm nhóm pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, và pyridazinyl. Các ví dụ cụ thể về nhóm dị vòng không no một phần bao gồm nhóm tetrahydrofuranyl, dihydropyranlyl, dihydrothienyl, tetrahydropyridinyl, và dihydrothiopyranlyl. Nhóm dị vòng không no hoàn toàn một vòng có 4 đến 6 cạnh có 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O được ưu tiên, nhóm dị vòng không no hoàn toàn một vòng có 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O được ưu tiên hơn, và nhóm pyridinyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furanyl, và thienyl được ưu tiên hơn.

Thuật ngữ "nhóm C₆-C₁₄ hydrocacbon thơm" được sử dụng trong bản mô tả dùng để chỉ nhóm hydrocacbon thơm một vòng hoặc nhiều vòng có 6 đến 14 nhóm cacbon. Các ví dụ cụ thể về các nhóm này bao gồm nhóm phenyl, naphtyl, tetrahydronaphtyl, và anthraxenyl.

Trong công thức (I), R₁ là "nhóm dị vòng không no một vòng có 4 đến 6 cạnh được thể tùy ý có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ trong số N, S, và O."

Một ví dụ về "nhóm dị vòng không no một vòng có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ trong số N, S, và O" được biểu thị bởi R₁ là "nhóm dị vòng không no một vòng có 4 đến 6 cạnh" được mô tả trên đây. Nhóm dị vòng không no hoàn toàn một vòng có 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O được ưu tiên, và pyridinyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, furanyl, và nhóm thienyl được ưu tiên hơn.

"Nhóm dị vòng không no một vòng có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ trong số N, S, và O" có thể có hoặc có thể không được thể. Số lượng phần

tử thể tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 3. "Phần tử thể" nêu trên có thể được sử dụng trong bản mô tả. Phần tử thể có thể tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C1-C6 haloalkyl, và nhóm C3-C10 xycloalkyl, tốt hơn nữa là được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, và nhóm C1-C6 haloalkyl, và tốt hơn nữa là nhóm C1-C6 alkyl và/hoặc nhóm C1-C6 haloalkyl.

Trong công thức (I), R_1 tốt hơn nếu là nhóm dị vòng một vòng, không no, có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ trong số N, S, và O, mà có thể bao gồm từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, và nhóm C3-C10 xycloalkyl.

Trong công thức (I), R_1 tốt hơn nữa nếu là nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm thiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, hoặc nhóm pyrazolyl, mà có thể bao gồm từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, và nhóm C3-C10 xycloalkyl.

Trong công thức (I), R_1 tốt hơn nữa nếu là nhóm pyridinyl, nhóm pyrazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm oxadiazolyl, hoặc nhóm thiadiazolyl có từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, và nhóm C3-C10 xycloalkyl hoặc furanyl không được thế, thienyl, thiazolyl, hoặc nhóm oxazolyl.

Trong công thức (I), R_1 tốt hơn nữa nếu là nhóm pyridinyl có nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm pyrazolyl có nhóm C1-C6 alkyl và nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm oxadiazolyl có nhóm C1-C6 haloalkyl hoặc nhóm furanyl hoặc thiazolyl không được thế.

Trong công thức (I), R_1 đặc biệt tốt hơn nếu là nhóm pyrazolyl có nhóm C1-C6 alkyl và nhóm C1-C6 haloalkyl hoặc nhóm oxadiazolyl có nhóm C1-C6 haloalkyl.

Trong công thức (I), R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm amino, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl.

Trong công thức (I), R_2 tốt hơn nếu là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-C6 alkyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và đặc biệt tốt hơn là nguyên tử hydro.

Trong công thức (I), R_3 , R_4 , và R_5 , có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl. Theo một cách khác, R_3 và R_4 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O, và R_5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl; hoặc R_4 và R_5 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon liền kề với nó, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O, và R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl.

Trong công thức (I), một ví dụ về " R_3 và R_4 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O" là tạo ra "vòng dị vòng no một vòng có 4 đến 6 cạnh" được mô tả trên đây. Tốt hơn là vòng dị vòng no một vòng có 4 đến 6 cạnh bao gồm nguyên tử nitơ, và đặc biệt tốt hơn là nhóm pyrrolidinyl.

Trong công thức (I), một ví dụ về " R_4 và R_5 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon liền kề với nó, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O" là tạo ra "vòng dị vòng no một vòng có 4 đến 6 cạnh. Tốt hơn là vòng dị vòng no một vòng có 4 đến 6 cạnh bao gồm một nguyên tử nitơ, và đặc biệt tốt hơn là nhóm pyrrolidinyl.

Trong công thức (I), tốt hơn là, R_3 , R_4 , và R_5 , có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl. Theo một cách khác, R_3 và R_4 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R_5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R_4 và R_5 ,

cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon liền kề với nó, tạo thành dị vòng một vòng, nó có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl.

Trong công thức (I), đặc biệt tốt hơn là, mỗi R_3 và R_5 là nguyên tử hydro, và R_4 là nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R_3 và R_4 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, nó có 4 đến 6 cạnh, và R_5 là nguyên tử hydro.

Trong công thức (I), R_6 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl.

Trong công thức (I), R_6 tốt hơn nếu là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl, và đặc biệt tốt hơn là nguyên tử hydro.

Trong công thức (I), R_7 và R_8 , có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm amino, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl; hoặc R_7 và R_8 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm C3-C10 xycloalkyl.

Trong công thức (I), tốt hơn là, R_7 và R_8 , có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl. Trong công thức (I), tốt hơn nữa là, R_7 là nhóm C1-C6 alkyl và R_8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl. Đặc biệt tốt hơn là R_7 là nhóm metyl và R_8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl.

Trong công thức (I), X_1 và X_2 , có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là N hoặc CR_9 , và R_9 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm amino, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl, với điều kiện ít nhất X_1 hoặc X_2 là N.

Trong công thức (I), tốt hơn là, X_1 là N hoặc CR_9 , R_9 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C1-C6 alkyl, và X_2 là N hoặc CH, với điều kiện ít nhất X_1 hoặc X_2 là N. Tốt hơn nữa là, X_1 là N và X_2 là CH. Theo một cách khác, X_1 là CR_9 , R_9 là nguyên

tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và X_2 là N. Tốt hơn nữa là, X_1 và X_2 , có thể là khác nhau, mỗi nhóm là N hoặc CH. Đặc biệt tốt hơn là, X_1 là N, và X_2 là CH.

Trong công thức (I), X_3 là N hoặc CH khi đường nét đứt (-----) là liên kết đơn, hoặc C khi đường nét đứt chỉ liên kết đôi. Trong công thức (I), X_3 tốt hơn nếu là CH khi đường nét đứt (-----) là liên kết đơn, hoặc C khi đường nét đứt chỉ liên kết đôi. Đặc biệt tốt hơn là đường nét đứt (-----) là liên kết đơn và X_3 là CH.

Hợp chất ưu tiên theo sáng chế có công thức (I):

trong đó:

R_1 là nhóm dị vòng một vòng, không no, có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O, mà có thể bao gồm từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, và nhóm C3-C10 xycloalkyl;

R_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

R_3 , R_4 , và R_5 , có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R_3 và R_4 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R_5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R_4 và R_5 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon liền kề với nó, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc mỗi R_3 và R_5 là nguyên tử hydro và R_4 là nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R_3 và R_4 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R_5 là nguyên tử hydro;

R_6 là nguyên tử hydro;

R_7 là nhóm C1-C6 alkyl và R_8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

X_1 và X_2 , có thể là khác nhau, mỗi nhóm là N hoặc CH; và

đường nét đứt (-----) là liên kết đơn và X_3 là CH.

Trong hợp chất như vậy, tốt hơn nữa là,

R₁ là nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm thiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, hoặc nhóm pyrazolyl, mà có thể bao gồm từ 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, và nhóm C3-C10 xycloalkyl;

mỗi R₂ và R₆ là nguyên tử hydro;

R₃, R₄, và R₅, có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R₃ và R₄, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R₅ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R₄ và R₅, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon liền kề với nó, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R₃ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc mỗi R₃ và R₅ là nguyên tử hydro, và R₄ là nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R₃ và R₄, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R₅ là nguyên tử hydro;

R₇ là nhóm C1-C6 alkyl và R₈ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

X₁ và X₂, có thể là khác nhau, mỗi nhóm là N hoặc CH; và

đường nét đứt (-----) là liên kết đơn và X₃ là CH.

Trong công thức (I), tốt hơn nữa là,

R₁ là nhóm pyridinyl có nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm pyrazolyl có nhóm C1-C6 alkyl và nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm oxadiazolyl có nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm furanyl hoặc thiazolyl không được thế;

mỗi R₂, R₅, và R₆ là nguyên tử hydro;

R₃ là nguyên tử hydro và R₄ là nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R₃ và R₄, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ;

R₇ là nhóm C1-C6 alkyl và R₈ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

mỗi X₁ và X₂, có thể là khác nhau, là N hoặc CH; và

đường nét đứt (-----) là liên kết đơn và X₃ là CH.

Tốt hơn nữa là,

R₁ là nhóm pyrazolyl có nhóm C1-C6 alkyl và nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm oxadiazolyl có nhóm C1-C6 haloalkyl;

mỗi R₂, R₅, và R₆ là nguyên tử hydro;

R₃ là nguyên tử hydro, và R₄ là nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R₃ và R₄, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ;

R₇ là nhóm C1-C6 alkyl, và R₈ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

mỗi X₁ và X₂, có thể là khác nhau, là N hoặc CH; và

đường nét đứt (-----) là liên kết đơn và X₃ là CH.

Tốt hơn nữa là,

R₁ là nhóm pyrazolyl có nhóm methyl và nhóm triflometyl hoặc nhóm oxadiazolyl có nhóm diflometyl;

mỗi R₂, R₅, và R₆ là nguyên tử hydro;

R₃ là nguyên tử hydro, và R₄ là nhóm isopropyl hoặc tert-butyl; hoặc R₃ và R₄, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm pyrrolidinyl;

R₇ là methyl, và R₈ là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl;

mỗi X₁ và X₂, có thể là khác nhau, là N hoặc CH; và

đường nét đứt (-----) là liên kết đơn và X₃ là CH.

Các ví dụ cụ thể về hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất được tạo ra trong các ví dụ sau, mặc dù các hợp chất không chỉ giới hạn ở đó.

Các ví dụ về hợp chất ưu tiên theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau:

4-(4-(5-((2-(tert-butylamino)etyl)amino)-5'-flo-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (1));

4-(4-(2'-flo-5-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)-[2,4'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5-methyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (13));

4-(4-(6-(furan-3-yl)-3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5-methyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất 14);

4-(4-(5-((2-(isopropylamino)ethyl)amino)-5'-metoxy-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5-methyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (15));

5-methyl-4-(4-(3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)-6-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (24));

4-(5-flo-5'-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)-5'',6''-dihydro-[3,2':6',4''-terpyridin]-1''(2''H)-yl)-5-methyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (26));

5-methyl-4-(4-(5-(1-methyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (27));

4-(4-(6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (30));

4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (32));

4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(5-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (41)); và

5,5-dimethyl-4-(4-(3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (44)).

Các ví dụ ưu tiên hơn về các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau:

4-(4-(5-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-5'-flo-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (1));

4-(4-(2'-flo-5-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)-[2,4'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5-methyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (13));

4-(4-(6-(furan-3-yl)-3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5-methyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (14));

4-(4-(5-((2-(isopropylamino)ethyl)amino)-5'-metoxy-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5-methyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (15));

4-(4-(6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (30));

4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (32));

4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(5-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (41)); và

5,5-dimethyl-4-(4-(3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (44)).

Các ví dụ đặc biệt ưu tiên về các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau theo quan điểm về các tính chất hấp thụ qua đường miệng và thử nghiệm hERG (độ ngộ độc tim):

4-(4-(6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (30));

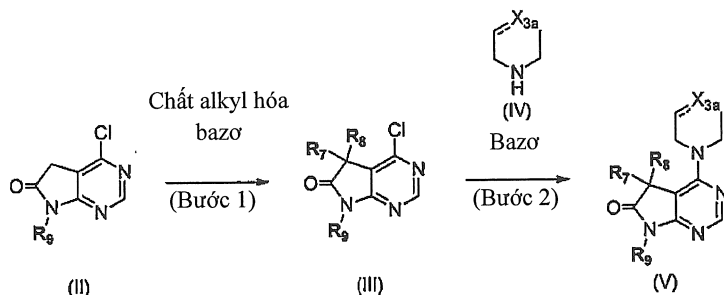
4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (32); và

4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(5-(difluoromethyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (41)).

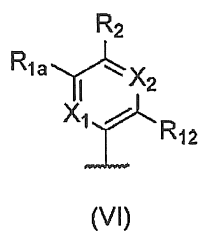
Tiếp theo, phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được điều chế bằng, ví dụ, phương pháp điều chế được mô tả dưới đây hoặc phương pháp được mô tả trong các ví dụ. Nên lưu ý rằng, phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ về phản ứng được mô tả trong bản mô tả này. Các sản phẩm thu được trong mỗi bước có thể được đưa vào các bước tiếp theo có hoặc không có phương tiện tách và tinh chế đã biết, như cô đặc, cô đặc trong chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, hoặc sắc ký.

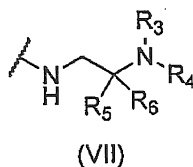
Phương pháp sản xuất 1



trong đó R_9 là nguyên tử hydro hoặc PG_1 ; R_7 và R_8 là như được xác định ở trên; X_{3a} là NPG_2 , NH , hoặc CHR_{10} khi đường nét đứt (-----) chỉ liên kết đơn, hoặc CR_{10} khi đường nét đứt chỉ liên kết đôi; R_{10} là $B(OR_{11})_2$, nhóm hydroxyl, nhóm halogen, hoặc phần tử thể có công thức (VI):



trong đó X_1 , X_2 và R_2 là như được xác định ở trên; R_{1a} là nguyên tử hydro, nhóm halogen, nhóm xyano, hoặc CO_2R_{11} , hoặc là như được xác định là R_1 ; R_{12} là nhóm amin, nhóm 2-hydroxyetyl, hoặc phần tử thể có công thức (VII):



trong đó R_3 , R_4 , R_5 và R_6 là như được xác định trên đây; R_{11} là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl bậc thấp tùy ý được thể (hai phần tử thể R_{11} có thể tạo ra, cùng với nguyên tử oxy mà chúng liên kết với, vòng, mà có thể chứa các phần tử thể; và mỗi PG_1 và PG_2 là nhóm bảo vệ.

(Bước 1)

Bước 1 bao gồm việc xử lý hợp chất có công thức (II) với bazơ và chất alkyl hóa để tạo ra hợp chất có công thức (III) thông qua phản ứng alkyl hóa.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm bazơ hữu cơ, như triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, 4-dimethylaminopyridin, kali-tert-butylat, natri-tert-butylat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyl disilazit, natri hexametyl disilazit,

kali hexametyl disilazit, lithi diisopropylamit, và butyllithi, và bazơ vô cơ, như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua.

Chất alkyl hóa được sử dụng trong bước này không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện R_7 và R_8 có thể được đưa vào. Các ví dụ về chất này bao gồm iodometan, iodoetan, 1,2-dibromoetan, 1,3-dibromopropan, và 1,4-dibromobutan.

Trong bước này, đồng (I) bromua hoặc hợp chất tương tự có thể được sử dụng dưới dạng chất xúc tác.

Bước này thường được tiến hành bằng cách sử dụng bazơ với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 mol, và tốt hơn là từ 1 đến 2 mol, và chất alkyl hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 mol, và tốt hơn là từ 1 đến 3 mol, đối với 1 mol hợp chất có công thức (II).

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện phản ứng không bị ảnh hưởng bất lợi. Các ví dụ ưu tiên về dung môi này bao gồm isopropanol, rượu tert-butylic, toluen, benzen, metylen clorua, clorofom, tetrahydrofuran, dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetyl sulfoxit, và hỗn hợp của các dung môi bất kỳ này.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78°C đến nhiệt độ hồi lưu dung môi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Thời gian phản ứng thường là từ 10 phút đến 24 giờ, và tốt hơn là từ 10 phút đến 1 giờ.

(Bước 2)

Bước 2 bao gồm việc đưa vào phản ứng $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ giữa hợp chất có công thức (III) và hợp chất có công thức (IV) để sản xuất hợp chất có công thức (V).

PG_1 và PG_2 không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện nó là nhóm bảo vệ amin phổ biến. Các ví dụ ưu tiên về PG_1 bao gồm nhóm 2,4,6-trimethoxybenzyl, 2,4-dimethoxybenzyl, và 4-methoxybenzyl, và các ví dụ ưu tiên về PG_2 bao gồm nhóm tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, và 4-methoxybenzy.

Bước này thường được tiến hành bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (IV) với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 mol, và tốt hơn là từ 1 đến 2 mol, đối với 1 mol hợp chất có công thức (III).

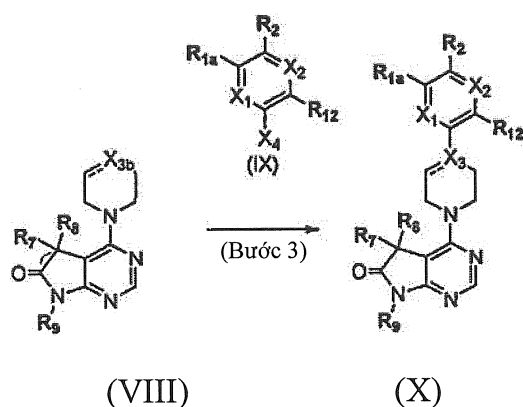
Các ví dụ về bazơ được sử dụng trong bước này bao gồm bazơ hữu cơ, như triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, kali-tert-butylat, natri-tert-butylat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyl disilazit, natri hexametyl disilazit, kali hexametyl disilazit, và butyllithi, và bazơ vô cơ, như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, natri hydrua, natri phosphat, và kali phosphat.

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện phản ứng không bị ảnh hưởng bất lợi. Các ví dụ ưu tiên về dung môi này bao gồm isopropanol, rượu tert-butylic, toluen, benzen, metylen clorua, clorofom, tetrahydrofuran, dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetyl sulfoxit, và hỗn hợp của các hợp chất bất kỳ này.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 200°C, và tốt hơn là từ 80°C đến 180°C.

Thời gian phản ứng thường là từ 10 phút đến 3 ngày, và tốt hơn là từ 1 giờ đến 10 giờ.

Phương pháp điều chế 2



trong đó R_{1a} , R_2 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{12} , X_1 , X_2 , và X_3 là như được định nghĩa trên đây; X_{3b} là NH hoặc CHR_{10a} khi đường nét đứt (-----) là liên kết đơn, hoặc CR_{10a} khi đường

nét đứt là liên kết đôi; R_{10a} là $B(OR_{11})_2$ hoặc nhóm halogen; X_4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm halogen; và R_{11} là như được định nghĩa trên đây.

(Bước 3)

Bước 3 bao gồm việc đưa vào phản ứng kết hợp chéo của hợp chất có công thức (VIII) và hợp chất có công thức (IX) để tạo ra hợp chất có công thức (X).

Bước 3 có thể chấp nhận, ví dụ, các phản ứng kết hợp đã biết, như phản ứng kết hợp Suzuki, phản ứng kết hợp Negishi, hoặc phương pháp tổng hợp amin thơm từ aryl halogenua và amin khi có mặt chất xúc tác paladi, mà được báo cáo bởi Buchwald và Hartwig et al.

Phản ứng này có thể được tiến hành, ví dụ, khi có hoặc không có chất xúc tác paladi trong dung môi thích hợp bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 200°C.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi có thể được sử dụng bao gồm paladi axetat, paladi clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin) paladi, diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi, diclobisaxetonitril-paladi, và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0).

Lượng thích hợp của chất xúc tác paladi có thể được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1 mol, đối với 1 mol hợp chất có công thức (VIII).

Theo nhu cầu, ví dụ, 1-1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9'-dimethylxanten, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-biphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl, hoặc 2-di-tert-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-tri-i-propylbiphenyl có thể được sử dụng dưới dạng phối tử paladi.

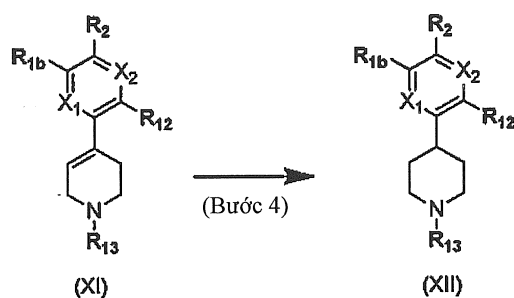
Dung môi phản ứng có thể được sử dụng mà không có giới hạn cụ thể, với điều kiện nó không bao gồm trong phản ứng. Các ví dụ về dung môi này bao gồm ete như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan, rượu như metanol và etanol, amit như N,N-dimethylformamit, N,N-dimethylaxetamit, và N-metyl-2-pyrolidon, hydrocacbon như

benzen và toluen, axetonitril, dimetyl sulfoxit, nước, và dung môi hỗn hợp của các hợp chất bất kỳ này.

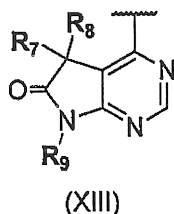
Các ví dụ về bazơ có thể được sử dụng trong bước này bao gồm bazơ hữu cơ, như kali-tert-butylat, natri-tert-butylat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyl disilazit, natri hexametyl disilazit, kali hexametyl disilazit, và butyllithi, và bazơ vô cơ, như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, natri phosphat, và kali phosphat.

Trong khi thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào loại vật liệu ban đầu được sử dụng và nhiệt độ phản ứng, nhìn chung, thời gian thích hợp là nằm trong khoảng từ 30 phút đến 24 giờ.

Phương pháp sản xuất 3



trong đó R_2 , R_{12} , X_1 , và X_2 là như được định nghĩa trên đây; R_{1b} là nguyên tử hydro, nhóm xyano, hoặc CO_2R_{11} hoặc như được định nghĩa đối với R_1 ; R_{13} là PG_2 hoặc phân tử thể có công thức (XIII):



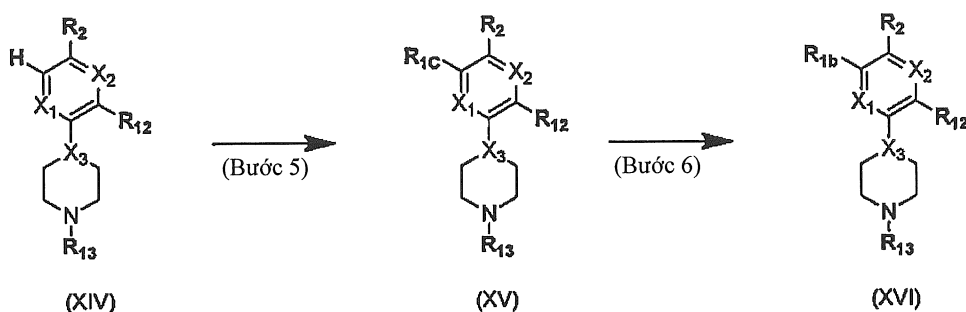
trong đó R_7 , R_8 , và R_9 là như được định nghĩa trên đây; và PG_2 là như được định nghĩa trên đây.

(BƯỚC 4)

Bước 4 bao gồm việc khử hợp chất có công thức (XI) để tạo ra hợp chất có công thức (XII).

Bước 4 có thể được tiến hành, ví dụ, trong dung môi thích hợp mà không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng, như axetonitril, etyl axetat, THF, metanol, etanol, DMF, DMA, hoặc NMP bằng cách sử dụng nguồn hydro, như hydro, axit formic, amoni format, hoặc xyclohesadien, và paladi/cacbon hoặc paladi hydroxit/cacbon làm chất xúc tác. Bước 4 thường được tiến hành bằng cách sử dụng chất xúc tác với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5 mol, và tốt hơn là từ 0,05 đến 1 mol, đối với 1 mol hợp chất có công thức (XI). Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu dung môi. Thời gian phản ứng thường là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

Phương pháp sản xuất 4



trong đó R_{1b}, R₂, R₁₂, R₁₃, X₁, X₂, và X₃ là như được định nghĩa trên đây; và R_{1C} là nhóm halogen.

(Bước 5)

Bước 5 bao gồm việc halogen hóa hợp chất có công thức (XIV) để tạo ra hợp chất có công thức (XV).

Bước 5 có thể được tiến hành bằng cách sử dụng, ví dụ, N-closucxinimit, N-bromosucxinimit, N-iodosucxinimit, brom, và iot. Dung môi bất kỳ có thể được sử dụng mà không có giới hạn cụ thể, với điều kiện nó không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Ví dụ, Bước 5 có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng, như axetonitril, etyl axetat, THF, metanol, etanol, DMF, DMA, hoặc NMP. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C, và tốt hơn là nằm trong

khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu. Thời gian phản ứng thường là từ 10 phút đến 3 ngày, và tốt hơn là từ 30 phút đến 24 giờ.

(Bước 6)

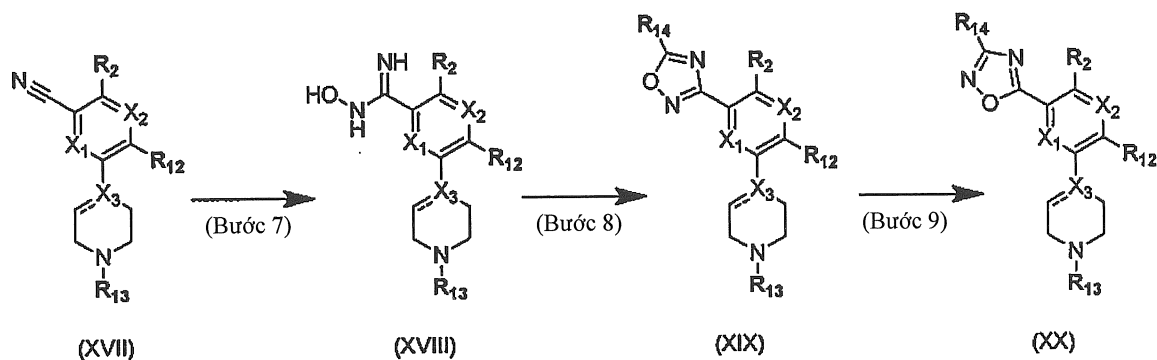
Bước 6 bao gồm việc thực hiện phản ứng xyanua hóa giữa hợp chất có công thức (XV) và natri xyanua, kali xyanua, hoặc hợp chất tương tự, hoặc phản ứng kết hợp chéo giữa hợp chất có công thức (XV) và chất phản ứng boron hữu cơ, chất phản ứng thiếc hữu cơ, chất phản ứng kẽm hữu cơ, hoặc chất tương tự, hoặc phản ứng tổng hợp este thông qua việc đưa cacbon monoxit vào để tạo ra hợp chất có công thức (XVI). Phản ứng này có thể được tiến hành, ví dụ, khi có hoặc không có chất xúc tác paladi trong dung môi thích hợp bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ 20°C đến 200°C. Các ví dụ về chất xúc tác paladi có thể được sử dụng bao gồm paladi axetat, paladi clorua, tetrakis(triphenylphosphin) paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen]paladi, diclobisaxetonitrilpaladi, và tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (0). Lượng thích hợp của chất xúc tác paladi có thể được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1 mol, đối với 1 mol hợp chất có công thức (XV). Theo nhu cầu, ví dụ, 1-1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9'-dimetylxanten, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl, hoặc 2-di-tert-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-tri-i-propylbiphenyl có thể được sử dụng dưới dạng phối tử paladi.

Các ví dụ về bazơ có thể được sử dụng trong Bước 6 bao gồm bazơ hữu cơ, như kali-tert-butylat, natri-tert-butylat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyl disilazit, natri hexametyl disilazit, kali hexametyl disilazit, và butyllithi, và bazơ vô cơ, như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, natri phosphat, và kali phosphat

Dung môi phản ứng bất kỳ có thể được sử dụng mà không có giới hạn cụ thể, với điều kiện nó không bao gồm trong phản ứng. Các ví dụ về dung môi này bao gồm ete, như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan, rượu, như metanol và etanol, amit, như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và N-metyl-2-pyrrolidon, hydrocacbon, như benzen và toluen, axetonitril, dimetyl sulfoxit, nước, và hỗn hợp dung môi của các hợp chất bất kỳ này. Thời gian phản ứng thay đổi tùy thuộc vào loại vật liệu ban đầu được sử

dụng và nhiệt độ phản ứng. Nhìn chung, thời gian thích hợp là nằm trong khoảng từ 30 phút đến 24 giờ.

Phương pháp sản xuất 5



Trong các công thức này, R_2 , R_{12} , R_{13} , X_1 , X_2 , và X_3 là như được định nghĩa trên đây; và R_{14} là nguyên tử hydro, nhóm alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm xycloalkyl tùy ý được thế.

(Bước 7)

Bước 7 bao gồm việc đưa vào phản ứng hợp chất có công thức (XVII) và hydroxylamin để tạo ra hợp chất có công thức (XVIII). Hydroxylamin có thể được sử dụng dưới dạng dung dịch chứa nước hoặc muối với axit clohydric hoặc dạng tương tự, và, theo nhu cầu, kết hợp với bazơ. Các ví dụ về bazơ bao gồm bazơ hữu cơ, như trietylamin và diisopropyletylamin, và bazơ vô cơ, như natri cacbonat và kali phosphat. Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện nó không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ ưu tiên về dung môi này bao gồm metanol, etanol, propanol, isopropanol, rượu tert-butylic, toluen, benzen, metylen clorua, clorofom, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetyl sulfoxit, và hỗn hợp dung môi của các hợp chất bất kỳ này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu dung môi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu dung môi. Thời gian phản ứng thường là từ 10 phút đến 24 giờ, và tốt hơn là từ 10 phút đến 1 giờ.

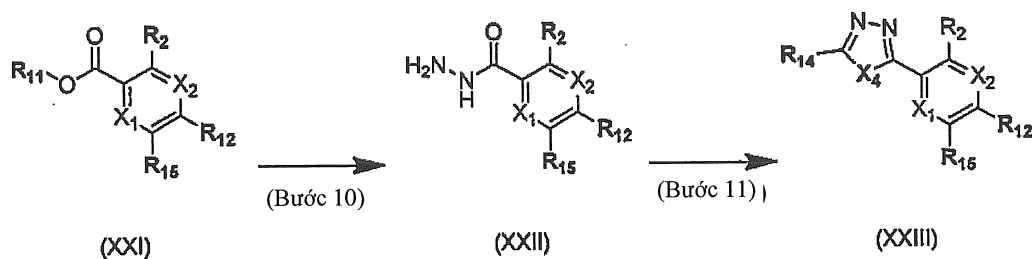
(Bước 8)

Bước 8 bao gồm việc đưa vào quy trình axyl hóa và đóng vòng của hợp chất có công thức (XVIII) để tạo ra hợp chất có công thức (XIX). Để làm chất axyl hóa, carboxylic anhydrit, hỗn hợp anhydrite axit, clorua axit, hoặc axit carboxylic có R_{14} có thể được sử dụng. Phản ứng đóng vòng sau đó có thể được tiến hành bằng cách sử dụng lượng dư của chất axyl hóa hoặc bằng cách sử dụng tác nhân khử nước-ngưng tụ, như triphenylphosphin-cacbon tetrabromua, phosphoryl clorua, anhydrit propylphosphonic (trime vòng), hoặc dicyclohexylcarbodiimide. Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện nó không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ ưu tiên về chúng bao gồm toluen, benzen, metylen clorua, clorofom, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, và hỗn hợp dung môi của các hợp chất bất kỳ này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu dung môi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu dung môi. Thời gian phản ứng thường là từ 10 phút đến 24 giờ, và tốt hơn là từ 10 phút đến 1 giờ.

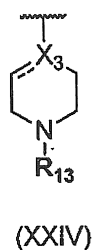
(Bước 9)

Bước 9 bao gồm việc đưa vào phản ứng đồng phân hóa của hợp chất có công thức (XIX) để tạo ra hợp chất có công thức (XX). Bước này có thể được tiến hành bằng cách, ví dụ, cho phép hydroxyamin tác động đến hợp chất có công thức (XIX) trong dung môi phản ứng, như toluen, benzen, metylen clorua, clorofom, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, hoặc hỗn hợp dung môi của các hợp chất bất kỳ này. Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện nó không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu dung môi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu dung môi. Thời gian phản ứng thường là từ 10 phút đến 24 giờ, và tốt hơn là từ 10 phút đến 1 giờ.

Phương pháp sản xuất 6



Trong các công thức này, R₂, R₁₁, R₁₂, R₁₄, X₁, và X₂ là như được định nghĩa trên đây; X₄ là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và R₁₅ là nguyên tử hydro, nhóm halogen, hoặc phần tử thể có công thức (XXIV):



trong đó X₃ và R₁₃ là như được định nghĩa trên đây.

(Bước 10)

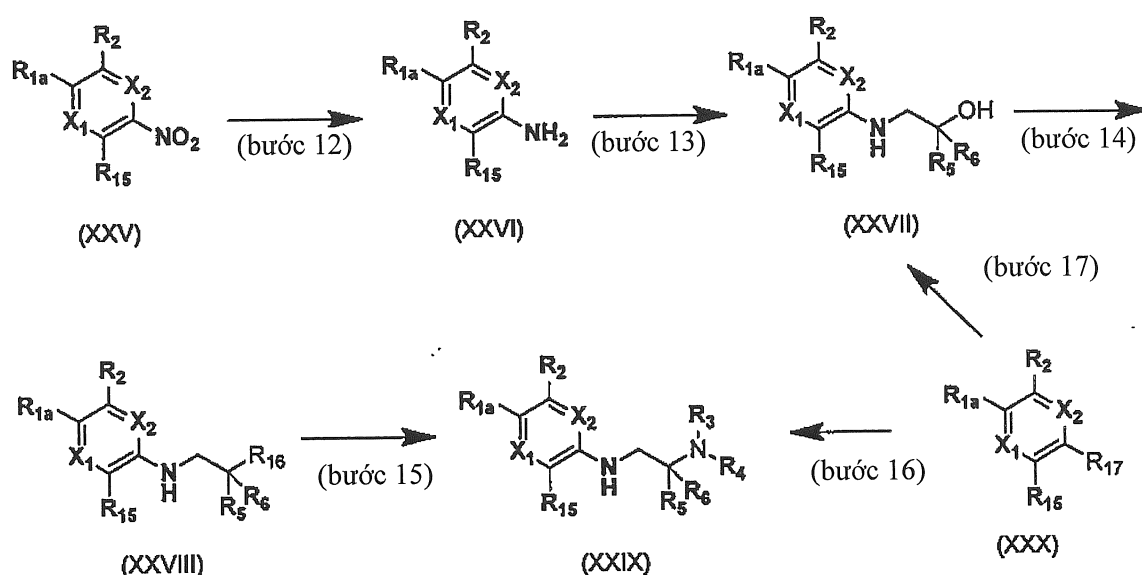
Bước 10 bao gồm việc tạo ra hợp chất có công thức (XXII) từ hợp chất có công thức (XXI) và hydrazin. Hydrazin có thể được sử dụng dưới dạng hydrat của nó hoặc muối với axit clohydric hoặc dạng tương tự. Khi axit carboxylic được sử dụng làm vật liệu ban đầu, tác nhân khử nước-ngưng tụ, như carbonyldiimidazol, phosphoryl clorua, anhydrit propylphosphonic (trime vòng), hoặc dixyclohexylcarbodiimide, có thể được sử dụng dưới dạng chất hoạt hóa. Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện nó không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ ưu tiên về chúng bao gồm etanol, propanol, toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetyl sulfoxit, và hỗn hợp dung môi của các hợp chất bất kỳ này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu dung môi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu

dung môi. Thời gian phản ứng thường là từ 10 phút đến 24 giờ, và tốt hơn là từ 30 phút đến 12 giờ.

(Bước 11)

Bước 11 bao gồm việc đưa vào quy trình axyl hóa và đóng vòng của hợp chất có công thức (XXII) để tạo ra hợp chất có công thức (XXIII). Bước 11 có thể được tiến hành theo cách giống như với Bước 8.

Phương pháp sản xuất 7



Trong các công thức này, R_{1a} , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_{15} , X_1 , và X_2 là như được định nghĩa trên đây; R_{16} là nhóm rời chuyển, như nhóm halogen, nhóm tosyl, nhóm mesyl, hoặc nhóm triflometansulfonyl; và R_{17} là nhóm halogen.

(Bước 12)

Bước 12 bao gồm việc khử nhóm nitro của hợp chất có công thức (XXV) để tạo ra hợp chất có công thức (XXVI). Bước 12 có thể được tiến hành thông qua phản ứng hydro hóa bao gồm việc sử dụng chất xúc tác như paladi trên cacbon hoặc phản ứng bao gồm việc sử dụng kim loại như sắt và kẽm và thiếc (II) clorua làm chất khử. Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện nó không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ ưu tiên về chúng bao gồm metanol, etanol, propanol, tetrahydrofuran, 1,4-

dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetyl sulfoxit, và hỗn hợp dung môi của các hợp chất bất kỳ này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu dung môi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu dung môi. Thời gian phản ứng thường là từ 10 phút đến 24 giờ, và tốt hơn là từ 30 phút đến 12 giờ.

(Bước 13)

Bước 13 bao gồm việc đưa vào phản ứng amin hóa khử của hợp chất có công thức (XXVI) và aldehyt hoặc chất tương đương để tạo ra hợp chất có công thức (XXVII). Các ví dụ về aldehyt hoặc đương lượng của nó mà có thể được sử dụng trong Bước 13 bao gồm 1,4-dioxan-2,5-diol và 2-hydroxyaxetaldehyt. Các ví dụ về chất khử có thể được sử dụng bao gồm natri bohýdrua, natri xyanobohýdrua, và natri triaxetoxýbohýdrua. Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện nó không ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ ưu tiên bao gồm metanol, etanol, propanol, toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetyl sulfoxit, và hỗn hợp dung môi của các hợp chất bất kỳ này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu dung môi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu dung môi. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 10 phút đến 24 giờ, và tốt hơn là từ 30 phút đến 12 giờ.

(Bước 14)

Bước 14 bao gồm việc chuyển hóa nhóm hydroxyl của hợp chất có công thức (XXVII) thành nhóm rời chuyển như nhóm halogen hoặc nhóm metansulfonyl để tạo ra hợp chất có công thức (XXVIII). Ví dụ, phản ứng este hóa sulfonyl có thể được tiến hành bằng cách sử dụng metansulfonyl clorua hoặc toluensulfonyl clorua kết hợp với bazơ thích hợp. Phản ứng halogen hóa có thể được tiến hành bằng cách sử dụng chất halogen hóa như cacbon tetracloara, cacbon tetrabromua, hoặc iot kết hợp với triphenylphosphin. Theo một cách khác, phản ứng halogen hóa có thể được tiến hành bằng cách xử lý sulfonyleste với lithi được halogen hóa hoặc chất tương tự để chuyển hóa sulfonyleste thành nhóm halogen.

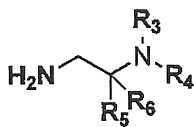
Hợp chất có công thức (XXVIII) cũng có thể được tổng hợp từ hợp chất có công thức (XXVI) thông qua phản ứng amin hóa khử trực tiếp hoặc các cách khác. Trong trường hợp như vậy, ví dụ, 2-cloaxetaldehyt hoặc 2-bromoaxetaldehyt có thể được sử dụng làm aldehyt, và hợp chất có công thức (XXVIII) có thể được tổng hợp theo cách giống như trong Bước 13.

(Bước 15)

Bước 15 bao gồm việc đưa vào phản ứng hợp chất có công thức (XXVIII) và amin được biểu thị bởi HNR_3R_4 để tạo ra hợp chất có công thức (XXIX). Bước 15 có thể được tiến hành bằng cách sử dụng lượng dư của amin được biểu thị bởi HNR_3R_4 hoặc bằng cách cho phép amin có công thức HNR_3R_4 phản ứng với hợp chất có công thức (XXVIII) khi có mặt bazơ thích hợp. Bước 15 có thể được tiến hành mà không sử dụng dung môi. Khi dung môi được sử dụng, ví dụ, sử dụng etanol, propanol, toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetyl sulfoxit, hoặc hỗn hợp dung môi của các hợp chất bất kỳ này được ưu tiên. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu dung môi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu dung môi. Thời gian phản ứng thường là từ 10 phút đến 24 giờ, và tốt hơn là từ 30 phút đến 12 giờ.

(Bước 16)

Bước 16 bao gồm việc đưa vào phản ứng hợp chất có công thức (XXX) và amin có công thức (XXXI):



(XXXI)

trong đó R_3 , R_4 , R_5 , và R_6 là như được định nghĩa trên đây, để tạo ra hợp chất có công thức (XXIX). Bước 16 có thể được tiến hành bằng cách sử dụng lượng dư của amin có công thức (XXXI) hoặc bằng cách sử dụng amin có công thức (XXXI) kết hợp với

bazơ thích hợp. Phản ứng này có thể bao gồm việc sử dụng chất xúc tác paladi hoặc đồng. Các ví dụ về chất xúc tác paladi bao gồm paladi axetat, paladi clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi, diclobisaxetonitrilpaladi, và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0).

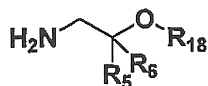
Lượng thích hợp của chất xúc tác paladi có thể được sử dụng là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1 mol, đối với 1 mol hợp chất có công thức (XXX).

Theo nhu cầu, ví dụ, 1-1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9'-dimethylxanten, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl- biphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl, hoặc 2-di-tert-butylphosphino-3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-tri-i-propylbiphenyl có thể được sử dụng dưới dạng phối tử paladi.

Các ví dụ về bazơ có thể được sử dụng trong Bước 16 bao gồm bazơ hữu cơ, như triethylamin, diisopropyletylamin, kali-tert-butylat, natri-tert-butylat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyl disilazit, natri hexametyl disilazit, và kali hexametyl disilazit, và bazơ vô cơ, như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, natri phosphat, và kali phosphat. Các ví dụ ưu tiên về dung môi phản ứng bao gồm etanol, propanol, toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetyl sulfoxit, và hỗn hợp dung môi của các hợp chất bất kỳ này. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu dung môi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu dung môi. Thời gian phản ứng thường là từ 10 phút đến 24 giờ, và tốt hơn là từ 30 phút đến 12 giờ.

(Bước 17)

Bước 17 bao gồm việc đưa vào phản ứng hợp chất có công thức (XXX) và amin có công thức (XXXII):



(XXXII)

trong đó R_5 và R_6 là như được định nghĩa trên đây; và R_{18} là nhóm bảo vệ hoặc nguyên tử hydro, để tạo ra hợp chất có công thức (XXVII). Bước 17 có thể được tiến hành theo cách giống như trong Bước 16.

Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có thể là dạng vô định hình hoặc kết tinh. Hợp chất có dạng kết tinh duy nhất hoặc hỗn hợp của nhiều dạng kết tinh là nằm trong phạm vi của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế. Tinh thể có thể được tạo ra bằng cách áp dụng các kỹ thuật kết tinh đã biết. Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có thể dưới dạng solvat (ví dụ, hydrat) hoặc không solvat. Hợp chất được đánh dấu bằng phối tử đồng vị (ví dụ, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , hoặc ^{125}I) là nằm trong phạm vi của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế.

Muối của hợp chất theo sáng chế có nghĩa là muối được dụng.

Hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế còn bao gồm tiền dược chất của nó. Thuật ngữ "tiền dược chất" dùng để chỉ hợp chất được chuyển hóa thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế thông qua phản ứng qua trung gian enzym, axit dạ dày, hoặc dạng tương tự trong các điều kiện sinh lý *in vivo*; tức là, hợp chất gây phản ứng oxy hóa, khử, thủy phân, hoặc các phản ứng khác bằng enzym, và sau đó được chuyển hóa thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, hoặc hợp chất gây phản ứng thủy phân hoặc các phản ứng khác với sự hỗ trợ của axit dạ dày hoặc axit tương tự và sau đó được chuyển hóa thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế. Theo một cách khác, tiền dược chất có thể là hợp chất được chuyển hóa thành hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế trong các điều kiện sinh lý như được mô tả trong "Iyakuhin no Kaihatsu (Pharmaceutical Research and Development)," Hirokawa Publishing Company, 1990, vol. 7, Bunshi Sekkei (Drug Design), trang 163-198.

Theo một phương án, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế tuyệt vời kháng Akt. Thuật ngữ "Akt" được sử dụng trong bản mô tả bao gồm Akt của

người hoặc động vật có vú không phải người, với Akt của người được ưu tiên. Thuật ngữ "Akt" còn bao gồm nhiều dạng đồng phân. Trong trường hợp Akt của người, ví dụ, Akt1, Akt2, và Akt3 nằm trong phạm vi của nó. Theo một phương án, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế kháng ít nhất một loại, tốt hơn là hai hoặc nhiều loại, tốt hơn nữa là ba hoặc nhiều loại, và tốt hơn nữa là tất cả các loại dạng đồng phân như vậy. Cụ thể, Akt1 hoặc Akt2 được ưu tiên, và Akt1 được ưu tiên hơn. Hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế đến Akt có thể được thử nghiệm bằng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực này (Biochem. J. vol. 385, pp. 399-408, 2005, và Cancer Res., vol. 68, pp. 2366-2374, 2008).

Theo một phương án, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế tuyệt vời kháng Rsk. Thuật ngữ "Rsk" được sử dụng trong bản mô tả bao gồm Rsk của người hoặc động vật có vú không phải người, với Rsk của người được ưu tiên. Thuật ngữ "Rsk" còn bao gồm nhiều dạng đồng phân. Trong trường hợp Rsk của người, ví dụ, Rsk1 (RPS6KA1), Rsk2 (RPS6KA3), Rsk3 (RPS6KA2), và Rsk4 (RPS6KA6) nằm trong phạm vi của nó. Theo một phương án, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế kháng ít nhất một loại, tốt hơn là hai hoặc nhiều loại, tốt hơn nữa là ba hoặc nhiều loại, và tốt hơn nữa là tất cả các loại dạng đồng phân như vậy. Cụ thể, Rsk1 được ưu tiên. Hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế đến Rsk có thể được thử nghiệm bằng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực này (Biol. Pharm. Bull., vol. 39. pp. 547-555, 2016).

Theo một phương án, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế tuyệt vời kháng S6K. Thuật ngữ "S6K" được sử dụng trong bản mô tả bao gồm S6K của người hoặc động vật có vú không phải người, với S6K của người được ưu tiên. Thuật ngữ "S6K" còn bao gồm nhiều dạng đồng phân. Trong trường hợp S6K của người, ví dụ, S6K1 (RPS6KB1) và S6K2 (RPS6KB2) nằm trong phạm vi của nó. Theo một phương án, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế kháng ít nhất một loại, và tốt hơn là tất cả các loại dạng đồng phân như vậy. Cụ thể, S6K1 được ưu tiên. Hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế đến S6K có thể được thử nghiệm bằng kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực này (J. Biol. Chem., vol. 285, pp. 4587-4594, 2010).

Theo một phương án, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế tuyệt vời kháng Akt. Vì vậy, nó hữu ích để làm thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến Akt. Thuật ngữ "bệnh liên quan đến Akt" dùng để chỉ bệnh có thể có được sự giảm tỷ lệ mắc, sự thuyên giảm và giảm bớt các triệu chứng, và/hoặc phục hồi hoàn toàn nhờ sự loại bỏ, ngăn chặn, và/hoặc ức chế chức năng Akt.

Theo một phương án, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế tuyệt vời kháng Rsk. Vì vậy, nó hữu ích để làm thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến Rsk. Thuật ngữ "bệnh liên quan đến Rsk" dùng để chỉ bệnh có thể có được sự giảm tỷ lệ mắc, sự thuyên giảm và giảm bớt các triệu chứng, và/hoặc phục hồi hoàn toàn nhờ loại bỏ, ngăn chặn, và/hoặc ức chế chức năng Rsk.

Theo một phương án, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính ức chế tuyệt vời kháng S6K. Vì vậy, nó hữu ích để làm thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến S6K. Thuật ngữ "bệnh liên quan đến S6K" dùng để chỉ bệnh có thể có được sự giảm tỷ lệ mắc, sự thuyên giảm và giảm bớt các triệu chứng, và/hoặc phục hồi hoàn toàn nhờ loại bỏ, ngăn chặn, và/hoặc ức chế chức năng S6K.

Các ví dụ về "bệnh liên quan đến Akt," "bệnh liên quan đến Rsk," và "bệnh liên quan đến S6K" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư, bệnh tự miễn, và bệnh tăng globulin huyết đại phân tử. Các khối u được đề cập đến theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ về chúng bao gồm bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư hệ tiêu hóa (ví dụ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư dạ dày, caxinom tá tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư dải mật bao gồm bệnh ung thư bàng quang và caxinom tuyến ống mật, bệnh ung thư tuyến tụy, và bệnh ung thư ruột già bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư ruột kết, và bệnh ung thư trực tràng), bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, và u trung biểu mô), bệnh ung thư vú, bệnh ung thư hệ sinh dục (ví dụ, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư tử cung bao gồm bệnh ung thư cổ tử cung và bệnh ung thư nội mạc tử cung), bệnh ung thư đường tiết niệu (ví dụ, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, và u tinh hoàn), u tạo huyết (ví dụ, bệnh bạch cầu, u lympho ác tính, và bệnh đa u tủy), u xương và mô mềm, bệnh ung thư da, và u não. Khối u được đề cập đến

theo sáng chế tốt hơn là bệnh ung thư hệ tiêu hóa và bệnh ung thư hệ sinh dục, và tốt hơn nữa là bệnh ung thư ruột già và bệnh ung thư nội mạc tử cung.

Theo một phương án, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế ức chế đồng thời ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K. Ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế ức chế đồng thời Akt và Rsk. Ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế ức chế đồng thời Akt và S6K. Ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế ức chế đồng thời Rsk và S6K. Ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế ức chế đồng thời Akt, Rsk, và S6K. Bằng cách ức chế đồng thời ít nhất hai kinaza được chọn từ nhóm bao gồm Akt, Rsk, và S6K bằng cách sử dụng một hợp chất đơn lẻ, các tác dụng phụ có thể được làm giảm đi và tác dụng điều trị hiệp đồng có thể đạt được một cách hiệu quả hơn, so với trường hợp trong đó các kinaza này được ức chế đồng thời bằng cách sử dụng nhiều hợp chất.

Khi hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế được sử dụng dưới dạng thuốc, chất mang được được kết hợp theo nhu cầu, và dạng liều lượng bất kỳ có thể được chấp nhận theo tác dụng ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh đang quan tâm. Dạng liều lượng bất kỳ, như chế phẩm dùng qua đường miệng, chế phẩm tiêm, thuốc đạn, thuốc mỡ, thuốc xông hít, cao dán ngoài da, và dạng tương tự có thể được chấp nhận, với chế phẩm dùng qua đường miệng được ưu tiên. Các dạng liều lượng như vậy có thể được bào chế theo các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Để làm chất mang được dụng, các loại chất mang hữu cơ hoặc vô cơ khác nhau mà thường được sử dụng cho được phẩm được sử dụng. Chất mang được dụng được kết hợp vào thuốc dưới dạng, ví dụ, tá dược, chất liên kết, chất phân rã, chất bôi trơn, hoặc chất tạo màu trong chế phẩm rắn hoặc dung môi, chất hòa tan, chất tạo hỗn dịch, chất đẳng trương, chất đệm, hoặc chất làm nguội trong chế phẩm lỏng. Theo nhu cầu, chất phụ gia, như chất chống bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất ổn định, hoặc dạng tương tự, có thể được sử dụng.

Khi bào chế chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng, tá dược và, theo nhu cầu, chất liên kết, chất phân rã, chất bôi trơn, chất tạo màu, chất tạo hương vị, và chất tương tự

được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế. Sau đây, viên nén, viên nén được bao, hạt, bột, viên nang, và dạng tương tự có thể được bào chế theo các kỹ thuật thông thường.

Khi bào chế chế phẩm tiêm, chất biến đổi độ pH, chất đệm, chất ổn định, chất đẳng trương, chất gây tê cục bộ, và chất tương tự được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế. Vì vậy, chế phẩm tiêm để dùng dưới da, trong cơ, và trong tĩnh mạch có thể được bào chế theo các kỹ thuật thông thường.

Lượng hợp chất theo sáng chế được kết hợp vào dạng đơn vị liều lượng thay đổi tùy thuộc vào, ví dụ, triệu chứng của bệnh nhân mà hợp chất này được sử dụng hoặc dạng liều lượng của nó. Nhìn chung, lượng này nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1000 mg trong trường hợp chế phẩm dùng qua đường miệng, lượng này nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500 mg trong trường hợp chế phẩm tiêm, và lượng này nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mg trong trường hợp thuốc đạn trong mỗi dạng đơn vị liều lượng.

Một liều thuốc có dạng liều lượng được mô tả trên đây trong mỗi ngày thay đổi tùy thuộc vào, ví dụ, triệu chứng, trọng lượng cơ thể, độ tuổi, giới tính, và các tình trạng bệnh khác của bệnh nhân. Do đó, liều như vậy không thể được xác định chung. Lượng hợp chất theo sáng chế có thể thường là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5000 mg, và tốt hơn là từ 0,1 đến 1000 mg mỗi ngày ở mỗi người lớn (trọng lượng cơ thể: 50 kg). Hợp chất ở lượng như vậy tốt hơn là được sử dụng một lần hoặc 2 hoặc 3 lần riêng rẽ một ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn có tham khảo các ví dụ và ví dụ thử nghiệm, mặc dù sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Trong các ví dụ, các chất phản ứng có bán trên thị trường được sử dụng trừ khi có quy định khác. Sắc ký cột silicagel và sắc ký cột silicagel bazơ được thực hiện bằng cách sử dụng cột được đóng gói từ trước được sản xuất bởi SHOKO Science Co., Ltd. hoặc Biotage AB. Phổ NMR được đo bằng cách sử dụng phổ kế AL 400 (400 MHz; JEOL) hoặc Mercury 400 (400 MHz; Varian). Khi dung môi được đơ-te-ri hóa chứa tetrametylsilan, các phép đo được tiến hành bằng cách sử dụng tetrametylsilan làm chất nội chuẩn. Trong các trường hợp khác, dung môi NMR được sử dụng làm chất nội chuẩn.

Tất cả các giá trị δ được chỉ ra tính theo phần triệu (ppm). Các phản ứng vi sóng được tiến hành bằng cách sử dụng Initiator® được sản xuất bởi Biotage AB.

Phổ LCMS được đo bằng cách sử dụng SQD được sản xuất bởi Waters trong các điều kiện được mô tả dưới đây.

Cột: Acquity BEH C18, 2,1 x 50 mm, 1,7 μ m

Phát hiện MS: ESI dương

Phát hiện UV: 254 và 210 nm

Tốc độ dòng chảy của cột: 0,5 ml/phút

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

Lượng tiêm: 1 μ l

Gradient

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

Các ký hiệu viết tắt là như được định nghĩa dưới đây.

s: Vạch đơn

d: Vạch đôi

t: Vạch ba

q: Vạch bốn

dd: Hai vạch đôi

dt: Hai vạch ba

ddd: Hai vạch đôi kép

m: Mức bội

br: Phổ rộng

DMSO-D₆: Dimetyl sulfoxit được đơ-te-ri hóa

CDCl₃: clorofom được đơ-te-ri hóa

THF:	Tetrahydrofuran
DMF:	N,N-dimetylformamit
DMSO:	Dimetyl sulfoxit
DIPEA:	N,N-Diisopropyletylamin
HATU:	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyl uroni hexaflophosphat
NBS:	N-bromosucxinimit
TFA:	Axit trifloaxetic

Ví dụ đối chiếu 1: 4-Clo-7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Ví dụ đối chiếu (1))

Hỗn hợp của 4-clo-7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (6g), THF (93,8ml), và tert-butoxykali (6,32g), metyl iodua (3,51ml) được bổ sung từ từ từng giọt, và sau đó hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Amoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (Ví dụ đối chiếu (1)).

Ví dụ đối chiếu 2: 4-Clo-7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-metyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Ví dụ đối chiếu (2))

Bước 1:

Hỗn hợp của trietyl propan-1,1,2-tricarboxylat (3,0g) được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong Pierik, Antonio J.; Ciceri, Daniele; Broeker, Gerd; Edwards, Christopher H.; McFarlane, William; Winter, Joachim; Buckel, Wolfgang; Golding, Bernard T.; Journal of the American Chemical Society, 124 (47), 14039-14048; 2002, metanol (7,0ml), và natri metoxit (25%, dung dịch metanol, 0,050ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, natri metoxit (25%, dung dịch metanol, 5,3g), metanol (2ml), và formamidin axetat (1,3g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hydro clorua (5-10%, dung dịch metanol, 19ml) được bổ sung vào hỗn hợp

phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc, được rửa bằng metanol, và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Vì vậy, metyl 2-(4,6-dihydroxypyrimidin-5-yl)propionat thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (Ví dụ đối chiếu (2-1)).

Bước 2:

Hỗn hợp của Ví dụ đối chiếu (2-1) (1,2g), phospho oxyclorea (3,5ml), và N,N-dietylanilin (4,0ml) được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 3 giờ. Hỗn hợp thu được được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng toluen (40ml), và được rót vào nước đá. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được metyl 2-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propionat dưới dạng chất rắn màu nâu (Ví dụ đối chiếu (2-2)).

Bước 3:

Hỗn hợp của Ví dụ đối chiếu (2-2) (0,50g), 2,4-dimetoxybenzylamin (0,35ml), DIPEA (0,44ml), và DMF (5ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa liên tục bằng nước, axit clohydric 1N, nước, và nước muối bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được hòa tan trong toluen (10ml), hydrat của axit p-toluensulfonic (20mg) được bổ sung vào đó, và sau đó được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa liên tục bằng nước và natri bicacbonat chứa nước bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Etyl axetat được bổ sung vào phần cặn thu được và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (Ví dụ đối chiếu (2)).

Ví dụ đối chiếu 3: 7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-metyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Ví dụ đối chiếu (3))

Tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (1,0g) được hòa tan trong diclometan (2,0ml) và TFA (2,0ml), và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được làm khô. Phần cặn thu được được bổ sung Ví dụ đối chiếu (2) (1,1g), DMSO (7,0ml), và DIPEA (2,3ml) được bổ sung, và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 4 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất vô định hình màu trắng (Ví dụ đối chiếu (3)).

Ví dụ đối chiếu 4: 7-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(4-iodopiperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Ví dụ đối chiếu (4))

Bước 1:

Hỗn hợp của Ví dụ đối chiếu (1) (6,22g), DIPEA (6,23ml), 4-hydroxypiperidin (1,99g), và DMSO (24ml) được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 3 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat và sau đó được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 7-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng (Ví dụ đối chiếu (4-1)).

Bước 2:

Hỗn hợp của Ví dụ đối chiếu (4-1) (7,14g) và THF (89,4ml), iod (6,81g), triphenylphosphin (7,04g), và imidazol (1,83g) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C, nhiệt độ được tăng lên đến nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Natri thiosulfat chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sản phẩm thu được được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel và sau đó được tái kết tinh bằng metanol (80ml). Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc và

được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bột màu trắng (Ví dụ đối chiếu (4)).

Ví dụ đối chiếu 5: 5,5-dimetyl-4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-yl)-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Ví dụ đối chiếu (5))

Hỗn hợp của tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (2,25g), hydro clorua (dung dịch 1,4-dioxan, 4M, 6ml), và clorofom (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, 4-clo-5,5-dimetyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (1,31g) được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong Shepherd, Timothy Alan; Dally, Robert Dean; Joseph, Sajan; US 2010/0120801A1, DIPEA (4,62ml), và DMSO (10ml) được bổ sung vào phần cặn thu được, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 140°C qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (Ví dụ đối chiếu (5)).

Ví dụ 1: 4-(4-(5-((2-(tert-butylamino)etyl)amino)-5'-flo-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (1))

Bước 1:

Hỗn hợp của 3-amino-2-bromopyridin (4,0g), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (9,0g), phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi (II) diclorua-diclotetan (1,9g), 1,4-dioxan (25ml), và natri cacbonat chứa nước (2M, 15ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được tert-butyl 3-amino-5',6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1' (2'H)-carboxylat dưới dạng chất dạng dầu màu nâu (Hợp chất (1-1)).

Bước 2:

Hỗn hợp của Hợp chất (1-1) (9,0g), ethyl axetat (80ml), và paladi 10% trên cacbon (2,5g) được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Sau khi thể nitơ, hỗn hợp phản ứng được lọc. Chất lọc được cô đặc để thu được tert-butyl 4-(3-aminopyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất (1-2)) dưới dạng chất vô định hình màu nâu.

Bước 3:

Hỗn hợp của Hợp chất (1-2) (7,5g), THF (60ml), và dime glycolaldehyt (4,2g), dung dịch chứa natri xyanobohydrua 0,5M-kẽm clorua 0,25M trong metanol (30ml) được bổ sung đồng thời khuấy. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, nước và dung dịch nước amoniac 28% được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy, và dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng cách làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thu được được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được tert-butyl 4-(3-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (Hợp chất (1-3)).

Bước 4:

Hỗn hợp của Hợp chất (1-3) (5,5g) và THF (100ml), NBS (3,2g) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Hỗn hợp thu được được bổ sung natri bicacbonat chứa nước bão hòa và natri sulfit chứa nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được tert-butyl 4-(6-bromo-3-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu nâu (Hợp chất (1-4)).

Bước 5:

Hợp chất (1-4) (6,9g) được hòa tan trong TFA (20ml), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng được cô đặc, dung dịch amoniac metanol (7M, 10ml) được bổ sung vào phần cặn, và sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Nước muối được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó

hỗn hợp này được chiết bằng hỗn hợp dung môi của clorofom-etanol (4:1). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó được lọc. Chất lọc được cô đặc để thu được 2-((6-bromo-2-(piperidin-4-yl)pyridin-3-yl)amino)etanol dưới dạng chất vô định hình màu nâu (Hợp chất (1-5)).

Bước 6:

Hỗn hợp của Hợp chất (1-5) (5,1g), Ví dụ đối chiếu (1) (6,6g), DMSO (34ml), và DIPEA (30ml) được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong 16 giờ. Sau khi hỗn hợp được làm mát, nước được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 4-(4-(6-bromo-3-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(2,4-dimethoxybenzyl)-5,5-dimethyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng chất rắn màu nâu (Hợp chất (1-6)).

Bước 7:

Hỗn hợp của Hợp chất (1-6) (11g), triphenylphosphin (6,1g), và THF (90ml), cacbon tetrabromua (7,8g) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó, và sau đó sản phẩm thu được được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi chất không tan được tách ra bằng cách lọc, chất lọc được cô đặc. Phần cặn thu được được tái kết tinh từ hỗn hợp của clorofom (8ml) và metanol (110ml). Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được 4-(4-(6-bromo-3-((2-bromoetyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(2,4-dimethoxybenzyl)-5,5-dimethyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (Hợp chất (1-7)).

Bước 8:

Hỗn hợp của Hợp chất (1-7) (0,85g), THF (3ml), và tert-butylamin (0,66ml) được khuấy ở nhiệt độ 75°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và sau đó phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được 4-(4-(6-bromo-3-((2-(tert-

butylamino)ethyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(2,4-dimethoxybenzyl)-5,5-dimethyl-5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (Hợp chất (1-8)).

Bước 9:

Hỗn hợp của Hợp chất (1-8) (0,15g), axit 3-flopyridin-5-boronic (0,050g), 1,4-dioxan (3,5ml), natri cacbonat chứa nước (2M, 0,40ml), và clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)] paladi (II) (0,020g) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ, được làm mát, và sau đó được pha loãng bằng ethyl axetat. Hỗn hợp được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Chất không tan được lọc và sau đó chất lọc được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được 4-(4-(5-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-5'-flo-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-7-(2,4-dimethoxybenzyl)-5,5-dimethyl-5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (Hợp chất (1-9)).

Bước 10:

Hỗn hợp của Hợp chất (1-9) (0,050g), anisol (0,2ml), và TFA (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, và sau đó phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (1)).

Ví dụ 2: 4-(4-(6'-flo-5-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (2))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (2)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là pyrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin và axit 2-flopyridin-5-boronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 3: 4-(4-(6-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (3))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (3)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là pyrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin và 1,3-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-

boronic.

Ví dụ 4: 4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(1-diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (4))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (4)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là 1-(diflometyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 5: 4-(4-(5',6'-Diflo-5-((2-(isopropylamino)ethyl)amino)-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (5))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (5)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là isopropylamin được sử dụng thay cho tert-butylamin và pinacol este của axit 2,3-diflopyridin-5-boronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 6: 4-(4-(6-(2,4-dimetylthiazol-5-yl)-3-((2-(isopropylamino)ethyl)amino) pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (6))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (6)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là isopropylamin được sử dụng thay cho tert-butylamin và 2,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3-thiazol được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 7: 4-(4-(5'-Metoxy-5-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)amino)-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (7))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (7)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là pyrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin và pinacol este của axit 3-metoxypyridin-5-boronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 8: 4-(4-(5'-flo-5-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)amino)-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (8))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (8)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là pyrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin.

Ví dụ 9: 4-(4-(6-(3-Clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-((2-(dimethylamino)etyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (9))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (9)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là dimethylamin (2M, dung dịch THF) được sử dụng thay cho tert-butylamin và 3-clo-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 10: 4-(4-(3-((2-(Isopropylamino)etyl)amino)-6-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (10))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (10)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là isopropylamin được sử dụng thay cho tert-butylamin và axit 1-metyl-3-triflometylpyrazol-5-boronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 11: 4-(4-(6-(3-Clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-((2-(isopropylamino)etyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (11))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (11)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là isopropylamin được sử dụng thay cho tert-butylamin và 3-clo-1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 12: 4-(4-(5-((2-(Etylamin)etyl)amino)-5'-flo[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (12))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (12)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là etylamin (2M, dung dịch THF) được sử dụng thay cho tert-butylamin.

Ví dụ 13: 4-(4-(2'-flo-5-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)amino)-[2,4'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5-metyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (13))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (13)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), pyrolidin

được sử dụng thay cho tert-butylamin, và axit 2-flopyridin-4-boronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 14: 4-(4-(6-(Furan-3-yl)-3-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5-metyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất 14)

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (14)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), pyrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin, và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)furan được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 15: 4-(4-(5-((2-(Isopropylamino)etyl)amino)-5'-metoxy-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5-metyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (15))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (15)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), isopropylamin được sử dụng thay cho tert-butylamin, và pinacol este của axit 3-metoxypyridin-5-boronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 16: 4-(4-(5'-flo-2'-metoxy-5-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)amino)-[2,4'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5-metyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (16))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (16)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), pyrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin, và axit 5-flo-2-metoxypyridin-4-boronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 17: 4-(4-(2'-flo-5-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)amino)-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5-metyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (17))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (17)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), pyrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin, và axit 2-flopyridin-3-boronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 18: 5-Metyl-4-(4-(3-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)amino)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (18))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (18)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), pyrrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin, và axit 3-thienylboronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 19: 4-(4-(5'-flo-5-((2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)amino)-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5-metyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (19))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (19)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), và pyrrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin.

Ví dụ 20: 5-Metyl-4-(4-(6-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-3-((2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (20))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (20)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), pyrrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin, và axit 1-metyl-3-triflometylpyrazol-5-boronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 21: 4-(4-(5-((2-(Dimetylamin)etyl)amino)-5'-metoxy-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5-metyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (21))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (21)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), dimetylamin (2M, dung dịch THF) được sử dụng thay cho tert-butylamin, và pinacol este của axit 3-metoxypyridin-5-boronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 22: 5-Metyl-4-(4-(2'-metyl-5-((2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)amino)-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (22))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (22)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), pyrrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin, và axit 2-metylpyridin-3-boronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 23: 4-(4-(3-((2-(Dimethylamino)ethyl)amino)-6-(thiophen-3-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5-metyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (23))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (23)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 1, ngoại trừ là Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), dimethylamin (2M, dung dịch THF) được sử dụng thay cho tert-butylamin, và axit 3-thienylboronic được sử dụng thay cho axit 3-flopyridin-5-boronic.

Ví dụ 24: 5-Metyl-4-(4-(3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)-6-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (24))

Bước 1:

Theo các bước từ 1 đến 8 trong Ví dụ 1, Ví dụ đối chiếu (2) được sử dụng thay cho Ví dụ đối chiếu (1), và pyrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin để thu được 4-(4-(6-bromo-3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-metyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng chất vô định hình màu vàng (Hợp chất (24-1)).

Bước 2:

Hỗn hợp của Hợp chất (24-1) (0,044g), 2-(tributylstannyl)thiazol (0,032ml), bis(triphenylphosphin)paladi (II) clorua (4,7mg), và 1,4-dioxan (1,5ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được cô đặc, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được 7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-metyl-4-(4-(3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)-6-(thiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (Hợp chất (24-2)).

Bước 3:

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (24)) thu được theo cách giống như trong Bước 10 của Ví dụ 1, ngoại trừ là Hợp chất (24-2) được sử dụng thay cho Hợp chất (1-9).

Ví dụ 25: 5-Metyl-4-(4-(6-(oxazol-2-yl)-3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (25))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (25)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 24, ngoại trừ là 2-(trimethyl stannyl)oxazol được sử dụng thay cho 2-(tributylstannyl)thiazol.

Ví dụ 26: 4-(5-fluor-5'-((2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)amino)-5'',6''-dihydro-[3,2':6',4''-terpyridin]-1'' (2''H)-yl)-5-methyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (26))

Bước 1:

Hỗn hợp của 5-bromo-2-clopyridin (10g), etanolamin (6,3ml), đồng (I) iodua (0,99g), L-prolin (1,2g), kali cacbonat (14g), và DMSO (40ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và được lọc. Chất lọc được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và được cô đặc để thu được 2-((6-clopyridin-3-yl)amino)etanol (Hợp chất (26-1)).

Bước 2:

Hợp chất (26-1) (7,2g) được hòa tan trong THF (150ml), dung dịch được làm mát xuống 0°C, và NBS (7,4g) được bổ sung vào đó một cách từ từ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sản phẩm thu được được làm mát xuống 0°C một lần nữa, và triphenylphosphin (16g) và cacbon tetrabromua (21g) được bổ sung lần lượt vào đó theo thứ tự đó. Sau khi hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, natri sulfit chứa nước (10%) được bổ sung vào đó, và sau đó sản phẩm thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và chất lọc được cô đặc. Metanol được bổ sung vào phần cặn thu được, và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc. Chất rắn thu được được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 2-bromo-N-(2-bromoethyl)-6-clopyridin-3-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (Hợp chất (26-2)).

Bước 3:

Hỗn hợp của Hợp chất (26-2) (0,51g), THF (2ml), và pyrrolidin (0,30ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ

trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được lọc. Chất lọc được cô đặc để thu được 2-bromo-6-clo-N-(2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)pyridin-3-amin dưới dạng chất dạng dầu màu nâu (Hợp chất (26-3)).

Bước 4:

Hỗn hợp của Hợp chất (26-3) (0,10g), Ví dụ đối chiếu (3) (0,10g), phức chất diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi (II) diclometan (30mg), natri cacbonat chứa nước (2M, 0,30ml), và 1,4-dioxan (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 115°C trong 30 phút, etyl axetat được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được 4-(6-clo-3-((2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)amino)-5'-6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1'(2'H)-yl)-7-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-metyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (Hợp chất (26-4)).

Bước 5:

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (26)) thu được theo các bước 9 và 10 của Ví dụ 1, ngoại trừ là Hợp chất (26-4) được sử dụng thay cho Hợp chất (1-8).

Ví dụ 27: 5-Metyl-4-(4-(5-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-((2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (27))

Bước 1:

Hỗn hợp của 3-bromo-2-flopyridin (1,8g), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (3,4g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,60g), natri cacbonat chứa nước (2M, 6,5ml), và 1,4-dioxan (25ml) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được tert-butyl 2-flo-

5',6'-dihydro-[3,4'-bipyridin]-1'(2'H)-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (Hợp chất (27-1)).

Bước 2:

Hỗn hợp của Hợp chất (27-1) (2.7g), ethyl axetat (20ml), và 20% paladi hydroxit/cacbon (1g) được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi thế nito, hỗn hợp phản ứng được lọc. Chất lọc được cô đặc để thu được tert-butyl 4-(2-flopyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (Hợp chất (27-2)).

Bước 3:

Hỗn hợp của Hợp chất (27-2) (0,22g) và 2-(pyrolidin-1-yl)etanamin (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 7 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng ethyl axetat, và được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được tert-butyl 4-(2-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất dạng dầu màu vàng nhạt (Hợp chất (27-3)).

Bước 4:

Hỗn hợp của Hợp chất (27-3) (0,17g) và axit axetic (5ml), NBS (96mg) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được pha loãng bằng ethyl axetat, và được rửa liên tục bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa, natri sulfit chứa nước bão hòa, nước, và nước muối bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được tert-butyl 4-(5-bromo-2-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu màu nâu (Hợp chất (27-4)).

Bước 5:

Hỗn hợp của Hợp chất (27-4) (0,060g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,023g), 1,4-dioxan (1ml), axit 1-metyl-3-triflometylpyrazol-5-boronic (77mg), và natri

cacbonat chứa nước (2M, 0,20ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được tert-butyl 4-(5-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-((2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất dạng dầu không màu (Hợp chất (27-5)).

Bước 6:

Hỗn hợp của Hợp chất (27-5) (74mg) và TFA (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được hòa tan trong DMSO (1ml), Ví dụ đối chiếu (2) (42mg) và DIPEA (0,18ml) được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được 7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-metyl-4-(4-(5-(1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-yl)-2-((2-(pyrrolidin-1-yl)etyl)amino)pyridin-3-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng vô định hình không màu (Hợp chất (27-6)).

Bước 7:

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (27)) thu được theo cách giống như trong Bước 10 của Ví dụ 1, ngoại trừ là Hợp chất (27-6) được sử dụng thay cho Hợp chất (1-9).

Ví dụ 28: 4-(4-(3,5'-Diflo-5-((2-(isopropylamino)etyl)amino)-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (28))

Bước 1:

Hỗn hợp của 2-bromo-5-flo-3-nitropyridin (1,0g), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (1,7g), phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi (II) diclorua-diclotetan (66mg), 1,4-dioxan

(15ml), natri cacbonat (0,96g), và nước (6ml) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc. Chất lọc được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng nước muối bão hòa. Sau khi lớp hữu cơ được tách ra, lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat khan, và chất không tan được tách ra bằng cách lọc. Chất lọc được cô đặc, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được tert-butyl 5-flo-3-nitro-5',6'-dihydro-[2,4'-bipyridin]-1'(2'H)carboxylat dưới dạng chất vô định hình màu nâu (Hợp chất (28-1)).

Bước 2:

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (28)) thu được theo cách giống như trong các bước từ 2 đến 10 của Ví dụ 1, ngoại trừ là Hợp chất (28-1) được sử dụng thay cho Hợp chất (1-1) và isopropylamin được sử dụng thay cho tert-butylamin.

Ví dụ 29: 4-(4-(5-((2-(Dimethylamino)ethyl)amino)-5'-flo-[2,3'-bipyridin]-6-yl) piperazin-1-yl)-5-metyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (29))

Bước 1:

Hỗn hợp của 1-(tert-butoxycarbonyl)-piperazin (4,5g), 2-propanol (30ml), và DIPEA (6,1ml), dung dịch chứa 2,6-diclo-3-nitropyridin (3,8g) trong THF (30ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Sau khi dung dịch chứa nước chứa axit phosphoric 10% được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng cách làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong etyl axetat, và chất không tan được tách ra bằng cách lọc. Chất lọc được rửa liên tục bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa và nước muối bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được tách ra, và sau đó lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi chất không tan được tách ra bằng cách lọc, chất lọc được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được tert-butyl 4-(6-clo-3-nitropyridin-2-yl) piperazin-1-carboxylat (Hợp chất (29-1)).

Bước 2:

Hỗn hợp của Hợp chất (29-1) (1,0g), etanol (10ml), nước (2ml), sắt (0,80g), và amoni clorua (1,2g) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1,5 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, natri bicacbonat chứa nước bão hòa và etyl axetat được bổ sung vào đó. Sau khi chất không tan được tách ra bằng cách lọc, lớp hữu cơ được tách ra và sau đó được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được tert-butyl 4-(3-amino-6-clopyridin-2-yl) piperazin-1-carboxylat (Hợp chất (29-2)).

Bước 3:

Hỗn hợp của Hợp chất (29-2) (0,94g), N,N-dimethylglyxin (0,45g), DMF (10ml), HATU (1,8g), và DIPEA (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. HATU (0,90g) được bổ sung một lần nữa, hỗn hợp được khuấy trong 18 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và sản phẩm thu được được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được tert-butyl 4-(6-clo-3-(2-(dimethylamino)axetamit)pyridin-2-yl) piperazin-1-carboxylat (Hợp chất (29-3)).

Bước 4:

Phức chất boran-dimethyl sulfua (2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa Hợp chất (29-3) (0,66g) trong THF (10ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi nước được bổ sung vào đó một cách từ từ, axit clohydric 2N (4ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 12 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, natri hydroxit chứa nước 5N (5ml) và di-tert-butyl dicacbonat (1M, dung dịch THF, 1,7ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy trong 24 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, sản phẩm thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và chất lọc được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được tert-butyl 4-(6-clo-3-(2-(dimethylamino)etyl)amino)pyridin-2-yl) piperazin-1-carboxylat (Hợp chất (29-4)).

Bước 5:

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (29)) thu được theo cách giống như trong các bước từ 5 đến 7 của Ví dụ 27, ngoại trừ là Hợp chất (29-4) được sử dụng thay cho Hợp chất (27-4) và axit 3-flopyridin-5-boronic được sử dụng thay cho axit 1-metyl-3-triflometylpyrazol-5-boronic.

Ví dụ 30: 4-(4-(6-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (30))

Bước 1:

Hỗn hợp của Hợp chất (1-6) (2,74g), phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi (II) diclorua-diclometan (366mg), trietylamin (1,87ml), N,N-dimetylformylamit (8ml), và metanol (8ml) được khuấy trong môi trường cacbon monoxit ở 0,4 MPa và 80°C trong 12 giờ. Sau khi hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được metyl 6-(1-(7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-5-((2-hydroxyetyl)amino) picolinat dưới dạng chất vô định hình màu nâu (Hợp chất (30-1)).

Bước 2:

Hỗn hợp của Hợp chất (30-1) (2,60g), hydrazin monohydrat (5ml), và etanol (12ml) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng etyl axetat, và sau đó được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và chất lọc được cô đặc để thu được hydrazit axit 6-(1-(7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-5-((2-hydroxyetyl)amino) picolinic dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (Hợp chất (30-2)).

Bước 3:

Hỗn hợp của Hợp chất (30-2) (500mg), diclometan (8,47ml), và triethylamin (0,24ml), anhydrit difloaxetic (0,11ml) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Ngoài ra, axit difloaxetic (0,11ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, sau đó cô đặc. Dung dịch amoniac metanol (7M, 8ml) được bổ sung vào phần cặn, và hỗn hợp thu được sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp được cô đặc, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hydrazit axit N'-(2,2-difloaxetyl)-6-(1-(7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-5-((2-hydroxyetyl)amino)picolinic dưới dạng chất vô định hình màu trắng (Hợp chất (30-3)).

Bước 4:

Hỗn hợp của Hợp chất (30-3) (621,2mg), triphenylphosphin (710,5mg), cacbon tetrabromua (898,3mg), imidazol (207,5mg), và diclometan (8,47ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 1 giờ nữa, triphenylphosphin (710,5mg) và cacbon tetrabromua (898,3mg) được bổ sung vào đó, và sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 2 ngày. Sau khi hỗn hợp được cô đặc, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được Hợp chất (30-4) dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

Bước 5:

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (30)) thu được theo cách giống như trong các bước 8 và 10 của Ví dụ 1, ngoại trừ là Hợp chất (30-4) được sử dụng thay cho Hợp chất (1-7) và pyrrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin.

Ví dụ 31: 4-(4-(6-(5-(Diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-((2-(isopropylamino)etyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (31))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (31)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 30, ngoại trừ là isopropylamin được sử dụng thay cho pyrrolidin.

Ví dụ 32: 4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (32))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (32)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 30, ngoại trừ là anhydrit trifloaxetic được sử dụng thay cho anhydrit difloaxetic và tert-butylamin được sử dụng thay cho pyrolidin.

Ví dụ 33: 4-(4-(3-((2-(Isopropylamino)ethyl)amino)-6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (33))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (33)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 30, ngoại trừ là anhydrit trifloaxetic được sử dụng thay cho anhydrit difloaxetic và isopropylamin được sử dụng thay cho pyrolidin.

Ví dụ 34: 4-(4-(3-((2-(tert-butyl(metyl)amino)ethyl)amino)-6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (34))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (34)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 30, ngoại trừ là anhydrit trifloaxetic được sử dụng thay cho anhydrit difloaxetic và metyl-tert-butylamin được sử dụng thay cho pyrolidin.

Ví dụ 35: (S)-5,5-dimetyl-4-(4-(3-((pyrolidin-2-yl-metyl)amino)-6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrololo[2,3-d] pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (35))

Bước 1:

Hỗn hợp của metyl 5-flopyridin-2-carboxylat (0,5g), tert-butyl (S)-2-(aminometyl)pyrolidin-1-carboxylat (1,0g), DIPEA (0,67ml), và DMSO (3,0ml) được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 1,5 giờ và ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được metyl (S)-5-(((1-(tert-butoxycarbonyl)pyrolidin-2-yl)metyl)amino)picolinat (Hợp chất (35-1)) dưới dạng chất dạng dầu không màu.

Bước 2:

Hỗn hợp của Hợp chất (35-1) (601mg) và THF (9ml), NBS (319mg) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và sản phẩm thu được được khuấy trong 1 giờ. Sau khi natri bicacbonat chứa nước bão hòa và natri sulfit chứa nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp thu được, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được methyl (S)-6-bromo-5-(((1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)methyl)amino)picolinat dưới dạng chất dạng dầu không màu (Hợp chất (35-2)).

Bước 3:

Hỗn hợp của bột kẽm (512mg) và N,N-dimetylaxetamid (5ml), trimetylsilyl clorua (0,06ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, Ví dụ đối chiếu (4) (1,2g) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ để thu được dung dịch chứa chất phản ứng kẽm hữu cơ trong N,N-dimetylaxetamid. Hợp chất (35-2) (649mg), paladi axetat (35mg), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl (64mg), và N,N-dimetylaxetamid (1,5ml) được đưa vào một bình phản ứng khác, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch chứa chất phản ứng kẽm hữu cơ trong N,N-dimetylaxetamid được bổ sung vào hỗn hợp thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, và nước (5ml) và etyl axetat (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó là bằng cách lọc. Lớp hữu cơ được tách ra và sau đó được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được methyl (S)-5-(((1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)methyl)amino)-6-(1-(7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)picolinat dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (Hợp chất (35-3)).

Bước 4:

Theo cách giống như trong các bước từ 2 đến 4 trong Ví dụ 30, axit (S)-tert-butyl 2-(((2-(1-(7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]

pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-3-yl) amino)metyl)pyrrolidin-1-carboxylic (Hợp chất (35-4)) thu được dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt, ngoại trừ Hợp chất (35-3) được sử dụng thay cho Hợp chất (30-1) và anhydrit trifloaxetic được sử dụng thay cho anhydrit difloaxetic.

Bước 5:

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (35)) thu được theo cách giống như trong Bước 10 của Ví dụ 1, ngoại trừ là Hợp chất (35-4) được sử dụng thay cho Hợp chất (1-9).

Ví dụ 36: 5,5-dimetyl-4-(4-(6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-((2-(pyrrolidin-1-yl)etyl) amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (36))

Bước 1:

Hỗn hợp của axit 5-bromopicolinic (10g) và metanol (50ml), axit sulfuric đậm đặc (1ml) được bổ sung, và được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Sau đây, hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Phần cặn thu được được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa liên tục bằng nước, natri bicacbonat chứa nước bão hòa, và nước muối bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và chất lọc được cô đặc. Phần cặn thu được được bổ sung etanol (50ml) và hydrazin monohydrat (10ml), sản phẩm thu được được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ, và sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Nước được bổ sung vào phần cặn thu được, và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc để thu được hydrazit axit 5-bromopicolinic dưới dạng chất rắn màu vàng (Hợp chất (36-1)).

Bước 2:

Hỗn hợp của Hợp chất (36-1) (1,5g), axetonitril (25ml), và trietylamin (1ml), anhydrit axetic (0,79ml) được bổ sung, và sản phẩm thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc để thu được hydrazit axit N'-axetyl-5-bromopicolinic dưới dạng chất rắn màu trắng (Hợp chất (36-2)).

Bước 3:

Hỗn hợp của Hợp chất (36-2) (1,78g), chất phản ứng Lawesson (2,8g), và 1,4-dioxan (35ml) được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 1 giờ, và sau đó hỗn hợp phản ứng được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong metanol:nước (5:1). Chất rắn được gom bằng cách lọc để thu được 2-(5-bromopyridin-2-yl)-5-metyl-1,3,4-thiadiazol dưới dạng chất rắn màu trắng (Hợp chất (36-3)).

Bước 4:

Hỗn hợp của Hợp chất (36-3) (1,15g), etanolamin (0,81ml), đồng (I) iodua (85mg), L-prolin (103mg), kali cacbonat (1,24g), và DMSO (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và etyl axetat, và hỗn hợp đã được pha loãng được lọc, và được chiết 3 lần bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được pha loãng bằng metanol, và dung dịch metanol hydroclorua được bổ sung để cô đặc hỗn hợp. Phần cặn thu được được tạo huyền phù trong etyl axetat và được gom bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong clorofom, và natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào đó. Lớp hữu cơ được tách ra, và lớp nước được chiết 5 lần bằng clorofom/metanol (10:1). Lớp hữu cơ được kết hợp vào, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô đặc. Phần cặn thu được được tạo huyền phù trong clorofom. Chất rắn được gom bằng cách lọc để thu được 2-((6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)etanol dưới dạng chất rắn màu nâu (Hợp chất (36-4)).

Bước 5:

Hỗn hợp của Hợp chất (36-4) (559mg), THF (10ml), và axetonitril (5ml), NBS (421mg) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Natri sulfit chứa nước và nước muối bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết 5 lần bằng clorofom/metanol (10:1). Lớp hữu cơ được kết hợp vào, được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô đặc. Dietyl ete được bổ sung vào phần cặn thu được, và chất rắn thu được được gom bằng cách lọc để thu được 2-((2-bromo-6-

(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)pyridin-3-yl)amino)etanol (Hợp chất (36-5)) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Bước 6:

Hỗn hợp của bột kẽm (705mg) và N,N-dimethylaxetamit (6ml), trimethylsilyl clorua (0,03ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, Ví dụ đối chiếu (4) (2,25g) được bổ sung vào đó và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 30 phút để thu được dung dịch chứa chất phản ứng kẽm hữu cơ trong N,N-dimethylaxetamit. Hợp chất (36-5) (680mg), paladi axetat (24mg), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl (89mg), và N,N-dimethylaxetamit (6ml) được đưa vào một bình phản ứng khác, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch chứa chất phản ứng kẽm hữu cơ trong N,N-dimethylaxetamit được bổ sung vào hỗn hợp thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, và nước (5ml) và etyl axetat (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi lọc, lớp hữu cơ được tách ra và sau đó được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được 7-(2,4-dimetoxibenzyl)-4-(4-(3-((2-hydroxyetyl)amino)-6-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (Hợp chất (36-6)).

Bước 7:

Hỗn hợp của Hợp chất (36-6) (804mg), triphenylphosphin (501mg), và THF (6ml), cacbon tetrabromua (634mg) được bổ sung trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, natri bicacbonat chứa nước bão hòa được bổ sung vào đó, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó, được làm khô trên magie sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được 4-(4-(3-((2-bromoetyl)amino)-6-(5-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(2,4-dimetoxibenzyl)-5,5-dimethyl-

5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (36-7)) dưới dạng vô định hình màu vàng nhạt.

Bước 8:

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (36)) thu được theo cách giống như trong các bước 8 và 10 của Ví dụ 1, ngoại trừ là Hợp chất (36-7) được sử dụng thay cho Hợp chất (1-7) và pyrrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin.

Ví dụ 37: 4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(5-(diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (37))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (37)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 36, ngoại trừ anhydrit difloaxetic được sử dụng thay cho anhydrit axetic và tert-butylamin được sử dụng thay cho pyrrolidin.

Ví dụ 38: 4-(4-(6-(5-(Diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-((2-(dimetylamin)ethyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (38))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (38)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 36, ngoại trừ là anhydrit difloaxetic được sử dụng thay cho anhydrit axetic và dimetylamin được sử dụng thay cho pyrrolidin.

Ví dụ 39: 4-(4-(6-(5-(Diflometyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-3-((2-(isopropylamino)ethyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (39))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (39)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 37, ngoại trừ là isopropylamin được sử dụng thay cho tert-butylamin.

Ví dụ 40: 4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(5-xyclopropyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (40))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (40)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 36, ngoại trừ là clorua axit xyclopropanecarboxylic được sử dụng thay cho anhydrit axetic và tert-butylamin được sử dụng thay cho pyrolidin.

Ví dụ 41: 4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(5-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (41))

Bước 1:

Hỗn hợp của 5-flopicolinonitril (25g), DMSO (100ml), và 2-aminoetanol (25ml) được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong 40 phút. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước, và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được lọc. Chất lọc được cô đặc để thu được 5-((2-hydroxyetyl)amino)picolinonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (Hợp chất (41-1)).

Bước 2:

Hỗn hợp của Hợp chất (41-1) (29g) và THF (300ml), NBS (32g) được bổ sung, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Natri thiosulfat chứa nước (10%, 100ml) được bổ sung vào hỗn hợp, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tái kết tinh bằng etyl axetat (110ml). Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được 6-bromo-5-((2-hydroxyetyl)amino)picolinonitril dưới dạng chất rắn màu trắng (Hợp chất (41-2)).

Bước 3:

Hỗn hợp của Hợp chất (41-2) (3,4g) và pyridin (4,0ml), anhydrit axetic (4,0ml) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó, và sau đó được làm khô trên natri sulfat khan. Sản phẩm thu được được lọc và được cô đặc. Phần cặn thu được được tái kết tinh bằng isopropyl axetat để thu được

este của axit 2-((2-bromo-6-xyanopyridin-3-yl)amino)etyl axetic dưới dạng chất rắn màu trắng (Hợp chất (41-3)).

Bước 4:

Hỗn hợp của bột kẽm (0,97g) và N,N-dimetylaxetamit (5ml), trimetylsilyl clorua (0,089ml) được bổ sung, và hỗn hợp này được nghiền bằng sóng âm đồng thời khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 15 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, N,N-dimetylaxetamit (44ml) và Ví dụ đối chiếu (4) (4,8g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm đồng thời khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 20 phút. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, lượng dư của bột kẽm được tách bằng cách lọc, hỗn hợp thu được được bổ sung vào hỗn hợp được điều chế riêng rẽ của Hợp chất (41-3) (1,8g), paladi (II) axetat (0,16g), dixyclohexyl(2',6'-dimetoxy-[1,1'-diphenyl]-2-yl)phosphin (0,17g), và N,N-dimetylaxetamit (4ml), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp thu được được pha loãng bằng etyl axetat và nước, chất không tan được lọc, chất lọc thu được được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó, và sau đó sản phẩm thu được được làm khô trên natri sulfat khan. Sau khi lọc, chất lọc được cô đặc, phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 2-((6-xiano-2-(1-(7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)pyridin-3-yl)amino)etyl axetat dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (Hợp chất (41-4)).

Bước 5:

Hỗn hợp của Hợp chất (41-4) (8,5g) và etanol (100ml), hydroxylamin chứa nước (50%, 2,8ml) được bổ sung, và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 10 phút. Hỗn hợp thu được được cô đặc và được làm khô để thu được 2-((2-(1-(7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-6-(N-hydroxycarbamimidoyl)pyridin-3-yl)amino)etyl axetat dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt (Hợp chất (41-5)).

Bước 6:

Hỗn hợp của Hợp chất (41-5) và THF (100ml) được làm mát xuống 0°C, anhydrit difloaxetic (2,2ml) và pyridin (25ml) được bổ sung lần lượt vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ nữa. Sau khi hỗn hợp được làm mát, axit clohydric (0,5M, 30ml) được bổ sung, và sản phẩm thu được được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó, và sau đó được làm khô trên natri sulfat khan. Sản phẩm thu được được lọc và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (tức là, 2-((6-(5-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2-(1-(7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)pyridin-3-yl)amino)etyl axetat dưới dạng chất rắn màu trắng (Hợp chất (41-6)).

Bước 7:

Hỗn hợp của Hợp chất (41-6) (9,8g), metanol (100ml), và THF (50ml) được làm mát xuống 0°C, natri hydroxit chứa nước (5M, 0,85ml) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Axit clohydric (5M, 0,85ml) được bổ sung vào hỗn hợp thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn thu được được gom bằng cách lọc, được rửa bằng metanol (50ml), và được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 4-(4-(6-(5-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-3-((2-hydroxyetyl)amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng chất rắn màu trắng (Hợp chất (41-7)).

Bước 8:

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (41)) thu được theo các bước 7, 8, và 10 của Ví dụ 1, ngoại trừ là Hợp chất (41-7) được sử dụng thay cho Hợp chất (1-6).

Ví dụ 42:

4-(4-(3-((2-(Isopropylamino)etyl)amino)-6-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (42))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (42)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 41, ngoại trừ là anhydrit trifloaxetic được sử dụng thay cho anhydrit difloaxetic và isopropylamin được sử dụng thay cho tert-butylamin.

Ví dụ 43: 4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (43))

Bước 1:

2-((2-(1-(7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-6-(5-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-3-yl)amino)ethyl axetat (Hợp chất (43-1)) thu được theo các bước 1 đến 6 của Ví dụ 41, ngoại trừ là anhydrit trifloaxetic được sử dụng thay cho anhydrit difloaxetic.

Bước 2:

Hỗn hợp của Hợp chất (43-1) (0,44g), DMF (10ml), hydroxyamin hydroclorua (0,43g), và tert-butoxykali (0,69g) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng ethyl axetat, và được rửa liên tục bằng nước và nước muối bão hòa theo thứ tự đó. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được lọc. Chất lọc được cô đặc để thu được 2-((2-(1-(7-(2,4-dimetoxybenzyl)-5,5-dimetyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidin-4-yl)-6-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin-3-yl)amino)ethyl axetat (Hợp chất (43-2)) dưới dạng chất vô định hình màu vàng nhạt.

Bước 3:

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (43)) thu được theo cách giống như trong các bước 7 và 8 của Ví dụ 41, ngoại trừ là Hợp chất (43-2) được sử dụng thay cho Hợp chất (41-6).

Ví dụ 44: 5,5-dimetyl-4-(4-(3-((2-(pyrolidin-1-yl)ethyl)amino)-6-(3-(triflometyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5H-pyrol[2,3-d] pyrimidin-6(7H)-on (Hợp chất (44))

Hợp chất nêu ở đề mục (Hợp chất (44)) thu được theo cách giống như trong Ví dụ 43, ngoại trừ là pyrrolidin được sử dụng thay cho tert-butylamin.

Ví dụ so sánh B: 4-(4-(4-((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-5'-flo-[2,3'-bipyridin]-6-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimethyl-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on

Bước 1:

Hỗn hợp của 2,6-dibromo-4-nitropyridin (1g), kali cacbonat (490,3mg), 2-aminoethanol (0,32ml), và DMSO (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1,5 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 2-((2,6-dibromopyridin-4-yl)amino)ethanol dưới dạng chất dạng dầu màu nâu (Ví dụ so sánh B (1-1)).

Bước 2:

Hỗn hợp của Ví dụ so sánh B (1-1) (212mg), axit 5-flopyridin-3-boronic (50mg), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (82,8mg), natri cacbonat chứa nước (2M, 0,39ml), và 1,4-dioxan (7,16ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 2-((6-bromo-5'-flo-[2,3'-bipyridin]-4-yl)amino)ethanol dưới dạng sản phẩm thô (Ví dụ so sánh B (1-2)). Sản phẩm này được đưa vào bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Bước 3:

Hỗn hợp của Ví dụ so sánh B (1-2), cacbon tetrabromua (237,6mg), triphenylphosphin (187,9mg), THF (3ml), và diclometan (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa nước chứa natri bicacbonat bão hòa và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được 6-bromo-N-(2-bromoethyl)-5'-

flo-[2,3'-bipyridin]-4-amin dưới dạng chất vô định hình màu vàng (Ví dụ so sánh B (1-3)).

Bước 4:

Hỗn hợp của Ví dụ so sánh B (1-3) (65,7mg), tert-butylamin (0,2ml), và THF (1ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung tert-butylamin (0,2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được N1-(6-bromo-5'-flo-[2,3'-bipyridin]-4-yl)-N2-(tert-butyl)etan-1,2-diamin dưới dạng chất vô định hình màu vàng (Ví dụ so sánh B (1-4)).

Bước 5:

Hỗn hợp của Ví dụ so sánh B (1-4) (57,5mg), Ví dụ đối chiếu (5) (69,5mg), phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi (II) diclorua-diclometan (12,8mg), natri cacbonat chứa nước (2M, 0,10ml), và 1,4-dioxan (1,57ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc, và sau đó được cô đặc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được 4-(4'((2-(tert-butylamino)ethyl)amino)-5-flo-5'',6''-dihydro-[3,2':6',4''-terpyridin]-1''(2''H)-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on dưới dạng chất vô định hình màu nâu (Ví dụ so sánh B (1-5)).

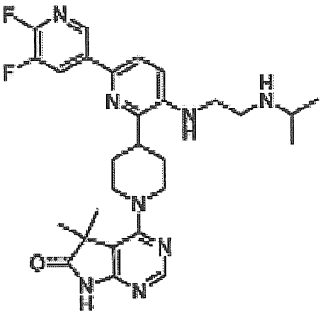
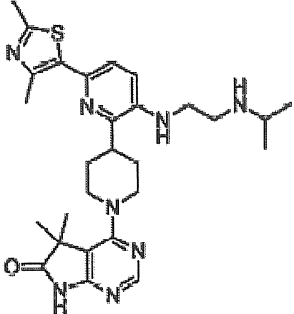
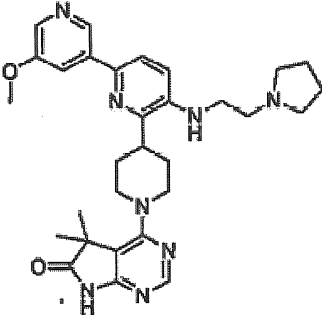
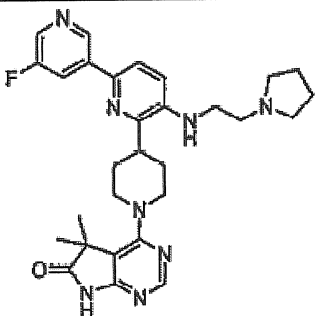
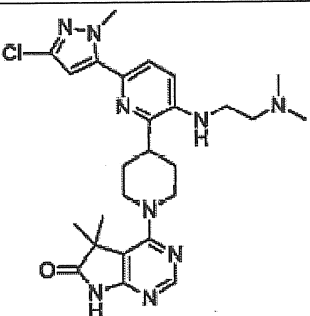
Bước 6:

Hỗn hợp của Ví dụ so sánh B (1-5) (16mg), paladi hydroxit 20%/cacbon (15mg), etyl axetat (1ml), etanol (0,1ml), metanol (0,1ml), THF (0,1ml), DMF (0,1ml), và TFA (0,01ml) được khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi thế nitơ, hỗn hợp phản ứng được lọc. Chất lọc được cô đặc, và phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bazơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (tức là, Ví dụ so sánh B).

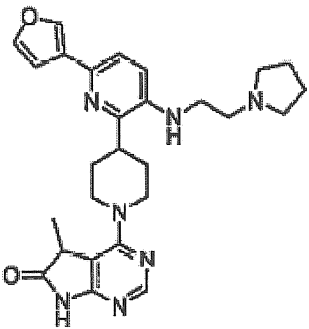
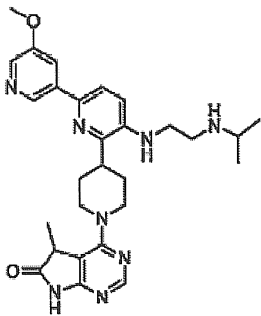
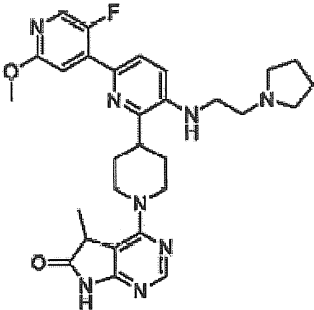
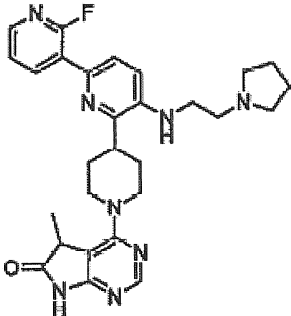
Bảng 1 thể hiện các công thức hóa học và các tính chất vật lý của các hợp chất trong các Ví dụ từ 1 đến 44.

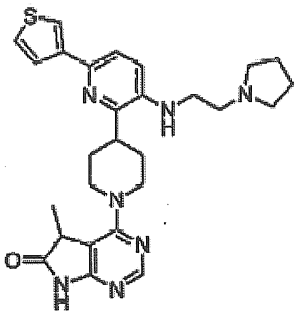
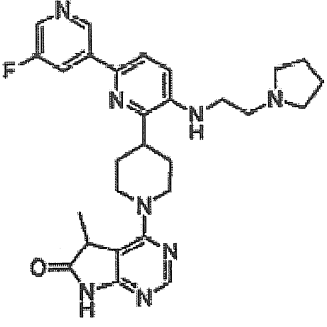
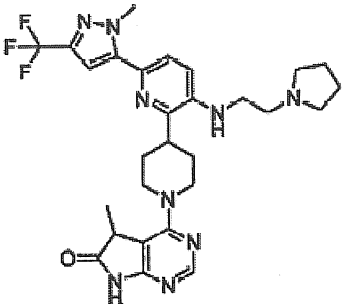
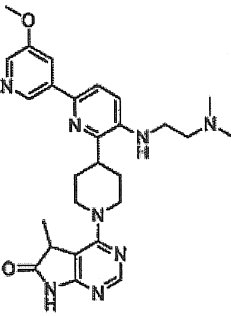
Bảng 1

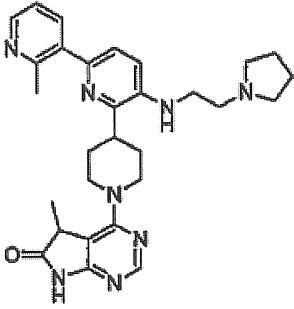
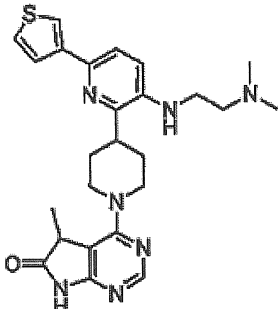
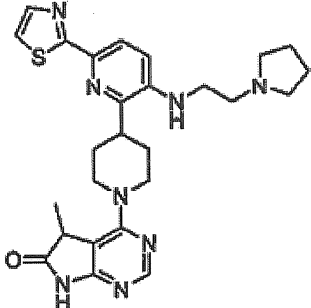
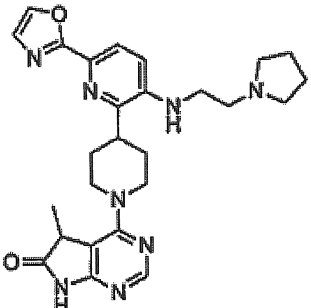
Hợp chất số	Công thức cấu trúc	Giá trị của tính chất vật lý
1		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,91 (1H, t, J= 1,5 Hz), 8,31 (1H, d, J= 2,9 Hz), 8,27 (1H, s), 8,04 (1H, ddd, J= 10,0, 2,9, 1,5 Hz), 7,55 (1H, d, J= 8,5 Hz), 6,96 (1H, d, J= 8,5 Hz), 4,66-4,58 (2H, m), 3,28-3,04 (5H, m), 2,94-2,90 (2H, m), 2,11-2,02 (4H, m), 1,54 (6H, s), 1,16 (9H, s).
2		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,72 (1H, d, J= 2,6 Hz), 8,60 (1H, br s), 8,38-8,30 (1H, m), 8,33 (1H, s), 7,48 (1H, d, J= 8,4 Hz), 6,97-6,91 (2H, m), 4,88 (1H, br t, J= 4,4 Hz), 4,64-4,55 (2H, m), 3,25-3,14 (4H, m), 3,08-2,96 (1H, m), 2,86 (2H, t, J= 6,0 Hz), 2,61-2,53 (4H, m), 2,12-1,96 (4H, m), 1,85-1,78 (4H, m), 1,56 (6H, s)
3		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 8,19 (1H, s), 7,32 (1H, d, J= 8,4 Hz), 6,95 (1H, d, J= 8,4 Hz), 6,23 (1H, s), 5,60 (1H, t, J= 5,7 Hz), 4,48-4,41 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,28-3,06 (7H, m), 2,67-2,61 (2H, m), 2,54-2,45 (2H, m), 2,09 (3H, s), 1,91-1,84 (2H, m), 1,79-1,63 (6H, m), 1,36 (6H, s).
4		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,35 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,26 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,19 (2H, t, J= 52,6 Hz), 6,89 (1H, d, J= 8,5 Hz), 4,84 (1H, s), 4,64 (2H, d, J= 12,9 Hz), 3,22-3,13 (4H, m), 3,06-2,98 (1H, m), 2,94 (2H, t, J= 5,6 Hz), 2,08-2,03 (4H, m), 1,55 (6H, s), 1,15 (9H, s).

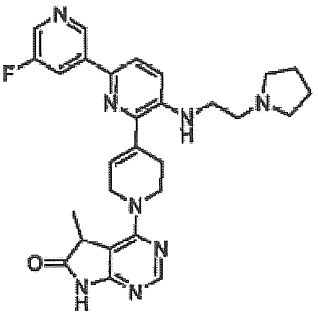
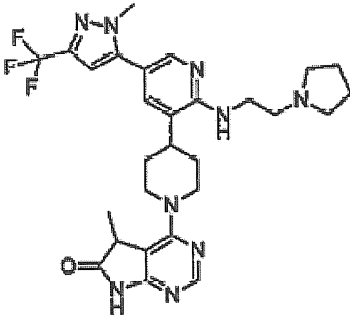
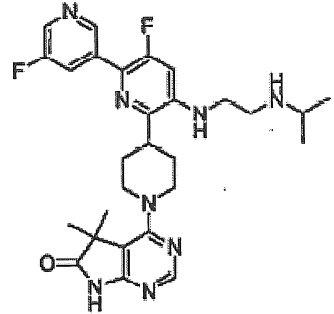
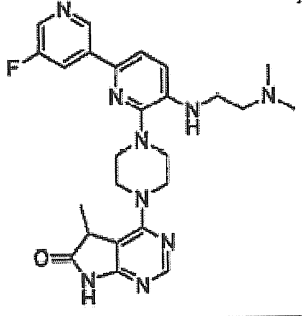
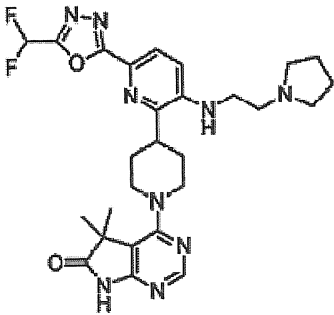
5		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,39 (1H, t, J = 1,8 Hz), 8,25-8,19 (1H, m), 8,04 (1H, s), 7,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,62 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,35-4,27 (2H, m), 3,11-2,91 (5H, m), 2,58-2,52 (3H, m), 1,79-1,71 (2H, m), 1,68-1,56 (2H, m), 1,22 (6H, s), 0,81 (6H, d, J = 6,1 Hz).
6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,33 (1H, s), 7,26 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,76 (1H, s), 4,58 (2H, d, J = 12,9 Hz), 3,24-3,17 (4H, m), 3,06-2,96 (3H, m), 2,90-2,81 (1H, m), 2,63 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,09-2,00 (4H, m), 1,54 (6H, s), 1,11 (6H, d, J = 6,1 Hz).
7		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11,09 (1H, s), 8,73 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,68 (1H, s), 4,48 (2H, d, J = 12,8 Hz), 3,83 (3H, s), 3,27-3,15 (6H, m), 2,70-2,64 (5H, m), 1,94-1,70 (8H, m), 1,39 (6H, s).
8		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11,09 (1H, s), 9,02 (1H, s), 8,42 (1H, br s), 8,22 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,79 (1H, br s), 4,49 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,24-3,14 (5H, m), 2,71-2,52 (6H, m), 1,94-1,69 (8H, m), 1,39 (6H, s).
9		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,33 (1H, s), 7,29 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,31 (1H, s), 4,89 (1H, s), 4,57 (2H, d, J = 12,9 Hz), 4,09 (3H, s), 3,21-3,14 (4H, m), 3,03-2,98 (1H, m), 2,67-2,62 (2H, m), 2,30 (6H, s), 2,02-1,96 (4H, m), 1,54 (6H, s).

10		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,21 (1H, s), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, s), 5,85 (1H, t, J = 5,4 Hz), 4,51-4,44 (2H, m), 4,09 (3H, s), 3,29-3,07 (5H, m), 2,76-2,70 (3H, m), 1,96-1,89 (2H, m), 1,80-1,67 (2H, m), 1,38 (6H, s), 0,99 (6H, d, J = 6,1 Hz).
11		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,33 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,31 (1H, s), 4,95 (1H, s), 4,61 (2H, d, J = 13,2 Hz), 4,09 (3H, s), 3,22-3,12 (4H, m), 3,07-2,98 (3H, m), 2,87-2,84 (1H, m), 2,02-1,93 (4H, m), 1,53 (6H, s), 1,12 (6H, d, J = 6,3 Hz).
12		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 9,01 (1H, t, J = 1,5 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,9 Hz), 8,22 (1H, s), 8,10 (1H, ddd, J = 10,7, 2,9, 1,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,80 (1H, t, J = 5,6 Hz), 4,53-4,46 (2H, m), 3,28-3,11 (5H, m), 2,74 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,57 (2H, q, J = 7,2 Hz), 1,97-1,90 (2H, m), 1,87-1,75 (2H, m), 1,40 (6H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz).
13		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 10,97 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,17 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,87-7,84 (2H, m), 7,58 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,95 (1H, t, J = 5,9 Hz), 4,56-4,49 (1H, m), 4,32-4,26 (1H, m), 3,75 (1H, q, J = 7,3 Hz), 3,33-3,15 (4H, m), 3,06-2,98 (1H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,53-2,46 (4H, m), 1,93-1,66 (8H, m), 1,30 (3H, d, J = 7,3 Hz).

14		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,34 (1H, s), 7,85 (1H, dd, $J = 1,8, 0,9$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 1,8$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,88 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 1,8, 0,9$ Hz), 4,70 (1H, s), 4,50 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 3,57 (1H, q, $J = 7,6$ Hz), 3,23 (2H, br s), 3,08 (1H, t, $J = 11,5$ Hz), 2,99-2,94 (1H, m), 2,83 (2H, dd, $J = 7,0, 5,5$ Hz), 2,57 (4H, m), 2,11-2,03 (5H, m), 1,80 (4H, m), 1,51 (3H, d, $J = 7,6$ Hz).
15		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,74 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 8,33 (1H, s), 8,22 (1H, d, $J = 2,7$ Hz), 7,82 (1H, dd, $J = 2,7, 1,7$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,99 (1H, s), 4,52-4,45 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,58 (1H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,27-3,25 (3H, m), 3,13 (1H, t, $J = 12,7$ Hz), 3,02 (2H, t, $J = 5,4$ Hz), 2,94-2,91 (1H, m), 2,18-2,04 (5H, m), 1,50 (3H, d, $J = 7,5$ Hz), 1,17 (6H, d, $J = 6,2$ Hz).
16		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 10,96 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,13 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,65-7,62 (1H, m), 7,30 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 5,97-5,93 (1H, m), 4,54-4,49 (1H, m), 4,30-4,24 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,75 (1H, q, $J = 7,4$ Hz), 3,33-3,16 (6H, m), 3,05-2,98 (1H, m), 2,72-2,53 (4H, m), 1,90-1,65 (8H, m), 1,29 (3H, d, $J = 7,4$ Hz).
17		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 10,96 (1H, s), 8,46-8,41 (1H, m), 8,20 (1H, s), 8,12-8,10 (1H, m), 7,58 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,42-7,38 (1H, m), 7,01 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 5,78-5,75 (1H, m), 4,54-4,49 (1H, m), 4,32-4,25 (1H, m), 3,73 (1H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,34-3,16 (4H, m), 3,06-2,99 (1H, m), 2,73-2,51 (6H, m), 1,91-1,68 (8H, m), 1,29 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).

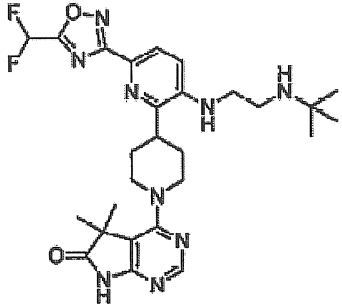
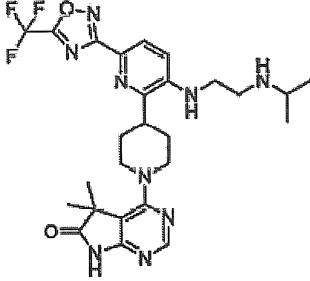
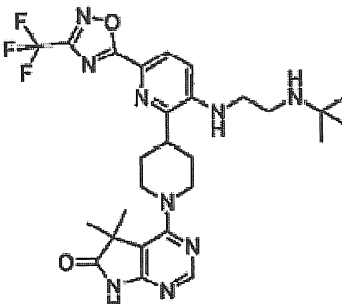
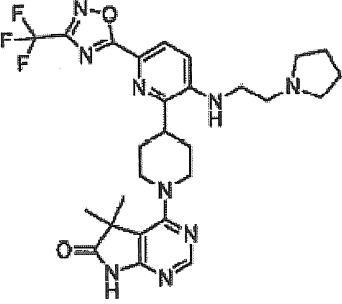
18		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,32 (1H, s), 7,66 (1H, dd, $J = 3,0, 1,1$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 3,0, 1,1$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,33-7,30 (1H, m), 6,90 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 4,74 (1H, s), 4,51 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,41 (1H, d, $J = 13,4$ Hz), 3,58 (1H, q, $J = 7,6$ Hz), 3,27-3,20 (3H, m), 3,10 (1H, t, $J = 12,6$ Hz), 2,85 (2H, s), 2,58 (4H, br s), 2,17-1,98 (5H, m), 1,83-1,79 (4H, m), 1,51 (3H, d, $J = 7,6$ Hz).
19		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 10,96 (1H, s), 9,02-9,01 (1H, m), 8,42 (1H, d, $J = 2,6$ Hz), 8,21 (1H, s), 8,13-8,09 (1H, m), 7,78 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,76 (1H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,54-4,49 (1H, m), 4,32-4,27 (1H, m), 3,74 (1H, q, $J = 7,3$ Hz), 3,30-3,11 (4H, m), 3,07-2,99 (1H, m), 2,66 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,55-2,50 (4H, m), 1,92-1,67 (8H, m), 1,30 (3H, d, $J = 7,3$ Hz).
20		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,32 (1H, s), 7,34 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,64 (1H, s), 4,99 (1H, s), 4,51-4,45 (2H, m), 4,19 (3H, s), 3,57 (1H, q, $J = 7,6$ Hz), 3,22-3,18 (3H, m), 3,06-3,00 (2H, m), 2,86 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,60-5,57 (4H, m), 2,05-1,89 (4H, m), 1,83-1,80 (4H, m), 1,49 (3H, d, $J = 7,6$ Hz).
21		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,75 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,36 (1H, s), 8,22 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,82 (1H, dd, $J = 2,8, 2,0$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 4,82 (1H, s), 4,49-4,43 (2H, m), 3,91 (3H, s), 3,58 (1H, q, $J = 7,4$ Hz), 3,29-3,25 (1H, m), 3,22-3,19 (2H, m), 3,10 (1H, t, $J = 11,3$ Hz), 3,04-2,97 (1H, m), 2,66 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 2,32 (6H, s), 2,19-2,12 (1H, m), 2,04-2,02 (3H, m), 1,51 (3H, d, $J = 7,4$ Hz).

22		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,95 (1H, s), 8,35 (1H, dd, J= 4,8, 1,7 Hz), 8,18 (1H, s), 7,70 (1H, dd, J= 7,7, 1,7 Hz), 7,27-7,21 (2H, m), 7,00 (1H, d, J= 8,4 Hz), 5,58-5,54 (1H, m), 4,50-4,43 (1H, m), 4,29-4,23 (1H, m), 3,71 (1H, q, J= 7,4 Hz), 3,28-3,12 (4H, m), 3,04-2,95 (1H, m), 2,70-2,65 (2H, m), 2,55-2,47 (4H, m), 2,51 (3H, s), 1,86-1,61 (8H, m), 1,27 (3H, d, J= 7,4 Hz).
23		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,33 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J = 3,2, 1,2 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 5,1, 1,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 5,1, 3,2 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,63 (1H, s), 4,49 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,40 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,59 (1H, q, J = 7,6 Hz), 3,30-3,25 (1H, m), 3,17-3,11 (3H, m), 3,02-2,96 (1H, m), 2,63 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,29 (6H, s), 2,17-2,11 (1H, m), 2,05-2,01 (3H, m), 1,51 (3H, d, J = 7,6 Hz).
24		¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 10,96 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,77-7,75 (2H, m), 7,54 (1H, d, J= 3,4 Hz), 7,00 (1H, d, J= 8,5 Hz), 5,88 (1H, t, J= 5,4 Hz), 4,52-4,46 (1H, m), 4,31-4,25 (1H, m), 3,75 (1H, q, J= 7,4 Hz), 3,30-3,00 (5H, m), 2,66 (2H, t, J= 6,8 Hz), 2,53-2,50 (4H, m), 1,90-1,82 (3H, m), 1,72-1,62 (5H, m), 1,31 (3H, d, J= 7,4 Hz).
25		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,31 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,69 (1H, s), 7,20 (1H, s), 6,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,12 (1H, s), 4,55 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,57 (1H, q, J = 7,6 Hz), 3,27-3,21 (3H, m), 3,07-2,99 (2H, m), 2,89-2,82 (2H, m), 2,59-2,56 (4H, m), 2,15-2,09 (2H, m), 2,02 (2H, d, J = 10,2 Hz), 1,82-1,81 (4H, m), 1,50 (3H, d, J = 7,6 Hz).

26		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11,02 (1H, s), 9,04-9,04 (1H, m), 8,46-8,45 (1H, m), 8,24 (1H, s), 8,17-8,14 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,17 (1H, s), 5,65 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,34-4,24 (2H, m), 4,21-4,15 (1H, m), 3,82-3,76 (1H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,23-3,18 (2H, m), 2,68-2,62 (5H, m), 2,47-2,43 (3H, m), 1,67-1,64 (4H, m), 1,34 (3H, d, J = 7,6 Hz).
27		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,35 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,47 (1H, s), 5,72 (1H, br s), 4,59-4,51 (1H, m), 4,46-4,38 (1H, m), 3,89 (3H, s), 3,66-3,49 (3H, m), 3,17-3,06 (1H, m), 2,97-2,87 (1H, m), 2,84 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,70-2,55 (5H, m), 2,06-2,00 (2H, m), 1,84-1,78 (4H, m), 1,78-1,69 (1H, m), 1,66-1,52 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 7,7 Hz)
28		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,88 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,21 (1H, s), 7,98-7,94 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 14,9 Hz), 6,22-6,16 (1H, m), 4,51-4,43 (2H, m), 3,25-3,13 (5H, m), 2,79-2,68 (3H, m), 1,97-1,89 (2H, m), 1,82-1,70 (2H, m), 1,39 (6H, s), 0,99 (6H, d, J = 6,1 Hz).
29		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11,03 (1H, s), 9,05-9,04 (1H, m), 8,43 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,24 (1H, s), 8,16-8,12 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,32 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,91-3,84 (2H, m), 3,78 (1H, q, J = 7,5 Hz), 3,71-3,64 (2H, m), 3,24-3,11 (6H, m), 2,53 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,22 (6H, s), 1,31 (3H, d, J = 7,3 Hz).
30		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,34 (1H, s), 7,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,90 (1H, t, J = 47,3 Hz), 5,49 (1H, s), 4,60 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,30-3,18 (4H, m), 3,05-3,00 (1H, m), 2,89 (2H, t, J = 5,9 Hz), 2,65-2,59 (4H, m), 2,13-1,99 (4H, m), 1,85-1,81 (4H, m), 1,55 (6H, s).

31		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,31 (1H, s), 7,98 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,89 (1H, t, $J = 52,1$ Hz), 5,43 (1H, s), 4,60 (2H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,26-3,19 (4H, m), 3,08-3,00 (3H, m), 2,91-2,85 (1H, m), 2,14-2,03 (4H, m), 1,56 (6H, s), 1,12 (6H, d, $J = 6,3$ Hz).
32		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,33 (1H, s), 8,00 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,58 (1H, s), 4,62 (2H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,23-3,19 (4H, m), 3,06-3,03 (1H, m), 2,98 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,10-2,03 (4H, m), 1,56 (6H, s), 1,17 (9H, s).
33		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,34 (1H, s), 8,00 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 5,49 (1H, s), 4,60 (2H, d, $J = 12,9$ Hz), 3,26-3,19 (4H, m), 3,07-3,00 (3H, m), 2,91-2,83 (1H, m), 2,14-2,05 (4H, m), 1,56 (6H, s), 1,12 (6H, d, $J = 6,1$ Hz).
34		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 11,08 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,90 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,05 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,22 (1H, t, $J = 4,9$ Hz), 4,50-4,42 (2H, m), 3,27-3,09 (5H, m), 2,60-2,53 (2H, m), 2,19 (3H, s), 1,94-1,86 (2H, m), 1,82-1,69 (2H, m), 1,37 (6H, s), 1,00 (9H, s).
35		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 8,21 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,11 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,44 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,50-4,45 (2H, m), 3,37-3,28 (1H, m), 3,22-3,07 (5H, m), 2,86-2,76 (2H, m), 1,93-1,59 (7H, m), 1,47-1,34 (1H, m), 1,39 (6H, s).

36		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11,10 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,84 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,05 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,50-4,43 (2H, m), 3,37-3,13 (5H, m), 2,67-2,63 (2H, m), 2,65 (3H, s), 2,53-2,47 (4H, m), 1,92-1,86 (2H, m), 1,75-1,66 (6H, m), 1,39 (6H, s).
37		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,22 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1H, t, J = 53,3 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,34 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,50-4,45 (2H, m), 3,37-3,14 (5H, m), 2,70 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,97-1,91 (2H, m), 1,77-1,66 (2H, m), 1,39 (6H, s), 1,03 (9H, s).
38		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11,10 (1H, br s), 8,22 (1H, s), 7,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,49 (1H, t, J = 53,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,25 (1H, t, J = 5,7 Hz), 4,49-4,43 (2H, m), 3,36-3,14 (5H, m), 2,50-2,46 (2H, m), 2,21 (6H, s), 1,95-1,89 (2H, m), 1,77-1,66 (2H, m), 1,40 (6H, s).
39		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,37 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,98 (1H, t, J = 53,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), 5,36 (1H, s), 4,60 (2H, d, J = 13,2 Hz), 3,25-3,20 (4H, m), 3,06-2,99 (3H, m), 2,92-2,83 (1H, m), 2,04-1,97 (4H, m), 1,57 (6H, s), 1,13 (6H, d, J = 6,1 Hz).
40		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,22 (1H, s), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,07 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,50-4,45 (2H, m), 3,21-3,13 (5H, m), 2,69 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,47-2,41 (1H, m), 1,94-1,89 (2H, m), 1,75-1,65 (2H, m), 1,39 (6H, s), 1,18-1,14 (3H, m), 1,02 (9H, s), 1,01-0,97 (1H, m).

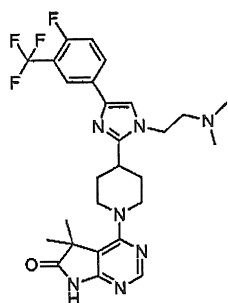
41		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,19 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, t, J = 51,7 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,17 (1H, t, J = 5,3 Hz), 4,50-4,42 (2H, m), 3,26-3,08 (5H, m), 2,72-2,65 (2H, m), 1,91-1,83 (2H, m), 1,80-1,67 (2H, m), 1,36 (6H, s), 1,01 (9H, s).
42		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,22 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,27 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,50-4,46 (2H, m), 3,28-3,14 (6H, m), 2,75-2,70 (2H, m), 1,91-1,87 (2H, m), 1,81-1,71 (2H, m), 1,39 (6H, s), 0,98 (6H, d, J = 6,2 Hz).
43		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8,21 (1H, s), 7,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,65 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,30-3,10 (2H, m), 3,26-3,13 (5H, m), 2,73-2,65 (2H, m), 1,94-1,87 (2H, m), 1,81-1,68 (2H, m), 1,37 (6H, s), 1,02 (9H, s).
44		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 11,07 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,61 (1H, t, J = 5,5 Hz), 4,50-4,42 (2H, m), 3,39-3,22 (5H, m), 3,21-3,12 (2H, m), 2,68-2,61 (2H, m), 2,53-2,48 (2H, m), 1,93-1,85 (2H, m), 1,80-1,62 (6H, m), 1,37 (6H, s).

Ví dụ thử nghiệm 1: Xác nhận tác dụng ức chế đối với hoạt tính Akt1 kinaza

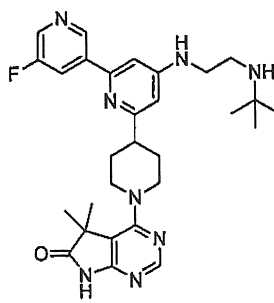
Akt1 được tạo ra và các thử nghiệm về hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế kháng hoạt tính Akt1 kinaza *in vitro* được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong Biochem. J., vol. 385, pp. 399-408, 2005 và Cancer Res., vol. 68, pp. 2366-2374, 2008. Trong quá trình tạo ra protein Akt1, Akt1 của người được gắn vào kháng nguyên T ở giữa được biểu hiện trong tế bào côn trùng Sf9, Akt1 được chuẩn bị thông qua kỹ thuật tinh

chế ái lực và hoạt hóa bằng PDK1, và sản phẩm thu được được bảo quản ở nhiệt độ -80°C cho đến khi thử nghiệm ức chế các hợp chất. Trong thử nghiệm ức chế các hợp chất này, Akt1 và hợp chất theo sáng chế được đưa vào quá trình ủ sơ bộ ở nhiệt độ 25°C trong 120 phút trong chất đệm phản ứng (15mM Tris-HCl, độ pH = 7,5, Tween-20 0,01%, DTT 2mM). Sau đó, Crosstide được biotinyl hóa (biotin-KGSGSGRPRTSSFAEG, Millipore), MgCl_2 , và ATP được bổ sung làm cơ chất ở nồng độ cuối cùng bằng 500nM, 10mM, và $150\mu\text{M}$, một cách tương ứng, và phản ứng được cho tiếp diễn ở nhiệt độ 25°C trong 60 phút. EDTA được bổ sung vào nồng độ cuối cùng bằng 40mM để kết thúc phản ứng, chất lỏng phát hiện chứa kháng thể phospho-Crosstide kháng EU (PerkinElmer) và SureLight APC-SA (PerkinElmer) ở nồng độ cuối cùng bằng 0,5nM và 62,5nM lần lượt được bổ sung, và phản ứng được cho tiếp diễn ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cuối cùng, mức độ huỳnh quang được chiếu xạ với ánh sáng kích thích bằng 337nm được thử nghiệm ở hai mức bước sóng khác nhau (tức là, 620nm và 665nm) bằng cách sử dụng PHERAstar FS (BMG LABTECH) hoặc PHERAstar (BMG LABTECH). Mức độ phản ứng phosphoryl hóa được xác định trên cơ sở tỷ lệ của các mức độ huỳnh quang ở hai mức bước sóng, và nồng độ của hợp chất mà tại đó sự phosphoryl hóa có thể được ức chế 50% được xác định dưới dạng mức độ IC_{50} (nM) và được thể hiện trong Bảng 2.

Để làm hợp chất đối chiếu, Ví dụ so sánh A (WO 2010/056563 (Ví dụ 31)) và Ví dụ so sánh B thường có hoạt tính ức chế kháng Akt được sử dụng.



A



B

Bảng 2

Hợp chất số	IC50 của hoạt tính ức chế AKT (nM)
1	6,8
5	3,5
11	5,8
13	1,4
14	0,5
15	2,1
16	1,9
17	0,6
18	0,5
19	0,4
20	0,6
21	4,0
22	1,8
23	0,7
24	1,9
25	2,7
27	1,6
30	14,5
31	7,6
32	1,4
33	2,5
34	1,0
37	3,3
39	4,1
40	3,6
41	7,2
42	4,8
43	1,0
44	2,6
A	52,2
B	657,0

Ví dụ thử nghiệm 2: Xác nhận tác dụng ức chế đối với hoạt tính Rsk1 kinaza

Hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế đối với hoạt tính Rsk1 kinaza *in vitro* được thử nghiệm bằng cách sử dụng bộ kit thử nghiệm QSS Assist™ FP (Carna Biosciences, Inc.).

Trong thử nghiệm ức chế hoạt tính ức chế của hợp chất này, hợp chất thử nghiệm được pha loãng bằng kỹ thuật pha loãng theo dãy với dimethyl sulfoxit (DMSO). Sau đó, protein Rsk1, cơ chất peptit (nồng độ cuối cùng: 100nM), magie clorua (nồng độ cuối cùng: 10mM), ATP (nồng độ cuối cùng: 30μM), và dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO (nồng độ cuối cùng DMSO: 5%) được bổ sung vào chất đệm phản ứng kinaza (HEPES 20mM (độ pH = 7,4), dithiothreitol 2mM, Tween-20 0,01%), và hỗn hợp này được ủ ở nhiệt độ 25°C trong 40 phút để thực hiện phản ứng kinaza. Chất phản ứng gắn kết tiến triển IMAF được pha loãng 400 lần bằng chất đệm gắn kết tiến triển IMAF A (Molecular Devices, LLC) được bổ sung để kết thúc phản ứng kinaza. Sản phẩm phản ứng được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối trong 120 phút và được thử nghiệm bằng cách sử dụng PHERAstar (BMG LABTECH; bước sóng kích thích: 485nm; bước sóng phát hiện: 520nm). Mức độ phản ứng phosphoryl hóa được xác định dựa trên mức độ phân cực huỳnh quang, và nồng độ của hợp chất mà tại đó sự phosphoryl hóa có thể được ức chế 50% được xác định dưới dạng mức độ IC₅₀ (nM) và được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

Hợp chất số	IC ₅₀ của hoạt tính ức chế Rsk (nM)
1	1,5
2	1,5
5	0,7
6	1,0
7	1,7
8	1,7
9	1,1
10	0,9
11	0,7
12	1,8
13	1,4
14	1,7
15	1,1
16	0,8
17	1,1
18	1,4
19	0,9
20	0,9
21	1,3
23	1,5
27	1,8
30	1,7
31	1,8
32	0,6
33	1,0
34	0,9
35	1,5
37	0,5
38	0,9
39	0,6
40	0,6
41	1,6
42	1,2
43	0,4
44	0,5

Ví dụ thử nghiệm 3: Xác nhận tác dụng ức chế đối với hoạt tính S6K1 kinaza

Hoạt tính ức chế của hợp chất theo sáng chế đối với hoạt tính S6K1 kinaza *in vitro* được thử nghiệm bằng cách sử dụng bộ kit thử nghiệm QSS Assist™ FP (Carna Biosciences, Inc.).

Trong thử nghiệm ức chế về hoạt tính ức chế của hợp chất, hợp chất thử nghiệm được pha loãng bằng kỹ thuật pha loãng theo dãy với dimetyl sulfoxit (DMSO). Sau đó, protein S6K, cơ chất peptit (nồng độ cuối cùng: 100nM), magie clorua (nồng độ cuối cùng: 5mM), ATP (nồng độ cuối cùng: 25μM), và dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO (nồng độ DMSO cuối cùng: 5%) được bổ sung vào chất đệm phản ứng kinaza (HEPES 20mM (độ pH = 7,4), dithiothreitol 2mM, Tween-20 0,01%), và hỗn hợp này được ủ ở nhiệt độ 25°C trong 30 phút để thực hiện phản ứng kinaza. Chất phản ứng gắn kết tiến triển IMAP được pha loãng đến 400 lần bằng chất đệm gắn kết tiến triển IMAP A (Molecular Devices, LLC) được bổ sung vào đó để kết thúc phản ứng kinaza. Sản phẩm phản ứng được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong bóng tối trong 120 phút và được thử nghiệm bằng cách sử dụng PHERAstar (BMG LABTECH; bước sóng kích thích: 485nm; bước sóng phát hiện: 520nm). Mức độ phản ứng phosphoryl hóa được xác định dựa trên mức độ phân cực huỳnh quang, và nồng độ của hợp chất mà tại đó sự phosphoryl hóa có thể được ức chế 50% được xác định dưới dạng mức độ IC₅₀ (nM) và được thể hiện trong Bảng 4.

Bảng 4

Hợp chất số	IC50 của hoạt tính ức chế S6K (nM)
1	0,4
2	0,3
3	0,4
4	0,4
5	0,3
6	0,4
7	0,3
8	0,3
9	0,3
10	0,3
11	0,3
12	0,3
13	0,4
14	0,9
15	0,7
16	0,7
17	0,7
18	0,8
19	0,5
20	0,6
21	0,7
23	0,4
24	0,6
26	0,6
28	0,3
29	0,8
30	0,5
31	0,6
32	0,4
33	0,5
34	0,4
35	0,4
36	0,4
37	0,3
38	0,3
39	0,3
40	0,3
41	0,3
42	0,5
43	0,4
44	0,4

Ví dụ thử nghiệm 4: Nghiên cứu ức chế sự phát triển của tế bào

Nghiên cứu ức chế sự phát triển của tế bào *in vitro* bằng cách sử dụng tế bào RKO (dòng tế bào ung thư ruột kết ở người) được thực hiện như được mô tả dưới đây.

Tế bào RKO (ATCC, Cat#: CRL-2577) được nuôi cấy trong môi trường MEM (GIBCO, Cat#:10370-088) đã được bổ sung FBS 10%, L-glutamin 1mM (GIBCO, Cat#:25030), và natri pyruvat 1mM (GIBCO, Cat#:11360) được gieo cấy trong vỉ đĩa đáy phẳng có 96 giếng (COSTAR, Cat#:3904) ở 2×10^3 tế bào (150µl) và được nuôi cấy trong tủ ủ chứa CO₂ 5% ở nhiệt độ 37°C trong 1 ngày. Hợp chất theo sáng chế được đưa vào pha loãng theo dãy với dimetyl sulfoxit hoặc một mình dimetyl sulfoxit được bổ sung vào môi trường MEM chứa FBS 10%, L-glutamin 1mM, và natri pyruvat 1mM. Môi trường thu được chứa hợp chất hoặc một mình dimetyl sulfoxit được bổ sung vào tế bào RKO trong đĩa nuôi cấy bằng 50µl/giếng ở nồng độ cuối cùng của hợp chất đến 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, và 0µM, một cách tương ứng. Một đĩa nuôi cấy tế bào RKO khác đã được điều chế riêng rẽ được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó 100µl môi trường được loại bỏ, và được bổ sung 50µl thử nghiệm CellTiter-Glo® 2.0 (Promega, Cat#:G9242) vào mỗi giếng. Sau khi các đĩa được đặt trong bóng tối trong 10 phút, mức độ phát quang thu được từ các tế bào sống trong mỗi giếng được đo bằng bộ đọc đĩa nhiều chế độ (Multimode Plate Reader) (PerkinElmer, EnSpire). Các tế bào được xử lý bằng hợp chất hoặc một mình dimetyl sulfoxit được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong tủ ủ chứa CO₂ 5% trong 3 ngày nữa. Sau khi ủ, đĩa nuôi cấy được đặt ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và 150µl phần dịch nổi trên bề mặt được loại bỏ khỏi mỗi giếng để điều chỉnh lượng dung dịch nuôi cấy tế bào còn lại xuống 50µl mỗi giếng. 50µl dung dịch nuôi cấy tế bào còn lại được bổ sung lượng tương đương của thử nghiệm CellTiter-Glo® 2.0. Sau khi đĩa nuôi cấy tế bào được đặt trong bóng tối trong 10 phút, mức độ phát quang thu được từ các tế bào sống trong mỗi giếng được thử nghiệm bằng cách sử dụng bộ đọc đĩa nhiều chế độ. Tốc độ phát triển của tế bào được tính bằng công thức được thể hiện dưới đây và nồng độ mà tại đó tốc độ phát triển của tế bào trở thành 50%; tức là, nồng độ của hợp chất theo sáng chế mà tại đó sự phát triển của tế bào sẽ được ức chế 50% được xác định (GI₅₀ (nM)).

Tốc độ phát triển của tế bào (%) = $(T - C_0) / (C - C_0) \times 100$, với điều kiện T bằng hoặc lớn hơn C_0 ($T \geq C_0$)

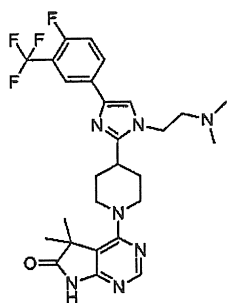
Tốc độ phát triển của tế bào (%) = $(T - C_0) / C_0 \times 100$, với điều kiện T nhỏ hơn C_0 ($T < C_0$)

C_0 : Mức độ phát quang trong mỗi giếng khi hợp chất được bổ sung (đếm trong mỗi giây)

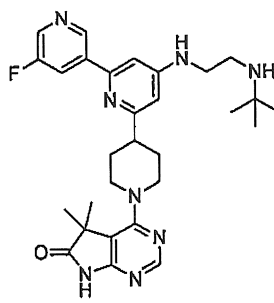
C: Mức độ phát quang trong mỗi giếng khi dimetyl sulfoxit được bổ sung một mình (đếm trong mỗi giây)

T: Mức độ phát quang trong mỗi giếng khi hợp chất thử nghiệm được bổ sung (đếm trong mỗi giây)

Dưới dạng hợp chất đối chứng, Ví dụ so sánh A (WO 2010/056563 (Ví dụ 31)) và Ví dụ so sánh B thường có hoạt tính ức chế kháng Akt được sử dụng.



A



B

Mức độ GI₅₀ của các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế và các hợp chất đối chiếu trong tế bào RKO được tính, và các kết quả được thể hiện trong Bảng 5.

Bảng 5

Hợp chất số	Ức chế sự phát triển của tế bào GI ₅₀ (nM)
1	136
13	111
14	118
15	122
24	130
26	124
27	48
30	82
32	89
41	86
44	102
A	1048
B	2641

Các kết quả cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào mà cao hơn một cách đáng kể so với hoạt tính của dẫn xuất piperazin thường có hoạt tính ức chế Akt. Nhờ so sánh Hợp chất 1 và Ví dụ so sánh B, các điểm thay thế trong chuỗi bên axit amin bao gồm R₃, R₄, R₅, và R₆ được phát hiện ra là ảnh hưởng đáng kể đến hoạt tính ức chế sự phát triển của tế bào. Sự chênh lệch về hoạt tính do các điểm thay thế như vậy gây ra không được biết đến và vì thế là một phát minh gây ngạc nhiên.

Ví dụ thử nghiệm 5: Nghiên cứu ức chế sự phát triển của tế bào

Thử nghiệm ức chế sự phát triển của tế bào *in vitro* trên tế bào HEC-6 (dòng tế bào ung thư nội mạc tử cung) được thực hiện trong các điều kiện được mô tả dưới đây.

Tế bào HEC-6 (Health Science Research Resources Bank, Cell Number: JCRB1118) được nuôi cấy trong môi trường MEM chứa FBS 15% (GIBCO, Cat#: 10370) được gieo cấy trên vi đĩa đáy phẳng có 384 giếng (CORNING, Cat#: 3571) ở 500 tế bào/giếng (20 μ l) và được nuôi cấy trong tủ ủ chứa cacbon dioxit 5% ở nhiệt độ 37°C trong 1 ngày. Hợp chất theo sáng chế được đưa vào pha loãng theo dãy với dimetyl

sulfoxit hoặc dimetyl sulfoxit một mình được bổ sung vào môi trường MEM chứa FBS 15%. Môi trường thu được chứa hợp chất hoặc dimetyl sulfoxit một mình được bổ sung vào tế bào HEC-6 bằng 5 µl/giếng ở nồng độ cuối cùng của hợp chất đến 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001, 0,0003, và 0µM, một cách tương ứng. Một đĩa nuôi cấy tế bào HEC-6 khác đã được điều chế riêng rẽ được đặt ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và 20µl thử nghiệm CellTiter-Glo® 2.0 (Promega, Cat#:G9243) được bổ sung vào mỗi giếng. Đĩa được lắc với thiết bị lắc đĩa trong 10 phút và được đặt trong bóng tối trong 30 phút. Sau đây, mức độ phát quang thu được từ các tế bào sống trong mỗi giếng được thử nghiệm bằng cách sử dụng bộ đọc đĩa nhiều chế độ (PerkinElmer, EnVision). Các tế bào mà hợp chất hoặc dimetyl sulfoxit đã được bổ sung một mình được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong tủ ủ chứa cacbon dioxit 5% trong 3 ngày nữa. Sau khi nuôi cấy, sản phẩm nuôi cấy được đặt ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và thử nghiệm CellTiter-Glo® 2.0 được bổ sung ở 25 µl/giếng. Đĩa được lắc với thiết bị lắc đĩa trong 10 phút và được đặt trong bóng tối trong 30 phút. Sau đây, mức độ phát quang thu được từ các tế bào sống trong mỗi giếng được thử nghiệm bằng cách sử dụng bộ đọc đĩa nhiều chế độ. Tốc độ phát triển của tế bào được tính bằng công thức được thể hiện dưới đây và nồng độ mà tại đó tốc độ phát triển của tế bào trở thành 50%; tức là, nồng độ của hợp chất theo sáng chế mà tại đó sự phát triển của tế bào sẽ được ức chế 50% (GI₅₀ (nM)) được xác định.

Tốc độ phát triển của tế bào (%) = $(T - C_0) / (C - C_0) \times 100$, với điều kiện T bằng hoặc lớn hơn C₀ (T ≥ C₀)

Tốc độ phát triển của tế bào (%) = $(T - C_0) / C_0 \times 100$, với điều kiện T nhỏ hơn C₀ (T < C₀)

C₀: Mức độ phát quang trong mỗi giếng khi hợp chất được bổ sung (đếm trong mỗi giây)

C: Mức độ phát quang trong mỗi giếng khi dimetyl sulfoxit được bổ sung một mình (đếm trong mỗi giây)

T: Mức độ phát quang trong mỗi giếng khi hợp chất thử nghiệm được bổ sung (đếm trong mỗi giây)

Để làm hợp chất đối chiếu, Ví dụ so sánh A (WO 2010/056563 (Ví dụ 31)) và Ví dụ so sánh B thường có hoạt tính ức chế kháng Akt được sử dụng.

Mức độ GI₅₀ của các hợp chất tiêu biểu theo sáng chế trên tế bào HEC-6 được tính, và các kết quả được thể hiện trong Bảng 6.

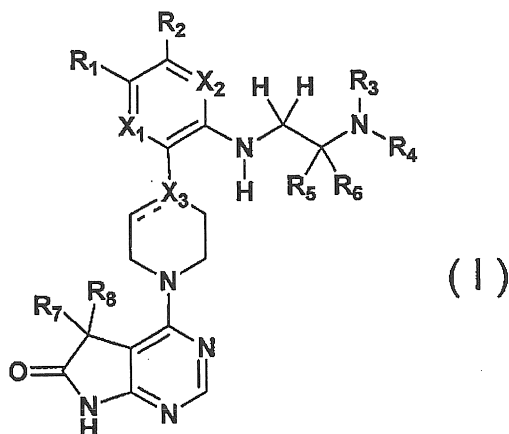
Bảng 6

Hợp chất số	Ức chế sự phát triển của tế bào GI ₅₀ (μM)
13	89
14	103
17	40
18	84
19	19
20	53
22	43
23	105
24	108
26	109
27	58
29	142
30	146
32	84
34	72
41	138
43	42
44	57
A	1042
B	2916

Tất cả các công bố đơn sáng chế, patent, và đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế được trích dẫn trong bản mô tả này được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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



trong đó:

R_1 là nhóm dị vòng một vòng, không no, có 4 đến 6 cạnh được thể tùy ý có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O;

R_2 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm amino, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl;

R_3 , R_4 , và R_5 , có thể giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl; hoặc R_3 và R_4 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O, và R_5 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl; hoặc R_4 và R_5 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon liền kề với nó, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O, và R_3 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl;

R_6 là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl;

R_7 và R_8 , có thể giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm amino, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl; hoặc R_7 và R_8 , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành nhóm C3-C10 xycloalkyl;

X_1 và X_2 , có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là N hoặc CR_9 , và R_9 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm amino, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C3-C6 xycloalkyl; và

X_3 là N hoặc CH khi đường nét đứt (-----) là liên kết đơn, hoặc là C khi đường nét đứt chỉ liên kết đôi, với điều kiện ít nhất một trong số X_1 hoặc X_2 là N.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R_1 là nhóm dị vòng một vòng, không no, có 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 dị nguyên tử được chọn từ N, S, và O, mà có thể bao gồm từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, và nhóm C3-C10 xycloalkyl.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, R_6 là nguyên tử hydro, R_7 là nhóm C1-C6 alkyl, R_8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl, X_1 là N hoặc CR_9 , R_9 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, và X_2 là N hoặc CH.

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R_1 là nhóm furanyl, nhóm thienyl, nhóm thiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm pyridinyl, hoặc nhóm pyrazolyl, mà có thể bao gồm từ 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, và nhóm C3-C10 xycloalkyl.

5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R_3 , R_4 , và R_5 , có thể là giống nhau hoặc khác nhau, mỗi nhóm là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R_3 và R_4 , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R_5 là nguyên tử hydro hoặc

nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R₄ và R₅, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào và nguyên tử cacbon liền kề với nó, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ, và R₃ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl.

6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R₁ là nhóm pyridinyl có nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm pyrazolyl có nhóm C1-C6 alkyl và nhóm C1-C6 haloalkyl, nhóm oxadiazolyl có nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm furanyl hoặc nhóm thiazolyl không được thế,

mỗi R₂, R₅ và R₆ là nguyên tử hydro,

R₃ là nguyên tử hydro, và R₄ là nhóm C1-C6 alkyl; hoặc R₃ và R₄, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành dị vòng một vòng, no có 4 đến 6 cạnh có nguyên tử nitơ,

R₇ là nhóm C1-C6 alkyl, R₈ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl, và

X₁ và X₂, có thể là khác nhau, mỗi nhóm là N hoặc CH; và

đường nét đứt (-----) là liên kết đơn và X₃ là CH.

7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 6, trong đó R₁ là nhóm pyrazolyl có nhóm C1-C6 alkyl và nhóm C1-C6 haloalkyl, hoặc nhóm oxadiazolyl có nhóm C1-C6 haloalkyl.

8. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất được nêu dưới đây:

4-(4-(6-(5-(diflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-3-((2-(pyrolidin-1-yl)etyl) amino)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on;

4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)etyl)amino)-6-(5-(triflometyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on; và

4-(4-(3-((2-(tert-butylamino)etyl)amino)-6-(5-(diflometyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)pyridin-2-yl)piperidin-1-yl)-5,5-dimetyl-5H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-6(7H)-on.

9. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 làm thành phần hoạt tính được dùng để điều trị khối u.

10. Chất kháng khối u chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 làm thành phần hoạt tính.