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

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

(11) **1-0034515**

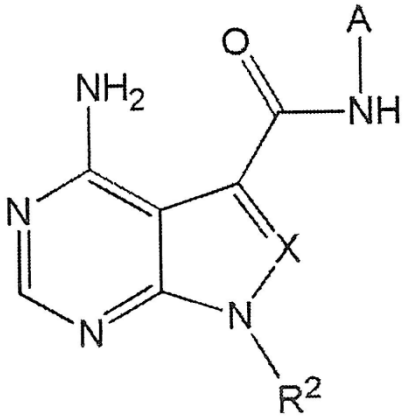
(51)[8] **A61K 31/519**; A61P 43/00; C07D 487/04; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2018-04082 (22) 22/02/2017
(86) PCT/JP2017/006672 22/02/2017 (87) WO 2017/146116 A1 31/08/2017
(30) 2016-031919 23/02/2016 JP; 2016-140801 15/07/2016 JP
(45) 25/01/2023 418 (43) 26/11/2018 368A
(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, Japan
(72) MIYAZAKI, Isao (JP); SHIMAMURA, Tadashi (JP); KATO, Masanori (JP); FUJITA, Hidenori (JP); IGUCHI, Satoru (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDIN NGƯNG TỤ, CHẾ PHẨM ỨC CHẾ TYROSIN KINAZA ĐƯỢC SẮP XẾP LẠI TRONG QUÁ TRÌNH CHUYỂN NẠP (RET), THUỐC CHỐNG KHỐI U VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin ngưng tụ có hoạt tính ức chế được sắp xếp lại trong quá trình chuyển nạp (RET). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm mà là hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh liên quan đến RET, cụ thể là ung thư, dựa trên hoạt tính ức chế RET. Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I):




trong đó A, $R^2$, và X là như được định nghĩa trong bản mô tả;
hoặc muối của nó. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chống khối u và thuốc ức chế RET.

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin ngưng tụ mới có hoạt tính ức chế RET (rearranged during transfection tyrosine kinase – tyrosin kinaza được sắp xếp lại trong quá trình chuyển nạp) hoặc muối của nó, và dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối này.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Các protein kinaza khác nhau có trong cơ thể và được biết là tham gia vào một loạt các quá trình điều hòa chức năng. RET là thụ thể tyrosin kinaza mà được xác định là một trong những tiền gen gây ung thư. RET liên kết với yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ dòng tế bào thần kinh đệm (the glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF)) và thụ thể GDNF để tạo thành phức hợp, điều này cho phép RET thực hiện các chức năng sinh lý thông qua tín hiệu hóa sự phosphoryl hóa nội bào (tài liệu phi patent 1). Một nghiên cứu báo cáo rằng trong các mô thông thường, RET góp phần vào sự phát triển thận và sự phát triển thần kinh trong đời sống thai nhi (tài liệu phi patent 2). Một số nghiên cứu chỉ ra rằng trong các bệnh ung thư, như ung thư phổi, ung thư tuyến giáp, ung thư vú, ung thư tuyến tụy, và ung thư tiền liệt tuyến, sự di chuyển, đột biến và biểu hiện quá mức của RET làm gia tăng sự hoạt hóa của nó, từ đó góp phần vào sự tăng trưởng tế bào, sự hình thành khối u, hoặc xâm nhập mô (tài liệu phi patent 3, 4, 5, 6, 7 và 8). Ngoài ra, RET được biết là yếu tố tiên lượng ung thư yếu, như đã được chỉ ra trong một số báo cáo rằng sự di chuyển của RET và mức hoạt hóa gia tăng của nó cũng tương quan nghịch với tiên lượng trong bệnh ung thư (tài liệu phi patent 9, 10, 11 và 12).

Do đó, chất ức chế có khả năng ức chế hoạt tính RET được cho là hữu ích làm tác nhân điều trị các bệnh liên quan đến các đường truyền tín hiệu RET gia tăng bất thường.

Ví dụ, đối với các bệnh ung thư bao gồm di chuyển, đột biến và biểu hiện quá mức RET, việc sử dụng thuốc có khả năng ức chế đặc hiệu RET được kỳ vọng sẽ ngăn

chặn một cách mạnh mẽ và chọn lọc sự tăng sinh các tế bào ung thư và góp phần vào việc điều trị, kéo dài cuộc sống và cải thiện chất lượng cuộc sống của các bệnh nhân ung thư.

PP1 được biết là các hợp chất có hoạt tính ức chế RET như vậy (tài liệu phi patent 13). Trong PP1, nhóm *p*-tolyl liên kết với khung pyrimidin vòng ngưng tụ. PP1 được biết là biểu hiện hoạt tính ức chế cao đối với không chỉ RET mà còn đối với Src (tài liệu phi patent 14), c-Kit, Bcr-Abl (tài liệu phi patent 15 và 16), và khác nữa. Ví dụ, với các tác dụng phụ, sự ức chế Src có thể dẫn đến sự hình thành xương gia tăng bất thường, và sự ức chế Lck có thể ngăn chặn các tế bào T (tài liệu phi patent 17 và 18). Do các chất ức chế nhiều kinaza không chỉ ức chế RET mà còn ức chế cả các đường truyền tín hiệu khác nhau làm ức chế sự tăng trưởng tế bào và các chức năng khác nên các chất ức chế này gây ra lo ngại về các tác dụng phụ khác nhau có thể có, các tác dụng phụ này có thể yêu cầu phải giảm liều và/hoặc nghỉ thuốc, dẫn đến hoạt tính ức chế RET không đủ. Từ quan điểm giảm tác dụng phụ, các chất ức chế RET mà có hoạt tính ức chế cao đối với RET có hoạt tính ức chế thấp đối với các kinaza khác là được mong đợi.

Tài liệu phi patent 19 và tài liệu patent 1 bộc lộ chất có khung pyrimidin ngưng tụ mà cấu trúc vòng gắn vào đó thông qua liên kết amit. Hợp chất này được mô tả là có hoạt tính ức chế kinaza Aurora.

Tài liệu patent 2 bộc lộ dẫn xuất pyrolopyrimidin mà ức chế chọn lọc Tie-2, TrkA, và các thành viên TrkB họ của nó.

Tài liệu patent 3 bộc lộ dẫn xuất pyrolopyrimidin mà ức chế chọn lọc Tie-2 và các thành viên họ của nó.

Tài liệu patent 4 bộc lộ dẫn xuất pyrolopyrimidin mà là tác nhân điều biến kênh kali.

Tài liệu patent 5 bộc lộ dẫn xuất pyrolopyrimidin mà có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường.

Tài liệu patent 6 và 7 bộc lộ hợp chất xyclopentan được thế dị vòng mà ức chế kinaza adenosin.

Tài liệu patent 8 bộc lộ dẫn xuất pyrolopyrimidin mà có nhóm vinyl hoặc

nhóm etynyl.

Tài liệu patent 9 bộc lộ dẫn xuất pyrimidin ngưng tụ mà có hoạt tính ức chế BTK.

Tuy nhiên, không có tài liệu patent nào nêu trên bộc lộ cụ thể hoặc thậm chí đề xuất hợp chất ức chế RET có khung pyrimidin ngưng tụ mà chứa nhóm amino ở vị trí số 4 và vòng gắn vào thông qua liên kết amit.

Danh sách trích dẫn

Tài liệu patent

Tài liệu patent 1: WO2007/067781 Pamphlet

Tài liệu patent 2: WO2004056830A1 Pamphlet

Tài liệu patent 3: WO2005047289A1 Pamphlet

Tài liệu patent 4: WO2011018894A1 Pamphlet

Tài liệu patent 5: WO2015078417A1 Pamphlet

Tài liệu patent 6: U.S. Patent No. 5665721

Tài liệu patent 7: WO9640686A1 Pamphlet

Tài liệu patent 8: WO2014184069A1 Pamphlet

Tài liệu patent 9: WO2015022926A1 Pamphlet

Tài liệu phi patent

Tài liệu phi patent 1: Lois M. Mulligan, Nature Rev., 14(3): pp. 173-186, (2014)

Tài liệu phi patent 2: Carlos F. Ibanez, Cold Spring Harb Perspect Biol., 5(2): pp. 1-10, (2013)

Tài liệu phi patent 3: Takashi Kohno, Nature Med., 18(3): pp. 375-377, (2012)

Tài liệu phi patent 4: Massimo Santoro, Eur J Endocrinol., 155: pp. 645-653, (2006)

Tài liệu phi patent 5: Marjan Zarif Yeganeh, Asian Pac J Cancer Prev., 16(6): pp. 2107-2117, (2015)

Tài liệu phi patent 6: Albana Gattelli, EMBO Mol Med., 5: pp. 1335-1350, (2013)

Tài liệu phi patent 7: Yoshinori Ito, Surgery, 138: pp. 788-794, (2005)

Tài liệu phi patent 8: Dawn M. Dawson, J Natl Cancer Inst., 90: pp. 519-523, (1998)

Tài liệu phi patent 9: Weijing Cai, Cancer, 119: pp. 1486-1494, (2013)

Tài liệu phi patent 10: Rossella Elisei, J Clin Endocrinol Metab., 93(3): pp. 682-687, (2008)

Tài liệu phi patent 11: Albana Gattelli, EMBO Mol Med., 5: pp. 1335-1350, (2013)

Tài liệu phi patent 12: Q Zeng, J. Int. Med. Res., 36: pp. 656-664, (2008)

Tài liệu phi patent 13: Francesca Carlomagno, Cancer Res., 62(4): pp. 1077-1082, (2002)

Tài liệu phi patent 14: Johannes Waltenberger, Circ Res., 85(1): pp. 12-22, (1999)

Tài liệu phi patent 15: Louise Tatton, J Biol Chem., 278(7): pp. 4847-4853, (2003)

Tài liệu phi patent 16: Markus Warmuth, Blood. 101(2): pp. 664-672, (2003)

Tài liệu phi patent 17: Carolyn Lowe, Proc Natl Acad Sci USA, 90(10): pp. 4485-9, (1993)

Tài liệu phi patent 18: Thierry Molina, Nature, 357(6374): pp. 161-4, (1992)

Tài liệu phi patent 19: McClellan WJ, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 21: pp. 5620-5624 (2011)

Tài liệu phi patent 20: Front Oncol. 2015 Dec 21; 5:278

Tài liệu phi patent 21: Nature Reviews Clinical Oncology, vol. 9, no. 2, pp. 98-109, 2012

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vấn đề kỹ thuật được giải quyết bởi sáng chế

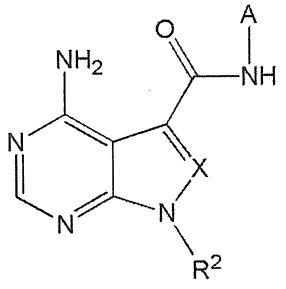
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới hoặc muối của nó mà ức chế mạnh và chọn lọc RET, và dược phẩm bao gồm nó.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế tiến hành nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục đích nêu trên, và từ đó phát hiện ra rằng nhóm hợp chất có công thức (I) và (I') dưới đây thể hiện hoạt tính ức chế tốt đối với tính chọn lọc RET và kinaza, và là hữu ích làm dược phẩm để điều trị các bệnh liên quan đến RET, như các khối u ác tính. Từ đó,

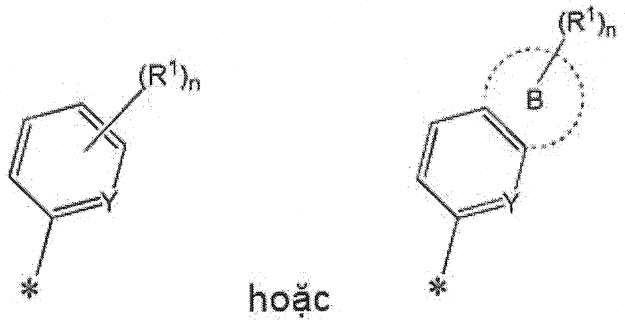
hoàn thành sáng chế.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) dưới đây hoặc muối của nó:




(I)

trong đó trong công thức (I), A là:




A 1 A 2

trong đó $R^1$ là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

amino được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ

nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

Y là N hoặc CH, và

n là số nguyên từ 0 đến 2,

trong đó nếu n là 2 thì hai nhóm $R^1$ có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

trong công thức A2, nhóm:

cùng với phenyl hoặc pyridinyl mà nhóm này gắn vào tạo thành C8-C14 hydrocacbon thơm đa vòng hoặc nhóm dị vòng không no đa vòng có từ 8 đến 14 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

$R^2$ là:

C3-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

với điều kiện nếu mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ có phần tử thế thì phần tử thế này không phải là nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế mà có thể có ít nhất một nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ oxy và lưu huỳnh, và có ít nhất một nguyên tử nitơ; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkylthio được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

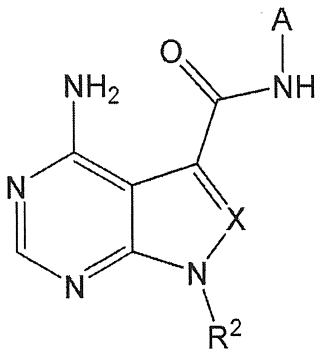
amino được thế hoặc không được thế,

carbamoyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

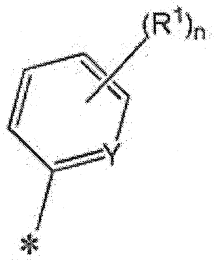
nhóm dị vòng no hoặc không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I') dưới đây hoặc muối của nó:

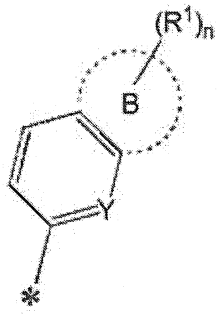



(I')

trong đó trong công thức (I'), A là:




hoặc




A 1 A 2

trong đó $R^1$ là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

amino được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

Y là N hoặc CH, và

n là số nguyên từ 0 đến 2,

trong đó khi n là 2 thì hai nhóm $R^1$ có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

trong công thức A2, nhóm:


cùng với phenyl hoặc pyridinyl mà nhóm này gắn vào tạo thành C8-C14 hydrocacbon

thơm đa vòng hoặc nhóm dị vòng không no đa vòng có từ 8 đến 14 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

$R^2$ là:

C3-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

với điều kiện nếu mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ có phần tử thế thì phần tử thế này không phải là nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế mà có thể có ít nhất một nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau và có ít nhất một nguyên tử nitơ; và

X là:

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkylthio được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

amino được thế hoặc không được thế,

carbamoyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm dị vòng no hoặc không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng thuốc, như chất ức chế RET, dược phẩm, và tác nhân chống khối u, tất cả trong số chúng đều bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc (I') nêu trên hoặc muối của nó.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (I) hoặc (I') nêu trên hoặc muối của nó, cả hai hợp chất này đều hữu ích làm các chất ức chế RET.

Các hợp chất hoặc các muối của nó theo sáng chế được phát hiện thấy rằng thể hiện hoạt tính ức chế tốt đối với RET và kinaza một cách chọn lọc. Do đó, các hợp chất hoặc các muối của nó theo sáng chế không gây các tác dụng phụ mà có thể gây ra do ức chế, ví dụ, Src, Lck, Aurora B, EGFR, và các kinaza tương tự ngoài RET, và là hữu ích làm tác nhân phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh liên quan đến RET (ví dụ, ung thư).

**Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Fig. 1 minh họa sự thay đổi thể tích khối u tương đối quan sát được theo thời gian trong ví dụ thử nghiệm 10.

Fig. 2 minh họa sự thay đổi thể tích khối u tương đối quan sát được theo thời gian trong ví dụ thử nghiệm 10.

Fig. 3 minh họa sự thay đổi trọng lượng cơ thể trung bình quan sát được theo thời gian trong ví dụ thử nghiệm 10.

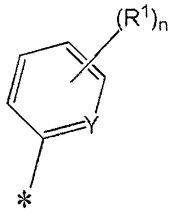
Fig. 4 minh họa sự thay đổi trọng lượng cơ thể trung bình quan sát được theo thời gian trong ví dụ thử nghiệm 10.

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Các hợp chất theo sáng chế có công thức (I) và (I') nêu trên là các hợp chất có

khung pyrimidin ngưng tụ có nhóm amino ở vị trí số 4 của nó, với vòng benzen, vòng pyridin, hoặc vòng ngưng tụ chứa vòng benzen hoặc vòng pyridin, thông qua liên kết amit, và là các hợp chất mới mà không được bộc lộ ở tài liệu bất kỳ nào trong số các tài liệu trước đó nêu trên.

Trong sáng chế, * thể hiện vị trí liên kết, trừ khi có quy định khác. Ví dụ, khi A trong công thức (I) hoặc (I') là A1 dưới đây:



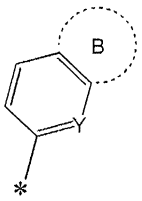

A 1

thì Thì A1 được liên kết với nhóm carbamoyl trong công thức (I) hoặc (I') ở vị trí được thể hiện bằng ký tự *.

Theo sáng chế, nhóm:

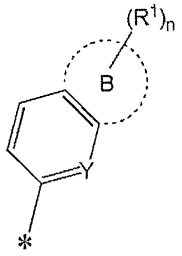

nêu trên còn được gọi đơn giản là nhóm B hoặc gốc B.

Theo sáng chế, vị trí sau đây:




trong đó nhóm B và Y là như được định nghĩa ở trên,

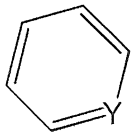
của công thức A2 dưới đây:




A 2

trong đó nhóm B, Y, và $R^1$ là như được định nghĩa ở trên,

là C8-C14 hydrocacbon thơm đa vòng chứa vòng benzen (Y là CH) hoặc vòng pyridin (Y là N) có công thức dưới đây:




hoặc nhóm dị vòng không no đa vòng có từ 8 đến 14 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Nói cách khác, trong A2, nhóm sau đây:


biểu thị vòng có từ 0 đến 2 nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh làm nguyên tử khác loại. Nhóm B, cùng với phenyl hoặc pyridinyl, tạo thành nhóm dị vòng không no đa vòng có từ 8 đến 14 cạnh hoặc C8-C14 hydrocacbon thơm đa vòng, chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Theo sáng chế, trừ khi có quy định khác, các ví dụ về "phần tử thế" gồm có đơteri, halogen, hydroxy, xyano, nitro, alkyl, halogenoalkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, xycloalkyl, xycloalkyl-alkyl, xycloalkyl liên kết cầu, aralkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, halogenoalkoxy, xycloalkoxy, xycloalkyl-alkoxy, aralkyloxy, alkylthio, xycloalkyl-alkylthio, amino, mono- hoặc dialkylamino, xycloalkylamino, xycloalkyl-alkylamino, aralkylamino, aromatic hydrocacbon amino, axylamino, alkoxycacbonylamino, aralkyloxycacbonylamino, axyl, axyloxy, alkylsilyloxy, oxo, carboxyl, alkoxycacbonyl, aralkyloxycacbonyl, carbamoyl, nhóm dị vòng được thế

hoặc không được thế, hydrocacbon thơm, oxy dị vòng no, oxy dị vòng không no, v.v. Khi phần tử thế liệt kê nêu trên có mặt, số lượng của nó thường là 1, 2 hoặc 3.

Theo sáng chế, các ví dụ về "halogen" gồm có flo, clo, brom, và iot.

Theo sáng chế, "alkyl" đề cập đến hydrocacbon no mạch nhánh hoặc mạch thẳng. Các ví dụ gồm có metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, 1-metylpropyl, n-pentyl, isopentyl, tert-pentyl, pentan-3-yl, n-hexyl, 1,1-dimetylpropyl, 1,1,2,2-tetrametyletyl, n-heptyl, 1,1,2,2-tetrametylpropyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, v.v.; và cụ thể gồm có C1-C10 alkyl, C3-C10 alkyl, C1-C6 alkyl, C1-C4 alkyl, C3-C8 alkyl, C3-C6 alkyl, v.v.

Theo sáng chế, "halogenoalkyl" đề cập đến alkyl được đề cập nêu trên có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 10, từ 1 đến 7 hoặc từ 1 đến 5) nguyên tử khác loại được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có flometyl, diflometyl, triflometyl, triclometyl, floetyl, 1,1,1-trifloetyl, monoflo-n-propyl, perflo-n-propyl, perfloisopropyl, monoflo-n-butyl, monoflo-n-pentyl, monoflo-n-hexyl, v.v.; và cụ thể gồm có halogeno C1-C6 alkyl, halogeno C1-C4 alkyl, v.v.

Theo sáng chế, "hydroxyalkyl" đề cập đến alkyl được đề cập nêu trên có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 5, từ 1 đế 3, hoặc 1) nhóm hydroxy. Các ví dụ gồm có hydroxymetyl, hydroxyetyl (1-hydroxyetyl hoặc 2-hydroxyetyl), hydroxypropyl, hydroxybutyl, hydroxypentyl, hydroxyhexyl, v.v.; và cụ thể gồm có hydroxy C1-C6 alkyl, hydroxy C1-C4 alkyl, v.v.

Theo sáng chế, "alkoxy" đề cập đến oxy mà alkyl được đề cập nêu trên gắn vào. Các ví dụ gồm có metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, n-hexyloxy, v.v.; và cụ thể gồm có C1-C6 alkoxy, C1-C4 alkoxy, v.v.

Theo sáng chế, "alkoxyalkyl" đề cập đến alkyl được đề cập nêu trên mà có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 5, tốt hơn là từ 1 đến 3, và tốt hơn nữa là 1) nhóm alkoxy được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có metoxymetyl, etoxymetyl, n-propoxymetyl, n-butoxymetyl, 2-metoxyetyl, 1-metoxy-n-propyl, 3-metoxy-n-propyl, 2-etoxy-n-butyl, 4-metoxy-n-butyl, 5-metoxy-n-pentyl, 6-metoxy-n-hexyl, v.v.; và cụ thể gồm có C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, v.v.

Theo sáng chế, "xycloalkyl" đề cập đến hydrocacbon no đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ hai vòng hoặc ba vòng). Các ví dụ gồm có xycloalkyl đơn vòng, như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl; xycloalkyl đa vòng, như spiro[3,3]heptyl, spiro[3.4]octyl, và dispiro[5.1.7$^8$.2$^6$]heptadexanyl; và cụ thể gồm có C3-C7 xycloalkyl, C3-C5 xycloalkyl, v.v. Theo sáng chế, "xycloalkyl" cần được xác định một cách độc lập từ "xycloalkyl liên kết cầu" được mô tả dưới đây. Do đó, theo sáng chế, "xycloalkyl liên kết cầu" được loại trừ khỏi "xycloalkyl."

Theo sáng chế, "xycloalkyl-alkyl" đề cập đến alkyl được đề cập nêu trên có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 3, và tốt hơn là 1) nhóm xycloalkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, xycloheptylmetyl, v.v.; và cụ thể gồm có C1-C10 alkyl được thế C3-C7 xycloalkyl, C1-C6 alkyl được thế C3-C7 xycloalkyl, v.v.

Theo sáng chế, "xycloalkyl liên kết cầu" đề cập đến hydrocacbon no đa vòng (ví dụ, 2 vòng hoặc 3 vòng) trong đó ít nhất 2 (ví dụ, 2 hoặc 3) vòng hydrocacbon no có ít nhất 2 nguyên tử cacbon chia sẻ với vòng liền kề. Các ví dụ gồm có bixyclo[1.1.0]butyl (bixyclo[1.1.0]butan-1-yl hoặc bixyclo[1.1.0]butan-2-yl), bixyclo[1.1.1]pentyl (bixyclo[1.1.1]pentan-1-yl hoặc bixyclo[1.1.1]pentan-2-yl), bixyclo[3.1.0]hexyl (bixyclo[3.1.0]hexan-1-yl, bixyclo[3.1.0]hexan-2-yl, bixyclo[3.1.0]hexan-3-yl, hoặc bixyclo[3.1.0]hexan-6-yl), bixyclo[2.2.1]heptyl (bixyclo[2.2.1]heptan-1-yl, bixyclo[2.2.1]heptan-2-yl, hoặc bixyclo[2.2.1]heptan-7-yl), bixyclo[3.1.1]heptyl (bixyclo[3.1.1]heptan-1-yl, bixyclo[3.1.1]heptan-2-yl, bixyclo[3.1.1]heptan-3-yl, hoặc bixyclo[3.1.1]heptan-6-yl), bixyclo[4.4.0]decyl (bixyclo[4.4.0]dexan-2-yl, bixyclo[4.4.0]dexan-3-yl, v.v.), adamanthyl (adamantan-1-yl hoặc adamantan-2-yl), v.v.; và cụ thể gồm có C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu, C5-C10 xycloalkyl liên kết cầu, v.v.

Theo sáng chế, "hydrocacbon thơm" đề cập đến phần tử thế vòng đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, 2 vòng hoặc 3 vòng) bao gồm cacbon và hydro có liên kết không no, và chứa 4e+2 số electron (e là số nguyên từ 1 trở lên) trong hệ thống electron π vòng. Các ví dụ gồm có phenyl, naphtyl, anthracenyl, phenanthryl, fluorenyl, tetrahydronaphtyl, v.v.; và cụ thể gồm có C6-C14, C6-C10, và các C8-C14 hydrocacbon thơm.

Theo sáng chế, "aralkyl" đề cập đến alkyl được đề cập nêu trên có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 3, và tốt hơn là 1) nhóm hydrocacbon thơm được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có benzyl, phenetyl, diphenylmetyl (benzhydryl), triphenylmetyl (trityl), naphtylmetyl, fluorenylmetyl, v.v.; và cụ thể gồm có C7-C14 aralkyl, C1-C6 alkyl được thế C6-C14 hydrocacbon thơm (C1-C6 alkyl có một hoặc nhiều C6-C14 hydrocacbon thơm), v.v.

Theo sáng chế, "alkenyl" đề cập đến hydrocacbon không no mạch nhánh hoặc mạch thẳng có ít nhất 1 (ví dụ, 1 hoặc 2, hoặc 1) liên kết đôi. Các ví dụ gồm có vinyl, allyl, 1-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, isopropenyl, 1-, 2- hoặc 3-butenyl, 2-, 3-, hoặc 4-pentenyl, 2-metyl-2-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 5-hexenyl, 3-metyl-3-butenyl, v.v.; và cụ thể gồm có C2-C6 alkenyl, C2-C4 alkenyl, v.v.

Theo sáng chế, "xycloalkenyl" đề cập đến hydrocacbon không no đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ 2 vòng hoặc 3 vòng) có ít nhất 1 (ví dụ, 1 hoặc 2, hoặc 1) liên kết đôi. Các ví dụ gồm có xyclopropenyl (ví dụ, 2-xyclopropen-1-yl), xyclobutenyl (ví dụ, 2-xyclobuten-1-yl), xyclopentenyl (ví dụ, 2-xyclopenten-1-yl và 3-xyclopenten-1-yl), xyclopentadienyl (ví dụ, 2,4-xyclopentadien-1-yl), xyclohexenyl (ví dụ, 3-xyclohexen-1-yl), xycloheptenyl (ví dụ, 3-xyclohepten-1-yl), v.v.; và cụ thể gồm có C3-C7 xycloalkenyl, v.v.

Theo sáng chế, "alkynyl" đề cập đến hydrocacbon không no mạch nhánh hoặc mạch thẳng có ít nhất 1 (ví dụ, 1 hoặc 2, hoặc 1) liên kết 3. Các ví dụ gồm có etynyl, 1- hoặc 2-propynyl, 1-, 2-, hoặc 3-butynyl, 1-metyl-2-propynyl, v.v.; và cụ thể gồm có C2-C6 alkynyl, C2-C4 alkynyl, v.v.

Theo sáng chế, "halogenoalkoxy" đề cập đến alkoxy được đề cập nêu trên có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 10, từ 1 đến 7, hoặc từ 1 đến 5) nguyên tử halogen. Các ví dụ gồm có flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, triclometoxy, floetoxy, 1,1,1-trifloetoxy, monoflo-n-propoxy, perflo-n-propoxy, perflo-isopropoxy, v.v.; và cụ thể gồm có halogeno C1-C6 alkoxy, halogeno C1-C4 alkoxy, v.v.

Theo sáng chế, "xycloalkoxy" đề cập đến oxy mà xycloalkyl được đề cập nêu trên gắn vào. Các ví dụ gồm có xyclopropoxy, xyclobutoxy, xyclopenthyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy, v.v.; và cụ thể gồm có C3-C7 xycloalkoxy.

Theo sáng chế, "xycloalkyl-alkoxy" đề cập đến alkoxy được đề cập nêu trên

có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 3, và tốt hơn là 1) nhóm xycloalkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có xyclopropylmetoxy, xyclobutylmetoxy, xyclopentylmetoxy, xyclohexylmetoxy, xycloheptylmetoxy, v.v.; và cụ thể gồm có C1-C4 alkoxy được thế C3-C7 xycloalkyl (C1-C4 alkoxy có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 3, và tốt hơn là 1) nhóm C3-C7 xycloalkyl).

Theo sáng chế, "aralkyloxy" đề cập đến alkoxy được đề cập nêu trên có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 3, và tốt hơn là 1) nhóm hydrocacbon thơm được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có benzyloxy, phenetyloxy, naphtylmetyloxy, fluorenylmetyloxy, v.v.; và cụ thể gồm có C7-C14 aralkyloxy.

Theo sáng chế, "alkylthio" chỉ mercapto mà trong đó hydro được thay thế bằng alkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có metylthio, etylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, tert-butylthio, n-pentylthio, isopentylthio, hexylthio, v.v.; và cụ thể gồm có C1-C6 alkylthio, C1-C4 alkylthio, v.v.

Theo sáng chế, "xycloalkyl-alkylthio" đề cập đến alkylthio được đề cập nêu trên có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 3, và tốt hơn là 1) nhóm xycloalkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có xyclopropylmetylthio, xyclobutylmetylthio, xyclopentylmetylthio, xyclohexylmetylthio, xycloheptylmetylthio, v.v.; và cụ thể gồm có C3-C7 xycloalkyl-substituted C1-C4 alkylthio (C1-C4 alkylthio có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 3, và tốt hơn là 1) nhóm C3-C7 xycloalkyl).

Theo sáng chế, "monoalkylamino" chỉ amino có 1 nhóm alkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có metylamino, etylamino, n-propylamino, isopropylamino, n-butylamino, isobutylamino, tert-butylamino, n-pentylamino, isopentylamino, hexylamino, v.v.; và cụ thể gồm có mono(C1-C6 alkyl)amino.

Theo sáng chế, "dialkylamino" chỉ amino có 2 nhóm alkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có dimetylamino, etylmetylamino, dietylamino, di(n-propyl)amino, diisopropylamino, di(n-butyl)amino, diisobutylamino, di(tert-butyl)amino, di(n-pentyl)amino, diisopentylamino, dihexylamino, v.v.; và cụ thể gồm có di(C1-C6 alkyl)amino.

Theo sáng chế, "alkylamino" riêng lẻ bao gồm cả monoalkylamino và dialkylamino.

Theo sáng chế, "xycloalkylamino" chỉ amino có 1 hoặc 2 nhóm xycloalkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có xyclopropylamino, xyclobutylamino, xyclopentylamino, xyclohexylamino, xycloheptylamino, dixyclobutylamino, v.v.; và cụ thể gồm có amino được thế C3-C7 xycloalkyl (amino có 1 hoặc 2 nhóm C3-C7 xycloalkyl).

Theo sáng chế, "xycloalkyl-alkylamino" chỉ amino có 1 hoặc 2 nhóm xycloalkyl-alkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có N-xyclopropylmetylamino, N-xyclobutylmetylamino, N-xyclopentylmetylamino, N-xyclohexylmetylamino, N-xycloheptylmetylamino, v.v.; và cụ thể gồm có C1-C4 alkylamino được thế N-C3-C7 xycloalkyl (amino có 1 hoặc 2 "nhóm C1-C4 alkyl có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 3, và tốt hơn là 1) nhóm C3-C7 xycloalkyl").

Theo sáng chế, "aralkylamino" chỉ amino có 1 hoặc 2 nhóm aralkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có benzylamino, phenetylamino, naphtylmetylamino, fluorenylmetylamino, v.v.; và cụ thể gồm có amino được thế C7-C14 aralkyl.

Theo sáng chế, "hydrocacbon thơm amino" chỉ amino có 1 hoặc 2 các nhóm hydrocacbon thơm được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có phenylamino, naphtylamino, anthracenylamino, phenanthrylamino, fluorenylamino, tetrahydronaphtylamino, v.v.; và cụ thể gồm có amino được thế C6-C14 hydrocacbon thơm.

Theo sáng chế, "axyl" chỉ formyl, alkylcacbonyl, xycloalkylcacbonyl, aralkylcacbonyl, hoặc hydrocacbon thơm cacbonyl.

Theo sáng chế, "alkylcacbonyl" chỉ cacbonyl có alkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có metylcacbonyl, etylcacbonyl, n-propylcacbonyl, isopropylcacbonyl, n-butylcacbonyl, isobutylcacbonyl, tert-butylcacbonyl, n-pentylcacbonyl, isopentylcacbonyl, hexylcacbonyl, v.v.; và cụ thể gồm có (C1-C6 alkyl)cacbonyl (cacbonyl có C1-C6 alkyl).

Theo sáng chế, "xycloalkylcacbonyl" chỉ cacbonyl có xycloalkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, xyclopentylcacbonyl, xyclohexylcacbonyl, xycloheptylcacbonyl, v.v.; và cụ thể gồm có (C3-C7 xycloalkyl)cacbonyl (cacbonyl có C3-C7 xycloalkyl).

Theo sáng chế, "aralkylcacbonyl" chỉ cacbonyl có aralkyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có benzylcacbonyl, phenetylcacbonyl, naphtylmetylcacbonyl, fluorenylmetylcacbonyl, v.v.; và cụ thể gồm có (C7-C14 aralkyl)cacbonyl (cacbonyl có C7-C14 aralkyl).

Theo sáng chế, "hydrocacbon thơm cacbonyl" gồm có cacbonyl có hydrocacbon thơm được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có phenylcacbonyl, naphtylcacbonyl, fluorenylcacbonyl, anthrylcacbonyl, biphenylylcacbonyl, tetrahydronaphtylcacbonyl, chromanylcacbonyl, 2,3-dihydro-1,4-dioxanaphthalenylcacbonyl, indanylcacbonyl, phenanthrylcacbonyl, v.v.; và cụ thể gồm có (C6-C14 hydrocacbon thơm)cacbonyl.

Theo sáng chế, "axylamino" chỉ amino có 1 hoặc 2 nhóm axyl được đề cập nêu trên.

Các ví dụ gồm có N-formylamino, N-metylcacbonylamino, N-etylcacbonylamino, N-n-propylcacbonylamino, N-isopropylcacbonylamino, N-n-butylcacbonylamino, N-isobutylcacbonylamino, N-tert-butylcacbonylamino, N-n-pentylcacbonylamino, N-isopentylcacbonylamino, N-hexylcacbonylamino, N,N-dimetylcacbonylamino, N-xyclopropylcacbonylamino, N-xyclobutylcacbonylamino, N-xyclopentylcacbonylamino, N-xyclohexylcacbonylamino, N-xycloheptylcacbonylamino, N-benzylcacbonylamino, N-phenetylcacbonylamino, N-naphtylmetylcacbonylamino, N-fluorenylmetylcacbonylamino, v.v.; và cụ thể gồm có N-formylamino, N-(C1-C6 alkyl)cacbonyl-substituted amino (amino có 1 hoặc 2 nhóm (C1-C6 alkyl)cacbonyl), amino được thế N-(C3-C7 xycloalkyl)cacbonyl (amino có 1 hoặc 2 nhóm (C3-C7 xycloalkyl)cacbonyl), amino được thế (C7-C14 aralkyl)cacbonyl (amino có 1 hoặc 2 nhóm (C7-C14 aralkyl)cacbonyl), v.v.

Theo sáng chế, "axyloxy" chỉ formyloxy, alkylcacbonyloxy, xycloalkylcacbonyloxy, aralkylcacbonyloxy, hoặc hydrocacbon thơm cacbonyloxy.

Theo sáng chế, "alkylcacbonyloxy" đề cập đến oxy có alkylcacbonyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có metylcacbonyloxy, etylcacbonyloxy, n-propylcacbonyloxy, isopropylcacbonyloxy, n-butylcacbonyloxy, isobutylcacbonyloxy, tert-butylcacbonyloxy, n-pentylcacbonyloxy, isopentylcacbonyloxy, n-hexylcacbonyloxy, v.v.; và cụ thể gồm có (C1-C6 alkyl)cacbonyloxy.

Theo sáng chế, "xycloalkylcacbonyloxy" đề cập đến oxy có xycloalkylcacbonyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có xyclopropylcacbonyloxy, xyclobutylcacbonyloxy, xyclopentylcacbonyloxy, xyclohexylcacbonyloxy, xycloheptylcacbonyloxy, v.v.; và cụ thể gồm có C3-C7 xycloalkyl-substituted cacbonyloxy (cacbonyloxy có C3-C7 xycloalkyl).

Theo sáng chế, "aralkylcacbonyloxy" đề cập đến oxy có xycloalkylcacbonyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có benzylcacbonyloxy, 1-phenetylcacbonyloxy, 2-phenetylcacbonyloxy, naphtylmetylcacbonyloxy, fluorenylmetylcacbonyloxy, v.v.; và cụ thể gồm có (C7-C14 aralkyl)cacbonyloxy (cacbonyloxy có C7-C14 aralkyl).

Theo sáng chế, "hydrocacbon thơm cacbonyloxy" đề cập đến oxy có hydrocacbon thơm cacbonyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có phenylcacbonyloxy, naphtylcacbonyloxy, fluorenylcacbonyloxy, anthrylcacbonyloxy, biphenylylcacbonyloxy, tetrahydronaphtylcacbonyloxy, chromanylcacbonyloxy, 2,3-dihydro-1,4-dioxanaphthalenylcacbonyloxy, indanylcacbonyloxy, phenanthrylcacbonyloxy, v.v.; và cụ thể gồm có (C6-C14 hydrocacbon thơm)cacbonyloxy.

Theo sáng chế, "alkylsilyloxy" chỉ silyloxy có alkyl được đề cập nêu trên và tùy ý có phenyl. Các ví dụ gồm có oxy mà tert-butyldiphenylsilyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, triisopropylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl, hoặc tương tự gắn vào; và cụ thể gồm có mono-C1-C6 alkylsilyloxy (silyloxy được thế bằng 1 nhóm C1-C6 alkyl), di-C1-C6 alkylsilyloxy (silyloxy được thế bằng 2 nhóm C1-C6 alkyl), và tri-C1-C6 alkylsilyloxy (silyloxy được thế bằng 3 nhóm C1-C6 alkyl). Theo sáng chế, "C1-C6 alkylsilyloxy" riêng lẻ bao gồm tất cả mono-C1-C6 alkylsilyloxy, di-C1-C6 alkylsilyloxy, và tri-C1-C6 alkylsilyloxy.

Theo sáng chế, "alkoxycacbonyl" chỉ cacbonyl có alkoxy được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, n-propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, n-butoxycacbonyl, isobutoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, n-pentyloxycacbonyl, isopentyloxycacbonyl, n-hexyloxycacbonyl, v.v.; và cụ thể gồm có (C1-C6 alkoxy)cacbonyl.

Theo sáng chế, "alkoxycacbonylamino" chỉ amino có 1 hoặc 2 nhóm alkoxycacbonyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có metoxycacbonylamino,

etoxycacbonylamino, n-propoxycacbonylamino, isopropoxycacbonylamino, n-butoxycacbonylamino, isobutoxycacbonylamino, tert-butoxycacbonylamino, n-pentyloxycacbonylamino, isopentyloxycacbonylamino, n-hexyloxycacbonylamino, di(metoxycacbonyl)amino, v.v.; và cụ thể gồm có amino được thế (C1-C6 alkoxy)cacbonyl (amino có 1 hoặc 2 nhóm (C1-C6 alkoxy)cacbonyl).

Theo sáng chế, "aralkyloxycacbonyl" chỉ cacbonyl có aralkyloxy được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có benzyloxycacbonyl, 1-phenetyloxycacbonyl, 2-phenetyloxycacbonyl, naphthlmetyloxycacbonyl, fluorenylmetyloxycacbonyl, v.v.; và cụ thể gồm có (C7-C14 aralkyl)oxycacbonyl.

Theo sáng chế, "aralkyloxycacbonylamino" chỉ amino có 1 hoặc 2 nhóm aralkyloxycacbonyl được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có benzyloxycacbonylamino, 1-phenetyloxycacbonylamino, 2-phenetyloxycacbonylamino, naphtylmetyloxycacbonylamino, fluorenylmetyloxycacbonylamino, v.v.; và cụ thể gồm có amino được thế (C7-C14 aralkyl)oxycacbonyl (amino có 1 hoặc 2 nhóm (C7-C14 aralkyl)oxycacbonyl).

Theo sáng chế, "nhóm dị vòng no" chỉ nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, 2 vòng hoặc 3 vòng) có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 3) các nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Các ví dụ gồm có morpholino, 1-pyrolidinyl, piperidino, piperazinyl, 4-metyl-1-piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophenyl, thiazolidinyl, oxazolidinyl, 7-azabixyclo[2.2.1]hept-2-yl, 2,6-dioxabixyclo[3.2.1]oct-7-yl, 7-oxabixyclo[2.2.1] heptan, v.v.; và cụ thể gồm có các nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh, từ 8 đến 14 cạnh, từ 8 đến 10 cạnh, và từ 4 đến 6 cạnh.

Theo sáng chế, "nhóm dị vòng không no" chỉ nhóm dị vòng không no hoàn toàn hoặc từng phần đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, 2 vòng hoặc 3 vòng), có một hoặc nhiều (ví dụ, từ 1 đến 3) các nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Các ví dụ gồm có imidazolyl, thienyl, furyl, pyrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, pyrazyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, isoindolyl, indazolyl, triazolopyridinyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, purinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl,

metylendioxyphenyl, etylendioxyphenyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrothiazolyl, benzothiophenyl, v.v.; và cụ thể gồm có nhóm dị vòng không no có từ 4 đến 10 cạnh, từ 8 đến 14 cạnh, từ 8 đến 10 cạnh, và từ 4 đến 6 cạnh.

Theo sáng chế, "oxy dị vòng no" đề cập đến oxy có vòng dị vòng no được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có morpholinyloxy, 1-pyrolidinyloxy, piperidinooxy, piperazinyloxy, 4-metyl-1-piperazinyloxy, tetrahydrofuranyloxy, tetrahydropyranyloxy, tetrahydrothiophenyloxy, thiazolidinyloxy, và oxazolidinyloxy; và cụ thể gồm oxy dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh, từ 8 đến 14 cạnh, từ 8 đến 10 cạnh, và từ 4 đến 6 cạnh.

Theo sáng chế, "oxy dị vòng không no" đề cập đến oxy có vòng dị vòng không no được đề cập nêu trên. Các ví dụ gồm có imidazolyloxy, thienyloxy, furyloxy, pyrolyloxy, oxazolyloxy, isoxazolyloxy, thiazolyloxy, isothiazolyloxy, thiadiazolyloxy, pyrazolyloxy, triazolyloxy, tetrazolyloxy, pyridinyloxy, pyrazyloxy, pyrimidinyloxy, pyridazinyloxy, indolyloxy, isoindolyloxy, indazolyloxy, triazolopyridinyloxy, benzoimidazolyloxy, benzoxazolyloxy, benzothiazolyloxy, benzothienyloxy, benzofuranyloxy, purinyloxy, quinolyloxy, isoquinolyloxy, quinazolinyloxy, quinoxalinyloxy, metylendioxyphenyloxy, etylendioxyphenyloxy, dihydrobenzofuranyloxy, dihydrothiazolyloxy, benzothiophenyloxy, v.v.; và cụ thể gồm có oxy dị vòng không no có từ 4 đến 10 cạnh, từ 8 đến 14 cạnh, từ 8 đến 10 cạnh, và từ 4 đến 6 cạnh.

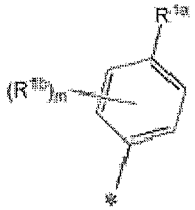
Thuật ngữ "Ca-Cb" trong phần mô tả liên quan đến phần tử thế theo sáng chế chỉ phần tử thế có từ a đến b số nguyên tử cacbon. Ví dụ, "C1-C6 alkyl" đề cập đến alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và "C6-C14 hydrocacbon thơm oxy" đề cập đến oxy mà hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon gắn vào. Ngoài ra, thuật ngữ "từ a đến b cạnh" chỉ số nguyên tử (số cạnh vòng) mà cấu tạo vòng là từ a đến b. Ví dụ, "nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh" chỉ nhóm dị vòng no có vòng có từ 4 đến 10 cạnh. Ngoài ra, công thức sau đây:

là "C5 xycloalkyl liên kết cầu."

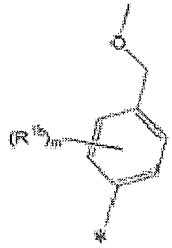
Theo sáng chế, khi có một số tùy chọn đối với các phần tử thế có trong mỗi nhóm được định nghĩa trong công thức (I) và (I'), mỗi nhóm có thể có các loại phần tử

thế giống nhau hoặc khác nhau, trừ khi có quy định khác. Ví dụ, "C1-C6 alkyl mà được thế bằng halogen hoặc hydroxy" gồm có không chỉ C1-C6 alkyl mà được thế bằng chỉ riêng halogen và C1-C6 alkyl mà được thế bằng chỉ riêng hydroxy, mà còn bao gồm cả C1-C6 alkyl mà được thế bằng cả halogen và hydroxy, trừ khi có quy định khác. Ngoài ra, "C1-C6 alkyl mà được thế bằng halogen hoặc hydroxy" bao gồm, ví dụ, C1-C6 alkyl mà được thế bằng 2 hoặc nhiều loại nguyên tử halogen (ví dụ, flo và clo).

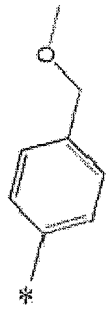
A1 tốt hơn là:



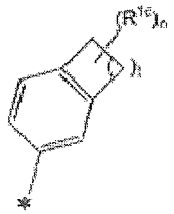
tốt hơn nữa là:



và vẫn tốt hơn nữa là:



A2 tốt hơn là:



Các phần tử thế, như $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, và $R^7$, trong các công thức thể hiện

các hợp chất theo sáng chế được giải thích chi tiết dưới đây. Trong phần giải thích về các phần tử thế, các phần tử thế, như $R^1$, $R^2$, $R^3$, $R^4$, $R^5$, $R^6$, và $R^7$ chỉ các nhóm thế tương ứng trong công thức (I) hoặc (I'), trừ khi có quy định khác.

Mỗi trong số $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế

amino được thế hoặc không được thế hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Các ví dụ về "phần tử thế" khi mỗi trong số các nhóm được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ có phần tử thế gồm có các phần tử thế được đề cập nêu trên, và số lượng của nó thường là 1, 2, hoặc 3.

Các ví dụ về "halogen" được thể hiện bởi $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ bao gồm các halogen được đề cập nêu trên; tốt hơn là flo, clo, và brom; tốt hơn nữa là flo và clo; và vẫn tốt hơn nữa là flo.

Các ví dụ về "C1-C6 alkyl" trong "C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C1-C4 alkyl, tốt hơn nữa là metyl hoặc n-propyl, và vẫn tốt hơn nữa là metyl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ gồm có các phần tử thế được đề cập nêu trên;

tốt hơn là hydroxy, C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, C1-C6 alkylthio, hoặc C6-C14

hydrocacbon thơm;

tốt hơn nữa là C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio;

vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri; và

vẫn tốt hơn nữa là metoxy.

Số lượng các phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là từ 0 đến 3, và tốt hơn nữa là 1.

"C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ tốt hơn là C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy, C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, C1-C6 alkylthio, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm";

tốt hơn nữa là C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio";

vẫn tốt hơn nữa là C1-C6 alkyl mà được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio";

vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl mà được thế bằng 1 "C1-C4 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri";

vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl mà được thế bằng 1 C1-C4 alkoxy; và

vẫn tốt hơn nữa là metoxymetyl.

"C1-C6 alkoxy" trong "C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C1-C4 alkoxy, và tốt hơn nữa là metoxy.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ bao gồm các phần tử thế được đề cập nêu trên, tốt hơn là halogen, và tốt hơn nữa là flo.

Khi phần tử thế trong "C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế" được thể

hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ là halogen, thì số lượng phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là từ 1 đến 3, và tốt hơn nữa là 3.

"C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ tốt hơn là C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng halogen, tốt hơn nữa là C1-C6 alkoxy, vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkoxy, và vẫn tốt hơn nữa là metoxy.

Các ví dụ về "C2-C6 alkenyl" trong "C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C2-C4 alkenyl, và tốt hơn nữa là vinyl và 1-propenyl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ gồm các nhóm được đề cập nêu trên.

"C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ tốt hơn là C2-C6 alkenyl, tốt hơn nữa là C2-C4 alkenyl, vẫn tốt hơn nữa là vinyl và 1-propenyl, và vẫn tốt hơn nữa là 1-propenyl.

"C2-C6 alkynyl" trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C2-C4 alkynyl, và tốt hơn nữa là etynyl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

"C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ tốt hơn là C2-C6 alkynyl, tốt hơn nữa là C2-C4 alkynyl, và vẫn tốt hơn nữa là etynyl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "amino được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên;

tốt hơn là nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm;

tốt hơn nữa là nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C10 hydrocacbon thơm;

vẫn tốt hơn nữa là nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ, hoặc C6-C10 hydrocacbon thơm; và

vẫn tốt hơn nữa là phenyl hoặc pyridinyl.

Số lượng các phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là 1.

"amino được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ tốt hơn là amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm";

tốt hơn nữa là amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C10 hydrocacbon thơm";

vẫn tốt hơn nữa là amino mà được thế bằng 1 "nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử nitơ, hoặc C6-C10 hydrocacbon thơm"; và

vẫn tốt hơn nữa là amino mà được thế bằng 1 "nhóm phenyl hoặc pyridinyl".

Các ví dụ về "nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" trong "nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên. "Nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" tốt hơn là nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Các ví dụ cụ thể gồm có pyrazolyl, furyl, oxazolyl, v.v. "Nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" tốt hơn nữa là nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy; vẫn tốt hơn nữa là furyl; và vẫn tốt hơn nữa là

furan-2-yl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

"Nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được thể hiện bằng $R^1$, $R^{1a}$, $R^{1b}$, và $R^{1c}$ tốt hơn là nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; tốt hơn nữa là nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy; vẫn tốt hơn nữa là furyl; và vẫn tốt hơn nữa là furan-2-yl.

$R^1$ tốt hơn là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy, C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, C1-C6 alkylthio, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm,"

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng halogen,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm," hoặc nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^1$ tốt hơn nữa là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng halogen,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm," hoặc nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^1$ vẫn tốt hơn nữa là:

halogen,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C1-C6 alkoxy,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C10 hydrocacbon thơm," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^1$ vẫn tốt hơn nữa là:

halogen,

C1-C6 alkyl mà được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^1$ vẫn tốt hơn nữa là:

halogen,

C1-C4 alkyl mà được thế bằng 1 C1-C4 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy."

$R^1$ vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl mà được thế bằng 1 C1-C4 alkoxy.

$R^1$ vẫn tốt hơn nữa là halogen hoặc metoxymetyl.

$R^{1a}$ tốt hơn là:

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy, C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng halogen,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm,"

hoặc nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^{1a}$ tốt hơn nữa là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm," hoặc nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^{1a}$ vẫn tốt hơn nữa là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C10 hydrocacbon thơm," hoặc nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^{1a}$ vẫn tốt hơn nữa là:

C1-C6 alkyl mà được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^{1a}$ vẫn tốt hơn nữa là:

C1-C4 alkyl mà được thế bằng 1 C1-C4 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy.

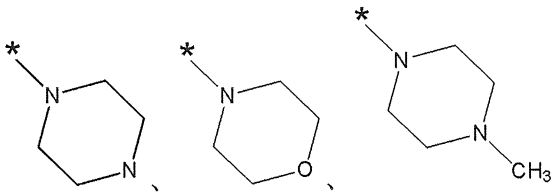
$R^{1a}$ vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl mà được thế bằng 1 C1-C4 alkoxy.

$R^{1a}$ vẫn tốt hơn nữa là metoxymetyl.

$R^{1b}$ tốt hơn là halogen, C1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy, tốt hơn nữa là halogen, và vẫn tốt hơn nữa là flo.

$R^{1c}$ tốt hơn là C1-C6 alkoxy, tốt hơn nữa là C1-C4 alkoxy, và vẫn tốt hơn nữa là metoxy.

Các ví dụ về "phần tử thế" khi mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ có phần tử thế gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, và số lượng các phần tử thế thường là 1, 2 hoặc 3. Tuy nhiên, theo sáng chế, phần tử thế có trong mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ phải không được là "nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế mà có thể có ít nhất 1 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ oxy và lưu huỳnh, và có ít nhất 1 nguyên tử nitơ." Khi mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ có phần tử thế, các ví dụ về phần tử thế mà có thể có trong nhóm dị vòng no trong "nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế mà có thể có ít nhất 1 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ oxy và lưu huỳnh, và có ít nhất 1 nguyên tử nitơ" loại trừ "phần tử thế" gồm có các nhóm được đề cập nêu trên; tuy nhiên, phần tử thế mà có thể có trong nhóm dị vòng no gồm có ít nhất alkyl. Do đó, khi mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ có phần tử thế, "phần tử thế" này không bao gồm, ví dụ, các nhóm sau đây:



Các ví dụ về "C3-C10 alkyl" trong "C3-C10 alkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C3-C8 alkyl mạch nhánh, tốt hơn nữa là C3-C6 alkyl mạch nhánh, và vẫn tốt hơn nữa là tert-butyl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C3-C10 alkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên. Tuy nhiên, "phần tử thế" tốt hơn là halogen, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hoặc "nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh";

tốt hơn nữa là halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc "nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh";

vẫn tốt hơn nữa là halogen hoặc C3-C7 xycloalkyl;

vẫn tốt hơn nữa là halogen; và

vẫn tốt hơn nữa là flo.

Số lượng các phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là từ 0 đến 3, và tốt hơn nữa là 0 hoặc 1.

"C3-C10 alkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ tốt hơn là C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh";

tốt hơn nữa là C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh";

vẫn tốt hơn nữa là C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng "halogen hoặc C3-C7 xycloalkyl";

vẫn tốt hơn nữa là C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen;

vẫn tốt hơn nữa là C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng 1 nguyên tử halogen; và

vẫn tốt hơn nữa là tert-butyl mà có thể được thế bằng flo.

Trong công thức (I), các ví dụ về "C3-C7 xycloalkyl" trong "C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C3-C5 xycloalkyl, tốt hơn nữa là C3-C4 xycloalkyl, và vẫn tốt hơn nữa là xyclopropyl.

Trong công thức (I'), các ví dụ về "C3-C4 xycloalkyl" trong "C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, và tốt hơn là xyclopropyl.

Trong các công thức (I) và (I'), các ví dụ về "phần tử thế" trong "C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế" và "C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên;

tốt hơn là halogen, C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl;

tốt hơn nữa là C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl;

vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl;

vẫn tốt hơn nữa là metyl hoặc xyclopropyl; và

vẫn tốt hơn nữa là metyl.

Số lượng các phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là từ 0 đến 3, tốt hơn nữa là từ 0 đến 2, và vẫn tốt hơn nữa là 1.

"C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ trong công thức (I) tốt hơn là C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl";

tốt hơn nữa là C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl";

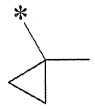
vẫn tốt hơn nữa là C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl";

vẫn tốt hơn nữa là C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng 1 "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl";

vẫn tốt hơn nữa là C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng 1 "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl";

vẫn tốt hơn nữa là xyclopropyl mà có thể được thế bằng 1 "metyl hoặc xyclopropyl"; và

vẫn tốt hơn nữa là:



"C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ trong công thức (I') tốt hơn là C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl";

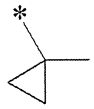
tốt hơn nữa là C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl";

vẫn tốt hơn nữa là C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl";

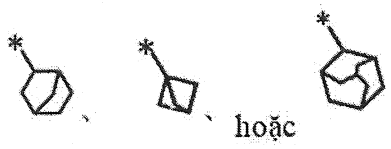
vẫn tốt hơn nữa là C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng 1 "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl";

vẫn tốt hơn nữa là xycloalkyl mà có thể được thế bằng 1 "metyl hoặc xyclopropyl"; và

vẫn tốt hơn nữa là:

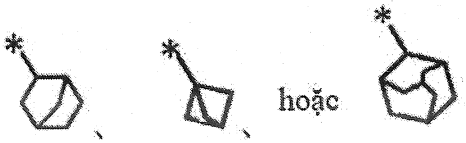


Các ví dụ về "C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu" trong "C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C5-C10 xycloalkyl liên kết cầu, và tốt hơn nữa là:




Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

"C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ tốt hơn là C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu, tốt hơn nữa là C5-C10 xycloalkyl liên kết cầu, và tốt hơn nữa là:




Các ví dụ về "C2-C6 alkenyl" trong "C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C2-C4 alkenyl, và tốt hơn nữa là isopropenyl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là halogen, và tốt hơn nữa là flo.

Số lượng các phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là 1.

"C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ tốt hơn là C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen, tốt hơn nữa là C2-C4 alkenyl mà có thể được thế bằng flo, và vẫn tốt hơn nữa là floisopropenyl.

Trong công thức (I), các ví dụ về "C3-C7 xycloalkenyl" trong "C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, và tốt hơn là xyclopentenyl.

Trong công thức (I'), các ví dụ về "C3-C4 xycloalkenyl" trong "C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

Trong các công thức (I) và (I'), các ví dụ về "phần tử thế" trong "C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế" và "C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc

không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

Trong công thức (I), "C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ tốt hơn là C3-C7 xycloalkenyl, và tốt hơn nữa là xyclopentenyl.

Trong công thức (I'),"C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^2$ tốt hơn là C3-C4 xycloalkenyl.

Các ví dụ về "nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" trong "nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

"Phần tử thế" trong "nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được thể hiện bằng $R^2$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

$R^2$ trong công thức (I) tốt hơn là:

C3-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế,

với điều kiện khi mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ có phần tử thế thì phần tử thế không phải là "nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế mà có thể có ít nhất 1 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ oxy và lưu huỳnh, và có ít nhất 1 nguyên tử nitơ."

$R^2$ tốt hơn nữa là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ

nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl,"

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen, hoặc

C3-C7 xycloalkenyl.

$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl,"

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu, hoặc

C3-C7 xycloalkenyl.

$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl" hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu.

$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:

C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng "halogen hoặc C3-C7 xycloalkyl,"

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl," hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu.

$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, hoặc

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl."

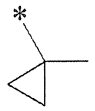
$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, hoặc

C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl."

$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng 1 C1-C4 alkyl.

$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:



Ngoài ra, $R^2$ trong công thức (I') tốt hơn là:

C3-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế,

với điều kiện khi mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ có phần tử thế thì phần tử thế không phải là "nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế mà có thể có ít nhất 1 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ oxy và lưu huỳnh, và có ít nhất 1 nguyên tử nitơ."

$R^2$ tốt hơn nữa là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl,

hoặc halogeno C1-C6 alkyl,"

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen, hoặc

C3-C4 xycloalkenyl.

$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl,"

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu, hoặc

C3-C4 xycloalkenyl.

$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl," hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu.

$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:

C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng "halogen hoặc C3-C7 xycloalkyl,"

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl," hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu.

$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:

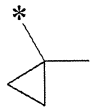
C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, hoặc

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl."

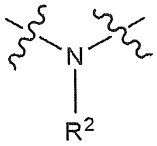
$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng 1 C1-C4 alkyl.

$R^2$ vẫn tốt hơn nữa là:



Tốt hơn là $R^2$ gắn vào nguyên tử nitơ có trong khung pyrazolopyrimidin hoặc pyrolopyrimidin trong các công thức (I) và (I') thông qua nguyên tử cacbon trong số các nguyên tử có trong $R^2$, và số nguyên tử hydro có trong nguyên tử cacbon là 0 hoặc 1. Tức là, tốt hơn là trong các phần sau đây của các công thức (I) và (I'):




nguyên tử cacbon có trong $R^2$ và nguyên tử nitơ nêu trên liên kết với nhau, và nguyên tử cacbon có 0 hoặc 1 nguyên tử hydro. Trong $R^2$, số nguyên tử cacbon có trong nguyên tử nitơ tốt hơn nữa là 0.

Các ví dụ về "phần tử thế" khi mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^3$ có phần tử thế gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, và số lượng của nó thường là 1, 2, hoặc 3.

Các ví dụ về "halogen" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên; và tốt hơn là flo, clo, và brom.

Các ví dụ về "C1-C6 alkyl" trong "C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C1-C4 alkyl, tốt hơn nữa là metyl hoặc etyl, và vẫn tốt hơn nữa là metyl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, và tốt hơn là hydroxy hoặc oxo.

Số lượng các phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là 0 hoặc 1, và tốt hơn nữa là 0.

"C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo, tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo, vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkyl, và vẫn tốt hơn nữa là metyl.

"C1-C6 alkoxy" trong "C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C1-C4 alkoxy, và tốt hơn nữa là metoxy hoặc etoxy.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên;

tốt hơn là halogen, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxy và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

tốt hơn nữa là halogen, C1-C4 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hoặc nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy; và

vẫn tốt hơn nữa là tetrahydrofuranyl.

Số lượng các phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là 0 hoặc 1, và tốt hơn nữa là 1.

"C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh";

tốt hơn nữa là C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C4 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh";

vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkoxy, C3-

C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy";

vẫn tốt hơn nữa là C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy"; và

vẫn tốt hơn nữa là etoxy hoặc tetrahydrofuranylmetoxy.

"C1-C6 alkylthio" trong "C1-C6 alkylthio được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C1-C4 alkylthio, và tốt hơn nữa là metylthio.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C1-C6 alkylthio được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

Số lượng các phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là 0 hoặc 1, và tốt hơn nữa là 0.

"C1-C6 alkythiol được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là C1-C6 alkylthio, tốt hơn nữa là C1-C4 alkylthio, và vẫn tốt hơn nữa là metylthio.

"C3-C7 xycloalkyl" trong "C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, và tốt hơn là xyclopropyl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

"C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là C3-C7 xycloalkyl, tốt hơn nữa là C3-C5 xycloalkyl, và vẫn tốt hơn nữa là xyclopropyl.

Các ví dụ về "C2-C6 alkenyl" trong "C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C2-C4 alkenyl, và vẫn tốt hơn nữa là vinyl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, và tốt hơn là hydroxy.

Số lượng các phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là 0 hoặc 1, và tốt hơn nữa là 0.

"C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy";

tốt hơn nữa là C2-C4 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy";

vẫn tốt hơn nữa là C2-C4 alkenyl; và

vẫn tốt hơn nữa là vinyl.

Các ví dụ về "C2-C6 alkynyl" trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, tốt hơn là C2-C4 alkynyl, và tốt hơn nữa là etynyl hoặc propynyl.

Số lượng liên kết 3 trong "C2-C6 alkynyl" tốt hơn là 1, và vị trí của liên kết 3 tốt hơn là nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, và tốt hơn là:

hydroxy,

C1-C6 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$,

C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không

no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

"C1-C6 alkoxy" được đề cập nêu trên làm ví dụ về phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là C1-C4 alkoxy, và tốt hơn nữa là metoxy.

$R^4$ trong "amino mà có thể được thế bằng $R^4$" được đề cập nêu trên làm ví dụ về phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C7 xycloalkyl.

"amino mà có thể được thế bằng $R^4$" được đề cập nêu trên làm ví dụ về phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl hoặc C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl; và

tốt hơn nữa là amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là metyl hoặc metoxyetyl.

"C1-C6 alkylsilyloxy" được đề cập nêu trên làm ví dụ về phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là tri-C1-C6 alkylsilyloxy, và tốt hơn nữa là tert-butyldimetylsilyloxy.

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo" được đề cập nêu trên làm ví dụ về phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy."

$R^5$ trong "C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$" được đề cập nêu trên làm ví dụ về phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là

halogen,

C1-C4 alkylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

C1-C6 alkoxy.

"C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$" được đề cập nêu trên làm ví dụ về phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, metylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy; và

tốt hơn nữa là phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen.

$R^6$ trong "một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được đề cập nêu trên làm ví dụ về phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là hydroxy, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc oxo.

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được đề cập nêu trên làm ví dụ về phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là "một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo;

tốt hơn nữa là "một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, hoặc oxo;

vẫn tốt hơn nữa là "một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy hoặc metyl; và

vẫn tốt hơn nữa là morpholino, tetrahydropyranyl, pyrolidinyl, piperidinyl, hoặc oxetanyl mà có thể được thế bằng $R^6$, trong đó $R^6$ là hydroxy hoặc metyl.

$R^7$ trong "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được đề cập nêu trên làm ví dụ về phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ là halogen, xyano, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc amino.

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" tốt hơn là "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino;

tốt hơn nữa là "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là C1-C4 alkyl hoặc amino; và

vẫn tốt hơn nữa là pyrazolyl, imidazo[1,2-b]pyridazinyl, imidazolyl, pyridinyl, thiazolyl, hoặc furo[3,2-b]pyridinyl mà có thể được thế bằng $R^7$, trong đó $R^7$ là C1-C4 alkyl hoặc amino.

"oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được đề cập nêu trên làm ví dụ về phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là "oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," và

tốt hơn nữa là "pyridinyloxy mà có thể được thế bằng halogen."

Số lượng phần tử thế trong "C2-C6 alkynyl" trong "C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là 1.

"C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng

"hydroxy,

C1-C6 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C7 xycloalkyl,

C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, C1-C4 alkylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C6 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này;

tốt hơn nữa là C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, metylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này;

vẫn tốt hơn nữa là C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này;

vẫn tốt hơn nữa là C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng

"hydroxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl hoặc C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, hoặc oxo, hoặc

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là halogen,

xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này; và

vẫn tốt hơn nữa là C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng

"hydroxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là metyl hoặc metoxyetyl,

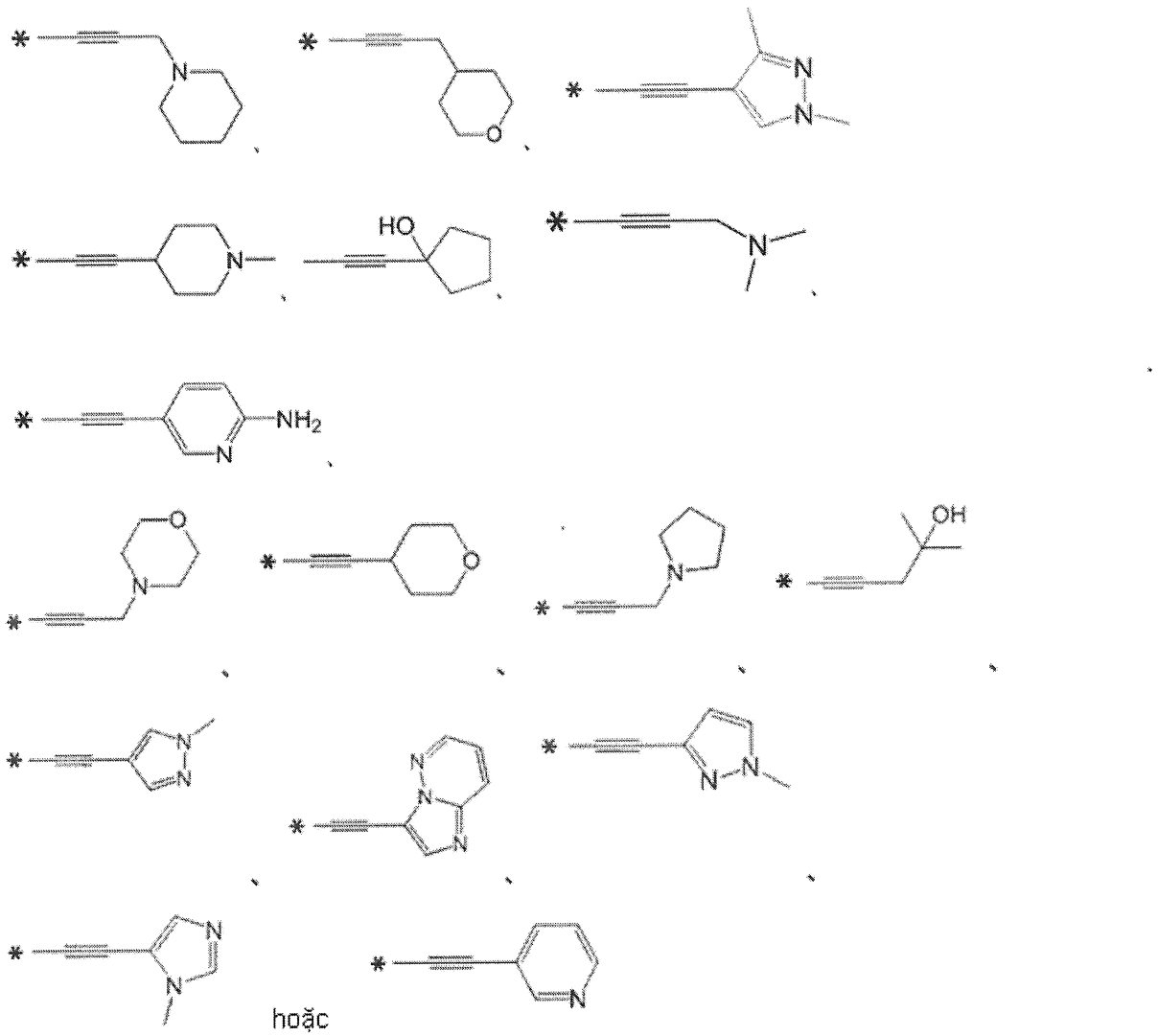
C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy hoặc metyl, hoặc

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là C1-C4 alkyl hoặc amino,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này.

Các ví dụ được ưu tiên cụ thể gồm có:




Các ví dụ về "phần tử thế" trong "amino được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "carbamoyl được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

Các ví dụ về "C6-C14 hydrocacbon thơm" trong "C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên, và tốt hơn là phenyl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên;

tốt hơn là:

hydroxy,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

tốt hơn nữa là:

hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

vẫn tốt hơn nữa là:

hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

formyl; và

vẫn tốt hơn nữa là:

hydroxy, hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy.

Số lượng các phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là 0 hoặc 1, và tốt hơn nữa là 1.

"C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau

được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh";

tốt hơn nữa là phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh";

vẫn tốt hơn nữa là phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

formyl"; và

vẫn tốt hơn nữa là phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy, hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy."

Các ví dụ về "nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" trong "nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên.

"Nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" trong "nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh

được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên; tốt hơn là nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; tốt hơn nữa là nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ; và vẫn tốt hơn nữa là pyrazolyl.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong "nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được thể hiện bằng $R^3$ gồm có các nhóm được đề cập nêu trên;

tốt hơn là halogen, C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl(cacbonyl);

tốt hơn nữa là halogen, C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc amino mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl(cacbonyl); và

vẫn tốt hơn nữa là flo, metyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc axetylamino.

Số lượng các phần tử thế là không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là 0 hoặc 1, và tốt hơn nữa là 1.

"Nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh" được thể hiện bằng $R^3$ tốt hơn là nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl(cacbonyl)" và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

tốt hơn nữa là nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc amino mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl(cacbonyl)" và chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

vẫn tốt hơn nữa là nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa

từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

vẫn tốt hơn nữa là nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ; và

vẫn tốt hơn nữa là pyrazolyl.

$R^3$ tốt hơn là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkythiol được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế, với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^3$ tốt hơn nữa là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C6 alkylthio,

C3-C7 xycloalkyl,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy,"

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C7 xycloalkyl,

C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, C1-C4 alkylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C6 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl(cacbonyl),"

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^3$ vẫn tốt hơn nữa là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy,"

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C7 xycloalkyl,

C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, C1-C4 alkylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C6 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị

vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl(cacbonyl),"

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^3$ vẫn tốt hơn nữa là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C4 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy,"

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, metylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl(cacbonyl),"

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^3$ vẫn tốt hơn nữa là:

hydro,

halogen,

C1-C4 alkyl,

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C4 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C2-C4 alkenyl,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

formyl," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác

loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

$R^3$ vẫn tốt hơn nữa là:

hydro,

halogen,

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"C1-C4 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy,"

C1-C4 alkylthio,

C2-C4 alkenyl,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl hoặc C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, hoặc oxo, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ.

$R^3$ vẫn tốt hơn nữa là:

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy," hoặc

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là metyl hoặc metoxyetyl,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy hoặc metyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là C1-C4 alkyl hoặc amino,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này.

X tốt hơn là $CR^3$ khi A là A1, và X tốt hơn là N khi A là A2.

Y tốt hơn là CH khi A là A1 hoặc A2.

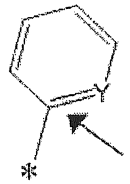
Khi A là A1, n tốt hơn là 1 hoặc 2, và tốt hơn nữa là 1. Khi A là A2, n tốt hơn là 0 hoặc 1, và tốt hơn nữa là 1.

m là số nguyên 0 hoặc 1, và tốt hơn là 0.

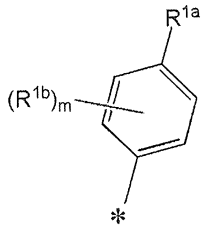
l là số nguyên từ 1 đến 3, và tốt hơn là 2.

Khi A là A1, và n là 2, thì các vị trí liên kết của $R^1$ tốt hơn là bao gồm 1 vị trí

para và 1 vị trí ortho hoặc meta, và tốt hơn nữa là 1 vị trí meta và 1 vị trí para. Khi A là A1, và n là 1, thì vị trí liên kết của $R^1$ tốt hơn là vị trí para hoặc meta, và tốt hơn nữa là vị trí para. Theo sáng chế, trừ khi có quy định khác, vị trí liên kết (ortho-, meta-, hoặc para-position) của $R^1$ chỉ vị trí của nguyên tử cacbon liên kết với nhóm carbamoyl trong các công thức (I) và (I'), trong số nguyên tử cacbon có trong A1 (cụ thể hơn là nguyên tử cacbon được biểu thị bằng mũi tên sau:



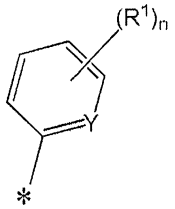
Kể cả khi A là:




và m là 1, thì vị trí liên kết của $R^{1b}$ tốt hơn là vị trí meta.

A1 tốt hơn là:

[1]




trong đó $R^1$ là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

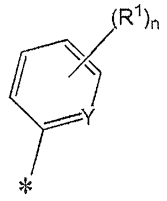
amino được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

Y là N hoặc CH; và

n là số nguyên 1 hoặc 2.

A1 tốt hơn nữa là:




trong đó $R^1$ là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy, C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, C1-C6 alkylthio, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm,"

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng halogen,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

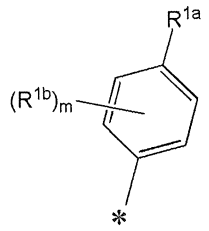
amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm," hoặc nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

Y là N hoặc CH; và

n là số nguyên 1 hoặc 2.

[2]

A1 vẫn tốt hơn nữa là:



trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

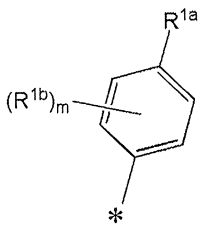
amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm," hoặc nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen, C1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy; và

m là số nguyên 0 hoặc 1.

[3]

A1 vẫn tốt hơn nữa là:



trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C10 hydrocacbon thơm," hoặc

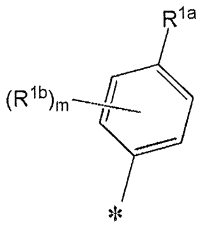
nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen, C1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy; và

m là số nguyên 0 hoặc 1.

[4]

A1 vẫn tốt hơn nữa là:




trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl, hoặc

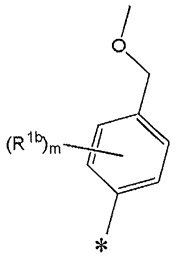
nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen; và

m là số nguyên 0 hoặc 1.

[5]

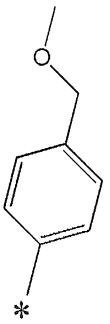
A1 vẫn tốt hơn nữa là:



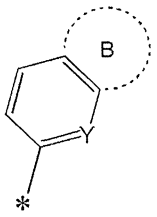
trong đó $R^{1b}$ là halogen; và

m là số nguyên 0 hoặc 1.

A1 vẫn tốt hơn nữa là:

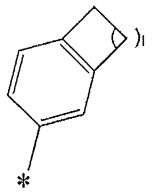


Khi A là A2, và phần sau đây:



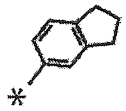
trong đó nhóm B và Y là như được định nghĩa ở trên;

là C8-C14 hydrocacbon thơm đa vòng, các ví dụ về C8-C14 hydrocacbon thơm đa vòng gồm có các nhóm được đề cập nêu trên; tốt hơn là C8-C10 hydrocacbon thơm 2 vòng; tốt hơn nữa là:

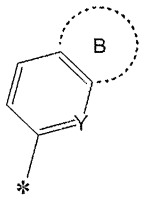


trong đó l là như được định nghĩa ở trên;

và vẫn tốt hơn nữa là:

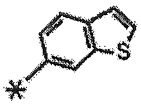


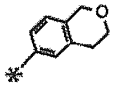
Khi A là A2, và phần sau đây:




trong đó nhóm B và Y là như được định nghĩa ở trên;

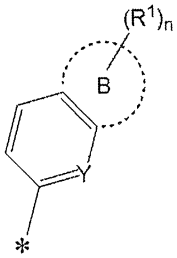
là nhóm dị vòng không no đa vòng có từ 8 đến 14 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, các ví dụ về nhóm dị vòng không no có từ 8 đến 14 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh gồm có các nhóm được đề cập nêu trên; tốt hơn là nhóm dị vòng không no 2 vòng có từ 8 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; tốt hơn nữa là nhóm dị vòng không no 2 vòng có từ 8 đến 10 cạnh chứa 1 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và vẫn tốt hơn nữa là




hoặc

A2 tốt hơn là:

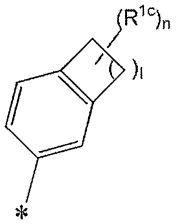



trong đó $R^1$ là C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế;

Y là CH; và

n là số nguyên 0 hoặc 1.

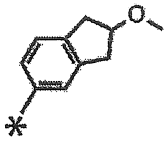
A2 tốt hơn nữa là:

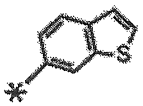


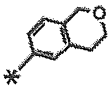
trong đó $R^{1c}$ là C1-C6 alkoxy; l là số nguyên từ 1 đến 3; và n là số nguyên 0 hoặc 1; hoặc

nhóm dị vòng không no 2 vòng có từ 8 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

A2 vẫn tốt hơn nữa là:

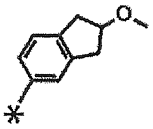






hoặc

A2 vẫn tốt hơn nữa là:



A tốt hơn nữa là A1 thay vì A2.

Các phương án được ưu tiên theo sáng chế được mô tả trong các mục từ [1] đến [6] sau đây.

[1] Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

khi A là A1,

$R^1$ là

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

amino được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

Y là N hoặc CH;

n là số nguyên 1 hoặc 2;

$R^2$ là:

C3-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế,

với điều kiện khi mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ có phần tử thế, thì phần tử thế không phải là nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế mà có thể có ít nhất 1 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ oxy và lưu huỳnh, và có ít nhất 1 nguyên tử nitơ; và

X là

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkythiol được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế, với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

khi A là A2,

$R^1$ là C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế;

Y là CH;

n là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế; và

X là N.

[1-2] Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

khi A là A1,

$R^1$ là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy, C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, C1-C6 alkylthio, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm,"

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng halogen,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm," hoặc nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

Y là N hoặc CH;

n là số nguyên 1 hoặc 2;

$R^2$ là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl,"

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen, hoặc

C3-C7 xycloalkenyl; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng

"halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C6 alkylthio,

C3-C7 xycloalkyl,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy,"

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng

"hydroxy,

C1-C6 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C7 xycloalkyl,

C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, C1-C4 alkylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C6 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là

halogen, xyano, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng

"halogen,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl(cacbonyl),"

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

khi A là A2,

$R^1$ là C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế;

Y là CH;

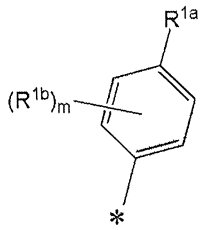
n là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế; và

X là N.

[2] Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó khi A là A1,

A1 là:



trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen, C1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl,"

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu, hoặc

C3-C7 xycloalkenyl; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy,"

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C7 xycloalkyl,

C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là

halogen, C1-C4 alkylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C6 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

"halogen,

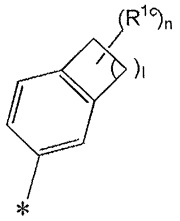
C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl(cacbonyl),"

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

khi A là A2,

A2 là:



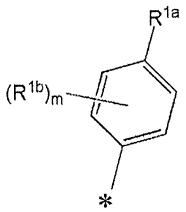
trong đó $R^{1c}$ là C1-C6 alkoxy; l là số nguyên từ 1 đến 3; và n là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là C3-C7 xycloalkyl; và

X là N.

[3] Vẫn được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

A là:



trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C10 hydrocacbon thơm," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác

loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen, C1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl," hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C4 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy,"

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, metylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

"halogen,

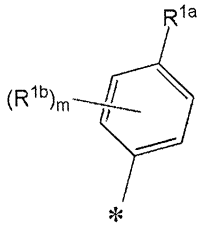
C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl(cacbonyl),"

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

[4] Vẫn được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

A là:




trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là

C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng "halogen hoặc C3-C7 xycloalkyl,"

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl," hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

C1-C4 alkyl,

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C4 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C2-C4 alkenyl,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

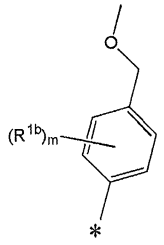
C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

formyl," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

[5] Vẫn được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

A là:



trong đó $R^{1b}$ là halogen;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là:

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, hoặc

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl";

X là $CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng

"C1-C4 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy,"

C1-C4 alkylthio,

C2-C4 alkenyl,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng

"hydroxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl hoặc C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có

thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, hoặc oxo, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

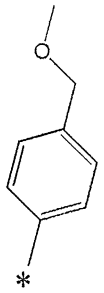
"hydroxy, hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ.

[6] Vẫn được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó:

A là:



$R^2$ là:

C3-C5 xycloalkyl mà có thể được thế bằng 1 C1-C4 alkyl; và

X là $CR^3$, trong đó $R^3$ là:

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy," hoặc

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là metyl hoặc metoxyetyl,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

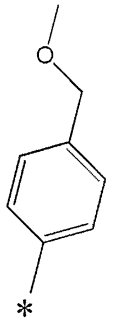
"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy hoặc metyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là C1-C4 alkyl hoặc amino,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này.

Phương án được ưu tiên khác theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Được ưu tiên là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó A là:



$R^2$ là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc

halogeno C1-C6 alkyl," hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu; và

X là

N hoặc:

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C4 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy,"

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, metylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

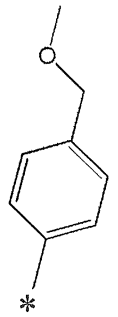
"halogen,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl(cacbonyl),"

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó A là:



$R^2$ là:

C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng "halogen hoặc C3-C7 xycloalkyl,"

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl," or

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

C1-C4 alkyl,

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C4 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C2-C4 alkenyl,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

formyl," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Phương án được ưu tiên khác theo sáng chế được mô tả dưới đây.

[1] Được ưu tiên là hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó, trong đó:

khi A là A1,

$R^1$ là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

amino được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

Y là N hoặc CH;

n là số nguyên 1 hoặc 2;

$R^2$ là:

C3-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế,

với điều kiện khi mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ có phần tử thế, thì phần tử thế không phải là nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế mà có thể có ít nhất 1 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ oxy và lưu huỳnh, và có ít nhất 1 nguyên tử nitơ; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkythiol được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế, với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

khi A là A2,

$R^1$ là C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế;

Y là CH;

n là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế; và

X là N.

[1-2] Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó, trong đó:

khi A là A1,

$R^1$ là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy, C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, C1-C6 alkylthio, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm,"

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng halogen,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm," hoặc nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

Y là N hoặc CH;

n là số nguyên 1 hoặc 2;

$R^2$ là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkoxy, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl,

hoặc halogeno C1-C6 alkyl,"

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng halogen, hoặc

C3-C4 xycloalkenyl; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C6 alkylthio,

C3-C7 xycloalkyl,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy,"

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C7 xycloalkyl,

C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, C1-C4 alkylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C6 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl(cacbonyl),"

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

khi A là A2,

$R^1$ là C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế;

Y là CH;

n là số nguyên 0 hoặc 1;

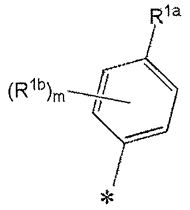
$R^2$ là C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế; và

X là N.

[2] Vẫn được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó, trong đó:

khi A là A1,

A1 là:




trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm," hoặc nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1

đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen, C1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl,"

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu, hoặc

C3-C4 xycloalkenyl; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy,"

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C7 xycloalkyl,

C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, C1-C4 alkylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C6 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

"halogen,

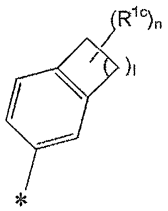
C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl(cacbonyl),"

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh; và

khi A là A2,

A2 là:



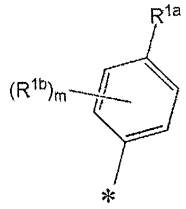

trong đó $R^{1c}$ là C1-C6 alkoxy; l là số nguyên từ 1 đến 3; và n là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là C3-C7 xycloalkyl; và

X là N.

[3] Vẫn được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó, trong đó:

A là:



trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C6-C10 hydrocacbon thơm," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen, C1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl," hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C4 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy,"

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, metylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," or

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

"halogen,

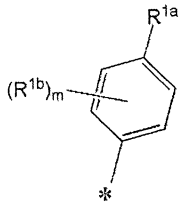
C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl(cacbonyl),"

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

[4] Vẫn được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó, trong đó:

A là:



trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà được thế bằng "C1-C6 alkoxy trong đó hydro có trong alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri, hoặc C1-C6 alkylthio,"

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là

C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng "halogen hoặc C3-C7 xycloalkyl,"

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl," hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

C1-C4 alkyl,

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C4 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C2-C4 alkenyl,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

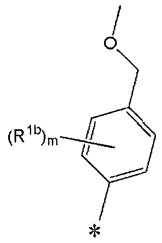
C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

formyl," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

[5] Vẫn được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó, trong đó:

A là:




trong đó $R^{1b}$ là halogen;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là:

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, hoặc

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl";

X là $CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"C1-C4 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy,"

C1-C4 alkylthio,

C2-C4 alkenyl,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl hoặc C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, hoặc oxo, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

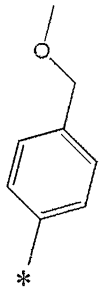
"hydroxy, hoặc

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ.

[6] Vẫn được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó, trong đó:

A là:



$R^2$ là:

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng 1 C1-C4 alkyl; và

X là $CR^3$, trong đó $R^3$ là:

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng "một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy," hoặc

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là metyl hoặc metoxyetyl,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy hoặc metyl, hoặc

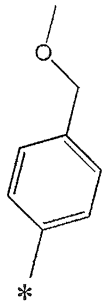
"một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là C1-C4 alkyl hoặc amino,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này.

Phương án được ưu tiên khác theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Được ưu tiên là hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó, trong đó:

A là:



$R^2$ là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng "halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl," hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C4 alkenyl mà có thể được thế bằng "hydroxy,"

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, metylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

"halogen,

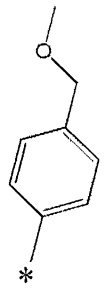
C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl(cacbonyl),"

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức (I') hoặc muối của nó, trong đó:

A là:



$R^2$ là:

C3-C8 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng "halogen hoặc C3-C7 xycloalkyl,"

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl," hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

C1-C4 alkyl,

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng:

"halogen,

C1-C4 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

C1-C4 alkylthio,

C2-C4 alkenyl,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại

giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

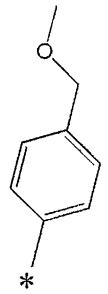
formyl," hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

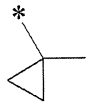
Phương án được ưu tiên khác nữa theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Được ưu tiên là các hợp chất có công thức (I) và (I') hoặc các muối của chúng, trong đó:

A là:



$R^2$ là:



X là $CR^3$, trong đó $R^3$ tốt hơn là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkythiol được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế, với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

tốt hơn nữa là:

hydro,

halogen,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế, với điều kiện vị trí của liên kết 3 của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này;

vẫn tốt hơn nữa là:

hydro,

halogen,

được thế hoặc không được thế metoxy,

được thế hoặc không được thế etoxy,

được thế hoặc không được thế etynyl, hoặc

được thế hoặc không được thế propynyl, với điều kiện vị trí của liên kết 3 nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này;

vẫn tốt hơn nữa là:

metoxy hoặc etoxy mà có thể được thế bằng:

"C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," hoặc

etynyl hoặc propynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

C1-C6 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C7 xycloalkyl,

C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng "hydroxy hoặc oxo,"

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, C1-C4 alkylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc C1-C6 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau

hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này; và

vẫn tốt hơn nữa là:

etynyl hoặc propynyl mà có thể được thế bằng:

"hydroxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl hoặc C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, hoặc oxo, hoặc

"một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh," trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino,"

với điều kiện vị trí của liên kết 3 nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này.

Các ví dụ cụ thể về các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn, các hợp chất điều chế được trong các ví dụ được mô tả sau đây.

Các ví dụ được ưu tiên về các hợp chất theo sáng chế như sau:

(1) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(2) 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(3) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-5-cacboxamit;

(4) 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(5) 4-amino-6-clo-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(6) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-vinyl-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(7) 4-amino-6-flo-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(8) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(9) 4-amino-6-(4-hydroxy-4-metylpent-1-yn-1-yl)-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(10) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(11) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-(pyrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(12) (R)-4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(13) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(14) 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yletynyl)-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(15) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(16) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(17) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(pyridin-3-yletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(18) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(19) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-(piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(20) 4-amino-6-etoxy-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(21) 4-amino-6-((1-hydroxyxyclopentyl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(22) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-thiomorpholinoprop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(23) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(24) 4-amino-6-((6-aminopyridin-3-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(25) 4-amino-6-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(26) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((1-metylpiperidin-4-yl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(27) 4-amino-6-(3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(28) 4-amino-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit; và

(29) 4-amino-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-

morpholinoprop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit.

Các ví dụ được ưu tiên hơn về các hợp chất theo sáng chế là:

(8) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(10) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(12) (R)-4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit; và

(13) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit.

Sáng chế còn đề xuất chất ức chế RET bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế. Ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, làm thành phần hoạt tính.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng cách ức chế RET, dược phẩm bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên.

Sáng chế còn đề xuất tác nhân chống khối u bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên.

Sáng chế còn đề xuất tác nhân chống khối u để điều trị khối u ác tính có mức hoạt hóa RET gia tăng, tác nhân chống khối u bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, để sử

dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính có mức hoạt hóa RET gia tăng.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, để sản xuất tác nhân chống khối u.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, để sản xuất tác nhân chống khối u để điều trị khối u ác tính có mức hoạt hóa RET gia tăng.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, để sản xuất chất ức chế RET.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, để phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, để phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính có mức hoạt hóa RET gia tăng.

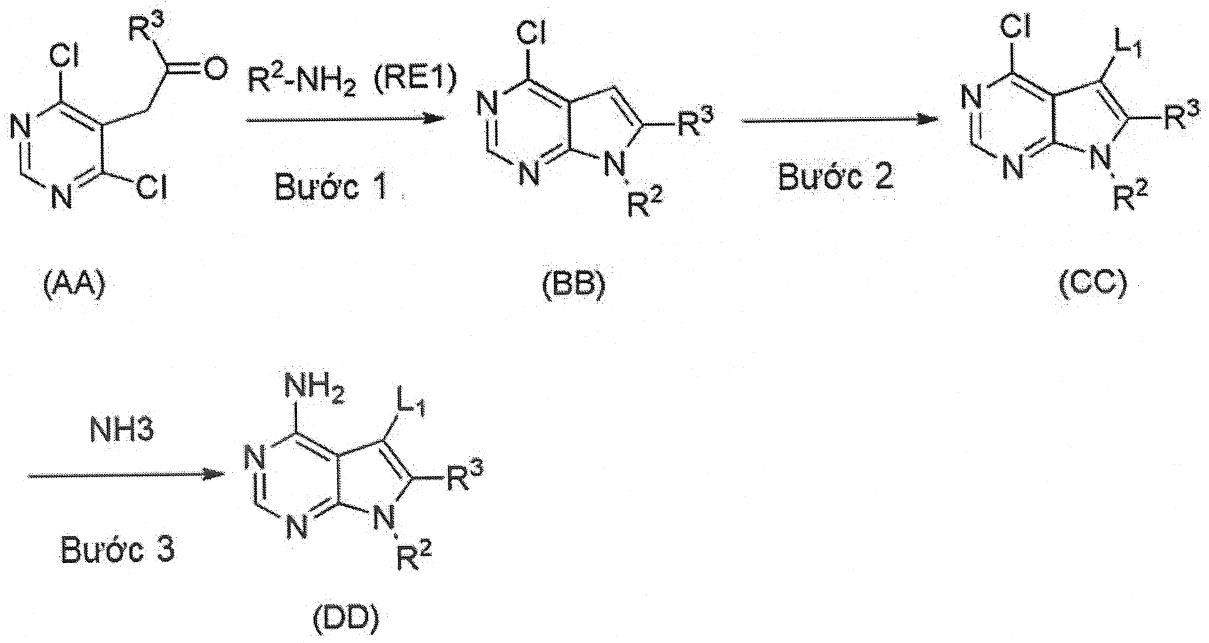
Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính, bao gồm cho động vật có vú sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính, bao gồm cho động vật có vú sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên, trong đó khối u ác tính là khối u ác tính có mức hoạt hóa RET gia tăng.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ức chế RET, bao gồm cho động vật có vú sử dụng hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế, ví dụ, hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6] nêu trên.

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

Hợp chất (I) và (I') theo sáng chế có thể được điều chế, ví dụ, thông qua các phương pháp điều chế dưới đây hoặc các phương pháp được mô tả trong các ví dụ. Tuy nhiên, các phương pháp điều chế hợp chất (I) và (I') theo sáng chế là không bị giới hạn ở các ví dụ phản ứng này.




trong đó $L_1$ là nhóm rời chuyển, và $R^2$ và $R^3$ là như được định nghĩa ở trên.

Bước 1

Bước này tổng hợp hợp chất có công thức (BB) từ hợp chất có công thức (AA). Hợp chất có công thức (AA) có thể có được từ các nhà cung cấp thương mại, hoặc có thể được điều chế bằng pháp đã biết.

Bước 1 được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất amino có công thức (RE1) hoặc muối của nó với lượng thông thường từ 0,5 đến 5 mol, tốt hơn là từ 0,9 đến 1,5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (AA).

Bazơ có thể được bổ sung ở bước này nếu cần. Các ví dụ về bazơ gồm có các bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, xeri hydroxit, natri hydrua, và kali hydrua; các amin hữu cơ, như trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, lutidin, và collidin; và tương tự. Lượng bazơ được sử dụng thông thường từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1 đến 10 mol, trên mỗi mol hợp chất có

công thức (AA). Hợp chất amino có thể bán sẵn trên thị trường, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Ngoài ra, phản ứng có thể được thúc đẩy bằng cách bổ sung axit trong quá trình phản ứng nếu cần thiết. Các ví dụ về các axit gồm có axit formic, axit axetic, axit clohydric, axit phosphoric, và tương tự. Lượng hợp chất được sử dụng thông thường từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1 đến 20 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (AA).

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi bao gồm các rượu (ví dụ, metanol và etanol), các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), các hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, metylen clorua, cloform, và 1,2-dicloetan), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, 1,2-dimetoxyetan và tetrahydrofuran), các dung môi cực dương (ví dụ, N,N-dimetylformamit, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và các hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0 đến 120°C, tốt hơn là từ 50 đến 120°C.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (BB) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại và sắc ký.

Bước 2

Bước này tổng hợp hợp chất có công thức (CC) từ hợp chất có công thức (BB).

Bước 2 thường được thực hiện bằng cách sử dụng thuốc thử halogen hóa với lượng từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (BB).

Các ví dụ về thuốc thử halogen hóa gồm có N-iodosucxinimit, N-bromosucxinimit, N-closucxinimit, iot, brom, và tương tự. Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon,

dimetylsulfoxit, và các hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ về nhóm rời chuyển được thể hiện bằng $L_1$ gồm có clo, brom, iot, và tương tự.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là trong khoảng từ -78 đến 200°C, tốt hơn là từ 0 đến 50°C. Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 5 phút đến 6 ngày, tốt hơn là từ 10 phút đến 3 ngày.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (CC) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Bước 3

Bước này điều chế hợp chất có công thức (DD) bằng cách cho hợp chất có công thức (CC) phản ứng với amoniac hoặc muối của nó.

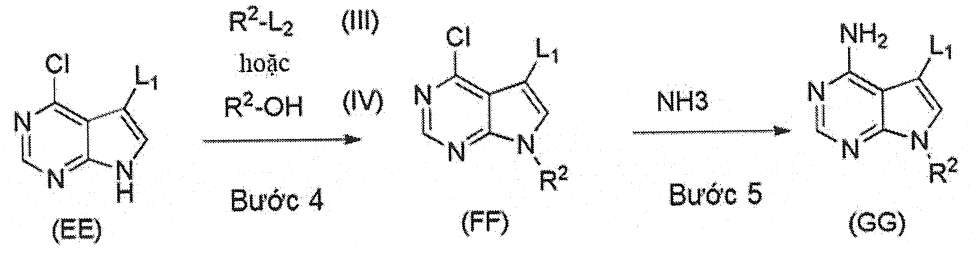
Lượng amoniac hoặc muối của nó được sử dụng trong bước này thông thường là đẳng mol đến lượng mol dư trên mỗi mol hợp chất có công thức (CC). (CC).

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có nước, metanol, etanol, isopropanol, tert-butyl alcohol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, N-metylpyrolidon, 1,2-dimetoxyetan, dimetylsulfoxit, và các hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C. Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 5 phút đến 7 ngày, tốt hơn là từ 30 phút đến 4 ngày.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (DD) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Phương pháp điều chế 2




trong đó mỗi trong số các nhóm $L_1$ và $L_2$ là nhóm rời chuyển, và $R^2$ là như được định nghĩa ở trên.

Bước 4

Bước này điều chế hợp chất có công thức (FF) sử dụng hợp chất có công thức (EE) và hợp chất có công thức (III) hoặc (IV). Hợp chất có công thức (EE) có thể bán sẵn trên thị trường, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết.

Khi hợp chất có công thức (III) được sử dụng làm thuốc thử alkyl hóa, hợp chất có công thức (FF) có thể được điều chế trong sự có mặt của bazơ. Trong công thức (III), $L_2$ là nhóm rời chuyển như clo, brom, iot, este axit metansulfonic, hoặc p-este axit toluensulfonic. Hợp chất có công thức (III) có thể bán sẵn trên thị trường, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Lượng hợp chất có công thức (III) được sử dụng thông thường là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (EE).

Các ví dụ về bazơ gồm có các bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, xeri hydroxit, natri hydrua, và kali hydrua; amin hữu cơ, như trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, lutidin, và collidin; và tương tự. Lượng bazơ được sử dụng thông thường từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1 đến 10 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (EE).

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetylsulfoxit, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N-metylpyrolidin-2-one, axetonitril, và tương tự. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc hỗn hợp.

Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi phản ứng, tốt hơn là từ 0 đến 100°C.

Khi hợp chất có công thức (IV) được sử dụng làm thuốc thử alkyl hóa, hợp chất có công thức (FF) có thể được điều chế bằng phản ứng Mitsunobu. Bước này thông thường có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được bộc lộ trong tài liệu Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551 (2009). Ví dụ, bước này có thể được thực hiện trong sự có mặt của thuốc thử Mitsunobu và thuốc thử phosphin trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Bước này thường được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (IV) với lượng từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (EE).

Các ví dụ về thuốc thử Mitsunobu gồm có dietyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, và tương tự. Lượng thuốc thử Mitsunobu được sử dụng thông thường là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (EE).

Các ví dụ về thuốc thử phosphin gồm có triphenylphosphin và tributylphosphin. Lượng thuốc thử phosphin được sử dụng thông thường là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (EE).

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và các hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là trong khoảng từ -78 đến 200°C, tốt hơn là từ 0 đến 50°C. Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, tốt hơn là từ 10 phút đến 48 giờ.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (FF) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Bước 5

Bước này điều chế hợp chất có công thức (GG) bằng cách cho hợp chất có

công thức (FF) phản ứng với amoniac hoặc muối của nó.

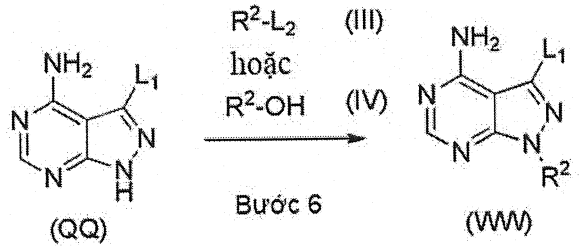
Lượng amoniac hoặc muối của nó được sử dụng trong bước này thông thường là đẳng mol đến lượng mol dư trên mỗi mol hợp chất có công thức (FF).

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có nước, metanol, etanol, isopropanol, tert-butyl alcohol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, 1,2-dimetoxyetan, N-metylpyrolidon, dimetylsulfoxit, và các hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0 đến 200°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C. Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 5 phút đến 7 ngày, tốt hơn là 30 phút đến 4 ngày.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (GG) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Phương pháp điều chế 3




trong đó mỗi trong số các nhóm $L_1$ và $L_2$ là nhóm rời chuyển, và $R^2$ là như được định nghĩa ở trên.

Bước 6

Bước này điều chế hợp chất có công thức (WW) sử dụng hợp chất có công thức (QQ) và hợp chất có công thức (III) hoặc (IV). Hợp chất có công thức (QQ) có thể bán sẵn trên thị trường, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Khi hợp chất có công thức (III) được sử dụng làm thuốc thử alkyl hóa, hợp chất có công thức (WW) có thể được điều chế trong sự có mặt của bazơ. Trong công thức (III), $L_2$ là nhóm rời chuyển như clo, brom, iot, este axit metansulfonic, hoặc p-este của axit

toluensulfonic; và có thể bán sẵn trên thị trường, hoặc có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết. Lượng hợp chất có công thức (III) được sử dụng thông thường là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (QQ).

Các ví dụ về bazơ gồm có các bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, xeri hydroxit, natri hydrua, và kali hydrua; amin hữu cơ, như trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, lutidin, và collidin; và tương tự. Lượng bazơ được sử dụng thông thường là từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 2 đến 10 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (QQ). Các ví dụ về dung môi phản ứng gồm có N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetylsulfoxit, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N-metylpyrolidin-2-on, axetonitril, và tương tự. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc hỗn hợp.

Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0 đến 100°C.

Khi hợp chất có công thức (IV) được sử dụng làm thuốc thử alkyl hóa, hợp chất có công thức (WW) có thể được điều chế bằng phản ứng Mitsunobu. Bước này thông thường có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được bộc lộ trong tài liệu Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551 (2009). Ví dụ, bước này có thể được thực hiện trong sự có mặt của thuốc thử Mitsunobu và thuốc thử phosphin trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng. Bước này thường được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (IV) với lượng thông thường từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (QQ).

Các ví dụ về thuốc thử Mitsunobu gồm có dietyl azodicarboxylat, diisopropyl azodicarboxylat, và tương tự. Lượng thuốc thử Mitsunobu được sử dụng thông thường là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (QQ). Các ví dụ về thuốc thử phosphin gồm có triphenylphosphin và tributylphosphin. Lượng thuốc thử phosphin được sử dụng thông thường là từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (QQ).

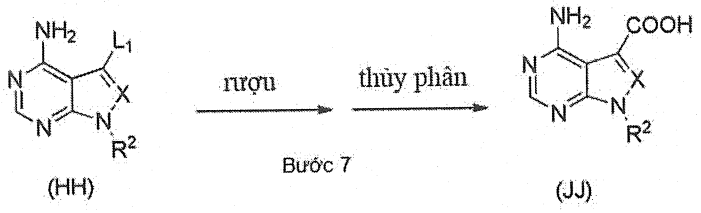
Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không

gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và các hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là trong khoảng từ -78 đến 200°C, tốt hơn là từ 0 đến 50°C. Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, tốt hơn là 10 phút đến 48 giờ.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (WW) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Phương pháp điều chế 4




trong đó $L_1$ là nhóm rời chuyển, và $R^2$ và X là như được định nghĩa ở trên.

Bước 7

Bước này điều chế hợp chất có công thức (JJ) bằng cách cho hợp chất có công thức (HH) phản ứng trong khí quyển cacbon monoxit trong sự có mặt của rượu sử dụng, ví dụ, kim loại chuyển tiếp và bazơ tùy ý trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng.

Hợp chất có công thức (HH) có thể được điều chế bằng các bước từ 1 đến 3, bước 4 và 5, hoặc bước 6 của phương pháp điều chế theo sáng chế.

Trong bước này, áp suất của cacbon monoxit thường từ 1atm đến 20atm, tốt hơn là từ 1atm đến 10atm.

Lượng hợp chất rượu được sử dụng thông thường là từ 1 đến lượng mol dư trên mỗi mol hợp chất có công thức (HH). Các ví dụ về các hợp chất rượu gồm có metanol, etanol, propanol, rượu isopropyl, dietylaminoetanol, isobutanol, 4-(2-hydroxyetyl)morpholin, 3-morpholinopropanol, dietylaminopropanol, và tương tự.

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể được sử dụng trong bước

này gồm có các chất xúc tác palađi (ví dụ, palađi axetat, tris(benzylideneaxeton)dipalađi, bis(triphenylphosphin)palađi(II) diclorua, phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-palađi(II) diclorua-diclometan, v.v.). Nếu cần, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, tri-tert-butylphosphin, v.v.) được bổ sung. Lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thay đổi tùy thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thông thường từ 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là từ 0,001 đến 0,5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (HH). Lượng phối tử được sử dụng thông thường từ 0,0001 đến 4 mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 2 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (HH).

Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung trong quá trình phản ứng nêu trên nếu cần. Các ví dụ về bazơ gồm có các bazơ hữu cơ, như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, collidin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butyrat, natri tert-butyrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua. Lượng bazơ được sử dụng thông thường từ 0,1 đến 50 mol, tốt hơn là từ 1 đến 20 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (HH).

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, 1,2-dimetoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), các rượu (ví dụ, metanol và etanol), các dung môi cực dương (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và các hỗn hợp của chúng. Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng thông thường từ 0°C đến 200°C, tốt hơn là từ 0 đến 150°C.

Dạng este tương ứng với rượu được sử dụng hoặc hỗn hợp của dạng este và hợp chất axit cacboxylic (JJ) có thể được đưa vào phản ứng thủy phân để từ đó chuyển dạng este hoặc hỗn hợp thành hợp chất có công thức (JJ). Phản ứng thủy phân được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ. Các ví dụ về bazơ gồm có các bazơ hữu cơ, như dietylamin, diisopropylamin, kali tert-butyrat, natri tert-butyrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và

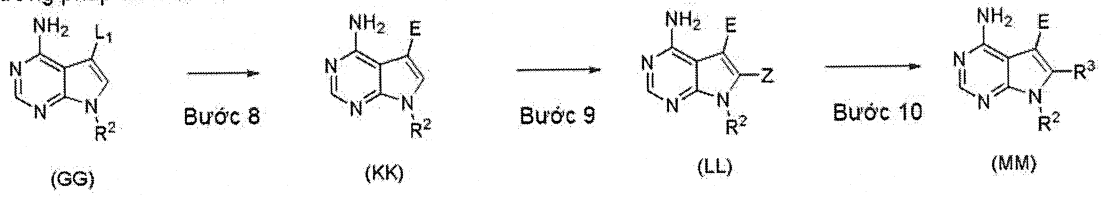
butyllithi; và các bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, và canxi hydroxit.

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, 1,2-dimetoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), các rượu (ví dụ, metanol và etanol), các dung môi cực dương (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và các hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0 đến 150°C.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (JJ) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Phương pháp điều chế 5




trong đó $L_1$ là nhóm rời chuyển; E là este, xyano, hoặc đương lượng axit cacboxylic, như cacboxamit; Z là halogen; và $R^2$ và $R^3$ là như được định nghĩa ở trên.

Bước 8

Bước này điều chế chất dẫn xuất este hoặc chất dẫn xuất xyano có công thức (KK) bằng cách cho hợp chất có công thức (GG) phản ứng, trong khí quyển cacbon monoxit trong sự có mặt của rượu, hoặc sử dụng hợp chất xyano, như đồng xyanua hoặc kẽm xyanua, sử dụng, ví dụ, chất xúc tác kim loại chuyển tiếp và bazơ tùy ý trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng.

Hợp chất có công thức (GG) có thể được điều chế bằng các bước từ 1 đến 3 hoặc bước 4 và 5 của phương pháp điều chế theo sáng chế.

Trong điều chế chất dẫn xuất este, áp suất cacbon monoxit thông thường là từ 1atm đến 20 atm, tốt hơn là từ 1atm đến 10 atm. Lượng hợp chất rượu được sử dụng làm tác nhân phản ứng là từ 1 đến lượng mol dư, tốt hơn là từ 1 đến 200 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (GG). Các ví dụ về các hợp chất rượu gồm có metanol, etanol, propanol, rượu isopropyl, dietylaminoetanol, isobutanol, 4-(2-hydroxyetyl)morpholin, 3-morpholinopropanol, dietylaminopropanol, và tương tự.

Trong điều chế chất dẫn xuất xyano, các ví dụ về hợp chất xyano được sử dụng làm tác nhân phản ứng gồm có đồng xyanua, kẽm xyanua, tri-n-butylxyanotin, và tương tự. Lượng hợp chất xyano được sử dụng làm tác nhân thông thường là từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1 đến 10 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (GG).

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể được sử dụng trong bước này để điều chế cả chất dẫn xuất este và điều chế chất dẫn xyano gồm có các chất xúc tác palađi (ví dụ, palađi axetat, tetrakis triphenylphosphin palađi, tris(benzylideneaxeton)dipalađi, bis(triphenylphosphin)palađi(II) diclorua, phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-palađi(II) diclorua-diclometan, v.v.). Nếu cần, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, tri-tert-butylphosphin, v.v.) được bổ sung. Lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thay đổi tùy thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thông thường từ 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là từ 0,001 đến 0,5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (GG). Lượng phối tử được sử dụng thông thường từ 0,0001 đến 4 mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 2 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (GG).

Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung trong quá trình phản ứng nêu trên nếu cần. Các ví dụ về bazơ gồm có các bazơ hữu cơ, như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, collidin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butyrat, natri tert-butyrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua. Lượng bazơ được sử dụng thông thường từ 0,1 đến 50 mol, tốt hơn là từ 1 đến 20 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (GG).

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm

có các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, dimetoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), các rượu (ví dụ, metanol và etanol), các dung môi cực dương (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và các hỗn hợp của chúng. Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng từ 0°C đến 200°C, tốt hơn là từ 0 đến 150°C. Hợp chất thu được từ đó có công thức (KK) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Bước 9

Bước này điều chế hợp chất halogen (LL) bằng cách xử lý hợp chất có công thức (KK) bằng tác nhân halogen hóa.

Bước này thường được thực hiện bằng cách sử dụng thuốc thử đã được halogen với lượng thông thường từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (KK).

Các ví dụ về thuốc thử halogen hóa bao gồm 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetrafloborat), N-iodosucxinimit, N-bromosucxinimit, N-closucxinimit, iot, brom, và tương tự. Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có diclometan, cloform, toluen, benzen, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và các hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ về halogen được thể hiện bằng Z gồm có flo, clo, brom, iot, và tương tự.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là trong khoảng từ -78 đến 200°C, tốt hơn là từ 0 đến 50°C. Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 5 phút đến 6 ngày, tốt hơn là 10 phút đến 3 ngày.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (LL) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các

phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Ngoài ra, E có thể được chuyển hóa thành E khác, nếu cần, bằng phương pháp đã biết, như thủy phân hoặc dung môi phân. Ví dụ, xyano có thể được chuyển hóa thành cacboxamit bằng cách thủy phân, và xyano hoặc cacboxamit có thể được chuyển hóa thành este bằng cách dung môi phân.

Bước 10

Bước này điều chế hợp chất có công thức (MM) bằng cách đưa hợp chất có công thức (LL) vào phản ứng ghép cặp với chất dẫn xuất borat, chất dẫn xuất axit boric, chất dẫn xuất thiếc, chất dẫn xuất axetylen, muối kim loại kiềm, muối kim loại kiềm thổ, alkoxit, hoặc thioalkoxit mà có $R^3$ sử dụng, ví dụ, kim loại chuyển tiếp và bazơ tùy ý trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng.

Lượng chất dẫn xuất borat, chất dẫn xuất axit boric, chất dẫn xuất thiếc, chất dẫn xuất axetylen, muối kim loại kiềm, muối kim loại kiềm thổ, alkoxit, hoặc thioalkoxit mà có $R^3$ được sử dụng thông thường là từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1 đến 20 mol. Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể được sử dụng trong bước này gồm có các chất xúc tác paladi (ví dụ, paladi axetat, tetrakis triphenylphosphin paladi, tris(benzylideneaxeton)dipaladi, bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua, phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan, v.v.). Nếu cần, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl, trixyclohexylphosphin, tri-tert-butylphosphin, v.v.) được bổ sung. Các ví dụ về chất xúc tác đồng gồm có đồng iodua, đồng bromua, và đồng clorua. Lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thay đổi tùy thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thông thường từ 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là từ 0,001 đến 0,5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (LL). Các chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể được sử dụng kết hợp, nếu cần. Lượng phối tử được sử dụng thông thường từ 0,0001 đến 4 mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 2 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (LL).

Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung trong quá trình phản ứng nêu trên nếu cần. Các ví dụ về bazơ gồm có các bazơ hữu cơ, như trietylamin, diisopropyletylamin,

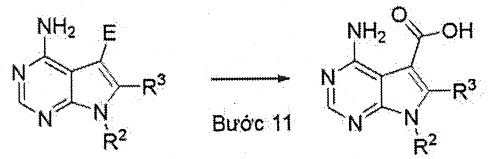
pyridin, lutidin, collidin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butyrat, natri tert-butyrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, kali phosphat, natri hydroxit, và natri hydrua. Lượng bazơ được sử dụng thông thường từ 0,1 đến 50 mol, tốt hơn là từ 1 đến 20 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (LL).

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, dimetoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), các rượu (ví dụ, metanol, etanol, và etylen glycol), các dung môi cực dương (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và các hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0 đến 160°C.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (MM) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Phương pháp điều chế 6




(MM) (NN)

trong đó E, $R^2$, và $R^3$ là như được định nghĩa ở trên.

Bước 11

Bước này điều chế hợp chất axit cacboxylic có công thức (NN) bằng cách thủy phân hợp chất có công thức (MM).

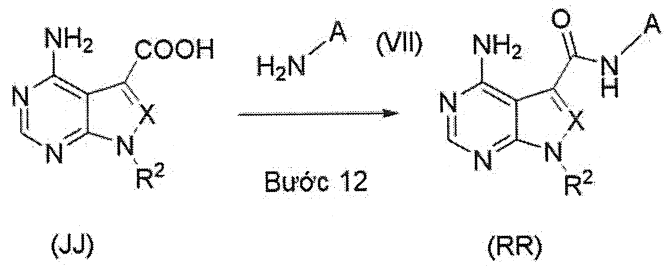
Thủy phân được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ hoặc axit. Các ví dụ về bazơ gồm có các bazơ hữu cơ, như dietylamin, diisopropylamin, kali tert-butyrat, natri tert-butyrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, và canxi hydroxit. Các ví dụ về axit gồm có axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, và tương tự.

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, dimetoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), các rượu (ví dụ, metanol, etanol, và etylen glycol), các dung môi cực dương (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và các hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là từ 0 đến 160°C.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (NN) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Phương pháp điều chế 7




trong đó A, $R^2$, và X là như được định nghĩa ở trên.

Bước 12

Bước này điều chế hợp chất có công thức (RR) bằng cách thực hiện phản ứng

amit hóa sử dụng hợp chất có công thức (JJ) và hợp chất có công thức (VII). Bước này được thực hiện trong sự có mặt của tác nhân hoạt hóa hoặc tác nhân ngưng tụ thích hợp làm thuốc thử amit hóa, sử dụng hợp chất có công thức (VII) với lượng thông thường từ 0,5 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 3 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (JJ).

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có isopropanol, tert-butyl alcohol, toluen, benzen, metylen clorua, cloform, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, axetonitril, và các hỗn hợp của chúng.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là trong khoảng từ -78 đến 200°C, tốt hơn là từ 0 đến 100°C. Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 5 phút đến 7 ngày, tốt hơn là từ 5 phút đến 3 ngày, tốt hơn nữa là từ 5 phút đến 10 giờ.

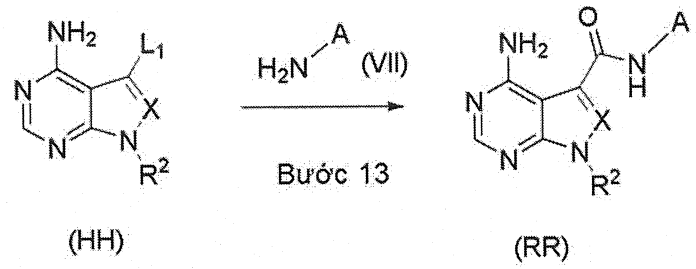
Các ví dụ về tác nhân ngưng tụ và tác nhân hoạt hóa gồm có diphenylphosphoryl azit, N,N'-dixyclohexylcacbodiimit, muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylaminophospho, 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholin clorua, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit, hỗn hợp 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)cacbodiimit và 1-hydroxybenzotriazol, 2-clo-1,3-dimetylimidazolin clorua, (dimetylamino)-N,N-dimetyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)metanimin hexaflophosphat, 1,1-cacbonyldiimidazol, axit N-hydroxysucxinic imit, và tương tự.

Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung trong quá trình phản ứng nêu trên nếu cần. Các ví dụ về bazơ gồm có các bazơ hữu cơ, như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, collidin, 4-dimetylaminopyridin, kali tert-butyrat, natri tert-butyrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, diazabixycloundexen, diazabixyclononen, và butyllithi; và các bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua. Lượng bazơ được bổ sung thông thường là từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1 đến 10 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (JJ).

Sau khi phản ứng hoàn thành, bazơ, như dung dịch natri hydroxit, có thể được bổ sung để thực hiện sau xử lý.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (RR) có thể được phân lập và tinh chế bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Phương pháp điều chế 8




trong đó $L_1$ là nhóm rời chuyển, và A, $R^2$, và X là như được định nghĩa ở trên.

Bước 13

Bước này điều chế hợp chất có công thức (RR) bằng cách cho hợp chất có công thức (HH) phản ứng trong sự có mặt của hợp chất (VII) trong khí quyển cacbon monoxit sử dụng, ví dụ, kim loại chuyển tiếp và tùy ý bazơ trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng.

Trong bước này, áp suất của cacbon monoxit thông thường từ 1atm đến 20atm, tốt hơn là từ atm đến 10atm.

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể được sử dụng trong bước này gồm có các chất xúc tác paladi (ví dụ, paladi axetat, tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan, v.v.). Nếu cần, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, tri-tert-butylphosphin, v.v.) được bổ sung. Lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thay đổi tùy thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thông thường từ 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là từ 0,001 đến 0,5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (HH). Lượng phối tử được sử dụng thông thường từ 0,0001 đến 4 mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 2 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (HH).

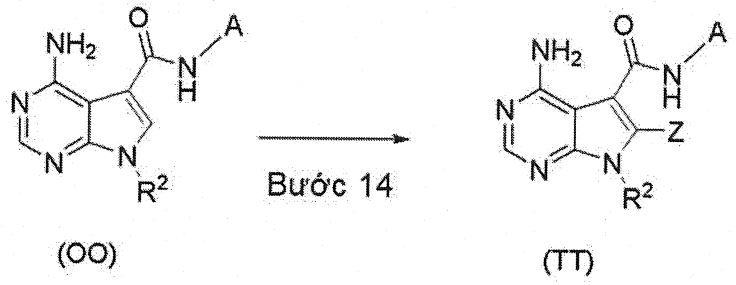
Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung trong quá trình phản ứng nêu trên nếu cần. Các ví dụ về bazơ gồm có các bazơ hữu cơ, như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, collidin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butyrat, natri tert-butyrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri

hexametyldisilazit, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua. Lượng bazơ được sử dụng thông thường từ 0,1 đến 50 mol, tốt hơn là từ 1 đến 20 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (HH).

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, dimetoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), các rượu (ví dụ, metanol và etanol), các dung môi cực dương (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và các hỗn hợp của chúng. Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 0°C đến 250°C, tốt hơn là từ 0 đến 200°C.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (RR) có thể được phân tách và tinh chế bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Phương pháp điều chế 9




trong đó A, Z, và $R^2$ là như được định nghĩa ở trên.

Bước này điều chế hợp chất có công thức (TT) từ hợp chất có công thức (OO) sử dụng thuốc thử được halogen hóa thích hợp.

Bước này thường được thực hiện bằng cách sử dụng thuốc thử đã được halogen với lượng thông thường từ 1 đến 10 mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (OO).

Các ví dụ về thuốc thử halogen hóa bao gồm 1-clometyl-4-flo-1,4-

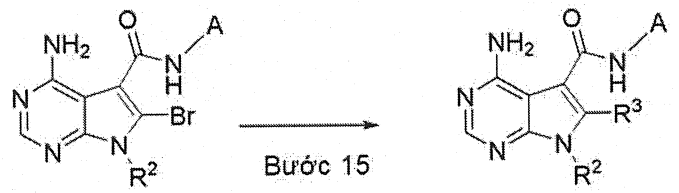
diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetrafloborate), N-iodosucxinimit, N-bromosucxinimit, N-closucxinimit, iot, brom, và tương tự. Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, dimetoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), các dung môi cực dương (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), cloform, diclometan, cacbon tetraclorua, và các hỗn hợp của chúng.

Các ví dụ về halogen được thể hiện bằng Z gồm có flo, clo, brom, iot, và tương tự.

Nhiệt độ phản ứng thông thường là trong khoảng từ -78 đến 200°C, tốt hơn là từ -10 đến 50°C. Thời gian phản ứng thông thường là trong khoảng từ 5 phút đến 6 ngày, tốt hơn là 10 phút đến 3 ngày.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (TT) có thể được phân tách và tinh chế bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Phương pháp điều chế 10




(PP) (UU)

trong đó A, $R^2$, và $R^3$ là như được định nghĩa ở trên.

Bước này điều chế hợp chất có công thức (UU) bằng cách đưa hợp chất có công thức (PP) vào phản ứng ghép cặp với chất dẫn xuất borat, chất dẫn xuất axit boric, chất dẫn xuất thiếc, chất dẫn xuất axetylen, muối kim loại kiềm, hoặc muối kim loại kiềm thổ mà có $R^3$ sử dụng, ví dụ, kim loại chuyển tiếp và tùy ý bazơ trong dung môi mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng.

Lượng chất dẫn xuất borat, chất dẫn xuất axit boric, chất dẫn xuất thiếc, chất dẫn xuất axetylen, muối kim loại kiềm, muối kim loại kiềm thổ, alkoxit, hoặc thioalkoxit mà có $R^3$ được sử dụng thông thường là từ 1 đến 100 mol, tốt hơn là từ 1

đến 20 mol. Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể được sử dụng trong bước này gồm có các chất xúc tác paladi (ví dụ, paladi axetat, tetrakis triphenylphosphin paladi, tris(benzylideneaxeton)dipaladi, bis(triphenylphosphin) paladi(II) diclorua, phức chất1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan, v.v.). Nếu cần, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl, trixyclohexylphosphin, tri-tert-butylphosphin, v.v.) được bổ sung. Chất xúc tác đồng có thể được sử dụng nếu cần. Các ví dụ về chất xúc tác đồng gồm có đồng iodua, đồng bromua, và đồng clorua. Lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thay đổi tùy thuộc vào loại chất xúc tác. Ví dụ, lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thông thường từ 0,0001 đến 1 mol, tốt hơn là từ 0,001 đến 0,5 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (PP). Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể được sử dụng, hoặc được sử dụng kết hợp, nếu cần. Lượng phối tử được sử dụng thông thường từ 0,0001 đến 4 mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 2 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (PP).

Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung trong quá trình phản ứng nêu trên nếu cần. Các ví dụ về bazơ gồm có các bazơ hữu cơ, như trietylamin, diisopropyletylamin, diisopropylamin, pyridin, lutidin, collidin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butyrat, natri tert-butyrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ, như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, kali phosphat, natri hydroxit, và natri hydrua. Lượng bazơ được sử dụng thông thường từ 0,1 đến 50 mol, tốt hơn là từ 1 đến 20 mol, trên mỗi mol hợp chất có công thức (PP).

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và dung môi bất kỳ mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng có thể được sử dụng. Các ví dụ về dung môi gồm có các hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), các nitril (ví dụ, axetonitril), các ete (ví dụ, dimetoxyetan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), các rượu (ví dụ, metanol, etanol, etylen glycol, và isopropanol), các dung môi cực dương (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, dimetylsulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, và các hỗn hợp của chúng.

Thời gian phản ứng trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 48 giờ. Nhiệt độ phản ứng trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ sôi của dung môi, tốt hơn là

từ 0 đến 160°C.

Hợp chất thu được từ đó có công thức (UU) có thể được đưa vào bước tiếp theo sau khi, hoặc không cần, phân tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách và tinh chế đã biết, như cô, cô chân không, kết tinh, chiết dung môi, kết tủa lại, và sắc ký.

Khi các hợp chất theo sáng chế có các đồng phân, như các đồng phân quang, các đồng phân lập thể, các đồng phân vị trí, và các đồng phân quay, các hỗn hợp của đồng phân bất kỳ trong số các đồng phân được bao gồm trong phạm vi của các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, khi các hợp chất theo sáng chế có các đồng phân quang, đồng phân quang được phân tách từ hỗn hợp triệt quang là cũng được bao gồm trong phạm vi của các hợp chất theo sáng chế. Mỗi trong số các đồng phân này có thể thu được dưới dạng hợp chất riêng lẻ bằng các phương pháp phân tách và tổng hợp đã biết (ví dụ, cô, chiết dung môi, sắc ký cột, tái kết tinh, v.v.).

Các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế có thể ở dạng các tinh thể. Các tinh thể riêng lẻ và các hỗn hợp đa hình là được bao gồm trong phạm vi của các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế. Các tinh thể này có thể được điều chế bằng cách kết tinh theo phương pháp kết tinh đã biết trong lĩnh vực. Các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế có thể là các solvat (ví dụ các hydrat) hoặc không solvat. Dạng bất kỳ trong số các dạng này là được bao gồm trong phạm vi của các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế. Các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị (ví dụ, $^{2}H$, $^{3}H$, $^{13}C$, $^{14}C$, $^{35}S$, $^{125}I$, v.v.) là cũng được bao gồm trong phạm vi của các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế.

Các tiền dược chất của các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế là các hợp chất mà có thể được chuyển hóa thành các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế thông qua phản ứng với enzym, axit dạ dày, hoặc tương tự, dưới các điều kiện sinh lý trong cơ thể, tức là, các hợp chất mà có thể được chuyển hóa thành các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế bằng cách thủy phân, khử, oxy hóa enzym, hoặc tương tự; hoặc các hợp chất mà có thể được chuyển hóa thành các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế bằng cách thủy phân bằng axit dạ dày hoặc tương tự. Ngoài ra, các tiền dược chất của các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế có thể là các hợp chất mà có thể được chuyển hóa thành các hợp chất

hoặc các muối của chúng theo sáng chế dưới các điều kiện sinh lý, như các điều kiện được mô tả trong tài liệu "*Iyakuhin no Kaihatsu* [Development of Pharmaceuticals]," Vol. 7, Molecular Design, published in 1990 by Hirokawa Shoten Co., pp. 163-198.

Các muối của các hợp chất theo sáng chế là các muối thông thường được sử dụng trong lĩnh vực hóa học hữu cơ. Các ví dụ về các muối như vậy gồm có các muối cộng bazơ đối với nhóm carboxyl khi hợp chất có nhóm carboxyl, và các muối cộng axit đối với nhóm dị vòng bazơ hoặc amino khi hợp chất có nhóm dị vòng bazơ hoặc amin.

Các ví dụ về các muối cộng axit gồm có các muối axit vô cơ như hydroclorua, sulfat, nitrat, phosphat, và perchlorat; các muối axit hữu cơ như axetat, format, maleat, fumarat, tartrat, xitrat, ascorbat, và trifloaxetat; và các sulfonat như metansulfonat, isethionat, benzensulfonat, và p-toluensulfonat.

Theo sáng chế, "RET" nghĩa là tyrosin kinaza RET ((rearranged during transfection - sắp xếp lại trong quá trình chuyển nạp), và bao gồm RET ở người và RET ở động vật có vú không phải người, tốt hơn là RET ở người. Ngoài ra, thuật ngữ "RET" còn bao gồm các dạng đồng phân. Ngoài ra, RET đã biết là có 3 loại protein, tức là, RET9, RET43, và RET51, do sự khác biệt trong ghép nối các đầu cacboxy (Trends in Genetics, 2006, Vol. 22, pp. 627-636). Ngoài 3 loại protein này, "RET" bao gồm tất cả các biến thể ghép nối mà đã biết hiện nay và sẽ được biết đến trong tương lai, miễn là chúng chứa vùng gắn kết ATP của RET.

Các ví dụ về RET ở người gồm có polypeptit bao gồm trình tự axit amin được mã hóa bằng số truy cập GenBank:nM_020975, và polypeptit gao gồm trình tự axit amin được mã hóa bằng số truy cập GenBank:nM_020630.

Ngoài ra, các ví dụ về gen mà mã hóa RET gồm có polynucleotit bao gồm trình tự bazơ từ số 191 đến 3535 của trình tự bazơ có số truy cập GenBank:nM_020975, polynucleotit gao gồm trình tự bazơ từ số 191 đến 3409 của trình tự bazơ có số truy cập GenBank:nM_020630, và tương tự.

Ngoài ra, RET theo sáng chế có thể có các đột biến chuyển đoạn và các đột biến (bao gồm các đột biến điểm, các đột biến xóa, và các đột biến chèn), miễn là nó có hoạt tính RET kinaza.

Các đột biến chuyển đoạn của RET theo sáng chế bao gồm trường hợp mà ở đó toàn bộ hoặc một phần của protein RET có hoạt tính RET kinaza được nối với toàn bộ hoặc một phần của protein khác (ví dụ, protein KIF5B, protein CCDC6, protein NCOA4, hoặc protein TRIM33) để tạo thành protein dung hợp, và tốt hơn là CCDC6-RET và KIF5B-RET (CCDC6-RET có nghĩa là một phần của protein CCDC6 và một phần của protein RET được dung hợp theo thứ tự này; tương tự sau đây) (Drilon A, Cancer Discov., 3 (6), pp. 630-635 (2013)).

Các đột biến của RET theo sáng chế có thể là các đột biến điểm, các đột biến xóa, hoặc các đột biến chèn, miễn là RET có hoạt tính RET kinaza. Các đột biến của RET gồm có các polypeptit có hoạt tính RET kinaza và bao gồm trình tự axit amin bị đột biến bằng cách thế, xóa, hoặc bổ sung một hoặc một số axit amin, hoặc bằng cách kết hợp chúng, trong trình tự axit amin của RET, ví dụ, trình tự axit amin được mã hóa bằng số truy cập GenBank:nM_020975 hoặc trình tự axit amin được mã hóa bằng số truy cập GenBank:nM_020630.

Các vùng bị đột biến là không bị giới hạn, miễn là RET có hoạt tính RET kinaza. Vùng gắn kết ATP hoặc vùng giữ cổng có thể bị đột biến. Vùng đầu liền kề với vùng bản lề mà ATP của protein kinaza gắn vào được gọi là vùng giữ cổng. Đầu axit amin của vùng này có tác động rất lớn đến cấu hình không gian của túi gắn kết ATP. Axit amin của vùng giữ cổng trong RET là valin thứ 804 của trình tự axit amin được mã hóa bằng số truy cập GenBank:nM_020975 hoặc số truy cập GenBank:nM_020630. Đột biến RET V804L và đột biến RET V804M được báo cáo về mặt lâm sàng ở các bệnh nhân ung thư tuyến giáp (Bolino A, Oncogene, 10, pp. 2415-2419, (1995), v.v.).

Cũng đã biết rằng việc sử dụng liên tục chất ức chế protein kinaza thường dẫn đến các đột biến tự phát ở các đầu axit amin của vùng giữ cổng (Kobayashi S, N Engl J Med., 352(8): pp. 786-792, (2005), v.v.). Do đó, việc sử dụng liên tục có thể dẫn đến đột biến ở valin thứ 804 trong vùng giữ cổng (Cranston AN, Cancer Res., 66 (20): pp. 10179-10187, (2006)). Các đột biến ở vùng giữ cổng tạo sự kháng chất ức chế, và từ đó có thể gây ra các vấn đề nghiêm trọng về điều trị. Thực tế, nghiên cứu cơ bản đã báo cáo rằng các tế bào thu được bằng cách đưa đột biến V804L hoặc đột biến V804M vào RET thể hiện tính kháng Vandetanib, một loại thuốc có hoạt tính ức chế RET (Carlomagno F, Oncogene, 23, pp. 6056-6063, (2004)).

Các RET đột biến kháng này tốt hơn là các RET có V804L, V804M, V804E, Y806C, Y806E, Y806S, Y806H, hoặc Y806N trong đó valin thứ 804, mà là vùng giữ cổng, hoặc vùng lân cận tyrosin thứ 806 của nó, được thế bằng axit amin khác; và tốt hơn nữa là RET có V804L hoặc V804M mà trong đó valin thứ 804 được thế bằng leuxin hoặc metinonin.

Ngoài ra, RET theo sáng chế có thể có các đột biến ở các vùng khác ngoài vùng giữ cổng, miễn là nó có hoạt tính RET kinaza. Các ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, RET có C618S, C620R, C630R, C634R, C634W, C634Y, C691S, E768D, A883F, A883S, E884V, S891A, S891L, hoặc M918T (ví dụ, C618S thể hiện RET trong đó xystein thứ 618 được thế bằng serin; tương tự sau đây) trong trình tự axit amin được mã hóa bằng số truy cập GenBank:nM_020975 hoặc số truy cập GenBank:nM_020630. C634W là được ưu tiên.

Có thể kiểm tra sự có mặt của các đột biến RET bằng cách phân tích trình tự gen RET hoặc trình tự mRNA, mà là bản phiên mã gen RET. Các ví dụ về phương pháp phân tích trình tự gồm có phương pháp gián đoạn chuỗi dideoxynucleotide (Sanger et al. (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74:5463) và tương tự. Trình tự còn có thể được phân tích bằng cách sử dụng bộ sắp xếp dãy DNA phù hợp.

Sự có mặt của các đột biến RET cũng có thể được phân tích bằng, ví dụ, phương pháp lai tại chỗ, phương pháp phân tích thấm Northern, phương pháp DNA vi dãy (microarray), RT-PCR, SSCP-PCR (Single-Strand Conformation Polymorphism-PCR: kỹ thuật phân tích đa hình hình dạng sợi đơn – PCR), hoặc tương tự. Các phương pháp này có thể được thực hiện theo cách tiêu chuẩn (Clinical Cancer Research, 8, 457-463, 2002).

Ngoài ra, sự có mặt của các đột biến RET có thể được phân tích bằng, ví dụ, phương pháp hóa miễn dịch (ví dụ, kỹ thuật hóa miễn dịch mô bào, phương pháp miễn dịch kết tủa, phương pháp western blotting, phương pháp phân tích tế bào theo dòng chảy, ELISA, RIA, hoặc tương tự). Các phương pháp này có thể được thực hiện theo cách tiêu chuẩn.

Để phân tích sự có mặt của các đột biến RET bằng phương pháp PCR, trình tự mồi có thể được thiết kế theo cách tiêu chuẩn. Trình tự mồi có thể được thiết kế bằng cách sử dụng, ví dụ, phần mềm Primer Expression (Perkin-Elmer Applied Biosystems).

Nhờ hoạt tính ức chế RET tốt của chúng, các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế là hữu ích làm các dược phẩm để phòng ngừa và điều trị các bệnh liên quan đến RET. Các ví dụ về "các bệnh liên quan đến RET" gồm có các bệnh mà có thể giảm tỷ lệ mắc phải, và có thể làm giảm nhẹ, giảm bớt, và/hoặc chữa khỏi hoàn toàn các triệu chứng bằng cách loại bỏ, ngăn chặn, và/hoặc ức chế chức năng RET. Các ví dụ về các bệnh này bao gồm, nhưng không giới hạn, các khối u ác tính, v.v. Các ví dụ được ưu tiên về các khối u ác tính gồm có các khối u ác tính có mức hoạt hóa RET gia tăng, tốt hơn nữa là ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư vú, ung thư trực tràng, hoặc ung thư tuyến giáp có RET hoạt hóa quá mức.

Cụm từ "hoạt hóa RET gia tăng" chỉ trạng thái hoạt hóa RET gia tăng do, ví dụ, các đột biến chuyển đoạn và đột biến (bao gồm các đột biến điểm, các đột biến xóa, và các đột biến chèn) của gen RET, và sự biểu hiện quá mức (bao gồm số lượng bản sao gen RET tăng lên, sự biểu hiện quá mức RNA thông tin của RET, các protein RET tăng lên, và các protein RET được hoạt hóa cơ bản).

Loại ung thư và khối u được điều trị bằng các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế là là không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ gồm có các ung thư biểu mô (các ung thư cơ quan hô hấp, các ung thư cơ quan tiêu hóa, các ung thư cơ quan sinh sản, các ung thư cơ quan bài tiết, v.v), các sarcoma, các khối u tạo huyết, các khối u hệ thần kinh trung ương, và các khối u thần kinh ngoại vi.

Các ví dụ cụ thể về loại ung thư gồm có ung thư đầu cổ, ung thư tuyến giáp, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư tá tràng, ung thư gan, ung thư đường mật (túi mật, đường dẫn mật, v.v), ung thư tuyến tụy, ung thư đại trực tràng (ung thư ruột kết, ung thư ruột thẳng, v.v), ung thư phổi (ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, u trung biểu mô, v.v), ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung (ung thư cổ tử cung, ung thư niêm mạc tử cung, v.v.), ung thư thận, ung thư xương chậu-niệu quản thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tiền liệt, khối u tinh hoàn, bạch cầu, u lympho ác tính, đa u tủy xương, ung thư mô liên kết tạo cốt bào (osteosarcoma), sacom mô mềm, ung thư da, u não, u tuyến thượng thận, u nguyên bào thần kinh, và tương tự. Bệnh ung thư đích tốt hơn là ung thư phổi (ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, u trung biểu mô, v.v), ung thư đại trực tràng (ung thư ruột kết, ung thư ruột thẳng, v.v), ung thư tuyến giáp, ung thư vú, u não, và bạch cầu; và đặc biệt tốt hơn là ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư vú, ung thư đại trực

tràng, ung thư tuyến giáp.

Khi các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế được sử dụng làm các dược phẩm, chất mang dược dụng có thể được bổ sung nếu cần thiết, từ đó tạo thành dạng bào chế thích hợp theo sáng chế và mục đích điều trị. Các ví dụ về dạng bào chế gồm có các chế phẩm dùng đường miệng, các thuốc tiêm, các viên đạn, các thuốc mỡ, các miếng dán, và tương tự; tốt hơn là các chế phẩm dùng đường miệng. Các dạng bào chế này có thể được tạo thành bằng các phương pháp thông thường đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Các chất mang vô cơ hoặc hữu cơ thông thường khác nhau được dùng làm vật liệu bào chế có thể được trộn làm tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn hoặc chất phủ làm chất mang dược dụng trong các chất phẩm rắn; hoặc tác nhân hòa tan, tác nhân huyền phù, tác nhân đẳng trương, chất đệm/chất điều chỉnh độ pH, hoặc tác nhân làm mượt làm dung môi trong các chế phẩm lỏng. Ngoài ra, các chất phụ gia dược phẩm như chất khử trùng, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất làm ngọt, và chất ổn định, cũng có thể được sử dụng nếu cần thiết.

Khi bào chế chế phẩm rắn để sử dụng đường miệng, tá dược, chất kết dính, chất tan rã, chất bôi trơn, chất tạo màu, chất tạo ngọt; và tương tự có thể được tùy ý bổ sung vào hợp chất theo sáng chế; và hỗn hợp thu được có thể được bào chế thành các viên nén, viên được bao, hạt, bột, viên nang, v.v.. theo phương pháp thông thường.

Khi bào chế thuốc tiêm, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất ổn định, tác nhân đẳng trương, chất gây mê cục bộ, và tương tự có thể được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế nếu cần; và hỗn hợp thu được có thể được bào chế thành thuốc tiêm dưới da, thuốc tiêm bắp, và thuốc tiêm tĩnh mạch theo phương pháp thông thường.

Lượng hợp chất theo sáng chế được đưa vào các dạng đơn vị liều như vậy phụ thuộc vào tình trạng của bệnh nhân được sử dụng hợp chất, dạng bào chế, v.v. Thông thường, trong trường hợp tác nhân dùng đường miệng, thuốc tiêm, và thuốc đạn, lượng hợp chất theo sáng chế tốt hơn là từ 0,05 đến 1000 mg, từ 0,01 đến 500 mg, và từ 1 đến 1000 mg, tương ứng với từng dạng đơn vị liều.

Liều dùng hàng ngày của thuốc ở dạng liều như vậy phụ thuộc vào tình trạng, trọng lượng cơ thể, tuổi, giới tính, v.v., của bệnh nhân, và không thể tổng quát hóa. Ví dụ, liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế cho người trưởng thành (trọng lượng cơ

thể: 50kg) thông thường có thể là từ 0,05 đến 5000mg, và tốt hơn là từ 0,1 đến 1000 mg; và tốt hơn là được sử dụng thành 1 liều hoặc chia 2 hoặc 3 liều mỗi ngày.

Các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế có hoạt tính ức chế RET tốt, và là hữu ích làm tác nhân chống khối u. RET được đề cập ở đây tốt hơn là RET trong "hoạt hóa được gia tăng", như được mô tả trên đây. Ngoài ra, theo phương án được ưu tiên, các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế có tính chọn lọc cao đối với RET, và có ít tác dụng phụ vượt trội gây ra do sự ức chế các đối tượng ngoài mục tiêu, như Src, Lck, EGFR, và Aurora B. Aurora B là kinaza tham gia vào sự phân chia tế bào. Thử nghiệm lâm sàng tác nhân có hoạt tính ức chế Aurora B đã báo cáo rằng các tác dụng phụ đối với hệ thống tế bào máu, như giảm bạch cầu trung tính, thường xuyên xảy ra (tài liệu phi patent 20). Ngoài ra, các chất ức chế nhằm vào EGFR được biết là gây ra tác dụng phụ qua lại, như các rối loạn da hoặc các rối loạn dạ dày ruột (tài liệu phi patent 21).

Theo phương án được ưu tiên, các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế cũng có tác dụng ức chế sự tăng trưởng tế bào tốt đối với các tế bào có đột biến kháng RET nguyên bản, mà các chất ức chế RET hiện có ít có khả năng hoạt động. Ngoài ra, các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế có tác dụng ức chế sự tăng trưởng tế bào tốt đối với các tế bào bị đột biến kháng RET mắc phải do sử dụng liên tục các chất ức chế RET, và cho phép sử dụng kéo dài.

Ngoài ra, theo phương án được ưu tiên, các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế có tính ổn định tốt trong microsome gan. Do đó, có thể mong đợi sự tiếp xúc tốt trong máu và không có lo ngại về sự ức chế Cyp.

Ngoài ra, theo phương án được ưu tiên, các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế có sự hấp thụ đường miệng tốt. Do đó, quan sát được nồng độ huyết tương thích đáng, và các hợp chất hoặc các muối của chúng theo sáng chế là hữu ích làm các dược phẩm dùng đường miệng.

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Phần sau đây mô tả sáng chế chi tiết hơn bằng cách tham khảo đến các ví dụ. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Thuốc thử sẵn có trên thị trường được sử dụng trong các ví dụ, trừ khi có quy

định khác. Đối với phương pháp sắc ký cột gel silica, các cột sau đây được sử dụng: Purif-Pack (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký) SI do tập đoàn Moritex sản xuất, cột đóng gói sẵn KP-Sil (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký) silica do Biotage sản xuất, cột đóng gói sẵn HP-Sil (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký) silica do Biotage sản xuất, hoặc cột đóng gói sẵn HP-Sphere (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký) silica do Biotage sản xuất. Đối với phương pháp sắc ký cột gel silica bazơ, Purif-Pack (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký) NH do tập đoàn Moritex sản xuất hoặc cột đóng gói sẵn KP-NH (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký) do Biotage sản xuất được sử dụng. Đối với phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế, Kieselgel TM 60F 254, Art. 5744 do Merck sản xuất hoặc $NH_2$ Silica Gel 60F254 Plate do Wako sản xuất được sử dụng. PhổnMR được đo bằng cách sử dụng quang phổ kế model AL400 (400 MHz; do JEOL sản xuất), Mercury 400 (400 MHz; do Agilent Technologies, Inc. sản xuất), hoặc quang phổ kế model Inova 400 (400 MHz; do Agilent Technologies, Inc. sản xuất) có đầu dò OMNMR (Protasis). Việc xác định được thực hiện bằng cách sử dụng tetrametylsilan làm chất nội chuẩn khi tetrametylsilan có trong dung môi được đơteri; nếu không thì dung môi MR được sử dụng làm chất nội chuẩn. Tất cả trị số δ được thể hiện bằng ppm (phần triệu). Phản ứng vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng Initiator do Biotage sản xuất.

Phổ LCMS được xác định sử dụng thiết bị Acquity SQD (tứ cực) do tập đoàn Waters Corporation sản xuất dưới các điều kiện sau đây.

Cột: Acquity UPLC (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký) BEH C18, 2,1 x 50mm, 1,7μm (do tập đoàn Waters Corporation sản xuất)

Dò MS: ESI dương

Dò UV: 254 và 210nm

Tốc độ dòng cột: 0,5ml/phút

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

Dung tích tiêm: 1μl gradient (Bảng 1)

| Thời gian (phút) | Nước | Axetonitril |
|---|---|---|
| 0 | 95 | 5 |
| 0,1 | 95 | 5 |
| 2,1 | 5 | 95 |

3,0 Dừng

Phương pháp tinh chế HPLC điều chế pha đảo được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống phân tách điều chế sẵn có từ Gilson, Inc.

Cột: CombiPrep Pro C18, 50 X 30mml.D., S-5μm (do YMC sản xuất)

Dò UV: 254nm

Tốc độ dòng cột: 40ml/phút

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

Dung tích tiêm: 0,1 đến 1ml

Phần sau đây là các chữ viết tắt được sử dụng và ý nghĩa của mỗi chữ viết tắt này.

s: singlet (vạch đơn)

d: doublet (vạch đôi)

t: triplet (vạch ba)

q: quartet (vạch bốn)

dd: double doublet (vạch đôi kép)

dt: double triplet (vạch ba kép)

td: triple doublet (bộ ba vạch đôi)

tt: triple triplet (bộ ba vạch ba)

ddd: double double doublet (bộ đôi vạch đôi kép)

ddt: double double triplet (bộ đôi vạch ba kép)

dtd: double triple doublet (bộ đôi bộ ba vạch đôi)

tdd: triple double doublet (bộ ba vạch đôi kép)

m: multiplet (bộ bội)

br: broad (bộ rộng)

brs: broad singlet (bộ rộng đơn)

brd: broad doublet (bộ rộng kép)

CDI: cacbonyldiimidazol

DMSO-$d_6$: dimetyl sulfoxit được đơteri

$CDCl_3$: cloform được đơteri

$CD_3OD$: metanol được đơteri

THF: tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimetylformamit

DMA: N,N-dimetylaxetamit

NMP: 1-metyl-2-pyrolidinon

DMSO: dimetyl sulfoxit

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

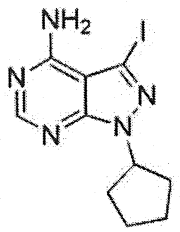
DIAD: diisopropyl azodicarboxylat

DIPEA: diisopropyletylamin

DME: 1,2-dimetoxyetan

Ví dụ tham khảo 1: Tổng hợp axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic

Bước 1: Tổng hợp 1-xyclopentyl-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin



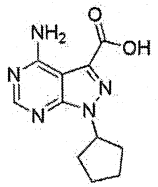

1-xyclopentyl-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Huyền phù chứa 3,0g 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong tài liệu International Publication No. WO2007/126841, 3,4g iodoxyclopentan, và 4,8g kali cacbonat trong 30ml DMF được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C và được khuấy trong 18 giờ. Sau khi hỗn hợp thu được

được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, 200ml nước được bổ sung vào, sau đó lọc kết tủa. Phần kết tủa được rửa bằng nước và được làm khô, từ đó thu được 3,7g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 330,1.

Bước 2: Tổng hợp axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic



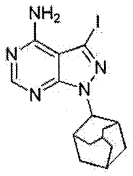
axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

21g 1-xyclopentyl-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin thu được ở bước 1, 42ml 2-dietylaminoetanol, và 2,24g $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ được hòa tan trong 120ml NMP, và hệ thống bên trong được thay bằng cacbon monoxit, sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và 50ml metanol được bổ sung vào. Tiếp theo, 19ml dung dịch nước natri hydroxit 5N được bổ sung vào và được khuấy trong 30 phút. Sau khi bổ sung nước, lớp chứa nước được rửa bằng etyl axetat, và lớp chứa nước đã được rửa được điều chỉnh độ pH đến 3 bằng axit clohydric. Chất kết tủa thu được được gom lại bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô, từ đó thu được 9,8g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 248,3.

Ví dụ tham khảo 2: Tổng hợp axit 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic

Bước 1: Tổng hợp 1-(adamantan-2-yl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin



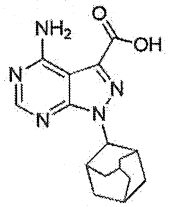
1-(adamantan-2-yl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

2,3ml diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung vào dung dịch chứa 1,5g 3-

iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, 2,6g 2-adamantanol, và 3,0g triphenylphosphin trong 30ml THF ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy qua đêm. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (hexan -> hexan/etyl axetat = 1/1), từ đó thu được 1,87g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 396,2.

Bước 2: Tổng hợp axit 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic



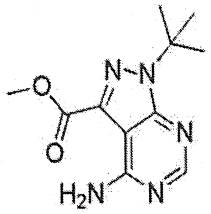

axit 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

1,8g 1-(adamantan-2-yl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin thu được ở bước 1, 3,0ml 2-dietylaminoetanol, và 160 mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ được hòa tan trong 5ml NMP, và bên trong hệ thống được thay bằng cacbon monoxit, sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp thu được được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và 5ml metanol được bổ sung vào. Tiếp đó 2,3ml dung dịch nước natri hydroxit 5N được bổ sung vào đó, và được khuấy trong 30 phút. Sau khi bổ sung nước, lớp chứa nước được rửa bằng etyl axetat, và lớp chứa nước đã được rửa được điều chỉnh độ pH đến 3 bằng axit clohydric. Chất kết tủa thu được được gom lại bằng cách lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô, từ đó thu được 0,3g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 314,2.

Ví dụ tham khảo 3: Tổng hợp axit 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat

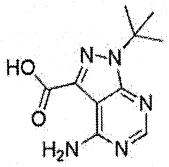


metyl 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat

3,33g trietylamin và 1,35g phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan được bổ sung vào huyền phù chứa 4,45g 3-brom-(1-tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin trong 45ml metanol. Hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển cacbon monoxit trong nồi hấp ở 0,5MPa và ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch phản ứng được cô, được hòa tan trong cloform, được rửa bằng nước, và được làm khô bằng natri sulfat khan. Tiếp đó, hỗn hợp đã được làm khô được lọc và được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột gel silica (hexan-etyl axetat) và được cô. Chất kết tủa thu được được huyền phù và được rửa bằng hexan-etyl axetat. Sau khi lọc, chất kết tủa được làm khô ở nhiệt độ 70°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được 2,37g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 250,1.

Bước 2: Tổng hợp axit 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic



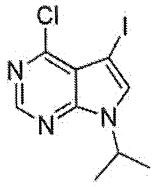
axit 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

2,23g metyl-4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat thu được ở bước 1 được huyền phù trong 33ml metanol, và 3,58ml dung dịch nước natri hydroxit 5M được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy đồng thời gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 30 phút. Sau khi làm nguội, dung dịch phản ứng được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric chứa nước 5M, và được pha loãng bằng nước để gom lại chất kết tủa tạo ra bằng cách lọc. Chất kết tủa thu được được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được 2,05g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 236,3.

Ví dụ tham khảo 4: Tổng hợp axit 4-amino-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic

Bước 1: Tổng hợp 4-clo-5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

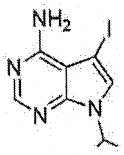


4-clo-5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

5,79ml diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung vào dung dịch chứa 4,0g 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin, 2,58g propan-2-ol, và 7,51g triphenylphosphin trong 30ml tetrahydrofuran. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 18 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (hexan -> hexan/etyl axetat = 1/1), từ đó thu được 4,0g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 322,0.

Bước 2: Tổng hợp 5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

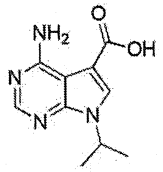


5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

30ml 1,2-dimetoxyetan và 30ml nước amoniac 28% được bổ sung vào 3g 4-clo-5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thu được ở bước 1, và hỗn hợp này được khuấy trong ống chịu áp không gỉ ở nhiệt độ 115°C trong 18 giờ. 300ml nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa thu được được rửa bằng nước, từ đó thu được 2,0g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 303,1.

Bước 3: Tổng hợp axit 4-amino-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic



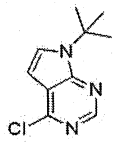
axit 4-amino-7-isopropyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic

3,8g 5-iodo-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được ở bước 2, 8,3ml 2-dietylamino etanol, và 0,44g $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ được hòa tan trong 10mlnMP, và bên trong hệ thống được thay bằng cacbon monoxit, sau đó được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và 7ml metanol được bổ sung vào. 3,5ml dung dịch nước natri hydroxit 5N được bổ sung tiếp, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Sau khi bổ sung nước, lớp chứa nước được rửa bằng etyl axetat và được điều chỉnh độ pH đến 3 bằng axit clohydric, sau đó lọc chất kết tủa tạo ra. Chất kết tủa lọc được được rửa bằng nước và được làm khô, từ đó thu được 0,670g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 221,2.

Ví dụ tham khảo 5: Tổng hợp axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic

Bước 1: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

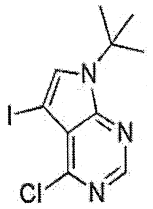


7-(tert-butyl)-4-clo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Dung dịch hỗn hợp chứa 29,3g 2-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)axetaldehyt, 13,4g tert-butylamin, và 29,7g N,N-diisopropyletylamin trong 200ml etanol được khuấy đồng thời gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được cô. Phần cặn được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng nước và sau đó được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica, từ đó thu được 21,5g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 210,0.

Bước 2: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

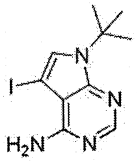


7-(tert-butyl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

46,7g N-iodosucxinimit được bổ sung vào dung dịch chứa 36g 7-(tert-butyl)-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thu được ở bước 1 trong 360ml DMF, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và được rửa bằng nước 3 lần, sau đó rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Chất kết tủa thu được được huyền phù và được rửa bằng hexan-etyl axetat, và được lọc, sau đó làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 45,5g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 335,9.

Bước 3: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

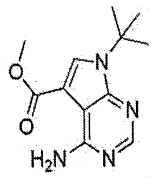


7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Huyền phù chứa 52g 7-(tert-butyl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thu được ở bước 2 trong 180ml THF và 180ml nước amoniac 28% được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 14 giờ trong nồi hấp. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước để gom lại chất kết tủa tạo ra bằng cách lọc, sau đó làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được 52g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 317,3.

Bước 4: Tổng hợp metyl 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

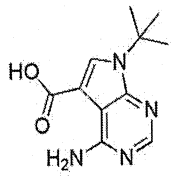


metyl 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

Huyền phù chứa 15g 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được ở bước 3, 1,94g phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan, và 13,2ml trietylamin trong 150ml metanol được khuấy trong khí quyển cacbon monoxit trong nồi hấp ở 100°C và 0,45 MPa trong 1,5 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch phản ứng được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (hexan-etyl axetat). Sau khi cô, chất kết tủa thu được được huyền phù và được rửa bằng hexan-etyl axetat, được lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 9,70g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 249,3.

Bước 5: Axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic



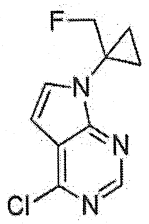
axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylic

23,4ml dung dịch nước natri hydroxit 5M được bổ sung vào huyền phù chứa 9,70g metyl-4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được ở bước 4 trong 97ml metanol. Hỗn hợp này được khuấy đồng thời gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric chứa nước 5M. Chất kết tủa thu được từ đó được pha loãng bằng nước, được lọc, và được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được 8,0g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 235,2.

Ví dụ tham khảo 6: Tổng hợp 7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Bước 1: Tổng hợp 4-clo-7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

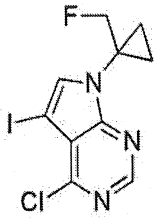


4-clo-7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

Dung dịch hỗn hợp chứa 1,3g 2-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)axetaldehyt, 1,0g 1-(flometyl)xyclopropanamin hydroclorua, và 4,7ml N,N-diisopropyletylamin trong 10ml etanol được khuấy đồng thời gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (hexan -> hexan/etyl axetat = 1/1), từ đó thu được 1,1g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 226,0.

Bước 2: Tổng hợp 4-clo-7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

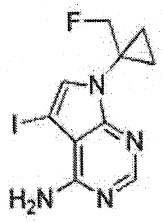


4-clo-7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

1,2g N-iodosucxinimit được bổ sung vào dung dịch chứa 1,0g 4-clo-7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thu được ở bước 1 trong 10ml DMF, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước natri thiosulfat 10% được bổ sung vào dung dịch phản ứng để chấm dứt phản ứng, và dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước. Chất kết tủa thu được được rửa bằng nước, được lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 2,5g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 351,9.

Bước 3: Tổng hợp 7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



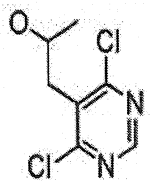
7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

10ml 1,2-dimetoxyetan và 10ml nước amoniac 28% được bổ sung vào 2,5g 4-clo-7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thu được ở bước 2, và hỗn hợp này được khuấy trong ống chịu áp không gỉ ở nhiệt độ 115°C trong 18 giờ. 200ml nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa thu được được rửa bằng nước, từ đó thu được 1,9g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 333,0.

Ví dụ tham khảo 7: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-5-iodo-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

Bước 1: Tổng hợp 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propan-2-ol

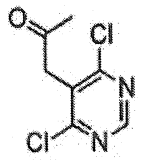


1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propan-2-on

1g 2-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)axetaldehyt được hòa tan trong 20ml THF, và bình phản ứng được làm nguội xuống -78°C. 4,36ml dung dịch metyl magie bromua dietyl ete (3mol/l) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này, và dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa được bổ sung từ từ vào đó để chấm dứt phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và được đặt trong phễu phân tách, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, và sau đó được làm khô bằng natri sulfat để loại bỏ dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica bazơ (hexan/etyl axetat = 1/0 -> 3/1), từ đó thu được 446 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 207,0.

Bước 2: Tổng hợp 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propan-2-on

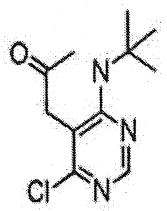


1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propan-2-on

246 mg 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propan-2-ol thu được ở bước 1 được hòa tan trong 2,5ml diclometan, và 1,0g thuốc thử Dess-Martin được bổ sung vào, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch nước natri thiosulfat 10% và nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy thêm trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng cloform, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó bổ sung natri sulfat để làm khô. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (hexan/etyl axetat = 1/0 -> 3/1), từ đó thu được 198 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 205,0.

Bước 3: Tổng hợp 1-(4-(tert-butylamino)-6-clopyrimidin-5-yl)propan-2-on



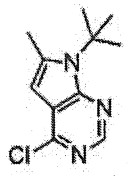
1-(4-(tert-butylamino)-6-clopyrimidin-5-yl)propan-2-on

198 mg 1-(4,6-diclopyrimidin-5-yl)propan-2-on thu được ở bước 2, 122µl tert-butylamin, và 252µl diisopropyletylamin được hòa tan trong 2ml etanol, và dung dịch được khuấy ở 90°C qua đêm.

Sau khi hỗn hợp phản ứng này được cô, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (hexan/etyl axetat = 1/0 -> 3/1), từ đó thu được 64 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 242,1.

Bước 4: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-4-clo-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

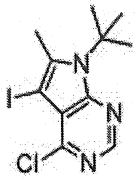


7-(tert-butyl)-4-clo-6-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

64mg 1-(4-(tert-butylamino)-6-clopyrimidin-5-yl)propan-2-on thu được ở bước 3 và 42µl axit axetic được hòa tan trong 5,5ml etanol, và dung dịch này được phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 120°C trong 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (hexan/etyl axetat =1/0 -> 4/1), từ đó thu được 54 mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 224,1.

Bước 5: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-4-clo-5-iodo-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

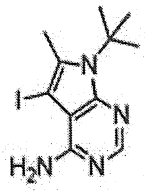


7-(tert-butyl)-4-clo-5-iodo-6-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin

7-(tert-butyl)-4-clo-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thu được ở bước 4 được hòa tan trong 1,5ml DMF. 64mg N-iodosucxinimit được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước natri thiosulfat 10% được bổ sung vào dung dịch phản ứng để chấm dứt phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat, sau đó loại bỏ dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (hexan/etyl axetat = 1/0 -> 4/1), từ đó thu được 69mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 349,9.

Bước 6: 7-(tert-butyl)-5-iodo-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



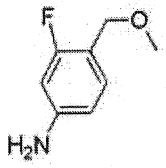
7-(tert-butyl)-5-iodo-6-metyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

60mg 7-(tert-butyl)-4-clo-5-iodo-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin thu được ở bước 5 được cho phản ứng với 600µl DME và 600µl nước amoniac trong ống chịu áp ở nhiệt độ 115°C trong 12 giờ. Sau khi làm nguội bằng không khí, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này. Chất kết tủa thu được được lọc và được làm khô, từ đó thu được 45mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 331,0.

Ví dụ tham khảo 8: Tổng hợp 3-flo-4-(metoxymetyl)anilin

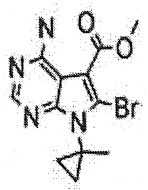
3-flo-4-(metoxymetyl)anilin



5,71g xeri cacbonat và 3,64 mL iodometan được bổ sung vào dung dịch hỗn hợp chứa 1,0g (2-flo-4-nitrophenyl)metanol trong 20ml THF và DMF (1:1), và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp thu được được hòa tan trong etyl axetat, được rửa bằng nước, và được làm khô bằng magiê sulfat khan, sau đó lọc và cô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột gel silica (hexan-etyl axetat), và hỗn hợp phản ứng này được cô, từ đó thu được 0,76g 2-flo-1-(metoxymetyl)-4-nitrobenzen. Tiếp theo, 0,76g 2-flo-1-(metoxymetyl)-4-nitrobenzen được hòa tan trong 20ml etanol, và 400mg paladi/cacbon (paladi 10%) được bổ sung vào, sau đó khuấy trong khí quyển hydro trong 18 giờ. Chất không tan được lọc, và phần lọc được cô. Phần cặn thu được được cô, từ đó thu được 567mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 156,0.

Ví dụ tham khảo 9: Tổng hợp metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat



metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

Bước 1: Tổng hợp 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril

2,5ml DMF được bổ sung vào 234mg 5-iodo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin được tổng hợp theo quy trình của bước 1 đến bước 3 trong ví dụ tham khảo 5, sử dụng 1-metylxyclopropane amin hydroclorua thay cho tert-butylamin, 131mg kẽm xyanua, và 86mg tetrakis triphenylphosphin paladi. Hỗn hợp này được phản ứng trong lò phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 150°C trong 20 phút. được loại bỏ sử dụng Xelit, và phần lọc được được phân tách thành toluen/etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó lọc và cô. Hexan và etyl axetat được bổ sung vào chất kết tủa của phần cặn, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa tạo ra được lọc, từ đó thu được 100mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 214,2.

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5- cacbonitril

100mg 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril thu được ở bước 1 được hòa tan trong 5ml DMF, và 167mg N-bromosucxinimit được bổ sung vào đồng thời làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy trong 3,5 giờ. Dung dịch phản ứng được phân phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri thiosulfat 10%. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó lọc và cô. Hexan và etyl axetat được bổ sung vào chất kết tủa của phần cặn, và hỗn hợp này được khuấy đồng thời làm lạnh bằng nước đá. Chất kết tủa tạo ra được lọc, từ đó thu được 96mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 294,0.

Bước 3: 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

96mg 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacbonitril thu được ở bước 2 được hòa tan trong 3ml DMSO, và 90µl dung dịch NaOH chứa nước 4N và 41µL hydro peroxit 30% được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được phân phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri thiosulfat 10%. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó lọc và cô, từ đó thu được 76mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 312,0.

Bước 4: Tổng hợp metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

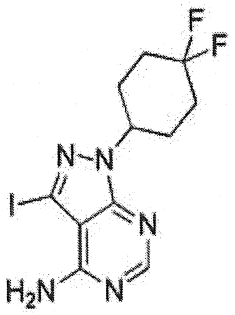
118mg 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit thu được ở bước 3 được hòa tan trong 2ml THF, và 23mg dimetylaminopyridin và 415mg di-t-butyl dicacbonat được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại bỏ THF, 2ml metanol được bổ sung vào, và 53mg kali cacbonat được bổ sung thêm, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng HCl 2N, và được phân phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó lọc và cô. 2ml diclometan và 2ml axit trifloaxetic được bổ sung vào phần cặn, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi loại bỏ axit trifloaxetic, phần cặn được phân phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó lọc và cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 50mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 327,0.

Ví dụ tham khảo 10: Tổng hợp metyl 4-amino-1-(4,4-difloxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat

Bước 1: Tổng hợp 1-(4,4-difloxyclohexyl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-

amin

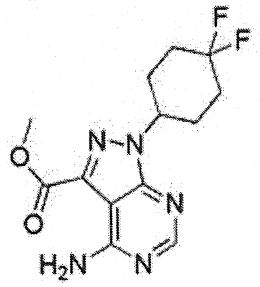


1-(4,4-difloxyclohexyl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

1,6ml diisopropyl azodicarboxylat được bổ sung vào dung dịch chứa 1,6g 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin, 1,0g 4,4-difloxyclohexanol, và 2,1g triphenylphosphin trong 50ml THF ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau khi cô, hỗn hợp này được huyền phù và được rửa bằng metanol, sau đó lọc. Chất kết tủa thu được được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được 1,5g hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 380,2.

Bước 2: Tổng hợp metyl 4-amino-1-(4,4-difloxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat



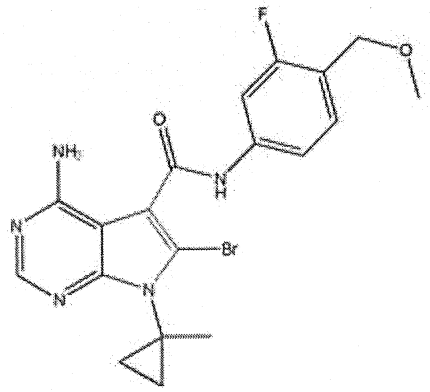
metyl 4-amino-1-(4,4-difloxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat

Dung dịch hỗn hợp chứa 1,5g 1-(4,4-difloxyclohexyl)-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin thu được ở bước 1, 330mg phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi (II) diclorua- diclometan, và 3ml N,N-diisopropylamin trong 30ml metanol được khuấy trong khí quyển cacbon monoxit trong nồi hấp ở 0,45 MPa ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột gel silica (dung môi khai triển: hexan-etyl axetat). Sản phẩm thô thu được được tinh chế lại bằng gel

silica bazơ (dung môi khai triển: hexan-etyl axetat), và được cô. Chất kết tủa thu được được huyền phù và được rửa bằng hexan-etyl axetat, được lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 650mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 312,1.

Ví dụ tham khảo 11: Tổng hợp 4-amino-6-brom-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

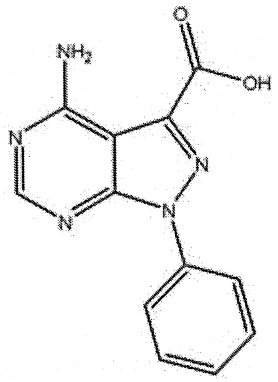



4-amino-6-brom-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit

270mg 4-amino-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được thể hiện trong ví dụ 48 được hòa tan trong 4ml DMF. 195mg N-bromosucxinimit được bổ sung vào đồng thời làm lạnh bằng nước đá, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Dung dịch nước natri thiosulfat 10% được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa tạo ra được lọc, sau đó được rửa thêm bằng nước, từ đó thu được 245mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z $[M+H]^+$ 450,1.

Ví dụ tham khảo 12: Tổng hợp axit 4-amino-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic



axit 4-amino-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

300mg 1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và 453mg brom được hòa tan trong 2ml nước, và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Dung dịch natri bicacbonat chứa nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và chất kết tủa tạo ra được gom lại bằng cách lọc. Ngoài ra, chất kết tủa được rửa bằng nước, từ đó thu được 370mg 3-brom-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin. Dung dịch chứa 370mg 3-brom-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin thu được, 104mg phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan, và 500µl trietylamin trong 5ml metanol được khuấy trong khí quyển cacbon monoxit trong nồi hấp ở 120°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội, dung môi được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được hòa tan trong 5ml metanol, và 0,4ml dung dịch nước natri hydroxit 5M được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, dung môi được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric chứa nước 5M, và chất kết tủa thu được từ đó được pha loãng bằng nước, được lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z $[M+H]^+$ 256,1.

Ví dụ 1: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

30mg axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thu được ở bước 2 của ví dụ tham khảo 1, 20mg 4-(metoxymetyl)anilin, và 55mg HATU được hòa tan trong 1ml DMF, và 62µl diisopropyletylamin được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, nước được bổ sung vào dung dịch

phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô bằng magiê sulfat khan, sau đó cô dung dịch hữu cơ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (cloform -> cloform/metanol = 10/1), từ đó thu được 36mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 2: 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

2,43g HATU được bổ sung vào dung dịch chứa 1,00g axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thu được ở bước 5 của ví dụ tham khảo 5, 878mg 4-(metoxymetyl)anilin, và 2,23ml N,N-diisopropyletylamin trong 20ml DMF ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và dung dịch nước natri hydroxit được bổ sung vào, sau đó chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, được cô, và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica. Sau khi cô, chất kết tủa thu được được huyền phù và được rửa bằng metanol, sau đó lọc và làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 1,12g hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 3: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-((metylthio)metyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 4-((metylthio)metyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (65%).

Ví dụ 4: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-(furan-2-yl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 4-(furan-2-yl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (60%).

Ví dụ 5: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-(phenylamino)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng N-phenylbenzen-1,4-diamin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (78%).

Ví dụ 6: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(2-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 2-metoxy-2,3-dihydro-1H-

inden-5-amin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (88%).

Ví dụ 7: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-vinylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 4-vinylanilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (69%).

Ví dụ 8: Tổng hợp 4-amino-N-(3-clophenyl)-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 3-cloanilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (61%).

Ví dụ 9: Tổng hợp (E)-4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-(prop-1-en-1-yl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng (E)-4-(prop-1-en-1-yl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (82%).

Ví dụ 10: Tổng hợp 4-amino-1-(xyclopent-3-en-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 và 2 trong ví dụ tham khảo 1, sử dụng xyclopent-3-en-1-yl metansulfonat thay cho iodoxyclopentan, thu được axit 4-amino-1-(xyclopent-3-en-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-(xyclopent-3-en-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thay cho axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (70%).

Ví dụ 11: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1-(3-metylxyclopentyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 và 2 trong ví dụ tham khảo 1, sử dụng 3-metylxyclopentyl metansulfonat thay cho iodoxyclopentan, thu được axit 4-amino-1-(3-metylxyclopentyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-(3-metylxyclopentyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thay cho axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, phản ứng được thực hiện. Dung dịch phản ứng

được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, và được cô. Chất kết tủa thu được được huyền phù và được rửa bằng hexan-etyl axetat, được lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (55%).

Ví dụ 12: Tổng hợp 4-amino-1-xyclobutyl-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 và 2 trong ví dụ tham khảo 1, sử dụng bromoxyclobutan thay cho iodoxyclopentan, thu được axit 4-amino-1-xyclobutyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-xyclobutyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thay cho axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (82%).

Ví dụ 13: Tổng hợp 4-amino-1-xyclobutyl-N-(4-((metylthio)metyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 12, sử dụng 4-((metylthio)metyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (65%).

Ví dụ 14: Tổng hợp 4-amino-1-(3,3-dimetylxyclobutyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 và 2 trong ví dụ tham khảo 1, sử dụng 3-brom-1,1-dimetyl-xyclobutan thay cho iodoxyclopentan, thu được axit 4-amino-1-(3,3-dimetylxyclobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-(3,3-dimetylxyclobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thay cho axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (73%).

Ví dụ 15: Tổng hợp 4-amino-1-isopropyl-N-(4-((metylthio)metyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 và 2 trong ví dụ tham khảo 1, sử dụng 2-bromopropan thay cho iodoxyclopentan, thu được axit 4-amino-1-isopropyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-isopropyl-1H-

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thay cho axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, và sử dụng 4-((metylthio)metyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (63%).

Ví dụ 16: Tổng hợp 4-amino-N-(4-((metylthio)metyl)phenyl)-1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 và 2 trong ví dụ tham khảo 1, sử dụng 3-bromopentan thay cho iodoxyclopentan, thu được axit 4-amino-1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-(pentan-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thay cho axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, và sử dụng 4-((metylthio)metyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (65%).

Ví dụ 17: 4-amino-1-xyclohexyl-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 và 2 trong ví dụ tham khảo 1, sử dụng bromoxyclohexan thay cho iodoxyclopentan, thu được axit 4-amino-1-xyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-xyclohexyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thay cho axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (16%).

Ví dụ 18: Tổng hợp 4-amino-1-xyclohexyl-N-(4-((metylthio)metyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 17, sử dụng 4-((metylthio)metyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (85%).

Ví dụ 19: Tổng hợp 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

38mg axit 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thu được ở bước 2 của ví dụ tham khảo 2, 20mg 4-(metoxymetyl)anilin, và 55mg HATU được hòa tan trong 1ml DMF, và 62µl diisopropyletylamin được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, và nước được bổ

sung vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và được làm khô bằng magiê sulfat khan, sau đó cô dung dịch hữu cơ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (cloform -> cloform/metanol = 10/1), từ đó thu được 26mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 20: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 và 2 trong ví dụ tham khảo 2, sử dụng cis-4-metylxyclohexanol thay cho 2-adamantanol, thu được axit 4-amino-1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 19, sử dụng axit 4-amino-1-(trans-4-metylxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thay cho axit 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (82%).

Ví dụ 21: Tổng hợp 4-amino-1-(1-flopropan-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 và 2 trong ví dụ tham khảo 2, sử dụng 1-flopropan-2-ol thay cho 2-adamantanol, thu được axit 4-amino-1-(1-flopropan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 19, sử dụng axit 4-amino-1-(1-flopropan-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thay cho axit 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (58%).

Ví dụ 22: Tổng hợp 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

121mg HATU được bổ sung vào dung dịch chứa 50mg axit 4-amino-1-(tert-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thu được ở bước 2 của ví dụ tham khảo 3, 34mg 4-(metoxymetyl)anilin, và 0,11ml N,N-diisopropyletylamin trong 1ml DMF ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng nước, sau đó rửa tiếp bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó lọc và cô. Chất kết tủa thu được được huyền phù và được rửa bằng

metanol, được lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 65mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 23: 4-amino-1-(tert-butyl)-N-(4-((metylthio)metyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 22, sử dụng 4-((metylthio)metyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (77%).

Ví dụ 24: Tổng hợp 4-amino-7-isopropyl-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

67mg axit 4-amino-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thu được ở bước 3 của ví dụ tham khảo 4, 50mg 4-(metoxymetyl)anilin, và 138mg HATU được hòa tan trong 1ml DMF, và 158µl diisopropyletylamin được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và được làm khô bằng magiê sulfat khan. Dung dịch hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (cloform -> cloform/metanol = 10/1), từ đó thu được 76mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 25: Tổng hợp 4-amino-7-xyclopentyl-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 3 trong ví dụ tham khảo 4, sử dụng xyclopentanol thay cho propan-2-ol, thu được axit 4-amino-7-xyclopentyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 24, sử dụng axit 4-amino-7-xyclopentyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thay cho axit 4-amino-7-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (69%).

Ví dụ 26: Tổng hợp 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl) phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 5 trong ví dụ tham khảo 5, sử dụng 1-flo-2-metylpropan-2-amin hydroclorua thay cho tert-butylamin, thu được axit 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng axit 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-

yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thay cho axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (67%).

Ví dụ 27: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-propylphenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng 4-propylanilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (48%).

Ví dụ 28: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-(pyridin-2-ylamino)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng N-(2-pyridyl)benzen-1,4-diamin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (100%).

Ví dụ 29: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-((metylthio)metyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng 4-((metylthio)metyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (29%).

Ví dụ 30: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng 3-flo-4-(metoxymetyl)anilin obtained trong ví dụ tham khảo 8 thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (43%).

Ví dụ 31: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(3-clo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng 3-clo-4-(metoxymetyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (27%).

Ví dụ 32: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-(metoxymetyl)-3-metylphenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng 4-(metoxymetyl)3-metyl-anilin mà thu được bằng cách sử dụng (2-metyl-4-nitrophenyl)metanol thay cho (2-flo-4-nitrophenyl)metanol tương ứng với ví dụ tham khảo 8, thay cho 4-(metoxymetyl) anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (82%).

Ví dụ 33: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(2-metoxy-4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng 2-metoxy-4-(metoxymetyl)anilin mà thu được bằng cách sử dụng (3-metoxy-4-nitrophenyl)metanol thay cho (2-flo-4-nitrophenyl)metanol tương ứng với ví dụ tham khảo 8, thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (60%).

Ví dụ 34: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-etynylphenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng 4-(etynylphenyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (52%).

Ví dụ 35: 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-((metoxy-d3)-metyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng 4-((metoxy-d-3)metyl)anilin mà được tổng hợp bằng cách sử dụng (4-nitrophenyl)metanol và metyl iodua (d3) tương ứng với ví dụ tham khảo 8, thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (45%).

Ví dụ 36: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 5 trong ví dụ tham khảo 5, sử dụng 1-metylxyclopropanamin hydroclorua thay cho tert-butylamin, thu được axit 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng axit 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thay cho axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (8%).

Ví dụ 37: Tổng hợp 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-N-(4-((metylthio)metyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 36, sử dụng 4-((metylthio)metyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (78%).

Ví dụ 38: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(tert-pentyl)-7H-pyrolo

[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 5 trong ví dụ tham khảo 5, sử dụng 2-metylbutan-2-amin thay cho tert-butylamin, thu được axit 4-amino-7-(tert-pentyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng axit 4-amino-7-(tert-pentyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thay cho axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (82%).

Ví dụ 39: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclobutyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 5 trong ví dụ tham khảo 5, sử dụng 1-metylxyclobutanamin hydroclorua thay cho tert-butylamin, thu được axit 4-amino-7-(1-metylxyclobutyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng axit 4-amino-7-(1-metylxyclobutyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thay cho axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (69%).

Ví dụ 40: Tổng hợp 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(4-((metylthio) metyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 26, sử dụng 4-((metylthio)metyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, hợp chất nêu ở đề mục (55%) thu được.

Ví dụ 41: Tổng hợp 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(3-flo-4-(metoxymetyl) phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 26, sử dụng 3-flo-4-(metoxymetyl)anilin mà thu được trong ví dụ tham khảo 8, thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (50%).

Ví dụ 42: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(2-(thiophen-2-yl) propan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 5 trong ví dụ tham khảo 5, sử dụng 2-(thiophen-2-yl)propan-2-amin thay cho tert-butylamin, thu được axit 4-amino-7-(2-(thiophen-2-yl)propan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng axit 4-amino-7-(2-(thiophen-2-yl)propan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thay cho axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (86%).

Ví dụ 43: Tổng hợp 4-amino-7-(bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl) phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 5 trong ví dụ tham khảo 5, sử dụng bixyclo[2,2,1]heptan-2-amin thay cho tert-butylamin, thu được axit 4-amino-7-(bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng axit 4-amino-7-(bixyclo[2,2,1]heptan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thay cho axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (67%).

Ví dụ 44: 4-amino-7-(bixyclo[1,1,1.]pentan-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 5 trong ví dụ tham khảo 5, sử dụng bixyclo[1,1,1]pentan-1-amin hydroclorua thay cho tert-butylamin, axit 4-amino-7-(bixyclo[1,1,1.]pentan-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thu được.

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng axit 4-amino-7-(bixyclo[1,1,1.]pentan-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thay cho axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (76%).

Ví dụ 45: Tổng hợp 4-amino-7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-N-(4-(metoxymetyl) phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Dung dịch chứa 100mg 7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được ở bước 3 của ví dụ tham khảo 6, 100mg 4-(metoxymetyl)anilin, 90µl 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en, và 20mg phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-palađi(II) diclorua-diclometan trong 3mlnMP được khuấy trong khí quyển cacbon monoxit ở 100°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (hexan-etyl axetat-metanol), từ đó thu được 86mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 46: Tổng hợp 4-amino-7-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-N-(4-(metoxymetyl) phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử dụng 1-(diflometyl)xyclopropanamin hydroclorua thay cho 1-(flometyl)xyclo propanamin hydroclorua, thu được 7-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

Theo quy trình của ví dụ 45, sử dụng 7-(1-(diflometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay cho 7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (80%).

Ví dụ 47: Tổng hợp 4-amino-7-(1-etylxyclopropyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử dụng 1-etylxyclopropanamin hydroclorua thay cho 1-(flometyl)xyclopropanamin hydroclorua, thu được 7-(1-etylxyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin.

Theo quy trình của ví dụ 45, sử dụng 7-(1-etylxyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay cho 7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (60%).

Ví dụ 48: Tổng hợp 4-amino-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử dụng 1-metylxyclopropane hydroclorua thay cho 1-(flometyl)xyclopropanamin hydroclorua, thu được 5-iodo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

Theo quy trình của ví dụ 45, sử dụng 5-iodo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay cho 7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, và sử dụng 3-flo-4-(metoxymetyl)anilin mà thu được trong ví dụ tham khảo 8 thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (80%).

Ví dụ 49: Tổng hợp 7-{[1,1-bi(xyclopropane)]-1-yl}-4-amino-N-(4-(metoxymetyl) phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử

dụng 1-xyclopropylxyclopropanamin hydroclorua thay cho 1-(flometyl)xyclo propanamin hydroclorua, thu được 7-([1,1-bi(xyclopropane)]-1-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

Theo quy trình của ví dụ 45, sử dụng 7-([1,1-bi(xyclopropan)]-1-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay cho 7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (50%).

Ví dụ 50: Tổng hợp 4-amino-7-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl) phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử dụng 1,1-diflo-2-metyl-propan-2-amin hydroclorua thay cho 1-(flometyl)xyclo propanamin hydroclorua, thu được 7-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

Theo quy trình của ví dụ 45, sử dụng 7-(1,1-diflo-2-metylpropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay cho 7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (32%).

Ví dụ 51: Tổng hợp 4-amino-7-(2,3-dimetylbutan-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử dụng 2,3-dimetylbutan-2-amin hydroclorua thay cho 1-(flometyl)xyclopropanamin hydroclorua, thu được 7-(2,3-dimetylbutan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

Theo quy trình của ví dụ 45, sử dụng 7-(2,3-dimetylbutan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay cho 7-(1-(flometyl) xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (74%).

Ví dụ 52: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(2,3,3-trimetylbutan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử dụng 2,3,3-trimetylbutan-2-amin thay cho 1-(flometyl)xyclopropanamin hydroclorua, thu được 5-iodo-7-(2,3,3-trimetylbutan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

Theo quy trình của ví dụ 45, sử dụng 5-iodo-7-(2,3,3-trimetylbutan-2-yl)-7H-

pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay cho 7-(1-(flometyl)xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (80%).

Ví dụ 53: Tổng hợp 4-amino-7-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl) phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử dụng 2-xyclopropylpropan-2-amin hydroclorua thay cho 1-(flometyl)xyclopropanamin hydroclorua, 7-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được.

Theo quy trình của ví dụ 45, sử dụng 7-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay cho 7-(1-(flometyl) xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (30%).

Ví dụ 54: Tổng hợp 4-amino-7-(2-xyclopropylpropan-2-yl)-N-(3-flo-4-(metoxymetyl) phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 53, sử dụng 3-flo-4-(metoxymetyl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (40%).

Ví dụ 55: 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp axit 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic

3ml THF, 3ml metanol, và 0,62ml dung dịch lithi hydroxit chứa nước (4mol/l) được bổ sung vào 80mg metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong ví dụ tham khảo 9. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 10ml nước được bổ sung vào, và hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch HCl chứa nước 2N, từ đó thu được chất kết tủa. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được khuấy đồng thời làm lạnh bằng nước đá trong 30 phút, và chất kết tủa được lọc, từ đó thu được 73mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 313,0

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclo propyl)7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

10,1mg axit 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thu được ở bước 1 được hòa tan trong 1ml DMF, và 5,3mg 4-(metoxymetyl)anilin, 17µl DIPEA, và 18,5mg HATU được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được phân phân bố giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaOH chứa nước 1N, nước, và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, phần lọc được được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột silica gel (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 6,7mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 56: 4-amino-6-clo-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-amino-6-clo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

111mg metyl 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat được tổng hợp theo quy trình của bước 1 đến bước 4 trong ví dụ tham khảo 5 sử dụng 1-metylxyclopropaneamin hydroclorua thay cho tert-butylamin được hòa tan trong 4,5ml DMF, và 90mg N-closucxinimit được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được phân phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri thiosulfat 10%, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, phần lọc được được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 45mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 281,1

Bước 2: Tổng hợp axit 4-amino-6-clo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic

Theo quy trình trong bước 1 của ví dụ 55, từ 36mg metyl 4-amino-6-clo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được ở bước 1, thu được hợp chất nêu ở đề mục (87%).

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 267,0

Bước 3: Tổng hợp 4-amino-6-clo-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclo propyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 2 trong ví dụ 55, sử dụng 17,6mg axit 4-amino-6-clo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thu được ở bước 2, thu được hợp chất nêu ở đề mục (47%).

Ví dụ 57: 4-amino-6-metoxy-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-amino-6-metoxy-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

1,66g 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit thu được ở bước 3 của ví dụ tham khảo 9 được hòa tan trong 27ml THF, và 327mg dimetylaminopyridin và 5,84g di-t-butyl dicacbonat được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại bỏ THF, 25ml metanol được bổ sung, và 5ml dung dịch chứa 5M natri metoxit trong metanol được bổ sung thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được trung hòa bằng HCl 2N, và được phân phân bố giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, phần lọc được được cô. 5ml diclometan và 5ml axit trifloaxetic được bổ sung vào phần cặn, và hỗn hợp này được khuấy đồng thời làm lạnh bằng nước đá trong 1 giờ. Sau khi axit trifloaxetic được loại bỏ, phần cặn được phân phân bố giữa etyl axetat và dung dịch natri bicacbonat chứa nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 400mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 277,1

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-6-metoxy-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclo propyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 1 và 2 trong ví dụ 55, từ metyl 4-amino-6-metoxy-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được ở bước 1, thu được hợp chất nêu ở đề mục (50%).

Ví dụ 58: 4-amino-6-xyano-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-amino-6-xyano-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

77mg metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong ví dụ tham khảo 9 được hòa tan trong 2,5ml DMF, và 53mg đồng xyanua được bổ sung vào, sau đó khuấy ở 120°C trong môi trường nitơ trong 9 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 40mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 272,1

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-6-xyano-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclo propyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 1 và 2 trong ví dụ 55, từ metyl 4-amino-6-xyano-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được ở bước 1, thu được hợp chất nêu ở đề mục (35%).

Ví dụ 59: Tổng hợp 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-N-(4-((metylthio) metyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 2 trong ví dụ 55, sử dụng axit 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thu được ở bước 1 của ví dụ 55 và 4-((metylthio)metyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (44%).

Ví dụ 60: 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp axit 4-amino-7-(tert-butyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic

Theo quy trình của bước 4 và 5 trong ví dụ tham khảo 5, sử dụng 135mg 7-(tert-butyl)-5-iodo-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được trong ví dụ tham khảo 7, thu được hợp chất nêu ở đề mục (45%).

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 249,1

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 2 trong ví dụ 55, sử dụng axit 4-amino-7-(tert-butyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thu được ở bước 1, thu được hợp chất nêu ở đề mục (30%).

Ví dụ 61: 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

50mg metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong ví dụ tham khảo 9, 56mg axit 3-pyridin boronic, 14mg tris(dibenzylideneaxeton)dipalađi, 14mg 2-(dixyclohexylphosphino)-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl, và 49mg natri cacbonat được phản ứng trong hỗn hợp chứa 1,5ml 1,4-dioxan và 500µl nước ở nhiệt độ 120°C trong 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Cloform được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và Chất không tan được lọc, sau đó cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 27mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 324,1

Bước 2: Tổng hợp axit 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic

26mg metyl 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được ở bước 1 được huyền phù trong 2ml THF và 2ml metanol. 0,20ml dung dịch lithi hydroxit chứa nước (4 mol/l) được bổ sung vào, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 10ml nước được bổ sung vào, và hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch HCl chứa nước 2N, sau đó chiết lớp chứa nước bằng cloform. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat khan, sau đó loại bỏ dung môi, từ đó thu được 13mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 310,1

Bước 3: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 2 trong ví dụ 55, sử dụng axit 4-amino-7-(1-

metylxyclopropyl)-6-(pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thu được ở bước 2, thu được hợp chất nêu ở đề mục (9%).

Ví dụ 62: 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-metyl-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-amino-6-metyl-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

30mg metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong ví dụ tham khảo 9, 55mg axit metylboronic, 8mg tris(dibenzylideneaxeton)dipalađi, 5mg trixyclohexylphosphin, và 58mg trikali phosphat được phản ứng trong hỗn hợp chứa1,5ml 1,4-dioxan và 150µl nước ở nhiệt độ 120°C trong 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Cloform được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và Chất không tan được lọc, sau đó cô. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 20mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 261,2

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-metyl-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 1 và 2 trong ví dụ 55, sử dụng metyl 4-amino-6-metyl-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được ở bước 1, thu được hợp chất nêu ở đề mục (6%).

Ví dụ 63: 4-amino-6-xyclopropyl-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 1 và 2 trong ví dụ 62, sử dụng metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong ví dụ tham khảo 9 và axit xyclopropylboronic thay cho axit metylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (38%).

Ví dụ 64: 6-axetyl-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 6-axetyl-4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

1ml toluen được bổ sung vào 60mg metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong ví dụ tham khảo 9, 75µl tributyl(1-etoxy)tin, và 21mg tetrakis triphenylphosphin paladi, và hỗn hợp này được phản ứng ở nhiệt độ 130°C trong 4 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Sau khi dung dịch phản ứng được cô, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel amino (hexan/etyl axetat = 10/4 -> 0/1). Sau khi phân đoạn đích được cô, 1ml THF và 300µl dung dịch axit clohydric (2 mol/l) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được phản ứng thêm ở nhiệt độ 50°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được phân phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, phần lọc được được cô, từ đó thu được 45mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 289,2

Bước 2: Tổng hợp 6-axetyl-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 1 và 2 trong ví dụ 55, sử dụng metyl 6-axetyl-4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được ở bước 1, thu được hợp chất nêu ở đề mục (48%).

Ví dụ 65: 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-vinyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-6-vinyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

1,5ml toluen được bổ sung vào 90mg metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong ví dụ tham khảo 9, 97µl tributylvinyltin, và 32mg tetrakis triphenylphosphin paladi, và hỗn hợp này được phản ứng ở nhiệt độ 130°C trong 3 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Sau khi dung dịch phản ứng được cô, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel amino (hexan/etyl axetat = 4/1 -> 3/5), từ đó thu được 67mg hợp chất nêu ở đề mục.

Tính chất vật lý: m/z$[M+H]^+$ 273,2

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-

vinyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 1 và 2 trong ví dụ 55, sử dụng metyl 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-6-vinyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được ở bước 1, thu được hợp chất nêu ở đề mục (27%).

Ví dụ 66: Tổng hợp 4-amino-7-xyclobutyl-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 5 trong ví dụ tham khảo 5, sử dụng xyclobutanamin thay cho tert-butylamin, thu được axit 4-amino-7-xyclobutyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 2, sử dụng axit 4-amino-7-xyclobutyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thay cho axit 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (86%).

Ví dụ 67: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1-(cis-2-metylxyclopentyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 và 2 trong ví dụ tham khảo 2, sử dụng trans-2-metylxyclopentanol thay cho 2-adamantanol, thu được axit 4-amino-1-(cis-2-metylxyclopentyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 19, sử dụng axit 4-amino-1-(cis-2-metylxyclopentyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thay cho axit 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (52%).

Ví dụ 68: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-etynylphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 4-etynylanilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (88%).

Ví dụ 69: Tổng hợp 4-amino-6-flo-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

50mg 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit thu được trong ví dụ 36 được hòa tan trong 1,5ml DMF, và 151mg 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan

bis(tetrafloborate) được bổ sung vào đồng thời làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này sau đó được khuấy đồng thời làm lạnh bằng nước đá, và 1 giờ sau, 151mg 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetrafloborat) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy thêm trong 1 giờ, và sau đó dung dịch phản ứng được phân tách thành cloform và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 2,7mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 70: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợps của ví dụ 1, sử dụng 4-(triflometoxy)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (45%).

Ví dụ 71: Tổng hợp 4-amino-N-(3-benzylphenyl)-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 3-benzylanilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (58%).

Ví dụ 72: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-(oxazol-2-yl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 4-(oxazol-2-yl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (32%).

Ví dụ 73: Tổng hợp 4-amino-N-(4-xyanophenyl)-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 4-aminobenzonitril thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (69%).

Ví dụ 74: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 4-nitroanilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (65%).

Ví dụ 75: Tổng hợp 4-amino-N-(benzo[b]thiophen-5-yl)-1-xyclopentyl-1H-

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng benzo[b]thiophen-5-amin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (33%).

Ví dụ 76: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-etynyl-3-flophenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 4-etynyl-3-floanilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (34%).

Ví dụ 77: Tổng hợp 4-amino-N-(4-brom-2-metylphenyl)-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng 4-brom-2-metylanilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (51%).

Ví dụ 78: Tổng hợp 4-amino-1-(3-floprop-1-en-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 và 2 trong ví dụ tham khảo 2, sử dụng 1,3-diflopropan-2-ol thay cho 2-adamantanol, thu được axit 4-amino-1-(3-floprop-1-en-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic.

Theo quy trình của ví dụ 19, sử dụng axit 4-amino-1-(3-floprop-1-en-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic thay cho axit 1-(adamantan-2-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (90%).

Ví dụ 79: Tổng hợp 4-amino-7-(1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 đến bước 3 trong ví dụ tham khảo 6, sử dụng 1-metoxy-2-metylpropan-2-amin thay cho 1-(flometyl)xyclopropanamin hydroclorua, thu được 5-iodo-7-(1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

Theo quy trình của ví dụ 45, sử dụng 5-iodo-7-(1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thay cho 7-(1-(flometyl) xyclopropyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (70%).

Ví dụ 80: Tổng hợp N-(4-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-4-amino-7-(tert-butyl)-7H-

pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 2, sử dụng 4-(1H-pyrazol-3-yl)anilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (94%).

Ví dụ 81: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 45, sử dụng 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được ở bước 3 của ví dụ tham khảo 5 và 5-(metoxymetyl)pyridin-2-amin được tổng hợp theo quy trình được mô tả trong công bố quốc tế số WO2010/058846, thu được hợp chất nêu ở đề mục (64%).

Ví dụ 82: Tổng hợp 4-amino-1-(4,4-difloxyclohexyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

33mg metyl-4-amino-1-(4,4-difloxyclohexyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylat thu được ở bước 2 của ví dụ tham khảo 10 được hòa tan trong 2ml metanol. 0,05ml dung dịch nước natri hydroxit 5M được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, 0,2ml dung dịch axit clohydric chứa nước 5M được bổ sung, và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được huyền phù trong 2ml DMF, và 17mg 4-(metoxymetyl)anilin, 60mg HATU, và 0,055ml N,N-diisopropyletylamin được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, sau đó khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, và được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ thu được được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Phần cặn thu được được huyền phù trong metanol, và được lọc, sau đó làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được 29mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 83: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-(hydroxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

1ml axit trifloaxetic và 50µl nước được bổ sung vào 90mg 4-amino-1-xyclopentyl-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit thu được trong ví dụ 1, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp này được cô, và dung dịch amoniac-metanol được bổ sung vào

phần cặn thu được, sau đó khuấy trong 30 phút. Sau khi cô, phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (dung môi khai triển: cloform/metanol), và được cô. Chất kết tủa thu được được huyền phù và được rửa bằng metanol, và được lọc, sau đó làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (58%).

Ví dụ 84: Tổng hợp 4-amino-1-xyclopentyl-N-(isochroman-6-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng isochroman-6-amin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (60%).

Ví dụ 85: Tổng hợp 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

5,15g 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 55 được hòa tan trong 50ml DMF. 228mg đồng iodua, 5,24g 4-(prop-2-yn-1-yl)morpholin , 5,0ml trietylamin, và 1,38g tetrakis triphenylphosphin paladi được bổ sung vào đó, sau đó khử khí. Tiếp theo, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ từ dung dịch phản ứng, và phần cặn được tinh chế bằng cột gel silica (cloform/metanol = 1/0 -> 8/1). Tiếp theo, các phân đoạn chứa các sản phẩm phụ được cô và được tinh chế lại bằng cột gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 4/1), từ đó thu được 2,78g hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 86: Tổng hợp 4-amino-6-(4-hydroxy-4-metylpent-1-yn-1-yl)-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 85, sử dụng 2-metylpen-4-tyn-2-ol thay cho 4-(prop-2-yn-1-yl)morpholin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (36%).

Ví dụ 87: Tổng hợp 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 85, sử dụng 4-etynyltetrahydro-2H-pyrane thay cho 4-(prop-2-yn-1-yl)morpholin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (66%).

Ví dụ 88: Tổng hợp 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-(pyrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 85, sử dụng 1-(pro-2-pyn-1-yl)pyrolidin thay cho 4-(prop-2-yn-1-yl)morpholin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (46%).

Ví dụ 89: Tổng hợp (R)-4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

721µl rượu (R)-(-)-tetrahydrofurfuryl được bổ sung vào huyền phù chứa 371mg natri hydrua (60%) trong 15ml DMF đồng thời khuấy ở nhiệt độ làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa 800mg 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclo propyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 55 trong 5ml DMF được bổ sung vào hỗn hợp này, và được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng này được phân phân bố giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô bằng natri sulfat và loại bỏ dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng cột gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 644mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 90: Tổng hợp 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

1,2g 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 55 được hòa tan trong 40ml DMF, và 53mg đồng iodua, 890mg 4-etynyl-1-metyl-pyrazol, 2,3ml trietylamin, và 320mg tetrakis triphenylphosphin paladi được bổ sung vào đó, sau đó khử khí và khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 1,5 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm khô bằng magiê sulfat khan, sau đó cô dung môi hữu cơ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo, từ đó thu được 700mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 91: Tổng hợp 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yletynyl)-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 90, sử dụng 3-etynylimidazo[1,2-b]pyridazine thay cho 4-etynyl-1-metyl-pyrazol, thu được hợp chất nêu ở đề mục (58%).

Ví dụ 92: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 90, sử dụng 3-etynyl-1-metyl-pyrazol thay cho 4-etynyl-1-metyl-pyrazol, thu được hợp chất nêu ở đề mục (28%).

Ví dụ 93: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 90, sử dụng 5-etynyl-1-metyl-imidazol thay cho 4-etynyl-1-metyl-pyrazol, thu được hợp chất nêu ở đề mục (37%).

Ví dụ 94: Tổng hợp 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(pyridin-3-yletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 90, sử dụng 3-etynylpyridin thay cho 4-etynyl-1-metyl-pyrazol, thu được hợp chất nêu ở đề mục (34%).

Ví dụ 95: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

6,6mg đồng iodua, 2,4ml propyn (1,0mol/l dung dịch DMF), 146µl trietylamin, và 24mg diclobistriphenylphosphin paladi được bổ sung vào 150mg 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 55. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được phân tách thành cloform và nước, và được lọc qua bộ tách pha. Phần lọc được được cô, và phần cặn được tinh chế bằng cột gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1). Sau đó, các phân đoạn chứa các sản phẩm phụ được cô và được tinh chế lại bằng cột gel silica (cloform/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 107mg hợp chất nêu ở đề mục.

Theo quy trình của ví dụ 89, sử dụng các hợp chất được trình bày trong bảng 1 thay cho rượu (R)-(-)-tetrahydrofurfuryl, thu được các hợp chất từ 96 đến 102 của các ví dụ.

Bảng 1

| Hợp chất ví dụ | Tên hợp chất ví dụ | Hợp chất được sử dụng | Hiệu suất |
|---|---|---|---|
| 96 | (R)-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-(2-metoxypropoxy)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | (2R)-2-metoxypropan-1-ol | 66% |
| 97 | (S)-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-5-cacboxamit | (S)-(tetrahydrofuran- 2-yl)metanol | 72% |
| 98 | 4-amino-6-(2-floetoxy)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-floetanol | 17% |
| 99 | 4-amino-6-isobutoxy-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-metylpropan-1-ol | 7,50% |
| 100 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-(2-metoxypropoxy)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-metoxypropan-1-ol | 52% |
| 101 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-3-yl)metoxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | Tetrahydro-3-furanmetanol | 64% |
| 102 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-2-yl)metoxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | Tetrahydropyran-2-metanol | 68% |

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 85, sử dụng các hợp chất được trình bày trong bảng 2 thay cho 4-(prop-2-yn-1-yl)morpholin, thu được các hợp chất từ 103 đến 105 của các ví dụ.

Bảng 2

| Các hợp chất ví dụ | Tên hợp chất ví dụ | Hợp chất được sử dụng | Hiệu suất |
|---|---|---|---|
| 103 | 4-amino-6-(3-(1-hydroxyxyclobutyl)prop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-(prop-2-yn-1-yl)xyclobutane-1-ol | 46% |
| 104 | 4-amino-6-(3-xyclopropyl-3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-xyclopropylprop-2-yn-1-ol | 63% |
| 105 | 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3- (piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-(prop-2-yn-1-yl)piperidin | 15% |

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 36, sử dụng các hợp chất được trình bày trong bảng 3 thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được các hợp chất từ 106 đến 108 của các ví dụ.

Bảng 3

| Các hợp chất ví dụ | Tên hợp chất ví dụ | Hợp chất được sử dụng | Hiệu suất |
|---|---|---|---|
| 106 | 4-amino-N-(4-(furan-2-yl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-(2-furyl)anilin | 68% |
| 107 | (E)-4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-N-(4-(prop-1-en-1-yl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-[(E)-1-propenyl] anilin | 56% |
| 108 | 4-amino-N-(4-etynylphenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-etynylanilin | 65% |

Ví dụ 109: Tổng hợp (E)-4-amino-6-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 1 và 2 trong ví dụ 62, phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng (E)-tert-buthyldimetyl((3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)allyl)oxy)silan thay cho metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat được trình bày trong ví dụ tham khảo 9 và axit metylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (4%).

Ví dụ 110: Tổng hợp 4-amino-6-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl) phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

10mg 4-amino-6-(3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 180 được hòa tan trong 1,5ml THF, và 3,3µl axit axetic và 29µl tetrabutylamoni florua (1,0 mol/l dung dịch THF) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn được tinh

chế bằng cột gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 6mg hợp chất nêu ở đề mục.

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 90, sử dụng các hợp chất được trình bày trong các bảng từ 4 đến 7 thay cho 4-etynyl-1-metyl-pyrazol, các hợp chất từ 111 đến 114, từ 118 đến 126, từ 128 đến 132, 134, từ 142 đến 144, 151, 152, từ 155 đến 163, 165, 166, từ 168 đến 170, từ 172 đến 178, từ 181 đến 189, từ 191 đến 193, và từ 195 đến 200 của các ví dụ thu được.

Bảng 4

| Các hợp chất ví dụ | Tên hợp chất ví dụ | Hợp chất được sử dụng | Hiệu suất |
|---|---|---|---|
| 111 | 4-amino-6-(3-hydroxy-3-(pyridin-3-yl)but-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-(pyridin-3-yl)-3-butyn-2-ol | 22% |
| 112 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((4-oxoxyclohexyl) etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-etynylxyclohexanon | 43% |
| 113 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-((2-metoxyphenyl) etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-etynyl-2-metoxy-benzen | 23% |

Bảng 4 (tiếp theo)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 114 | 4-amino-6-((1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-etyl-5-etynyl-pyrazol | 71% |
| 118 | 4-amino-6-((1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-etyl-4-etynyl-pyrazol | 72% |
| 119 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(thiophen-2-yletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-etynylthiophen | 28% |
| 120 | 4-amino-6-((6-clopyridin-3-yl) etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-clo-5-etynyl-pyridin | 2,3% |
| 121 | 6-((1H-indol-3-yl) etynyl)-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 3-etynyl-1H-indol | 36% |
| 122 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((3-((pyridin-4-ylmetyl) amino)phenyl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 3-etynyl-N-(4-pyridylmetyl) anilin | 39% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 123 | 4-amino-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yletynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 3-etynylimidazo[1,2-a]pyridin | 55% |
| 124 | 4-amino-6-(3-hydroxybut- 1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 3-butyn-2-ol | 29% |

Bảng 4 (tiếp theo)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 125 | 4-amino-6-(3-(3-hydroxyoxetan-3-yl)prop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 3-prop-2-ynyloxetan-3-ol | 57% |
| 126 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((2-metylthiazol-4-yl) etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-etynyl-2-metyl-thiazol | 33% |
| 128 | 6-((1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)etynyl)-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 5-etynyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin | 53% |
| 129 | 6-((1H-pyrazol-5-yl)etynyl)-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 5-etynyl-1H-pyrazol | 43% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 130 | 4-amino-6-((3-flophenyl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-etynyl-3-flo-benzen | 37% |

Bảng 5

| | | | |
|---|---|---|---|
| 131 | 4-amino-6-((1-hydroxyxyclopentyl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-etynylxyclopentanol | 41% |
| 132 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-(4-metylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-metyl-4-prop-2-ynyl-piperazin | 38% |

Bảng 5 (tiếp theo)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 134 | 4-amino-6-(3-amino-3-metylbut-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-metyl-3-butyn-2-amin | 30% |
| 142 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-(3-metyl-3-morpholinobut-1-yn-1-yl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-(1,1-dimetylprop-2-nyl)morpholin | 20% |
| 143 | 4-amino-6-(3-(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)prop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-(prop-2-yn-1-yl)oxan-4-ol | 23% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 144 | 4-amino-6-((1-isopropyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-etynyl-1-isopropyl-pyrazol | 67% |
| 151 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-thiomorpholinoprop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-prop-2-ynylthiomorpholin | 51% |
| 152 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-prop-2-ynyltetrahydropyran | 81% |
| 155 | 4-amino-6-((6-aminopyridin-3-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 5-etynylpyridin-2-amin | 64% |

Bảng 5 (tiếp theo)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 156 | 4-amino-6-(3-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)prop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 5-prop-2-ynylimidazolidin-2,4-dion | 11% |
| 157 | 4-amino-6-(4-hydroxyhex-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 5-hexyn-3-ol | 10% |
| 158 | 4-amino-6-((3,4-dihydro-2H- | 6-etynyl-3,4-dihydro- | 73% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | benzo[b][1,4]oxazin-6-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2H-1,4-benzoxazine | |
| 159 | 4-amino-6-(furo[3,2-b]pyridin-6-yletynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 6-etynylfuro[3,2-b]pyridin | 43% |
| 160 | 6-((1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | tert-butyl 4-etynylpyrazol-1-carboxylat | 10% |
| 161 | 6-((1H-pyrol-2-yl)etynyl)-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | tert-butyl-2-etynylpyrole-1-carboxylat | 51% |
| 162 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(phenyletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | Phenylaxetylen | 67% |

Bảng 6

| | | | |
|---|---|---|---|
| 163 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-(3-metyl-3-(1H-pyrol-1-yl)but-1-yn-1-yl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-(1,1-dimetylprop-2-ynyl)pyrole | 38% |
| 165 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-((4-metoxypheny)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-etynyl-4-metoxy-benzen | 25% |
| 166 | 4-amino-6-((1-hydroxyxyclopropyl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-etynylxyclopropanol | 26% |
| 168 | 4-amino-6-(3-(3-xyclopropylureido)prop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-xyclopropyl-3-prop-2-ynyl-urea | 34% |
| 169 | 6-(3-(1H-pyrol-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-prop-2-nylpyrol | 2,8% |
| 170 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-((1-metyl-1H-imidazol-2-yl) etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-etynyl-1-metyl-imidazol | 18% |
| 172 | 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(pyridin-2-yletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-etynylpyridin | 17% |

Bảng 6 (tiếp theo)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 173 | 4-amino-6-(5-((2-flopyridin-3-yl)oxy)pent- 1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-flo-3-pent-4-ny-1-yloxy-pyridin | 65% |
| 174 | 4-amino-6-(3-hydroxy-3-metylbut-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-metyl-3-butyn-1-ol | 31% |
| 175 | 4-amino-6-((5-flopyridin-3-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 3-etynyl-5-flopyridin | 31% |
| 176 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(thiophen-3-yletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 3-etynylthiophene | 38% |
| 177 | 4-amino-6-((3-hydroxytetrahydrofuran-3-yl) etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 3-etynyltetrahydrofuran-3-ol | 86% |
| 178 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-(1-oxidethiomorpholino)prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-(propy-2-nyl-1-yl)thiomorpholin 1-oxide hydroclorua | 100% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 181 | 4-amino-6-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-etynyl-1,3-dimetyl-pyrazol | 79% |
| 182 | 4-amino-6-((1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-etynyl-1,5-dimetyl-pyrazol | 65% |

Bảng 6 (tiếp theo)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 183 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((1-metylpiperidin-4-yl) etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-etynyl-1-metyl-piperidin | 30% |

Bảng 7

| | | | |
|---|---|---|---|
| 184 | 4-amino-6-((3,5-dimetylisoxazol-4-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-etynyl-3,5-dimetyl-isoxazol | 20% |
| 185 | 4-amino-6-((4-hydroxytetrahydro-2H-pyran 4-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-etynyltetrahydropyran-4-ol | 66% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 186 | 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(pyridin-4-yletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-etynylpyridin | 7% |
| 187 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(4-morpholinobut-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-(3-butyn-1-yl)morpholin | 39% |
| 188 | 4-amino-6-(4-hydroxypent-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-pentyn-2-ol | 42% |
| 189 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-(3-(4-metoxypiperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-metoxy-1-prop-2-nyl-piperidin | 63% |

Bảng 7 (tiếp theo)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 191 | 6-((1H-imidazol-5-yl)etynyl)-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 5-etynyl-1H-imidazol | 32% |
| 192 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-((6-metoxypyridin-3-yl)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5- | 5-etynyl-2-metoxy-pyridin | 18% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | cacboxamit | | |
| 193 | 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(thiazol-5-yletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 5-etynylthiazol | 46% |
| 195 | 4-amino-6-((5-xyanopyridin-3-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 5-etynylpyridin-3-cacbonitril | 46% |
| 196 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(pyrimidin-5-yletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 5-etynylpyrimidin | 25% |
| 197 | 4-amino-6-(3-((2-metoxyetyl)(metyl) amino)prop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | N-(2-metoxyetynyl)-N-metyl-prop-2-yn-1-amin | 56% |
| 198 | 4-amino-6-(3-(dimetylamino)prop-1-yn- 1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | N,N-dimetylprop-2-yn-1-amin | 13% |

Bảng 7 (tiếp theo)

| | | | |
|---|---|---|---|
| 199 | 4-amino-6-(3-xyclohexylprop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | propy-2-nylxyclohexan | 62% |
| 200 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-(3-metoxyprop-1-yn-1-yl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 3-metoxylprop-1-yn | 44% |

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 115, sử dụng các hợp chất được trình bày trong bảng 8 thay cho 4-((metylthio)metyl)anilin, thu được các hợp chất 116 và 117 của các ví dụ.

Bảng 8

| Các hợp chất ví dụ | Tên hợp chất ví dụ | Hợp chất được sử dụng | Hiệu suất |
|---|---|---|---|
| 116 | 4-amino-6-etoxy-N-(4-(furan-2-yl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-(2-furil) anilin | 32% |
| 117 | (E)-4-amino-6-etoxy-7-(1-metylxyclopropyl)-N-(4-(prop- 1-en-1-yl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-[(E)-1-propenyl] anilin | 23% |

Ví dụ 115: Tổng hợp 4-amino-6-etoxy-7-(1-metylxyclopropyl)-N-(4-((metylthio)metyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 59, sử dụng axit 4-amino-6-etoxy-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic được trình bày trong bước 1 của ví dụ 127 thay cho axit 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic, hợp chất nêu ở đề mục (64%) thu được.

Ví dụ 127: Tổng hợp 4-amino-6-etoxy-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp axit 4-amino-6-etoxy-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic

714mg metyl 4-amino-6-clo-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat được trình bày trong bước 1 của ví dụ 56 được hòa tan trong 12ml THF, và 155mg dimetylaminopyridin và 1,66g tert-butyl dicacbonat được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ.

Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được phân phân bố giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô. 20ml etanol và 3ml natri etoxit (dung dịch etanol 20%) được bổ sung vào phần cặn, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. 20ml etanol và 12ml dung dịch nước natri hydroxit 4N được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ. Sau khi làm nguội, 30ml nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và etanol được loại bỏ bằng thiết bị bay hơi. Phần cặn được điều chỉnh độ pH đến 4 bằng dung dịch NHCL chứa nước 2N, và chất kết tủa tạo ra được khuấy đồng thời làm lạnh bằng nước đá trong 1 giờ, và được lọc, từ đó thu được 400mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-6-etoxy-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp trong bước 2 của ví dụ 55, sử dụng axit 4-amino-6-etoxy-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thu được ở bước 1 thay cho axit 4 -amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic, hợp chất nêu ở đề mục (56%) thu được.

Ví dụ 133: Tổng hợp 4-amino-N-(4-metoxymetyl)phenyl-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(metylthio)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

100mg 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 55 được hòa tan trong 1ml DMF, và 330µl muối natri metyl mercaptan (dung dịch chứa nước khoảng 15%) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 30 phút, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, và chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng nước, và được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được 87mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 135: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

100µl rượu tetrahydrofurfuryl được bổ sung vào huyền phù chứa 52mg natri hydrua (60%) trong 1ml DMF đồng thời khuấy trong khi hỗn hợp này được làm lạnh bằng đá, và tiếp theo hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa 30mg 4-amino-6-clo-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 56 trong 1ml DMF được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau khi làm nguội, dung dịch phản ứng được phân phân bố giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, và được làm khô bằng natri sulfat, sau đó loại bỏ dung môi. Phần cặn được tinh chế bằng cột gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1) và HPLC, từ đó thu được 32,2mg hợp chất nêu ở đề mục.

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 135, sử dụng các hợp chất được trình bày trong bảng 9 thay cho rượu tetrahydrofurfuryl, thu được các hợp chất từ 136 đến 141 của các ví dụ.

Bảng 9

| Các hợp chất ví dụ | Tên hợp chất ví dụ | Hợp chất được sử dụng | Hiệu suất |
|---|---|---|---|
| 136 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(2-(2-oxopyrolidin- 1-yl)etoxy)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-5-cacboxamit | 1-(2-hydroxyetyl)pyrolidin-2-on | 1,9% |
| 137 | 4-amino-6-(2-metoxy-2-metylpropoxy)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-metoxy-2-propan-1-ol | 59% |
| 138 | 4-amino-6-(2-metoxyetoxy)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-metoxyetanol | 53% |
| 139 | 4-amino-6-(3-metoxy-3-metylbutoxy)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 3-metoxy-3-metylbutanol | 50% |
| 140 | 4-amino-6-(xyclopentylmetoxy)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | xyclopentane metanol | 57% |
| 141 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metoxy)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | tetrahydropyran-4-metanol | 41% |

Ví dụ 145: Tổng hợp 4-amino-6-(4-(hydroxymetyl)phenyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

100mg 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 55, 148mg kali phosphat, 70mg axit (4-(hydroxymetyl)phenyl)boronic, và 13mg tetrakis(triphenylphosphin)paladi được khuấy trong dung môi hỗn hợp chứa 2ml dioxan và 0,2ml nước ở nhiệt độ 130°C trong 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Etyl axetat và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng thu được, và lớp hữu cơ được phân tách. Lớp hữu cơ thu được được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (dung môi khai triển: cloform-metanol). Sau khi cô, phần cặn thu được được huyền phù trong metanol, được lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 57mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 146: Tổng hợp 4-amino-6-isopropoxy-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

50mg 4-amino-6-clo-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 56 được hòa tan trong 1,5ml DMF, và 160mg natri isopropoxit được bổ sung vào, sau đó khuấy đồng thời gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 8 giờ. Dung dịch phản ứng được phân phân bố giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được cô, sau đó tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế pha đảo, từ đó thu được 2,9mg hợp chất nêu ở đề mục.

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 145, sử dụng các hợp chất được trình bày trong bảng 10 thay cho axit [4-(hydroxymetyl)phenyl]boronic, thu được các hợp chất từ 147 đến 150 và 203 của các ví dụ.

Bảng 10

| Các hợp chất ví dụ | Tên hợp chất ví dụ | Hợp chất được sử dụng | Hiệu suất |
|---|---|---|---|
| 147 | 6-(6-acetamidopyridin-3-yl)-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | axit (6-axetamido-3-pyridyl)boronic | 34% |
| 148 | 4-amino-6-(4-hydroxyphenyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol | 49% |
| 149 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(prop-1-en-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 4,4,5,5-tetrametyl-2-(1-propen-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan | 55% |
| 150 | 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol | 11% |
| 203 | 4-amino-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit | 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan | 60% |

Ví dụ 153: Tổng hợp 4-amino-6-(4-formylphenyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Tham khảo ví dụ 145, sử dụng axit 4-formylphenylboronic thay cho axit (4-(hydroxymetyl)phenyl)boronic, phản ứng được thực hiện. Etyl axetat và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng thu được, và lớp hữu cơ được phân tách. Lớp hữu cơ thu được được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (dung môi khai triển: cloform-metanol). Sau khi cô, phần cặn thu được được huyền phù trong metanol, được lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 23mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 154: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-phenyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 153, sử dụng axit phenylboronic thay cho axit 4-formylphenylboronic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (44%).

Ví dụ 164: Tổng hợp 4-amino-6-(3-(hydroxymetyl)phenyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

100mg 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 55, 148mg kali phosphat, 70mg axit (3-(hydroxymetyl)phenyl)boronic, và 13mg tetrakis(triphenylphosphin)paladi được khuấy trong dung môi hỗn hợp chứa 2ml dioxan và 0,2ml nước ở nhiệt độ 140°C trong 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Etyl axetat và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng thu được, và lớp hữu cơ được phân tách. Lớp hữu cơ thu được được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (dung môi khai triển: cloform-metanol). Sau khi cô, phần cặn thu được được tinh chế lại bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo, và được kiềm hóa bằng natri bicacbonat bão hòa, sau đó chiết bằng cloform. Lớp hữu cơ thu được được cô, và phần cặn được huyền phù trong metanol, được lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 28mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 167: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 164, sử dụng tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazol-1-carboxylat thay cho axit [3-(hydroxymetyl)phenyl]boronic, thu được 16mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 171: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 145, sử dụng 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazine thay cho axit (4-(hydroxymetyl)phenyl)boronic, thu được 84mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 179: Tổng hợp 4-amino-6-(6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 164, sử dụng axit (6-(hydroxymetyl)pyridin-3-yl)boronic thay cho axit (4-(hydroxymetyl)phenyl)boronic, thu được 47mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 180: Tổng hợp 4-amino-6-(3-(tert-butyldimetylsilyl)oxy)prop-1-yn-1-yl-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

50mg 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 55 được hòa tan trong 1ml DMF. 2mg đồng iodua, 65mg 2-propyn-1-ol, 50µl trietylamin, và 13mg tetrakis triphenylphosphin palađi được bổ sung vào đó và được khử khí, sau đó khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 1,5 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, dung dịch phản ứng được phân tách thành cloform và nước, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat bão hòa, được lọc, và được cô. Phần cặn được hòa tan trong 2ml diclometan, và tiếp theo 6mg imidazol và 7mg tert-butyldimetylsilyl clorua được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô, và phần cặn được tinh chế bằng cột slica gel (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 13mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 190: Tổng hợp 4-amino-6-(6-flopyridin-3-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của ví dụ 164, sử dụng axit (6-flopyridin-3-yl)boronic thay cho axit (4-(hydroxymetyl)phenyl)boronic, thu được 47mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 194: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-

(pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Tham khảo ví dụ 145, sử dụng axit 86mg pyrimidin-5-ylboronic thay cho axit (4-(hydroxymetyl)phenyl)boronic, a phản ứng được thực hiện. Etyl axetat và nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng thu được, và lớp hữu cơ được phân tách. Lớp hữu cơ thu được được cô dưới áp suất giảm, và reside được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (dung môi khai triển: cloform-metanol). Sau khi cô, thu được reside được tinh chế lại bằng HPLC điều chế pha đảo. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế lại bằng phương pháp sắc ký gel silica (cloform-metanol). Phần cặn thu được được huyền phù trong hexan-etyl axetat, được lọc, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 10mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 201: Tổng hợp 4-amino-6-clo-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-amino-6-clo-7-(1-flo-2- metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 trong ví dụ 56, sử dụng metyl 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat, mà được tổng hợp bằng cách sử dụng 1-flo-2-metylpropan-2-amin hydroclorua thay cho tert-butylamin theo quy trình của bước 1 đến bước 4 của ví dụ tham khảo 5, thay cho metyl 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin 5-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục (12%).

Bước 2: Tổng hợp axit 4-amino-6-clo-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic

Theo quy trình tổng hợp của bước 2 trong ví dụ 56, sử dụng metyl 4-amino-6-clo-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được trong bước 1, thu được hợp chất nêu ở đề mục (75%).

Bước 3: Tổng hợp 4-amino-6-clo-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin- 5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 3 trong ví dụ 56, sử dụng axit 4-amino-6-clo-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thu được trong bước 2, thu được hợp chất nêu ở đề mục (35%).

Ví dụ 202: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-6-clo-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: metyl 4-amino-6-clo-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

Theo quy trình tổng hợp của bước 1 trong ví dụ 56, sử dụng metyl 4-amino-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được ở bước 4 của ví dụ tham khảo 5 thay cho metyl 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục (11%).

Bước 2: Tổng hợp axit 4-amino-6-clo-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic

Theo quy trình tổng hợp của bước 2 trong ví dụ 56, sử dụng metyl 4-amino-6-clo-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được ở bước 1, thu được hợp chất nêu ở đề mục (74%).

Bước 3: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-6-clo-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của bước 3 trong ví dụ 56, sử dụng axit 4-amino-6-clo-7-(tert-butyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxylic thu được ở bước 2, thu được hợp chất nêu ở đề mục (46%).

Ví dụ 204: Tổng hợp 4-amino-6-(1-hydroxyetyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

23mg 6-axetyl-4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ 64 được hòa tan trong 2ml metanol. 7mg natri borohydrua được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được phân phân bố giữa etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch nước natri clorua bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc, và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cột gel silica (etyl axetat/metanol = 1/0 -> 8/1), từ đó thu được 13,6mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 205: Tổng hợp 4-amino-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 90, sử dụng 4-amino-6-brom-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit được trình bày trong ví dụ tham khảo 11 thay cho 4-amino-6-brom-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit, và sử dụng 4-etynyltetrahydropyran thay cho 4-etynyl-1-metyl-pyrazol, thu được hợp chất nêu ở đề mục (53%).

Ví dụ 206: Tổng hợp 4-amino-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 205, sử dụng 4-prop-2-ynylmorpholin thay cho 4-etynyltetrahydropyran, thu được hợp chất nêu ở đề mục (42%).

Ví dụ 207: 4-amino-6-etyl-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-amino-6-etyl-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat

20mg metyl 4-amino-7-(1-metylxyclopropyl)-6-vinyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat được trình bày trong bước 1 của ví dụ 65 được hòa tan trong 5ml etyl axetat, và 5mg 10% paladi-cacbon được bổ sung vào, sau đó khuấy trong khí quyển hydro trong 2 giờ. Chất không tan được lọc qua Xelit, và phần lọc được được cô, từ đó thu được 20mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: Tổng hợp 4-amino-6-etyl-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình của bước 1 và 2 của ví dụ 55, sử dụng 4-amino-6-etyl-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat thu được ở bước 1 thay cho metyl 4-amino-6-brom-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxylat, thu được hợp chất nêu ở đề mục (26%).

Ví dụ so sánh 1: Tổng hợp 1-(tert-butyl)-3-(p-toluyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin

Theo quy trình tổng hợp của Tetrahedron Letters, 52(44), 5761-5763; 2011, thu được hợp chất nêu ở đề mục (30%).

Ví dụ so sánh 2: Tổng hợp 4-amino-7-xyclopentyl-N-(4-phenoxyphenyl)-7H-

pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Theo quy trình tổng hợps của ví dụ 25, sử dụng 4-phenoxylanilin thay cho 4-(metoxymetyl)anilin, thu được hợp chất nêu ở đề mục (79%).

Ví dụ so sánh 3: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-N-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-2-nitro-benzensulfonamit

1,9g 2-nitrobenzensulfonyl clorua được bổ sung vào dung dịch chứa 1,0g 4-(metoxymetyl)anilin và 1,5ml trietylamin trong 10ml cloform, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Sau khi cô, phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (dung môi khai triển: hexan-etyl axetat), được cô, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 1,89g hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: Tổng hợp N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-N-metyl-2-nitro-benzensulfonamit

0,53ml metyl iodua được bổ sung vào huyền phù chứa 1,84g N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-2-nitro-benzensulfonamide thu được ở bước 1 và 1,58g kali cacbonat trong 20ml DMF, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước 2 lần, và tiếp đó được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Dung dịch thu được được lọc, được cô, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 2,04g hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 3: Tổng hợp 4-(metoxymetyl)-N-metyl-anilin

1,59ml 3-metylbenzenthiol được bổ sung vào huyền phù chứa 2,51g N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-N-metyl-2-nitro-benzensulfonamit thu được ở bước 2 và 2,51g kali cacbonat trong 10ml DMF, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat-nước, và được đưa vào chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước 2 lần, và tiếp đó được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Dung dịch thu được được lọc và được cô, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica, được cô, và được làm khô dưới áp suất giảm, từ đó thu được 0,81g hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 4: Tổng hợp 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-N-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Dung dịch chứa 59mg 4-(metoxymetyl)-N-metyl-anilin, 48µl 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en, 12mg phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-palađi (II) diclorua-diclometan, và 50mg 7-(tert-butyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin được trình bày trong bước 3 của ví dụ tham khảo 5 trong 1ml DMA được khuấy trong khí quyển cacbon monoxit ở nhiệt độ 110°C trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (dung môi khai triển: cloform-metanol), được cô, và được tinh chế lại bằng hệ thống điều chế pha đảo. Sau khi cô, phần cặn thu được được huyền phù và được rửa bằng hexan-etyl axetat, được lọc, và được làm khô ở nhiệt độ 60°C dưới áp suất giảm, từ đó thu được 3,5mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ so sánh 4: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4-(metylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

Bước 1: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-5-iodo-N-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

400mg 7-(tert-butyl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin được trình bày trong bước 2 của ví dụ tham khảo 5 được bổ sung vào 10ml dung dịch chứa metylamin trong THF, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 12 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Dung dịch phản ứng thu được được cô, và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica bazơ (dung môi khai triển: hexan-etyl axetat), sau đó cô, từ đó thu được 400mg hợp chất nêu ở đề mục.

Bước 2: Tổng hợp 7-(tert-butyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-4-(metylamino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit

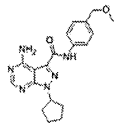
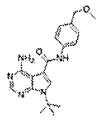
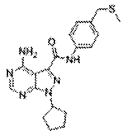
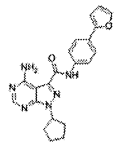
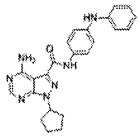
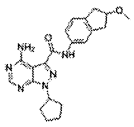
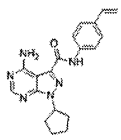
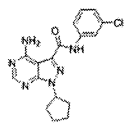
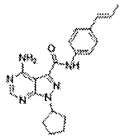
7-(tert-butyl)-5-iodo-N-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thu được ở bước 1, 103mg 4-(metoxymetyl)anilin, 90µl 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en, và 24mg phức chất 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-palađi (II) diclorua-diclometan được bổ sung vào 1ml DMA, và hỗn hợp này được khuấy trong khí quyển cacbon monoxit ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký gel silica (dung môi khai triển: hexan-etyl axetat), được cô, và được tinh chế lại bằng phương pháp sắc ký gel silica bazơ, sau đó cô, từ đó thu được 52mg hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ so sánh 5: Tổng hợp 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxamit

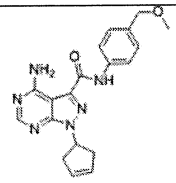
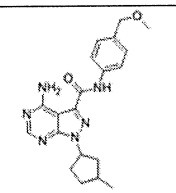
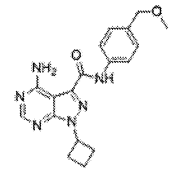
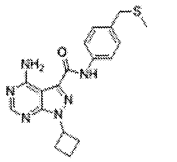
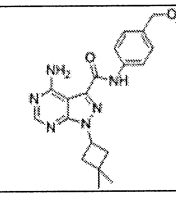
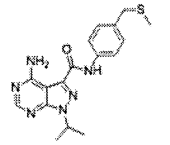
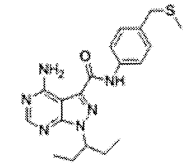
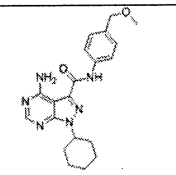
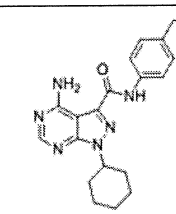
Theo quy trình tổng hợp của ví dụ 1, sử dụng axit 4-amino-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic được trình bày trong ví dụ tham khảo 12 thay cho axit 4-amino-1-xyclopentyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-cacboxylic, thu được hợp chất nêu ở đề mục (33%).

Các bảng từ 11 đến 34 trình bày Công thức cấu tạo và tính chất vật của các hợp chất thu được trong các ví dụ và các ví dụ so sánh.

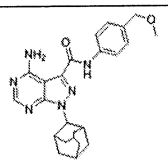
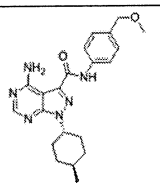
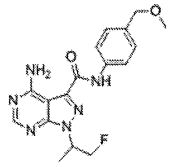
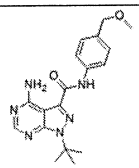
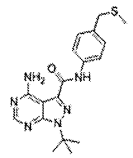
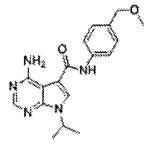
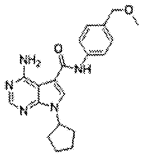
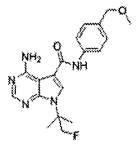
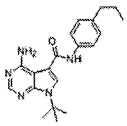
Bảng 11

| Hợp chất Ví dụ | Công thức cấu tạo | Tính chất vật lý |
|---|---|---|
| 1 |  | m/z [M+H] + 367,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm:10,36 (1H, s), 8,51 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,09 (1H, brs), 7,78 (2H, d, J=8,5Hz), 7,32 (2H, d, J=8,5Hz), 5,25-5,22 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,15-2,11 (4H, m), 1,98-1,94 (2H, m), 1,74-1,69 (2H, m) |
| 2 |  | m/z [M+H] + 354,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-$d_6$) δ ppm:10,04 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,65 (2H, d, J=8,3Hz), 7,30 (2H, d, J=8,3Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,75 (9H, s) |
| 3 |  | m/z [M+H] + 383,9<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,35 (1H, s), 8,52 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,09 (1H, brs), 7,75 – 7,72 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 5,25-5,21 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,16 – 2,11 (4H, m), 1,96-1,91 (2H, m), 1,95 (3H, s), 1,71-1,67 (2H, m) |
| 4 |  | m/z [M+H] + 389,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,43 (1H, s) , 8,50 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,89-7,87 (2H, m), 7,73-7,69 (3H, m), 6,91 (1H, dd, J=3,4, 0,7Hz), 6,58 (1H, dd, J=3,4, 1,7Hz), 5,26-5,20 (1H, m), 2,18-2,13 (4H, m), 1,98-1,90 (2H, m), 1,74-1,69 (2H, m) |
| 5 |  | m/z [M+H] + 414,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,23 (1H, s), 8,61 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,65 – 7,61 (2H, m), 7,24-7,19 (2H, m), 7,10-704 (4H, m), 6,81 – 6,77 (1H, m), 5,25-5,21 (1H, m), 2,14-2,10 (4H, m), 1,96-1,93 (2H, m), 1,71-1,67 (2H, m) |
| 6 |  | m/z [M+H] + 393,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,24 (1H, s), 8,54 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, brs), 7,68 (1H, s), 7,51 (1H, dd, J=8,0, 1,7Hz), 7,20 (1H, d, J=8,0Hz), 5,25-5,21 (1H, m), 4,22-4,18 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,14-3,05 (2H, m), 2,86 (2H, td, J=15,5, 3,6Hz), 2,16-2,10 (4H, m), 1,96-1,93 (2H, m), 1,71-1,69 (2H, m) |
| 7 |  | m/z [M+H] + 349,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,39 (1H, s), 8,50 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,80 (2H, d, J=8,5Hz), 7,48 (2H, d, J=8,5Hz), 6,71 (1H, dd, J=17,6, 11,0Hz), 5,79 (1H, d, J=17,8Hz), 5,25-5,20 (2H, m), 2,15-2,13 (4H, m), 1,96-1,92 (2H, m), 1,71-1,68 (2H, m) |
| 8 |  | m/z [M+H] + 357,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,50 (1H, s), 8,40 (1H, brs) ,8,25 (1H, s), 8,11 (1H, brs),7,98 (1H, t, J=2,0Hz), 7,80-7,78 (1H, m), 7,41 (1H, t, J=8,0Hz), 7,22 (1H, dd, J=7,7, 1,6Hz), 5,26-5,22 (1H, m), 2,18-2,11 (4H, m), 1,98-1,95 (2H, m), 1,72-1,69 (2H, m) |
| 9 |  | m/z [M+H] + 363,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,34 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,74 (2H, d, J=8,5Hz), 7,38 (2H, d, J=8,8Hz), 6,37 (1H, m), 6,29-6,23 (1H, m), 5,25-5,21 (1H, m), 2,15-2,11 (4H, m), 1,96-1,93 (2H, m), 1,84 (3H, dd, J=6,6, 1,2Hz), 1,71-1,69 (2H, m) |

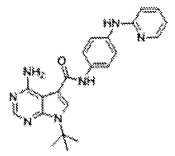
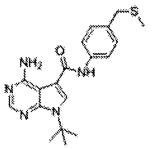
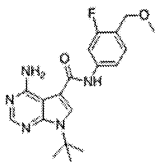
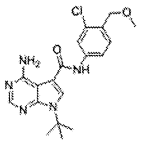
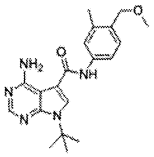
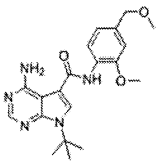
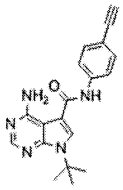
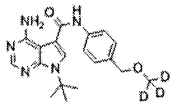
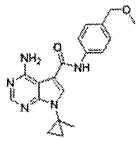
Bảng 12
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 10 |  | m/z [M+H] + 365,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,43 (1H, s), 8,51 (1H, brs), 8,25 (1H, s), 8,12 (1H, brs), 7,79-7,77 (2H, m), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz), 5,82 (2H, s), 5,61-5,57 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,99-2,86 (4H, m) |
| 11 |  | m/z [M+H] + 381,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,35-10,31 (1H, m), 8,52 (1H, brs), 8,23 (1H, s), 8,10 (1H, brs), 7,78-7,73 (2H, m), 7,31 (2H, d, J=8,4Hz), 5,37-5,19 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,29-1,18 (7H, m), 1,13-1,02 (3H, m) |
| 12 |  | m/z [M+H] + 354,5<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,50 (1H, s), 8,51 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, brs), 7,82-7,79 (2H, m), 7,33 (2H, d, J=8,5Hz), 5,36-5,34 (1H, m), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,86-2,81 (2H, m), 2,46-2,38 (2H, m), 1,90-1,86 (2H, m) |
| 13 |  | m/z [M+H] + 370,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,49 (1H, s), 8,52 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, brs), 7,78-7,75 (2H, m), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz), 5,38-5,34 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,86-2,79 (2H, m), 2,46-2,39 (2H, m), 1,96 (3H, s), 1,91-1,86 (2H, m) |
| 14 |  | m/z [M+H] + 382,5<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,43 (1H, s), 8,49 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, brs),7,79 (2H, d, J=8,5Hz), 7,34 (2H, d, J=8,3Hz), 5,39-5,31 (1H, m), 4,39 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,67-2,62 (2H, m), 2,29-2,24 (2H, m), 1,28 (6H, s) |
| 15 |  | m/z [M+H] + 357,8<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,40 (1H, s), 8,53 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,09 (1H, brs), 7,75 (2H, d, J=8,3Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 5,10-5,07 (1H, m), 3,68 (2H, s), 1,95 (3H, s), 1,55 (6H, d, J=6,6Hz) |
| 16 |  | m/z [M+H] + 386,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,38 (1H, s), 8,56 (1H, brs), 8,23 (1H, s), 8,10 (1H, brs), 7,76 (2H, d, J=8,5Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,66-4,60 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,11-2,03 (2H, m), 1,95 (3H, s), 1,94-1,85 (2H, m), 0,67 (6H, t, J=7,3Hz) |
| 17 |  | m/z [M+H] + 381,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,38 (1H, s), 8,51 (1H, brs), 8,25 (1H, s), 8,07 (1H, brs), 7,80 (2H, d, J=8,5Hz), 7,32 (2H, d, J=8,5Hz), 4,73-4,68 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,29 (3H, s), 2,14-1,84 (6H, m), 1,76-1,69 (1H, m), 1,54-1,41 (2H, m), 1,33-1,22 (1H, m) |
| 18 |  | m/z [M+H] + 397,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,39 (1H, s), 8,53 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,10 (1H, brs), 7,77-7,75 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,73-4,67 (1H, m), 3,68 (2H, s), 2,09-1,86 (6H, m), 1,95 (3H, s), 1,73-1,70 (1H, m), 1,48-1,42 (2H, m), 1,28-1,22 (1H, m) |

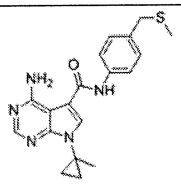
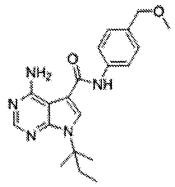
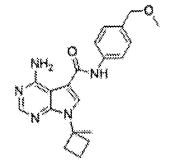
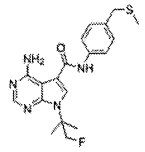
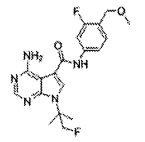
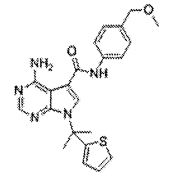
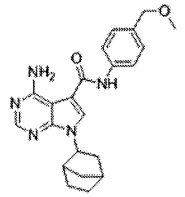
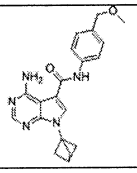
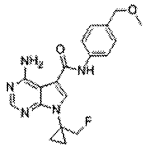
Bảng 13
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 19 |  | m/z [M+H] + 433,5<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,21 (1H, s), 8,52 (1H, brs), 8,23 (1H, s), 8,08 (1H, brs), 7,73 (2H, d, J=8,5Hz), 7,33 (2H, d, J=8,5Hz), 4,88 (1H, s), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,70 (2H, m), 2,34-2,31 (2H, m), 2,00-1,90 (6H, m), 1,78 (2H, brs), 1,61-1,58 (2H, m) |
| 20 |  | m/z [M+H] + 395,0<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,40 (1H, s), 8,52 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,09 (1H, brs), 7,79 (2H, d, J=8,5Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3Hz), 4,70-4,64 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,16-2,06 (2H, m), 1,95-1,92 (2H, m), 1,84-1,81 (2H, m), 1,49-1,48 (1H, m), 1,22-1,13 (2H, m), 0,93 (3H, d, (2H, D, J=6,6Hz) |
| 21 |  | m/z [M+H] + 359,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,47 (1H, s), 8,52 (1H, brs), 8,26 (1H, s), 8,16 (1H, brs), 7,79 (2H, d, J=8,5Hz), 7,33 (2H, d, J=8,5Hz), 5,28-5,26 (1H, m), 5,05-4,73 (2H, m), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,50 (3H, dd, J=7,0, 1,3Hz) |
| 22 |  | m/z [M+H] + 355,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,24 (1H, s), 8,52 (1H, brs), 8,22 (1H, s), 8,01 (1H, brs), 7,75 (2H, d, J=8,4Hz), 7,31 (2H, d, J=8,4Hz), 4,37 (2H, s), 3,27, (3H, s), 1,77 (9H, s) |
| 23 |  | m/z [M+H] + 371,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,22 (1H, s), 8,52 (1H, brs), 8,22 (1H, s), 8,00 (1H, brs), 7,70 (2H, d, J=8,4Hz), 7,29, (2H, d, J=8,4Hz), 3,66 (2H, s), 3,30 (3H, s), 1,77 (9H, s) |
| 24 |  | m/z [M+H] + 341,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,02 (1H, s), 8,38 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,4Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4Hz), 4,96-4,93 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,48 (6H, d, J=6,4Hz) |
| 25 |  | m/z [M+H] + 366,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,4Hz), 7,30 (2H, d, J=8,8Hz), 5,10-5,06 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,18-2,14 (2H, m), 1,91-1,83 (4H, m), 1,73-1,71 (2H, m) |
| 26 |  | m/z [M+H] + 373,5<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,10 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,4Hz), 7,30 (2H, d, J=8,8Hz), 5,02 (2H, d, J=47,3Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,74 (6H, s) |
| 27 |  | m/z [M+H] + 352,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,98 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,5Hz, 2H), 7,16 (d, J=8,5Hz, 2H), 2,53-2,49 (m, 2H), 1,74 (s, 9H), 1,59-1,53 (m, 2H), 0,87 (t, J=7,3Hz, 3H) |

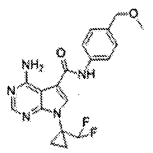
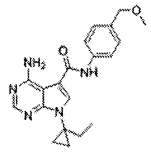
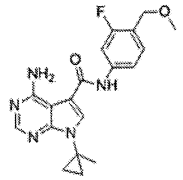
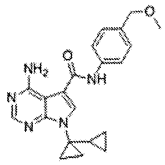
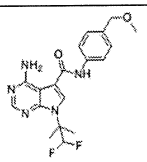
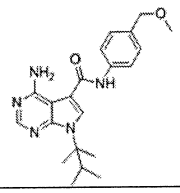
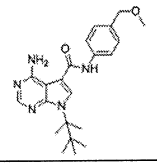
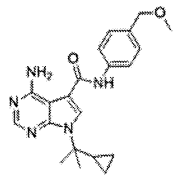
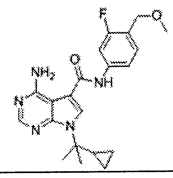
Bảng 14
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 28 |  | m/z [M+H] + 402,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,96 (1H, s), 9,01 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,17-8,12 (4H, m), 7,66 (2H, d, J=9,0Hz), 7,56-7,51 (3H, m), 6,80 (1H, d, J=8,3Hz), 6,70 (1H, td, J=5,0, 2,4Hz), 1,74 (9H, s) |
| 29 |  | m/z [M+H] + 370,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,05 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=8,4Hz), 7,28 (2H, d, J=8,5Hz), 3,67 (2H, s), 1,95 (3H, s), 1,74 (9H, s) |
| 30 |  | m/z [M+H] + 372,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,19 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J=12,7, 2,0Hz), 7,46-7,37 (2H, m), 4,40 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,74 (9H, s) |
| 31 |  | m/z [M+H] + 388,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,15 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,86 (1H, d, J=2,0Hz), 7,65 (1H, dd, J=8,4, 2,1Hz), 7,45 (1H, d, J=83,Hz), 4,44 (2H, s), 3,33 (3H, s), 1,74 (9H, s) |
| 32 |  | m/z [M+H] + 368,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,97 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,50-7,49 (2H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,74 (9H,s) |
| 33 |  | m/z [M+H] + 384,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,56 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,44 (1H, d, J=8,0Hz), 7,03 (1H, d, J=1,2Hz), 6,90 (1H, dd, J=8,2, 1,1Hz), 4,40 (2H, s), 3,81 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,73 (9H, s) |
| 34 |  | m/z [M+H] + 334,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,16 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,82-7,67 (2H, m), 7,53-7,43 (2H, m), 4,13 (1H, s), 1,76 (9H, s) |
| 35 |  | m/z [M+H] + 357,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,74-7,57 (2H, m), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz) , 4,37 (2H, s), 1,75 (9H, s) |
| 36 |  | m/z [M+H] + 353,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,69 (2H, d, J=8,4Hz), 7,29 (2H, d, J=8,8Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,16 (2H, m), 1,01 (2H, m) |

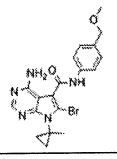
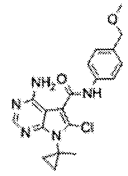
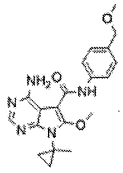
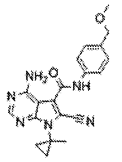
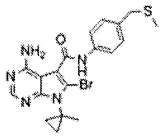
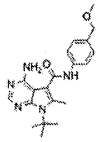
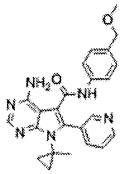
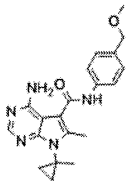
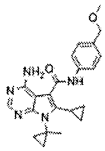
Bảng 15
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 37 |  | m/z [M+H] + 368,9<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,62 (2H, d, J=8,5Hz), 7,27 (2H, d, J=8,5Hz), 3,66 (2H, s), 1,94 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,16 (2H, m), 1,01 (2H, m) |
| 38 |  | m/z [M+H] + 369,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,05 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,65 (2H, d, J=8,5Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,23 (2H, q, J=7,4Hz), 1,70 (6H, t, J=7,9Hz), 0,56 (3H, t, J=7,4Hz) |
| 39 |  | m/z [M+H] + 367,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,02 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,5Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,72-2,64 (2H, m), 2,40-2,35 (2H, m), 2,07-2,00 (1H, m), 1,90-1,88 (1H, m), 1,67 (3H, s) |
| 40 |  | m/z [M+H] + 388,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,09 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,63-7,61 (2H, m), 7,28 (2H, d, J=8,4Hz), 5,02 (2H, d, J=47,3Hz), 3,66 (2H, s), 1,95 (3H, s), 1,74 (6H, brs) |
| 41 |  | m/z [M+H] + 390,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,24 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,67- 7,64 (1H, m), 7,47-7,37 (2H, m), 5,02 (2H, d, J=47,1Hz), 4,40 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,74 (6H, s) |
| 42 |  | m/z [M+H] + 422,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,14 (1H, s), 8,46 (1H, s), 7,98 (1H, s), 7,67 – 7,65 (2H, m), 7,34-7,30 (3H, m), 6,92-6,90 (2H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,19 (6H,s) |
| 43 |  | m/z [M+H] + 393,5<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,66-7,63 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,67 – 4,64 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,45 (1H, m), 2,36 (1H, m), 2,02-1,96 (1H, m), 1,86-1,83 (1H, m), 1,78-1,76 (1H, m), 1,61-1,54 (2H, m), 1,39-1,37 (1H, m), 1,30-1,28 (2H, m) |
| 44 |  | m/z [M+H] + 364,0<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,5Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,70 (1H, s), 2,41 (6H,s) |
| 45 |  | m/z [M+H] + 370.0<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,07 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,3Hz), 7,29 (2H, d, J=8,5Hz), 4,71-4,59 (2H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,32 (4H, m) |

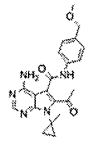
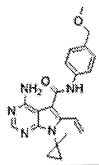
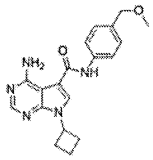
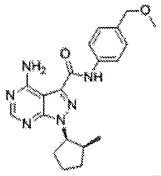
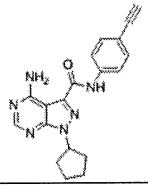
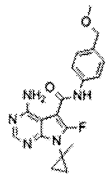
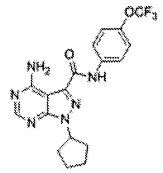
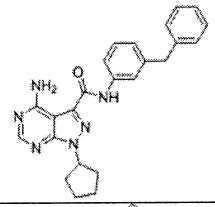
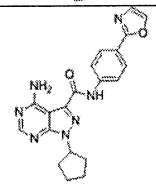
Bảng 16
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 46 |  | m/z [M+H] + 388,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,11 (1H, s), 8,34 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,68 (2H, d, J=8,5Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 6,29-6,01 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,51-1,45 (4H, m) |
| 47 |  | m/z [M+H] + 366,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,3Hz), 7,29 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,84-1,80 (2H, m), 1,13-1,11 (2H, m), 1,03-1,02 (2H, m), 0,78 (3H, t, J=7,3Hz) |
| 48 |  | m/z [M+H] + 370,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,16 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,66 (1H, dd, J=12,6, 1,8Hz), 7,46 (1H, dd, J=8,4, 1,8Hz), 7,38 (1H, t, J=8,3Hz), 4,39 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,18-1,16 (2H, m), 1,03-1,00 (2H, m) |
| 49 |  | m/z [M+H] + 378,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,00 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,5Hz), 7,29 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,55 (1H, m), 1,11-1,08 (2H, m), 0,98-0,95 (2H, m), 0,40-0,37 (2H, m), 0,34-0,31 (2H, m) |
| 50 |  | m/z [M+H] + 390,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,12 (1H, s), 8,37 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,65 (2H, d, J=8,3Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3Hz), 7,19-6,91 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,80 (6H, s) |
| 51 |  | m/z [M+H] + 382,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,04 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,07 (1H, s), 7,65 (2H, d, J=8,5Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,23-3,17 (1H, m), 1,67 (6H, s), 0,70 (6H, d, J=6,8Hz) |
| 52 |  | m/z [M+H] + 396,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,39 (1H, s), 8,05 (1H, s), 7,64 (2H, d, J=8,5Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,85 (6H, s), 0,91 (9H, s) |
| 53 |  | m/z [M+H] + 380,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,08 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,10 (1H, s), 7,64 (2H, d, J=8,3Hz), 7,29 (2H, d, J=8,3Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,86-1,81 (1H, m), 1,62 (6H, s), 0,56-0,47 (4H, m) |
| 54 |  | m/z [M+H] + 398,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,21 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,65 (1H, dd, J=12,6, 1,8Hz), 7,46-7,37 (2H, m), 4,40 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,84 (1H, m), 1,63 (6H, s), 0,55-0,49 (4H, m) |

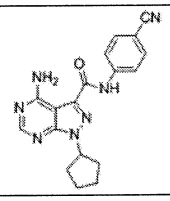
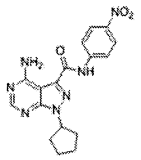
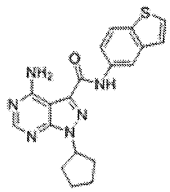
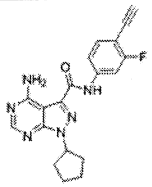
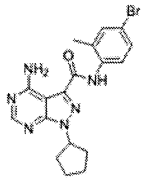
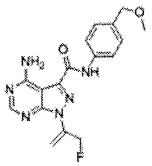
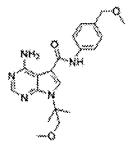
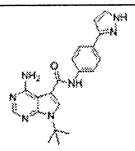
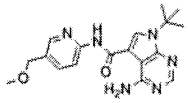
Bảng 17
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 55 |  | m/z [M+H] + 432,0<br>1H-NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm: 8,51 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,62 (2H, d, J=8,29Hz), 7,3 (2H, d, J=8,29Hz), 4,47 (2H, s), 3,40 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,38-1,10 (4H, m) |
| 56 |  | m/z [M+H] + 386,1<br>1H-NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm: 8,50 (1H, s), 8,35 (1H, s), 7,56-7,66 (2H, m), 7,38 (2H, d, J=8,29Hz), 4,47 (2H, s), 3,40 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,51-1,14 (4H, m) |
| 57 |  | m/z [M+H] + 382,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,62 (1H, s), 8,15 (1H, s), 7,68 (2H, d, J=8,29Hz), 7,53 (2H, brs), 7,30 (2H, d, J=8,29Hz), 4,38 (2H, s), 4,15 (3H, s), 3,28 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,24-1,13 (2H, m), 1,13-1,00 (2H, m) |
| 58 |  | m/z [M+H] + 377,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,79 (1H, s), 8,32 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,54Hz), 7,59 (2H, brs), 7,36 (2H, d, J=8,54Hz), 4,40 (2H, s), 3,29 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,40-1,27 (2H, m), 1,25-1,12 (2H, m) |
| 59 |  | m/z [M+H] + 448,0<br>1H-NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm: 8,48 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,59 (2H, d, J=8,54Hz), 7,35 (2H, d, J=8,29Hz), 7,05 (2H, brs), 3,69 (2H, s), 2,02 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,38-1,12 (4H, m) |
| 60 |  | m/z [M+H] + 368,2<br>1H-NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm: 8,26 (1H, s), 7,58 (2H, brd, J=7,80Hz), 7,45 (1H, s), 7,37 (2H, brd, J=7,80Hz), 6,12 (2H, brs), 4,46 (2H, s), 3,40, (3H, s), 2,83 (3H, s), 1,93 (9H, s) |
| 61 |  | m/z [M+H] + 429,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,28 (1H, s), 8,74-8,69 (1H, m), 8,66-8,61 (1H, m), 8,26 (1H, s), 8,05-7,96 (1H, m), 7,58-7,50 (1H, m), 7,27-7,13 (6H, m), 4,30 (2H, s), 3,23 (3H, s), 1,66 (3H, s), 0,92-0,63 (4H, m) |
| 62 |  | m/z [M+H] + 366,2<br>1H-NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm: 8,35 (1H, s), 7,56 (2H, d, J=8,54Hz), 7,45 (1H, brs), 7,37 (2H, d, J=8,29Hz), 6,56 (2H, brs), 4,46 (2H, s), 3,40 (3H, s), 2,84 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,33-1,12 (4H, m) |
| 63 |  | m/z [M+H] + 392,3<br>1H-NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm: 8,36 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,62 (2H, brd, J=8,05Hz), 7,38 (2H, d, J=8,54Hz), 4,46 (2H, s), 3,41 (3H, s), 2,14-2,05 (1H, m), 1,65 (3H, s), 1,39-1,00 (8H, m) |

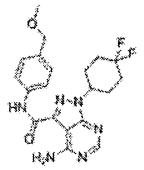
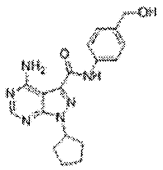
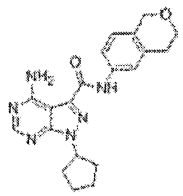
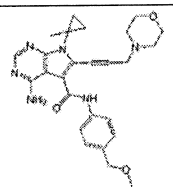
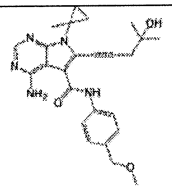
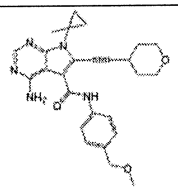
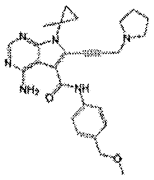
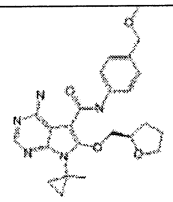
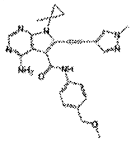
Bảng 18
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 64 |  | m/z [M+H] + 394,1<br>1H-NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm: 9,77 (1H, s), 8,44 (1H, s), 7,69-7,64 (2H, m), 7,38-7,33 (2H, m), 7,07-7,03 (2H, m), 4,46 (2H, s), 3,39 (3H, s), 2,82 (3H, s), 1,90 (3H, s), 1,18-1,05 (4H, m) |
| 65 |  | m/z [M+H] + 378,3<br>1H-NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm: 8,36 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,53 (2H, d, J=8,54Hz), 7,38-7,33 (2H, m), 7,19-7,08 (1H, m), 6,00-5,89 (2H, m), 4,45 (2H, s), 3,40 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,32-1,08 (4H, m) |
| 66 |  | m/z [M+H] + 353,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,52 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,68 (2H, d, J=8,5Hz), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz), 5,18 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,50-2,45 (4H, m), 1,90-1,86 (2H, m) |
| 67 |  | m/z [M+H] + 381,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,22 (1H, s), 8,51 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,07 (1H, brs), 7,76 (2H, d, J=8,3Hz), 7,30 (2H, m), 5,30-5,27 (1H, m), 4,39 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,36-1,22 (7H, m), 0,47 (2H, d, J=6,8Hz) |
| 68 |  | m/z [M+H] + 347,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,48 (1H, s), 8,42 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, brs), 7,86-7,83 (2H, m), 7,58 (1H, m), 7,50-7,47 (2H, m), 5,25-5,21 (1H, m), 2,14-2,07 (4H, m), 1,96-1,92 (2H, m), 1,71-1,68 (2H, m) |
| 69 |  | m/z [M+H] + 370,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,94 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,71-7,53 (2H, m), 7,44 (2H, brs), 7,31 (2H, d, J=8,54Hz), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s) 1,52 (3H, s), 1,31-1,13 (2H, m), 1,12-1,03 (2H, m) |
| 70 |  | m/z [M+H] + 407,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,54 (1H, s), 8,44 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,08 (1H, brs), 7,93-7,89 (2H, m), 7,38 (2H, d, J=8,8Hz), 5,27-5,19 (1H, m), 2,18-2,11 (4H, m), 1,99-1,89 (2H, m), 1,74-1,68 (2H, m) |
| 71 |  | m/z [M+H] + 413,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,28 (1H, s), 8,48 (1H, brs), 8,23 (1H, s), 8,04 (1H, brs), 7,65-7,54 (3H, m), 7,31-7,23 (4H, m), 7,20-7,15 (1H, m), 7,04-7,02 (1H, m), 5,24-5,20 (1H, m), 3,94 (2H, s), 2,14-2,09 (4H, m), 1,95-1,91 (2H, m), 1,71-1,68 (2H, m) |
| 72 |  | m/z [M+H] + 390.1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,57 (1H, s), 8,42 (1H, brs), 8,25 (1H, s), 8,19 (1H, d, J=1,0Hz), 8,10 (1H, brs), 8,00 (4H, m), 7,36 (1H, d, J=0,7Hz), 5,28-5,20 (1H, m), 2,17-2,12 (4H, m), 1,99-1,92 (2H, m), 1,72-1,68 (2H, m) |

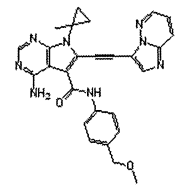
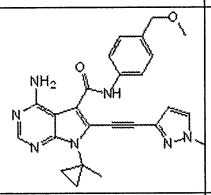
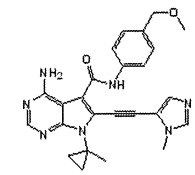
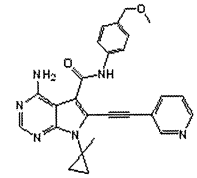
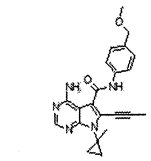
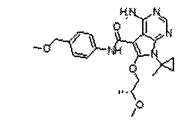
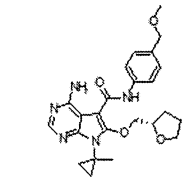
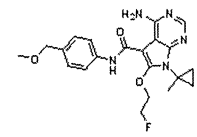
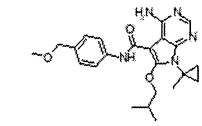
Bảng 19
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 73 |  | m/z [M+H] + 348,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,69 (1H, s), 8,31 (1H, brs), 8,25 (1H, s), 8,11(1H, brs), 8,06-8,03 (2H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 5,27-5,20 (1H, m), 2,19-2,10 (4H, m), 1,98-1,89 (2H, m), 1,75-1,69 (2H, m) |
| 74 |  | m/z [M+H] + 368,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,85 (1H, s), 8,29-8,25 (4H, m), 8,18-8,13 (3H, m), 5,27-5,23 (1H, m), 2,20-2,11 (4H, m), 1,99-1,94 (2H, m), 1,73-1,69 (2H, m) |
| 75 |  | m/z [M+H] + 379,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,46 (1H, s), 8,56 (1H, brs), 8,39 (1H, d, J=2,0Hz), 8,24 (1H, s), 8,07 (1H, brs),7,99 (1H, d, J=8,8Hz), 7,78 (1H, d, J=5,6Hz), 7,75-7,72 (1H, m), 7,48-7,46 (1H, m), 5,28-5,21 (1H, m), 2,20-2,07 (4H, m), 2,00-1,91 (2H, m), 1,75-1,65 (2H, m) |
| 76 |  | m/z [M+H] + 365,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,75 (1H, s), 8,45 (1H, brs), 8,37 (1H, s), 8,24 (1H, brs), 8,01 (1H, dd, J=12,2, 2,0Hz), 7,83 (1H, dd, J=8,5, 2,2Hz), 7,75-7,65 (1H, m), 5,39-5,32 (1H, m), 4,57 (1H, s), 2,31-2,19 (4H, m), 2,10-2,02 (2H, m), 1,87-1,77 (2H, m) |
| 77 |  | m/z [M+H] + 417,0<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,46 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,05 (1H, brs), 7,53-7,41 (3H, m), 5,26-5,23 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,14-2,09 (4H, m), 1,95-1,93 (2H, m), 1,72-1,66 (2H, m) |
| 78 |  | m/z [M+H] + 357,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,55 (1H, s), 8,62 (1H, brs), 8,34 (1H, s), 8,29 (1H, brs), 7,78 (2H, d, J=8,5Hz), 7,34 (2H, d, J=8,5Hz), 6,38 (1H, s), 5,74 (1H, s), 5,65 (1H, d, J=2,2Hz), 5,62 (1H, s), 4,39 (2H, s), 3,29 (3H, s) |
| 79 |  | m/z [M+H] + 347,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,08 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,09 (1H, s), 7,65 (2H, d, J=8,3Hz), 7,29 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,94 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,13 (3H, s), 1,70 (6H, s) |
| 80 |  | m/z [M+H] + 376,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,10 (1H, s), 8,35 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,93 (1H, brs), 7,78 (2H, d, J=8,5Hz), 7,73-7,70 (2H, m), 7,68 (1H, brs), 6,67 (1H, m), 1,75 (9H, s) |
| 81 |  | m/z [M+H] + 355,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,83 (1H, s), 8,64 (1H, s), 8,34 (1H, d, J=2,20Hz), 8,14 (1H, d, J=8,54Hz), 8,12 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J=8,66, 2,56Hz), 4,41 (2H, s), 3,30 (3H, s), 1,73 (9H, s) |

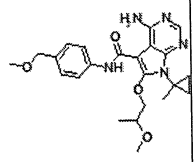
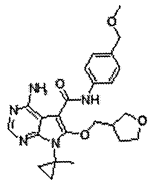
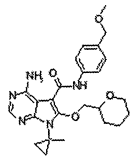
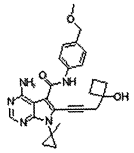
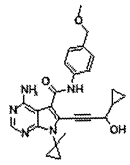
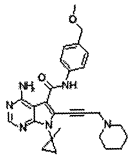
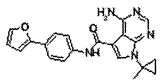
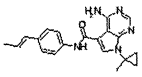
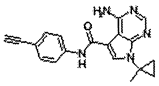
Bảng 20
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 82 |  | m/z [M+H] + 417,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,44 (1H, s), 8,52 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,11 (1H, brs), 7,76 (2H, d, J=8,4Hz), 7,30 (2H, d, J=8,4Hz), 5,01-4,91 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,39-1,98 (8H, m) |
| 83 |  | m/z [M+H] + 353,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,29 (1H, s), 8,52 (1H, brs), 8,24 (1H, s), 8,06 (1H, brs), 7,74 (2H, d, J=8,5Hz), 7,32 (2H, d, J=8,5Hz), 5,28-5,15 (2H, m), 4,48 (2H, d, J=5,6Hz), 2,18-2,09 (4H, m), 1,99-1,90 (2H, m), 1,73-1,66 (2H, m) |
| 84 |  | m/z [M+H] + 379,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,22 (1H, s), 8,49 (1H, brs), 8,22 (1H, s), 8,04 (1H, brs), 7,61-7,58 (1H, m), 7,57-7,53 (1H, m), 7,02 (1H, d, J=8,1Hz), 5,26-5,17 (1H, m), 4,64 (2H, s), 3,88-3,84 (2H, m), 2,80-2,76 (2H, m), 2,15-2,08 (4H, m), 1,98-1,89 (2H, m), 1,73-1,61 (2H, m) |
| 85 |  | m/z [M+H] + 475,3<br>1H-NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm: 9,28 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,64 (2H, d, J=8,8Hz), 7,36 (2H, d, J=8,4Hz), 4,46 (2H, s), 3,78 (2H, s), 3,74-3,73 (4H, m), 3,38 (3H, s), 2,70-2,68 (4H, m), 1,62 (3H, s), 1,39-1,36 (2H, m), 1,16-1,14 (2H, m) |
| 86 |  | m/z [M+H] + 448,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,92 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,4Hz), 7,28 (2H, d, J=8,4Hz), 4,76 (1H, s), 4,35 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,72 (2H, s), 1,49 (3H, s), 1,23 (6H, s), 1,23-1,04 (4H, m) |
| 87 |  | m/z [M+H] + 460,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,96 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,65 (2H, d, J=8,4Hz), 7,56 (2H, brs), 7,28 (2H, d, J=8,4Hz), 4,34 (2H, s), 3,78-3,76 (2H, m), 3,44-3,42 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,12-3,08 (1H, m), 1,85-1,83 (2H, m), 1,64-1,62 (2H, m), 1,49 (3H, s), 1,24-1,22 (2H, m), 1,07-1,05 (2H, m) |
| 88 |  | m/z [M+H] + 459,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,02 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,64 (2H, d, J=8,4Hz), 7,53 (2H, s), 7,28 (2H, d, J=8,4Hz), 4,35 (2H, s), 3,80 (2H, s), 3,24 (3H, s), 2,56-2,54 (4H, m), 1,58-1,55 (4H, m), 1,49 (3H, s), 1,24-1,23 (2H, m), 1,07-1,05 (2H, m) |
| 89 |  | m/z [M+H] + 452,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,61 (1H, s), 8,11 (1H, s), 7,62 (2H, d, J=8,4Hz), 7,27 (2H, d, J=8,4Hz), 4,51 (1H, dd, J=9,7, 2,4Hz), 4,34 (2H, s), 4,30 (1H, td, J=7,2, 2,4Hz), 4,23 (1H, dd, J=9,5, 7,7Hz), 3,76-3,64 (2H, m), 3,25 (3H, s), 2,07-1,96 (1H, m), 1,89-1,78 (2H, m), 1,71-1,68 (1H, s) |
| 90 |  | m/z [M+H] + 456,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,11 (1H, s), 8,22 (1H, brs), 8,17 (1H, s), 7,72-7,63 (5H, m), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,88 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,29 (2H, m), 1,13 (2H, m) |

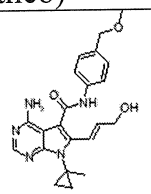
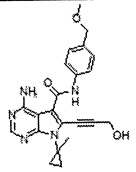
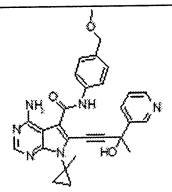
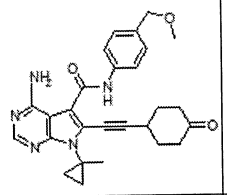
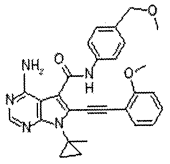
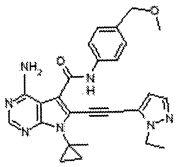
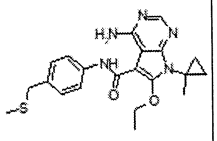
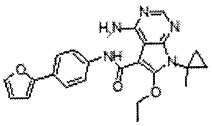
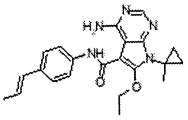
Bảng 21
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 91 |  | m/z [M+H] + 493,5<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,20 (1H, s), 8,47 (1H, dd, J=4,4, 1,5Hz), 8,28-8,26 (1H, m), 8,23 (2H, brs), 7,73 (2H, d, J=8,8Hz), 7,68 (2H, m), 7,39-7,36 (1H, m), 7,32 (2H, d, J=8,8Hz), 4,38 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,36 (2H, m), 1,20 (2H, m) |
| 92 |  | m/z [M+H] + 456,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,19 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,83 (1H, d, J=2,2Hz), 7,74 (2H, d, J=8,5Hz), 7,64 (2H, brs), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 6,53 (1H, d, J=2,2Hz), 4,36 (2H, s), 3,90 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,13 (2H, m) |
| 93 |  | m/z [M+H] + 456,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,28 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,84 (1H, brs), 7,67 (2H, d, J=8,5Hz), 7,52 (2H, brs), 7,37-7,29 (3H, m), 4,36 (2H, s), 3,61 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,16 (2H, m) |
| 94 |  | m/z [M+H] + 453,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,31 (1H, s), 8,95-8,62 (2H, m), 8,26 (1H, s), 7,92 (1H, d, J=7,7Hz), 7,71 (2H, d, J=8,4Hz), 7,60-7,49 (3H, m), 7,30 (2H, d, J=8,4Hz), 4,35 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,33-1,31 (2H, m), 1,19-1,17 (2H, m) |
| 95 |  | m/z [M+H] + 390,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,96 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,43Hz), 7,51-7,76 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,43Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,30 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,18-1,30 (2H, m), 1,04-1,14 (2H, m) |
| 96 |  | m/z [M+H] + 440,5<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-*d*) δ ppm: 9,35 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=7,82Hz), 7,33 (2H, d, J=8,43Hz), 4,44 (2H, s), 4,42 (1H, d, J=2,57Hz), 4,32-4,38 (1H, m), 3,78-3,85 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,71 (3H, s), 1,34-1,43 (4H, m), 1,24-1,32 (1H, m), 1,05-1,17 (2H, m) |
| 97 |  | m/z [M+H] + 452,5<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,62 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=843Hz), 7,82 (2H, d, J=8,43Hz), 4,52 (1H, dd, J=9,71, 2,38 Hz), 4,35 (2H, s), 4,28-4,34 (1H, m), 4,20-4,27 (1H, m), 3,65-3,76 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,96-2,07 (1H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 1,66-1,76 (1H, m), 1,59 (3H, s), 1,20-1,27 (1H, m), 1,01-1,17 (3H, m) |
| 98 |  | m/z [M+H] + 414,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,53 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,62 (2H, d, J=8,43Hz), 7,27 (2H, d, J=8,40Hz), 4,89-4,93 (1H, m), 4,76-4,81 (1H, m), 4,64-4,68 (1H, m), 4,56-4,60 (1H, m), 4,35 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,17-1,23 (2H, m), 1,01-1,08 (2H, m) |
| 99 |  | m/z [M+H] + 424,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,63 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=8,43Hz), 7,40 (2H, brs), 7,28 (2H, d, J=8,80Hz), 4,35 (2H, s), 4,05 (2H, d, J=6,23Hz), 3,26 (3H, s), 2,10 (1H, dt, J=13,11, 6,46Hz), 1,55 (3H, s), 1,15-1,21 (2H, m), 1,02-1,06 (2H, m), 1,00 (6H, d, J=6,60Hz) |

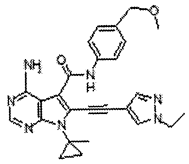
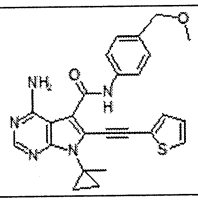
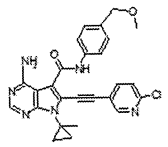
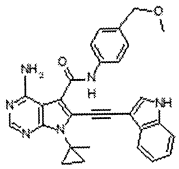
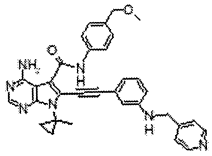
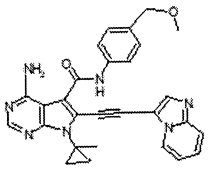
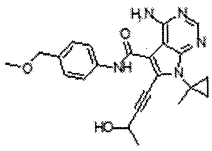
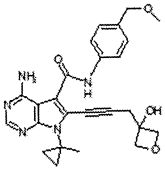
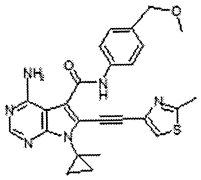
Bảng 22
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 100 |  | m/z [M+H] + 440,5<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 9,35 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=8,43Hz), 7,33 (2H, d, J=8,43Hz), 4,44 (2H, s), 4,42 (1H, d, J=2,57Hz), 4,32-4,38 (1H, m), 3,78-3,85 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,30 (3H, s), 1,70 (3H, s), 1,34-1,43 (4H, m), 1,22-1,33 (1H, m), 1,05-1,17 (2H, m) |
| 101 |  | m/z [M+H] + 452,4<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 8,75 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,57 (2H, d, J=8,43Hz), 7,35 (2H, d, J=8,43Hz), 4,44 (2H, s), 4,26-4,37 (2H, m), 3,91-3,97 (2H, m), 3,76-3,85 (2H, m), 3,39 (3H, s), 2,81-2,91 (1H, m), 2,14-2,24 (1H, m), 1,72-1,83 (1H, m), 1,69 (3H, s), 1,27-1,36 (2H, m), 1,10-1,17 (2H, m) |
| 102 |  | m/z [M+H] + 466,5<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 9,41 (1H, s), 8,33 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=8,43Hz), 7,29-7,35 (2H, m), 4,42-4,46 (3H, m), 4,30 (1H, dd, J=9,90, 7,33Hz), 3,88 (1H, dd, J=11,36, 2,93Hz), 3,76-3,83 (1H, m), 3,39-3,47 (1H, m), 3,39 (3H, s), 1,70 (3H, s), 1,51-1,61 (6H, m), 1,24-1,38 (2H, m), 1,06-1,13 (2H, m) |
| 103 |  | m/z [M+H] + 460,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,89 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,68 (2H, d, J=8,43Hz), 7,29 (2H, d, J=8,42Hz), 5,40 (1H, s), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,89 (2H, s), 1,98-2,13 (4H, m), 1,52-1,69 (2H, m), 1,49 (3H, s), 1,22-1,27 (2H, m), 1,05-1,11 (2H, m) |
| 104 |  | m/z [M+H] + 446,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,90 (1H, s), 8,19 (1H, brs), 7,67-7,72 (2H, m), 7,29 (2H, d, J=8,43Hz), 5,78 (1H, d, J=6,23Hz), 4,36 (2H, s), 4,28-4,34 (1H, m), 3,26 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,20-1,29 (3H, m), 1,01-1,17 (2H, m), 0,28-0,50 (4H, m) |
| 105 |  | m/z [M+H] + 473,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,09 (1H, brs), 8,20 (1H, s), 7,68 (2H, d, J=8,54Hz), 7,55 (2H, brs), 7,31 (2H, d, J=8,54Hz), 4,37 (2H, s), 3,68 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,45-2,48 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,36-1,46 (4H, m), 1,20-1,29 (4H, m), 1,06-1,13 (2H, m) |
| 106 |  | m/z [M+H] + 374,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,74-7,78 (2H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 7,66-7,70 (2H, m), 6,86 (1H, d, J=3,30Hz), 6,57 (1H, dd, J=3,30, 1,83Hz), 1,56 (3H, s), 1,15-1,22 (2H, m), 1,00-1,04 (2H, m) |
| 107 |  | m/z [M+H] + 348,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,93-10,01 (1H, m), 8,27 (1H, s), 8,11-8,14 (1H, m), 7,62 (2H, d, J=8,43Hz), 7,35 (2H, d, J=8,43Hz), 6,32-6,41 (1H, m), 6,16-6,28 (1H, m), 1,83 (3H, d, J=6,60Hz), 1,55 (3H, s), 1,12-1,19 (2H, m), 0,98-1,03 (2H, m) |
| 108 |  | m/z [M+H] + 332,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,11 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,72 (2H, d, J=8,80Hz), 7,45 (2H, d, J=8,80Hz), 4,10 (1H, s), 1,55 (3H, s), 1,14-1,22 (2H, m), 0,99-1,06 (2H, m) |

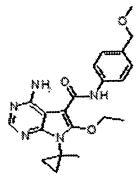
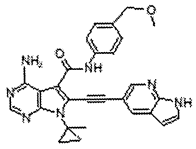
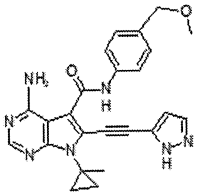
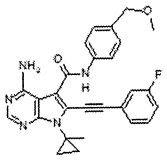
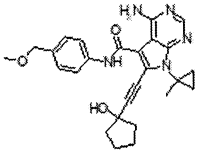
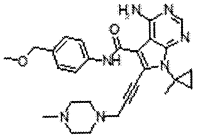
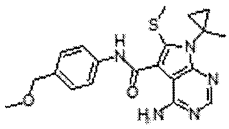
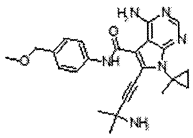
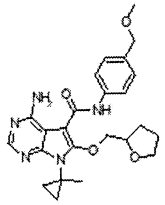
Bảng 23
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 109 |  | m/z [M+H] + 408,3<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 8,34 (1H, s), 8,06 (1H, s), 7,56 (2H, d, J=8,29Hz), 7,34 (2H, d, J=8,54Hz), 7,09 (1H, dt, J=16,28, 1,98Hz), 6,49 (1H, dt, J=16,22, 4,45Hz), 4,46-4,50 (2H, m), 4,44 (2H, s), 3,40 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,19-1,37 (2H, m), 1,07-1,18 (2H, m) |
| 110 |  | m/z [M+H] + 406,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,94 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,70 (2H, d, J=8,43Hz), 7,30 (2H, d, J=8,43Hz), 5,61 (1H, t, J=5,87Hz), 4,51(2H, d, J=5,87Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,17-1,29 (2H, m), 1,06-1,16 (2H, m) |
| 111 |  | m/z [M+H] + 497,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,02 (1H, s), 8,89 (1H, d, J=2,20Hz), 8,39-8,51 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,00 (1H, dt, J=7,97, 1,88Hz), 7,54-7,68 (4H, m), 7,21-7,31 (3H, m), 4,35 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,16-1,29 (2H, m), 0,95-1,06 (2H, m) |
| 112 |  | m/z [M+H] + 472,2<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,18 (1H, brs), 8,13 (1H, brs), 7,66 (2H, d, J=8,5Hz), 7,54 (2H, s), 7,29 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,45-2,42 (2H, m), 2,34-2,30 (2H, m), 2,13-2,10 (2H, m), 1,98-1,95 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,25 (2H, m), 1,08 (2H, m) |
| 113 |  | m/z [M+H] + 482,5<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,09 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,68 (2H, d, J=8,5Hz), 7,63-7,42 (2H, m), 7,33 (2H, d, J=8,4Hz), 7,10 (1H, d, J=8,5Hz), 7,01 (1H, t, J=7,4Hz), 4,38 (2H, s), 3,55 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,33 (2H, t, J=6,0Hz), 1,16 (2H, t, J=6,3Hz) |
| 114 |  | m/z [M+H] + 470,5<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,42 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,5Hz), 7,56 (1H, d, J=2,0Hz), 7,50 (2H, brs), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz), 6,61 (1H, d, J=2,0Hz), 4,37 (2H, s), 4,17 (2H, q, J=7,2Hz), 3,26 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,32-1,31 (2H, m), 1,18-1,15 (5H, m) |
| 115 |  | m/z [M+H] + 412,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,59 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=8,43Hz), 7,48-7,59 (2H, m), 7,27 (2H, d, J=8,43Hz), 4,38 (2H, q, J=6,97Hz), 3,65 (2H, s), 1,89-2,01 (3H, m), 1,55 (3H, s),1,43 (3H, t, J=6,96Hz), 1,14-1,22 (2H, m), 1,02-1,10 (2H, m) |
| 116 |  | m/z [M+H] + 418,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,70 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,72-7,76 (2H, m), 7,70-7,72 (1H, m), 7,65-7,69 (2H, m), 7,51 (2H, brs), 6,86 (1H, d, J=3,65Hz), 6,57 (1H, dd, J=3,30, 1,83Hz), 4,39 (2H, q, J=7,21Hz), 1,55 (3H, s), 1,44 (3H, t, J=6,96Hz), 1,16-1,21 (2H, m), 0,99-1,10 (2H, m) |
| 117 |  | m/z [M+H] + 392,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,59 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=8,80Hz), 7,34 (2H, d, J=8,80Hz), 6,37 (1H, dd, J=15,76, 1,47Hz), 6,21 (1H, dq, J=15,72, 6,37Hz), 4,37 (2H, q, J=6,96Hz), 1,82 (3H, dd, J=6,42, 1,28Hz), 1,55 (3H, s), 1,43 (3H, t, J=6,96Hz), 1,15-1,20 (2H, m), 1,02-1,08 (2H, m) |

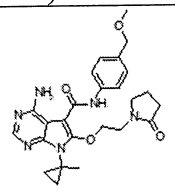
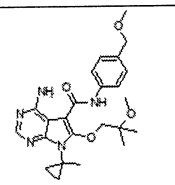
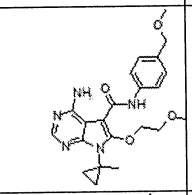
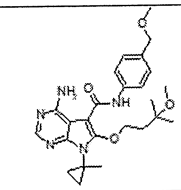
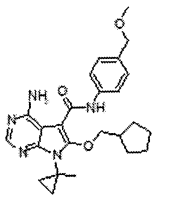
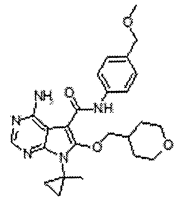
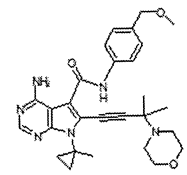
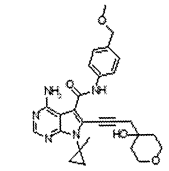
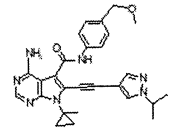
Bảng 24
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 118 |  | m/z [M+H] + 470,5<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,11 (1H, s), 8,21-8,20 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=0,5Hz), 7,69-7,67 (2H, m), 7,63-7,62 (2H, m), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 4,17 (2H, q, J=7,2Hz), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,37 (3H, t, J=7,3Hz), 1,31-1,28 (2H, m), 1,14-1,12 (2H, m) |
| 119 |  | m/z [M+H] + 458,1<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,26 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,77 (1H, dd, J=5,1, 1,2Hz), 7,73 (2H, dd, J=6,7, 1,8Hz), 7,46 (1H, dd, J=3,7, 1,0Hz), 7,31 (2H, d, J=8,8Hz), 7,17 (1H, dd, J=5,1, 3,7Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,31-1,30 (2H, m), 1,16-1,13 (2H, m) |
| 120 |  | m/z [M+H] + 487,1<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,31 (1H, s), 8,54 (1H, d, J=2,2Hz), 8,23 (1H, s), 7,98 (1H, t, J=4,1Hz), 7,72 (2H, d, J=6,8Hz), 7,66-7,55 (1H, m), 7,32 (2H, d, J=8,3Hz), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,32 (2H, m), 1,20 (2H, m) |
| 121 |  | m/z [M+H] + 491,2<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 11,81 (1H, s), 10,24 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,84 (1H, d, J=2,7Hz), 7,71 (2H, d, J=8,5Hz), 7,64-7,47 (4H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 7,18 (1H, dt, J=10,4, 3,8Hz), 7,00 (1H, dt, J=10,3, 3,8Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,38-1,35 (2H, m), 1,21-1,17 (2H, m) |
| 122 |  | m/z [M+H] + 558,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,17 (1H, s), 8,47 (1H, m), 8,21 (1H, s), 7,72-7,70 (2H, m), 7,60-7,54 (2H, brs), 7,32-7,25 (3H, s), 7,15-7,11 (2H, m), 6,73-6,67 (3H, m), 6,62 (1H, brs), 4,36 (2H, s), 4,25-4,24 (2H, m), 3,27 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,30-1,27 (2H, m), 1,10-1,07 (2H, m) |
| 123 |  | m/z [M+H] + 492,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,45 (1H, s), 8,42 (1H, m), 8,25 (2H, m), 7,75-7,74 (1H, m), 7,67 (2H, m), 7,52 (2H, brs), 7,42 (1H, t, J=6,7Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 6,90 (1H, t, J=6,7Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,38-1,35 (2H, m), 1,21-1,18 (2H, m) |
| 124 |  | m/z [M+H] + 420,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,92 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,70 (3H, d, J=8,43Hz), 7,29 (2H, d, J=8,43Hz), 4,78 (1H, q, J=6,60Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,43 (3H, d, J=6,60Hz), 1,19-1,29 (2H, m), 1,06-1,11 (2H, m) |
| 125 |  | m/z [M+H] + 462,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 9,90 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,69-7,66 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,48 (4H, q, J=6,8Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,11 (2H, s), 1,49 (3H, s), 1,23 (2H, m), 1,08 (2H, m) |
| 126 |  | m/z [M+H] + 473,2<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,22 (1H, s), 8,24 (1H, brs), 7,99 (1H, s), 7,76 (2H, d, J=8,5Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,70 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,33-1,300 (2H, m), 1,17-1,13 (2H, m) |

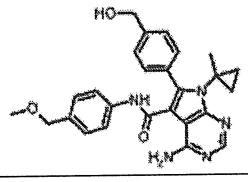
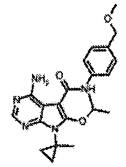
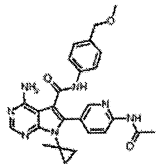
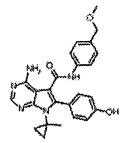
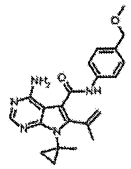
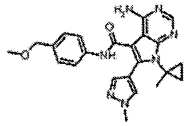
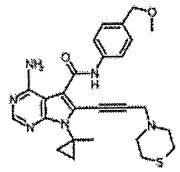
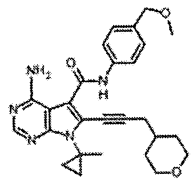
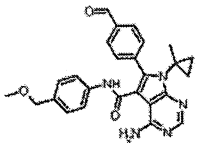
Bảng 25
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 127 |  | m/z [M+H] + 396,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,61 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,64 (2H, d, J=8,43Hz), 7,52 (2H, brs), 7,26-7,31 (2H, m), 4,34-4,41 (4H, m), 3,25-3,27 (3H, m), 1,55 (3H, s), 1,43 (3H, t, J=6,96Hz), 1,15-1,21 (2H, m), 1,03-1,10 (2H, m) |
| 128 |  | m/z [M+H] + 492,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 12,02 (1H, s), 10,27 (1H, s), 8,37 (1H, brs), 8,23 (1H, m), 8,16 (1H, m), 7,75 (2H, d, J=8,5Hz), 7,61-7,56 (3H, m), 7,32 (2H, d, J=8,3Hz), 6,53-6,50 (1H, m), 4,37 (2H, d, J=5,1Hz), 3,28 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,35 (1H, m), 1,23-1,20 (2H, m) |
| 129 |  | m/z [M+H] + 442,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 13,41 (1H, s), 10,19 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,89 (1H, brs), 7,73 (2H, d, J=8,0Hz), 7,68-7,64 (2H, m), 7,29 (2H, d, J=8,3Hz), 6,57 (1H, d, J=1,7Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,33-1,30 (2H, m), 1,14 (2H, m) |
| 130 |  | m/z [M+H] + 470,2<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,33 (1H, s), 8,24 (1H, brs), 7,73 (2H, d, J=8,5Hz), 7,58 (2H, brs), 7,54-7,48 (1H, m), 7,38-7,31 (5H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,34-1,31 (2H, m), 1,21-1,18 (2H, m) |
| 131 |  | m/z [M+H] + 460,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,89 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,71 (2H, d, J=8,43Hz), 7,30 (2H, d, J=8,43Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,89-2,03 (4H, m), 1,63-1,80 (4H, m), 1,49 (3H, s), 1,19-1,30 (2H, m), 1,05-1,13 (2H, m) |
| 132 |  | m/z [M+H] + 488,3<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 9,31 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,64 (2H, m, J=8,43Hz), 7,35 (2H, m, J=8,43Hz), 4,45 (2H, s), 3,76 (2H, s), 3,39 (3H, s), 2,65-2,79 (4H, m), 2,37-2,57 (4H, m), 2,28 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,33-1,40 (2H, m), 1,10-1,17 (2H, m) |
| 133 |  | m/z [M+H] + 398,6<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,44 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,69 (2H, J=8,3Hz, d), 7,41-7,31 (4H, m), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,43 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,24-1,12 (4H, m) |
| 134 |  | m/z [M+H] + 433,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,85 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,72 (2H, d, J=8,80Hz), 7,30 (2H, d, J=8,43Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,43 (6H, s), 1,21-1,33 (2H, m), 1,06-1,18 (2H, m) |
| 135 |  | m/z [M+H] + 452,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,62 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=8,43Hz), 7,28 (2H, d, J=8,43Hz), 4,53 (1H, dd, J=9,71, 2,38Hz), 4,35 (2H, s), 4,28-4,34 (1H, m), 4,20-4,27 (1H, m), 3,65-3,76 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,95-2,08 (1H, m), 1,79-1,90 (2H, m), 1,66-1,77 (1H, m), 1,59 (3H, s), 1,21-1,28 (1H, m), 1,03-1,19 (3H, m) |

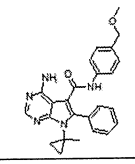
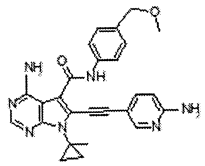
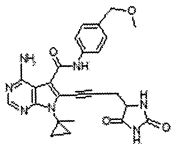
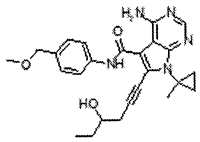
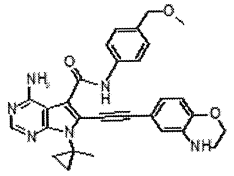
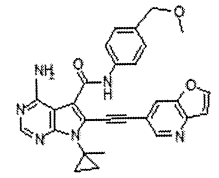
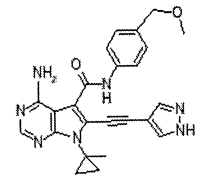
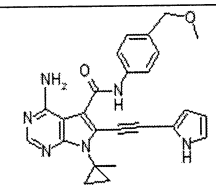
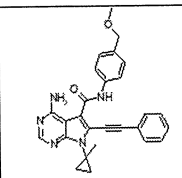
Bảng 26
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 136 |  | m/z [M+H] + 479,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,61 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,43Hz), 7,47 (2H, brs), 7,28 (2H, d, J=8,43Hz), 4,39 (2H, t, J=5,13Hz), 4,36 (2H, s), 3,63 (2H, t, J=5,13Hz), 3,47 (2H, t, J=6,96Hz), 3,25 (3H, s), 2,09-2,19 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 1,55 (3H, s), 1,13-1,23 (2H, m), 1,02-1,11 (2H, m) |
| 137 |  | m/z [M+H] + 454,4<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 9,46 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=8,43Hz), 7,33 (2H, d, J=8,43Hz), 4,45 (2H, s), 4,25 (2H, s), 3,39 (3H, s), 3,16 (3H, s), 1,72 (3H, s), 1,40 (6H, s), 1,30-1,35 (2H, m), 1,08-1,13 (2H, m) |
| 138 |  | m/z [M+H] + 426,2<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 9,28 (1H, s), 8,33-8,37 (1H, m), 7,62 (2H, d, J=7,83Hz), 7,33 (2H, d, J=8,43Hz), 4,54-4,58 (2H, m), 4,45 (2H, s), 3,82-3,86 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,36 (3H, s), 1,70-1,72 (3H, m), 1,31-1,37 (2H, m), 1,08-1,13 (2H, m) |
| 139 |  | m/z [M+H] + 468,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,64 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,64 (2H, d, J=8,43Hz), 7,47 (2H, brs), 7,28 (2H, d, J=8,43Hz), 4,31-4,39 (4H, m), 3,25 (3H, s), 2,99 (3H, s), 2,04 (2H, t, J=7,51Hz), 1,54 (3H, s), 1,14-1,21 (2H, m), 1,09 (6H, s), 1,01-1,07 (2H, m) |
| 140 |  | m/z [M+H] + 450,6<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,64-9,66 (1H, m), 8,13 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=7,67Hz), 7,42 (2H, brs), 7,28 (2H, d, J=8,43Hz), 4,35 (2H, s), 4,16 (2H, d, J=6,97Hz), 3,26 (3H, s), 2,29-2,46 (1H, m), 1,68-1,80 (2H, m), 1,54-1,57 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,34-1,44 (2H, m), 1,12-1,25 (2H, m), 1,02-1,07 (2H, m) |
| 141 |  | m/z [M+H] + 466,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,68 (1H, s), 8,14 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=8,43Hz), 7,37 (2H, brs), 7,28 (2H, d, J=8,43Hz), 4,31-4,39 (2H, m), 4,10 (2H, d, J=5,87Hz), 3,81 (2H, brdd, J=11,36, 2,93Hz), 3,21-3,30 (5H, m), 2,00-2,22 (1H, m), 1,66 (2H, brd, J=12,46Hz), 1,54 (3H, s), 1,32-1,49 (2H, m), 1,10-1,25 (2H, m), 1,02-1,07 (2H, m) |
| 142 |  | m/z [M+H] + 503,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,02 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,68-7,66 (2H, m), 7,47 (2H, brs), 7,29 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,50-3,48 (4H, m), 3,26 (3H, s), 2,58 (4H, t, J=4,5Hz), 1,53 (3H, s), 1,39 (6H, s), 1,26 (2H, m), 1,11 (2H, m) |
| 143 |  | m/z [M+H] + 490,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,95 (1H, s), 8,19 (1H, brs), 7,65-7,71 (2H, m), 7,67 (2H, d, J=8,43Hz), 7,29 (2H, d, J=8,43Hz), 4,81 (1H, s), 4,36 (2H, s), 3,49-3,61 (4H, m), 3,26 (3H, s), 2,78 (2H, s), 1,61-1,84 (2H, m), 1,44-1,56 (2H, m), 1,50 (3H, s), 1,19-1,30 (2H, m), 1,06-1,16 (2H, m) |
| 144 |  | m/z [M+H] + 484,5<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,11 (1H, s), 8,21-8,20 (2H, m), 7,71 (1H, m), 7,70-7,68 (2H, m), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz), 4,55 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,41 (6H, d, J=6,8Hz), 1,31-1,24 (2H, m), 1,16-1,13 (2H, m) |

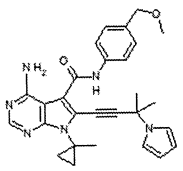
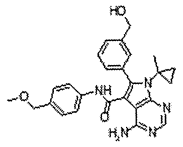
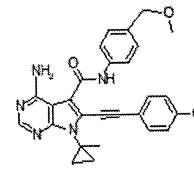
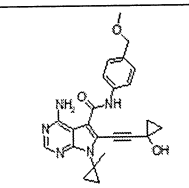
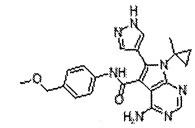
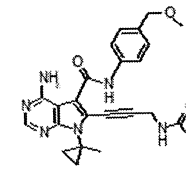
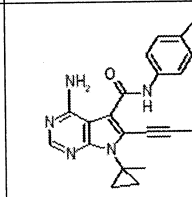
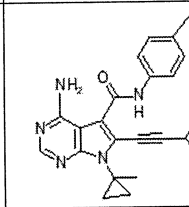
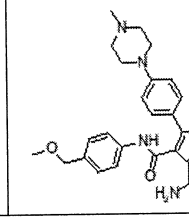
Bảng 27
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 145 |  | m/z [M+H] + 458,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 8,61 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,57 (2H, J=8,3Hz, d), 7,47 (2H, J=8,3Hz, d), 7,30 (2H, s), 7,17-7,12 (4H, m), 5,35 (1H, J=5,6Hz, t), 4,59 (2H, J=5,6Hz, d), 4,28 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,59 (3H, s), 0,85-0,65 (4H, m) |
| 146 |  | m/z [M+H] + 410,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,51 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=8,43Hz), 7,29 (2H, d, J=8,43Hz), 4,80 (1H, quin, J=6,14Hz), 4,35 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,37 (6H, d, J=6,23Hz), 1,16-1,22 (2H, m), 1,03-1,08 (2H, m) |
| 147 |  | m/z [M+H] + 486,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,66 (1H, s), 9,31 (1H, s), 8,38 (1H, d, J=1,71Hz), 8,25 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,97-8,05 (1H, m), 7,26-7,31 (2H, m), 7,17-7,21 (2H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 4,31 (2H, s), 3,25 (3H, s), 2,11 (3H, s), 1,66 (3H, s), 0,71-0,90 (4H, m) |
| 148 |  | m/z [M+H] + 444,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,05 (1H, s), 8,47 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,42-7,47 (2H, m), 7,09-7,25 (4H, m), 6,94-6,99 (2H, m), 4,31 (2H, s), 3,24 (5H, s), 1,58 (3H, s), 0,72-0,91 (4H, m) |
| 149 |  | m/z [M+H] + 392,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,51 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,56 (2H, d, J=8,30Hz), 7,29 (2H, d, J=8,54Hz), 7,08 (2H, s), 5,64 (1H, s), 5,38 (1H, s), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,21 (3H, s), 1,61 (3H, s), 1,22-1,29 (2H, m), 0,98-1,04 (2H, m) |
| 150 |  | m/z [M+H] + 432,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,39 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=8,54Hz), 7,30 (2H, d, J=8,54Hz), 7,23 (2H, s), 4,37 (2H, s), 3,25-3,30 (3H, m), 2,27 (3H, s), 1,58 (3H, s), 0,97-1,09 (4H, m) |
| 151 |  | m/z [M+H] + 491,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,09 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,68-7,66 (2H, m), 7,55 (2H, brs), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,72 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,79-2,77 (4H, m), 2,53 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,28-1,25 (2H, m), 1,13-1,09 (2H, m) |
| 152 |  | m/z [M+H] + 474,5<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 9,99 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,66-7,64 (2H, m), 7,32-7,29 (2H, d, J=8,5Hz), 4,37 (2H, s), 3,73 (2H, dt, J=10,2, 1,8Hz), 3,26 (3H, s), 3,14 (2H, td, J=11,7, 2,0Hz), 2,61 (2H, d, J=6,6Hz), 1,78 (1H, m), 1,65 (2H, dd, J=12,9, 2,0Hz), 1,50 (3H, s), 1,32-1,31 (2H, m), 1,25 (2H, m), 1,09-1,06 (2H, m) |
| 153 |  | m/z [M+H] + 456,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,05 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,01 (2H, J=8,3Hz, d), 7,79 (2H, J=8,3Hz, d), 7,21-7,14 (6H, m), 4,28 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,68 (3H, s), 0,84-0,62 (4H, m) |

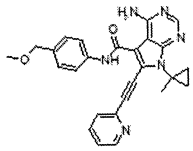
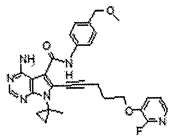
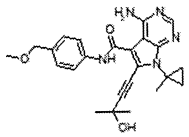
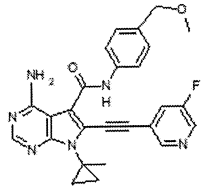
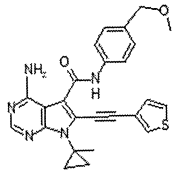
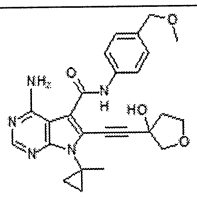
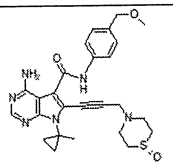
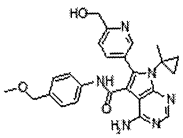
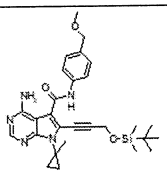
Bảng 28
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 154 |  | m/z [M+H] + 428,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 8,62 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,60-7,65 (2H, m), 7,52-7,59 (3H, m), 7,31 (2H, s), 7,05-7,25 (4H, m), 4,29 (2H, s), 3,23 (3H, s), 1,60 (3H, s), 0,64-0,90 (4H, m) |
| 155 |  | m/z [M+H] + 468,2<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,15 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=2,2Hz), 7,72-7,70 (2H, m), 7,48 (1H, dd, J=8,7, 2,3Hz), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz), 6,66 (2H, s), 6,49-6,46 (1H, m), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,31-1,28 (2H, m), 1,17-1,13 (2H, m) |
| 156 |  | m/z [M+H] + 488,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,85 (1H, s), 9,87 (1H, s), 8,18 (1H, brs), 8,12 (1H, brs), 7,67 (2H, d, J=8,5Hz), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz), 4,37 (2H, d, J=5,1Hz), 4,36-4,33 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,10-3,07 (2H, m), 1,45 (3H, s), 1,18-1,17 (2H, m), 1,09-1,08 (2H, m) |
| 157 |  | m/z [M+H] + 448,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,92 (1H, s), 8,17 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,43Hz), 7,29 (2H, d, J=8,43Hz), 4,96 (1H, brs), 4,36 (2H, s), 3,54-3,68 (1H, m), 3,26 (3H, s), 2,73 (2H, d, J=5,87Hz), 1,54-1,66 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,39-1,47 (1H, m), 1,24 (2H, s), 1,01-1,13 (2H, m), 0,82 (3H, t, J=7,33Hz) |
| 158 |  | m/z [M+H] + 509,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,12 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,73-7,69 (2H, m), 7,32 (2H, d, J=8,5Hz), 6,79 (1H, t, J=1,0Hz), 6,70 (2H, d, J=1,5Hz), 6,06 (1H, brs), 4,37 (2H, s), 4,15 (2H, m), 3,30-3,26 (2H, m), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,32 (2H, m), 1,14 (2H, m) |
| 159 |  | m/z [M+H] + 493,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,36 (1H, s), 8,64 (1H, d, J=1,7Hz), 8,47 (1H, d, J=2,4Hz), 8,24 (1H, s), 8,21 (1H, m), 7,75 (2H, d, J=8,5Hz), 7,59 (2H, brs), 7,32 (2H, d, J=8,5Hz), 7,24 (1H, dd, J=2,3, 0,9Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,59 (3H, s), 1,36-1,33 (2H, m), 1,25-1,22 (2H, m) |
| 160 |  | m/z [M+H] + 442, 1<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 13,41 (1H, brs), 10,11 (1H, s), 8,20 (2H, s), 7,76 (1H, brs), 7,69 (2H, d, J=8,3Hz, 7,62 (2H, brs), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,31-1,28 (2H, m), 1,16-1,13 (2H, t, J=6,5Hz) |
| 161 |  | m/z [M+H] + 441,5<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 11,72 (1H, s), 10,06 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,68 (2H, d, J=8,5Hz), 7,29 (2H, d, J=8,5Hz), 7,00-6,99 (1H, m), 6,53-6,51 (1H, m), 6,18-6,16 (1H, m), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,29-1,28 (2H, m), 1,18-1,14 (2H, m) |
| 162 |  | m/z [M+H] + 452,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,29 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,74 (2H, d, J=8,54Hz), 7,53-7,62 (4H, m), 7,45-7,52 (3H, m), 7,33 (2H, d, J=8,78Hz), 4,39 (2H, s), 3,29 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,28-1,43 (2H, m), 1,12-1,27 (2H, m) |

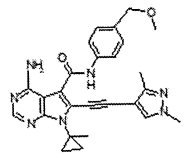
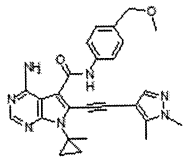
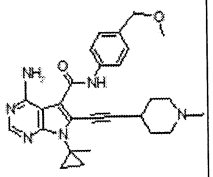
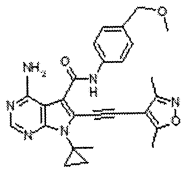
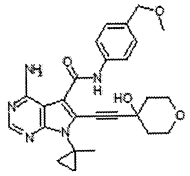
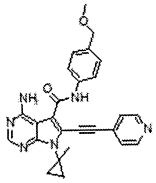
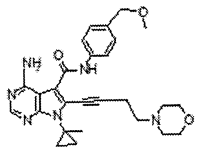
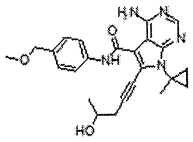
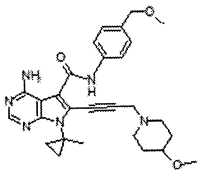
Bảng 29
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 163 |  | m/z [M+H] + 483,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,17 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,63 (2H, d, J=8,5Hz), 7,50 (2H, brs), 7,28 (2H, d, J=8,5Hz), 7,07 (2H, t, J=2,2Hz), 5,98 (2H, t, J=2,2Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,83 (6H, s), 1,50 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,09-1,06 (2H, m) |
| 164 |  | m/z [M+H] + 458,5<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 8,54 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,55-7,49 (4H, m), 7,34 (2H, s), 7,17-7,09 (4H, m), 5,32 (1H, brs), 4,55 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,58 (3H, s), 0,84-0,65 (4H, m) |
| 165 |  | m/z [M+H] + 482,1<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,22 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,72 (2H, d, J=8,3Hz), 7,59 (2H, brs), 7,49 (2H, d, J=8,8Hz), 7,31 (2H, d, J=8,3Hz), 7,03 (2H, d, J=8,8Hz), 4,37 (2H, s), 3,79 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,33-1,30 (2H, m), 1,18-1,15 (2H, m) |
| 166 |  | m/z [M+H] + 432,4<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 9,32 (1H, s), 8,42 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,43Hz), 7,36 (2H, d, J=8,06Hz), 4,45 (2H, s), 3,40 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,39-1,43 (2H, m), 1,30-1,36 (2H, m), 1,24-1,29 (2H, m), 1,06-1,13 (2H, m) |
| 167 |  | m/z [M+H] + 418,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 13,28 (1H, s), 8,96 (1H, s), 8,16 (1H, s), 8,09 (1H, brs), 7,76 (1H, brs), 7,30-7,23 (4H, m), 7,19 (2H, J=8,4Hz, d), 4,30 (2H, s), 3,22 (3H, s), 1,51 (3H, s), 0,90-0,78 (4H, m) |
| 168 |  | m/z [M+H] + 488,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 9,86 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,69 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 6,43 (2H, d, J=2,4Hz), 4,37 (2H, s), 4,27-4,26 (2H, m), 3,27 (3H, s), 2,35 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,22 (2H, m), 1,08 (2H, m), 0,56-0,53 (2H, m), 0,30 (2H, m) |
| 169 |  | m/z [M+H] + 455,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,02 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,60 (2H, d, J=8,3Hz), 7,56 (2H, brs), 7,29 (2H, d, J=8,5Hz), 6,88 (2H, m), 6,02 (2H, m), 5,28 (2H, s), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,46 (3H, s), 1,21 (2H, m), 1,00 (2H, m) |
| 170 |  | m/z [M+H] + 456,2<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,32 (1H, s), 8,25 (1H, brs), 7,72 (2H, d, J=8,5Hz), 7,58 (2H, brs), 7,39 (1H, brs), 7,30 (2H, d, J=8,0Hz) , 7,09 (1H, brs), 4,36 (2H, s), 3,65 (3H, s), 3,27 (3H, s), 1,58 (3H, s), 1,35-1,32 (2H, m), 1,17-1,14 (2H, m) |
| 171 |  | m/z [M+H] + 526,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 8,35 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,56-7,35 (4H, m), 7,20-7,09 (6H, m), 4,29 (2H, s), 3,27-3,23 (4H, m), 3,22 (3H, s), 2,47-2,43 (4H, m), 2,22 (3H, s), 1,55 (3H, s), 0,87-0.71 (4H, m) |

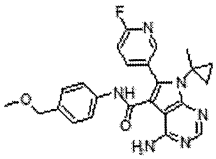
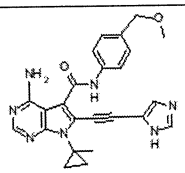
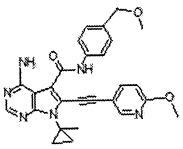
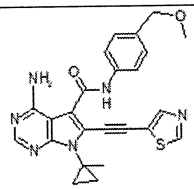
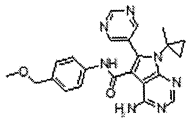
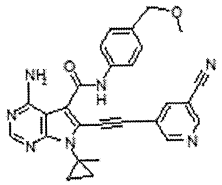
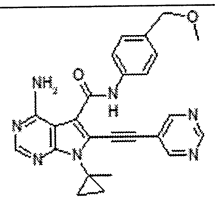
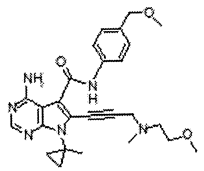
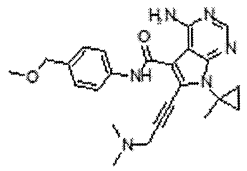
Bảng 30
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 172 |  | m/z [M+H] + 453,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,29 (1H, s), 8,67 (1H, d, J=4,90Hz), 8,23 (1H, s), 7,88 (1H, td, J=7,88, 1,83Hz), 7,77 (2H, d, J=8,43Hz), 7,61-7,70 (3H, m), 7,47 (1H, ddd, J=7,61, 5,04, 1,28Hz), 7,31 (2H, d, J=8,43Hz), 4,37 (2H, s), 3,24-3,30 (3H, m), 1,57 (3H, s), 1,28-1,41 (2H, m), 1,15-1,23 (2H, m) |
| 173 |  | m/z [M+H] + 529,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 9,99 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,65-7,50 (5H, m), 7,26-7,22 (3H, m), 4,34 (2H, s), 4,19 (2H, m), 3,26 (3H, s), 2,82 (2H, m), 2,07 (2H, m), 1,47 (3H, s), 1,22 (2H, m), 1,04 (2H, m) |
| 174 |  | m/z [M+H] + 434,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,89 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,73 (2H, d, J=8,54Hz), 7,32 (2H, d, J=8,54Hz), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,53 (6H, s), 1,51 (3H, s), 1,22-1,30 (2H, m), 1,05-1,16 (2H, m) |
| 175 |  | m/z [M+H] + 471,1<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,37 (1H, s), 8,68 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,25 (1H, brs), 7,90-7,87 (1H, m), 7,73 (2H, d, J=8,5Hz), 7,58 (2H, brs), 7,32 (2H, d, J=8,5Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,32 (2H, m), 1,22 (2H, m) |
| 176 |  | m/z [M+H] + 458,1<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,21 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,97 (1H, dd, J=2,9, 1,2Hz), 7,72-7,70 (3H, m), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz), 7,22 (1H, dd, J=4,9, 1,2Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,17 (2H, m) |
| 177 |  | m/z [M+H] + 462,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 9,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,72-7,69 (2H, m), 7,31 (2H, d, J=8,8Hz), 4,37 (2H, s), 3,91-3,81 (4H, m), 3,25 (3H, s), 2,33-2,24 (2H, m), 1,50 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,11-1,08 (2H, m) |
| 178 |  | m/z [M+H] + 507,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,5Hz), 7,56 (2H, brs), 7,31 (2H, d, J=8,3Hz), 4,37 (2H, s), 3,80 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,13-2,69 (8H, m), 1,52 (3H, s), 1,26-1,24 (2H, m), 1,17-1,14 (2H, m) |
| 179 |  | m/z [M+H] + 459,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 9,27 (1H, s), 8,61 (1H, J=2,0Hz, d), 8,24 (1H, s), 8,00 (1H, J=8,0, 2,2Hz, dd), 7,58 (1H, J=8,0Hz, d), 7,24 (2H, J=8,5Hz, d), 7,19-7,11 (4H, m), 5,53 (1H, J=5,9Hz, t), 4,60 (2H, J=5,9Hz, d), 4,29 (2H, s), 3,23 (3H, s), 1,65 (3H, s), 0,85-14,65 (4H, m) |
| 180 |  | m/z [M+H] + 520,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,96 (1H, s), 8,13 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=8,80Hz), 7,54 (2H, brs), 7,22 (2H, d, J=8,43Hz) 4,67 (2H, s), 4,30 (2H, s), 3,19 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,16-1,21 (2H, m), 0,97-1,08 (2H, m), 0,77 (9H, s), 0,00 (6H, s) |

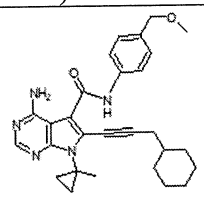
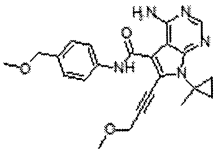
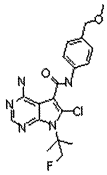
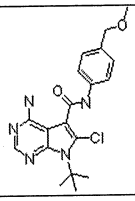
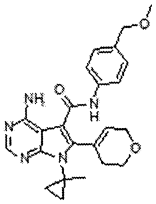
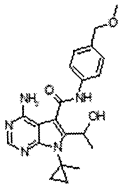
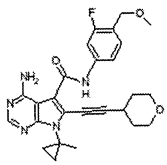
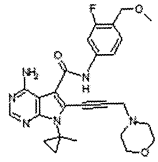
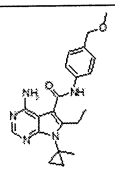
Bảng 31
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 181 |  | m/z [M+H] + 470,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,13 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,02 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,3Hz), 7,57 (2H, brs), 7,29 (2H, d, J=8,4Hz), 4,36 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,27 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,54 (3H, s), ,131-1,28 (2H, m), 1,43-1,11 (2H, m) |
| 182 |  | m/z [M+H] + 470,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,12 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,5Hz), 7,58 (1H, s), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,75 (3H, s), 3,27 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,30 (2H, m), 1,14-1,13 (2H, m) |
| 183 |  | m/z [M+H] + 473,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 9,97 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,3Hz), 7,26-7,57 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,3Hz), 4,36 (2H, s), 3,27 (3H, s), 2,87-2,85 (1H, m), 2,63-2,60 (2H, m), 2,17-2,16 (2H, m), 2,14 (3H, s), 1,89-1,85 (2H, m), 1,72-1,65 (2H, m), 1,50 (3H, s), 1,26-1,23 (2H, m), 1,09-1,06 (2H, m) |
| 184 |  | m/z [M+H] + 471,4<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,33 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,66-7,52 (2H, m), 7,46 (2H, brs), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,14 (2H, m) |
| 185 |  | m/z [M+H] + 476,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 9,97 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,69 (2H, d, J=8,5Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 6,00 (1H, s), 4,36 (2H, s), 3,76-3,72 (2H, m), 3,64-3,58 (2H, m), 3,26 (3H, s), 1,95-1,92 (2H, m), 1,77-1,71 (2H, m), 1,52 (3H, s), 1,28-1,25 (2H, m), 1,11-1,07 (2H, m) |
| 186 |  | m/z [M+H] + 453,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,37 (1H, s), 8,65 (2H, d, J=5,87Hz), 8,24 (1H, s), 7,73 (2H, d, J=8,43Hz), 7,57 (2H, s), 7,44 (2H, d, J=4,70Hz), 7,32 (2H, m, J=8,43Hz), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,27-1,39 (2H, m), 1,18-1,26 (2H, m) |
| 187 |  | m/z [M+H] + 489,2<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 9,96 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,68-7,66 (4H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,37 (2H, s), 3,49 (4H, m), 3,26 (3H, s), 2,82 (2H, t, J=7,0Hz), 2,57 (2H, t, J=7,1Hz), 2,36 (4H, m), 1,50 (3H, s), 1,23 (2H, m), 1,09 (2H, m) |
| 188 |  | m/z [M+H] + 434,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9,92 (1H, s), 8,25 (1H, brs), 7,67 (2H, brd, J=8,06Hz), 7,29 (2H, brd, J=8,06Hz), 4,99 (1H, brs), 4,36 (2H, s), 3,82-3,98 (1H, m), 3,26 (3H, s), 2,63-2,79 (2H, m), 1,49 (3H, s), 1,21-1,27 (2H, m), 1,18 (3H, brd, J=5,87Hz), 1,03-1,10 (2H, m) |
| 189 |  | m/z [M+H] + 503,2<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,05 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,5Hz), 7,54-7,52 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,70 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,14 (3H, s), 2,98 (1H, m), 2,73-2,69 (2H, m), 2,34-2,28 (2H, m), 1,72-1,68 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,36-1,32 (2H, m), 1,27-1,24 (2H, m), 1,11-1,08 (2H, m) |

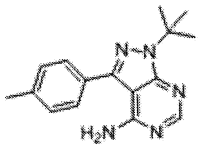
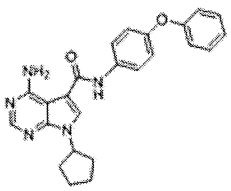
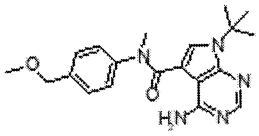
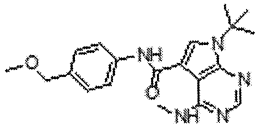
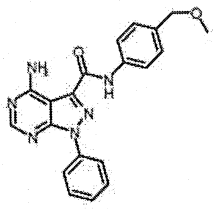
Bảng 32
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 190 |  | m/z [M+H] + 447,5<br>1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 9,39 (1H, s), 8,39-8,37 (1H, m), 8,25 (1H, s), 8,21-8,15 (1H, m), 7,34 (1H, J=8,5, 2,7Hz, dd), 7,26 (2H, J=8,5Hz, d), 7,19 (2H, J=8,5Hz, d), 7,14 (2H, brs), 4,30 (2H, s), 3,23 (3H, s), 1,64 (3H, s), 0,83-0,69 (4H, m) |
| 191 |  | m/z [M+H] + 442,4<br>1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10,11 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,84 (1H, brs), 7,75 (2H, d, J=8,5Hz), 7,65 (1H, brs), 7,29 (2H, d, J=8,5Hz), 4,36 (2H, s), 3,26 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,32-1,29 (2H, m), 1,15-1,12 (2H, m) |
| 192 |  | m/z [M+H] + 483,1<br>1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10,27 (1H, s), 8,38 (1H, m), 8,21 (1H, brs), 7,83 (1H, dt, J=8,5, 1,1Hz), 7,72 (2H, d, J=8,3Hz), 7,31 (2H, d, J= 8,3Hz), 6,95 (1H, d, J=8,8Hz), 4,37 (2H, s), 3,89 (3H, s), 3,27 (3H, d, J=0,7Hz), 1,56 (3H, s), 1,32 (2H, m), 1,19 (2H, m) |
| 193 |  | m/z [M+H] + 459,2<br>1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10,31 (1H, s), 9,23 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,72 (2H, d, J=8,5Hz), 7,58 (2H, brs), 7,31 (2H, d, J=8,5Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,31 (2H, m), 1,16 (2H, m) |
| 194 |  | m/z [M+H] + 430,7<br>1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 9,42 (1H, s), 9,01 (2H, brs), 8,45 (1H, s), 7,24 (2H, J=8,3Hz, d), 7,12-7,08 (2H, brm), 6,86-6,71 (3H, brm), 4,39 (2H, s), 3,38 (3H, s), 1,71 (3H, s), 0,97-0,81 (4H, m) |
| 195 |  | m/z [M+H] + 478,4<br>1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10,38 (1H, s), 9,06 (1H, d, J=2,0Hz), 8,88 (1H, d, J=2,0Hz), 8,49 (1H, t, J=2,1Hz), 8,25 (1H, s), 7,73 (2H, d, J=8,5Hz), 7,58 (2H, brs), 7,32 (2H, d, J=8,5Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,31-1,30 (2H, m), 1,25-1,22 (2H, m) |
| 196 |  | m/z [M+H] + 454,3<br>1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10,36 (1H, s), 9,24 (1H, s), 8,94 (2H, s), 8,25 (1H, brs), 7,73 (2H, d, J=8,5Hz), 7,59 (2H, brs), 7,32 (2H, d, J=8,5Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,34-1,31 (2H, m), 1,23-1,20 (2H, m) |
| 197 |  | m/z [M+H] + 477,4<br>1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10,01 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,66 (2H, d, J=8,3Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,37 (2H, s), 3,77 (2H, s), 3,30-3,27 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,16 (3H, s), 2,61 (2H, t, J=5,7Hz), 2,29 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,26 (2H, m), 1,09 (2H, m) |
| 198 |  | m/z [M+H] + 433,2<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 9,33 (1H, s), 8,36 (1H, s), 7,61 (2H, d, J=7,53Hz), 7,36 (2H, d, J=8,80Hz), 4,45 (2H, s), 3,76 (2H, s), 3,40 (3H, s), 2,44 (6H, s), 1,63 (3H, s), 1,35-1,41 (2H, m), 1,14-1,18 (2H, m) |

Bảng 33
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| 199 |  | m/z [M+H] + 472,5<br>1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 9,97 (1H, s), 8,18 (1H, s), 7,66-7,63 (2H, m), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,37 (2H, s), 3,26 (3H, s), 2,55 (2H, d, J=6,3Hz), 1,79-1,76 (2H, m), 1,60-1,53 (4H, m), 1,50 (3H, s), 1,25-1,23 (2H, m), 1,11-1,03 (7H, m) |
| 200 |  | m/z [M+H] + 420,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,09 (1H, s), 8,24 (1H, s), 7,67 (2H, d, J=8,80Hz), 7,57 (2H, brs), 7,29 (2H, d, J=8,43Hz), 4,50 (2H, s), 4,36 (2H, s), 3,32 (3H, s), 3,26 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,23-1,29 (2H, m), 1,06-1,12 (2H, m) |
| 201 |  | m/z [M+H] + 406,3<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,47 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,69 (2H, d, J=8,54Hz), 7,31 (2H, d, J=8,54Hz), 7,05 (2H, brs), 5,20 (2H, d, J=47,07Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s), 1,92 (6H, s) |
| 202 |  | m/z [M+H] + 388,1<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,42 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,69 (2H, d, J=8,29Hz), 7,31 (2H, d, J=8,29Hz), 6,99 (2H, brs), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 1,95 (9H, s) |
| 203 |  | m/z [M+H] + 434,3<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 8,39 (1H, s), 8,37 (1H, s), 7,58 (2H, d, J=8,54Hz), 7,36 (2H, d, J=8,54Hz), 7,01 (2H, brs), 6,33-6,46 (1H, m), 4,49-4,53 (2H, m), 4,45 (2H, s), 4,00 (2H, t, J=5,37Hz), 3,40 (3H, s), 2,45-2,61 (2H, m), 1,64 (3H, s), 1,17-1,23 (2H, m), 1,07-1,13 (2H, m) |
| 204 |  | m/z [M+H] + 396,4<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 11,62-11,88 (1H, m), 8,10-8,18 (1H, m), 7,66 (2H, d, J=8,29Hz), 7,34 (2H, d, J=8,54Hz), 5,71-5,86 (1H, m), 4,38 (2H, s), 3,28 (3H, s), 3,17 (1H, d, J=5,12Hz), 1,42-1,64 (6H, m), 0,93-1,40 (4H, m) |
| 205 |  | m/z [M+H] + 478,3<br>1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10,18 (1H, s), 8,19 (1H, s), 7,68-7,37 (3H, m), 4,40 (2H, s), 3,81-3,76 (2H, m), 3,48-3,42 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,11-3,10 (1H, m), 1,88-1,84 (2H, m), 1,68-1,63 (2H, m), 1,51 (3H, s), 1,25-1,24 (2H, m), 1,10-1,07 (2H, m) |
| 206 |  | m/z [M+H] + 493,4<br>1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10,28 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,65 (1H, d, J=12,4Hz), 7,46-7,37 (4H, m), 4,40 (2H, s), 3,69 (2H, s), 3,49 (4H, m), 3,27 (3H, s), 2,53-2,50 (4H, m), 1,51 (3H, s), 1,27-1,24 (2H, m), 1,11-1,08 (2H, m) |
| 207 |  | m/z [M+H] + 380,3<br>1H-NMR (400MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm: 8,37 (1H, s), 7,57 (2H, d, J=8,54Hz), 7,38 (2H, d, J=8,54Hz), 4,47 (2H, s), 3,41 (3H, s), 3,21-3,37 (2H, m), 1,59 (3H, s), 1,46 (3H, t, J=7,56Hz), 1,03-1,36 (4H, m) |

Bảng 34
(tiếp theo)

| | | |
|---|---|---|
| Hợp chất 1 của các ví dụ so sánh |  | m/z [M+H] + 282,3<br>1H-NMR (400MHz, CDCI3) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,58 (d, J=7,8Hz, 2H), 7,33 (d, J=7,8Hz, 2H), 5,35 (brs, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,84 (s, 9H) |
| Hợp chất 2 của các ví dụ so sánh |  | m/z [M+H] + 414,2<br>1H-NMR (400MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10,04 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,11, (s, 1H), 7,66-7,70 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 1H), 6,98-7,05 (m, 4H), 5,04-5,12 (m, 1H), 2,14-2,18 (m, 2H), 1,81-1,92 (m, 4H), 1,71-1,73 (m, 2H) |
| Hợp chất 3 của các ví dụ so sánh |  | m/z [M+H] + 368,3<br>1H-NMR (CDCI3) δ ppm: 8,23 (1H, s), 7,38 (2H, J=8,3Hz, d), 7,24 (2H, J=8,3Hz, d), 6,18 (1H, s), 4,48 (2H, s), 3,47 (3H, s), 3,42 (3H, s), 1,43 (9H, s) |
| Hợp chất 4 của các ví dụ so sánh |  | m/z [M+H] + 368,3<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,06 (1H, s), 9,29-9,22 (1H, m), 8,34 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,64 (2H, J=8,5Hz, d), 7,31 (2H, J=8,5Hz, d), 4,37 (2H, s), 3,28 (3H, s), 2,99 (3H, J=4,6Hz, d), 1,75 (9H, s) |
| Hợp chất 5 của các ví dụ so sánh |  | m/z [M+H] + 375,2<br>1H-NMR (DMSO-d6) δ ppm: 10,32 (1H, s), 8,43-8,41 (3H, m), 8,35 (1H, s), 8,13 (2H, d, J=8,8Hz), 7,76 (2H, d, J=8,5Hz), 7,30 (2H, d, J=8,5Hz), 4,37 (2H, s), 3,27 (3H, s) |

Ví dụ thử nghiệm 1: Xác định hoạt tính ức chế đối với RET (in vitro)

Về các điều kiện xác định hoạt tính ức chế in vitro của các hợp chất đối với hoạt tính kinaza RET, trang web của AnaSpec chỉ ra rằng Srctide (GEEPLYWSFPAKKK) tương ứng với cơ chất peptit cho phản ứng xác định hoạt tính kinaza RET. Do đó, trình tự axit amin được biotin hóa và được biến đổi một phần để điều chế các peptit biotin hóa (biotin-EEPLYWSFPAKKK). Protein RET tái tổ hợp người đã tinh chế sử dụng trong thử nghiệm được mua từ Công ty Carna Biosciences.

Để xác định hoạt tính ức chế, đầu tiên, các hợp chất theo sáng chế được pha loãng riêng rẽ bằng dimetyl sulfoxit (DMSO) tuần tự. Tiếp theo, protein RET, cơ chất peptit (nồng độ cuối: 250nM), magie clorua (nồng độ cuối: 10nM), ATP (nồng độ cuối: 10μM), và dung dịch chứa hợp chất theo sáng chế trong DMSO (nồng độ cuối của

DMSO: 2,5%) được bổ sung vào chất đệm cho phản ứng kinaza (13,5mM Tris, độ pH 7,5, 2mM dithiothreitol, 0,009% Tween-20). Mỗi hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ 25°C trong 100 phút để thực hiện phản ứng kinaza. Tiếp đó, EDTA được bổ sung vào để tạo ra nồng độ cuối 24mM để chấm dứt phản ứng. Dung dịch kiểm tra chứa kháng thể kháng phosphotyrosin dán nhãn Eu PT66 (PerkinElmer) và SureLight APC-SA (PerkinElmer) được bổ sung vào, và từng hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ hoặc lâu hơn. Cuối cùng, cường độ huỳnh quang dưới ánh sáng kích thích có bước sóng 337nm được đo bằng PHERAstar FS (BMG Labtech) ở 2 bước sóng là 620nm và 665nm. Mức độ phosphoryl hóa được tính từ tỷ lệ cường độ huỳnh quang ở 2 bước sóng, và nồng độ hợp chất mà ở đó sự phosphoryl hóa bị ức chế 50% được định nghĩa là giá trị $IC_{50}$ (nM).

Bảng 35 và 36 trình bày $IC_{50}$ (nM) của hoạt tính ức chế RET của Vandetanib, các hợp chất của các ví dụ và các hợp chất từ 2 đến 5 của các ví dụ so sánh.

Vandetanib được biết là có hoạt tính ức chế cao đối với RET (Carlomagno F. Cancer Res. 2002 Dec 15; 62(24): 7284-90). Các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của chúng được thể hiện bằng các hợp chất của các ví dụ được phát hiện là bộc lộ hoạt tính ức chế RET in vitro ở mức tương đương hoặc cao hơn Vandetanib. Ngược lại, các hợp chất từ 2 đến 5 của các ví dụ so sánh bộc lộ hoạt tính ức chế đối với RET thấp hơn đáng kể.

Bảng 35

| Hợp chất của các ví dụ | RET $IC_{50}$ (nM) | Hợp chất của các ví dụ | RET $IC_{50}$ (nM) | Hợp chất của các ví dụ | RET $IC_{50}$ (nM) | Hợp chất của các ví dụ | RET $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2,6 | 25 | 1,7 | 49 | 2,3 | 88 | 0,2 |
| 2 | 1,1 | 26 | 1,1 | 50 | 1,9 | 89 | 0,4 |
| 3 | 0,5 | 27 | 5,7 | 51 | 4,7 | 90 | 0,3 |
| 4 | 6,3 | 28 | 7,9 | 52 | 10,2 | 91 | 0,1 |
| 5 | 8,5 | 29 | 0,6 | 53 | 0,9 | 92 | 0,4 |
| 6 | 4,7 | 30 | 0,8 | 54 | 0,5 | 93 | 0,3 |
| 7 | 10,2 | 31 | 2,1 | 55 | 0,3 | 94 | 0,3 |
| 8 | 9,2 | 32 | 4,1 | 56 | 0,4 | 95 | 0,2 |
| 9 | 6,8 | 33 | 7,0 | 57 | 1,2 | 96 | 2,2 |
| 10 | 10,3 | 34 | 5,6 | 58 | 2,7 | 97 | 3,5 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 11 | 3,8 | 35 | 2,9 | 59 | 0,1 | 98 | 0,9 |
| 12 | 3,4 | 36 | 0,9 | 60 | 1,8 | 99 | 1,7 |
| 13 | 0,7 | 37 | 0,2 | 61 | 3,8 | 100 | 1,9 |
| 14 | 4,4 | 38 | 3,6 | 62 | 1,4 | 101 | 3,0 |
| 15 | 0,6 | 39 | 1,5 | 63 | 3,2 | 102 | 4,6 |
| 16 | 9,2 | 40 | 0,4 | 64 | 7,7 | 103 | 0,2 |
| 17 | 7,2 | 41 | 0,6 | 65 | 1,0 | 104 | 0,2 |
| 18 | 1,3 | 42 | 4,9 | 66 | 2,8 | 105 | 0,2 |
| 19 | 5,8 | 43 | 1,3 | 67 | 9,2 | 106 | 3,8 |
| 20 | 7,2 | 44 | 1,6 | 68 | 6,7 | 107 | 3,8 |
| 21 | 6,6 | 45 | 4,4 | 69 | 1,9 | 108 | 3,3 |
| 22 | 1,1 | 46 | 2,7 | 85 | 0,2 | 109 | 2,5 |
| 23 | 0,3 | 47 | 3,9 | 86 | 0,2 | 110 | 0,3 |
| 24 | 3,2 | 48 | 0,8 | 87 | 0,2 | 111 | 0,3 |

Bảng 36

(tiếp theo)

| Hợp chất của các ví dụ | RET $IC_{50}$ (nM) | Hợp chất của các ví dụ | RET $IC_{50}$ (nM) | Hợp chất của các ví dụ | RET $IC_{50}$ (nM) | Hợp chất của các ví dụ | RET $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 112 | 0,2 | 137 | 2,2 | 162 | 1,2 | 187 | 0,8 |
| 113 | 9,0 | 138 | 1,7 | 163 | 0,3 | 188 | 0,2 |
| 114 | 0,5 | 139 | 1,6 | 164 | 1,7 | 189 | 1,0 |
| 115 | 0,4 | 140 | 1,4 | 165 | 2,9 | 190 | 4,6 |
| 116 | 2,0 | 141 | 5,6 | 166 | 0,6 | 191 | 0,3 |
| 117 | 1,9 | 142 | 1,3 | 167 | 1,8 | 192 | 0,9 |
| 118 | 0,6 | 143 | 0,2 | 168 | 1,8 | 193 | 0,3 |
| 119 | 0,5 | 144 | 2,4 | 169 | 0,2 | 194 | 5,6 |
| 120 | 0,5 | 145 | 1,0 | 170 | 0,9 | 195 | 0,3 |
| 121 | 4,2 | 146 | 1,1 | 171 | 2,0 | 196 | 0,4 |
| 122 | 4,4 | 147 | 1,9 | 172 | 0,3 | 197 | 0,6 |
| 123 | 0,4 | 148 | 1,2 | 173 | 0,7 | 198 | 0,3 |
| 124 | 0,4 | 149 | 1,2 | 174 | 0,4 | 199 | 0,6 |
| 125 | 0,2 | 150 | 1,7 | 175 | 0,4 | 200 | 0,7 |
| 126 | 0,5 | 151 | 0,2 | 176 | 1,1 | 203 | 4,8 |
| 127 | 0,5 | 152 | 0,2 | 177 | 0,8 | 204 | 8,6 |
| 128 | 0,5 | 153 | 1,3 | 178 | 0,8 | 205 | 0,2 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 129 | 0,4 | 154 | 1,3 | 179 | 2,8 | 206 | 0,3 |
| 130 | 1,6 | 155 | 0,2 | 180 | 2,8 | 207 | 6,1 |
| 131 | 0,1 | 156 | 0,2 | 181 | 0,4 | Vandetanib | 9,2 |
| 132 | 1,3 | 157 | 0,1 | 182 | 0,3 | Hợp chất 2 của các ví dụ so sánh | 196 |
| 133 | 0,7 | 158 | 2,6 | 183 | 0,3 | Hợp chất 3 của các ví dụ so sánh | 435 |
| 134 | 1,6 | 159 | 0,2 | 184 | 1,0 | Hợp chất 4 của các ví dụ so sánh | >5000 |
| 135 | 0,7 | 160 | 0,2 | 185 | 0,3 | Hợp chất 5 của các ví dụ so sánh | >5000 |
| 136 | 6,8 | 161 | 2,4 | 186 | 0,2 | | |

Ví dụ thử nghiệm 2: Tính chọn lọc đối với RET so với các kinaza khác (in vitro)

Do các chất ức chế nhiều kinaza ức chế không chỉ RET mà còn cả các đường dẫn truyền tín hiệu khác nhau để ngăn chặn sự phát triển tế bào và các chức năng khác, các chất ức chế này làm tăng lo ngại về các tác dụng phụ khác nhau có thể xảy ra, điều này có thể dẫn đến yêu cầu giảm liều hoặc nghỉ thuốc, làm cho hoạt tính ức chế RET không đủ. Phần sau đây nói về tính chọn lọc đối với RET so với các kinaza khác của các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của chúng.

1) Xác định hoạt tính ức chế RET

Hoạt tính ức chế đối với RET được xác định theo cách tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 1.

2) Xác định hoạt tính ức chế SRC

Về các điều kiện để xác định hoạt tính ức chế in vitro của các hợp chất đối với hoạt tính kinaza SRC, bảng giá các thuốc thử tiêu hao LabChip-series của PerkinElmer cho thấy FL-Peptit 4 tương ứng với cơ chất peptit để xác định hoạt tính kinaza SRC. Do đó, FL-Peptit 4 được sử dụng làm cơ chất. Protein SRC tái tổ hợp người đã tinh chế sử dụng trong thử nghiệm được mua từ Công ty Carna Biosciences.

Để xác định hoạt tính ức chế, đầu tiên, các hợp chất thử nghiệm được pha loãng riêng bằng dimetyl sulfoxit (DMSO) tuần tự. Tiếp theo, protein SRC, FL-Peptit 4 (nồng độ cuối: 1,5μM), magiê clorua (nồng độ cuối: 10mM), ATP (nồng độ cuối: 15μM), và dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO (nồng độ cuối của DMSO: 5%) được bổ sung vào chất đệm phản ứng (100mM HEPES, pH 7,0, 1mM dithiothreitol, 0,003% Brij35, 0,04% Tween-20) chứa dung dịch hỗn hợp chất ức chế phosphataza (PhosSTOP, Roche) và dung dịch hỗn hợp chất ức chế proteaza (cOmplete Mini, EDTA-free, Roche) ở các nồng độ được khuyến nghị. Từng hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ 30°C trong 90 phút để thực hiện phản ứng kinaza. EDTA được pha loãng bằng chất đệm phân tách sẵn có từ PerkinElmer (nồng độ cuối: 30mM) sau đó được bổ sung vào đó để chấm dứt phản ứn kinaza. Cuối cùng, các cơ chất peptit không phosphoryl hóa (S) và các peptit được phosphoryl hóa (P) được phân tách và phát hiện bằng phương pháp điện di mao quản vi kênh sử dụng LabChip EZ Reader II (PerkinElmer). Mức độ phosphoryl hóa được tính toán từ độ cao các đỉnh của S và P, và nồng độ hợp chất mà ở đó sự phosphoryl hóa bị ức chế 50% được định nghĩa là giá

trị $IC_{50}$ (nM).

3) Xác định hoạt tính ức chế LCK

Về các điều kiện để xác định hoạt tính ức chế in vitro của các hợp chất đối với hoạt tính kinaza LCK, trang web của AnaSpec chỉ ra rằng Srctide (GEEPLYWSFPAKKK) tương ứng với cơ chất peptit đối với phản ứng để xác định hoạt tính kinaza LCK. Do đó, trình tự axit amin được biotin hóa và được biến đổi một phần để điều chế các peptit được biotin hóa (biotin-EEPLYWSFPAKKK). Protein LCK tái tổ hợp người đã được tinh chế sử dụng trong thử nghiệm được mua từ Công ty Carna Biosciences.

Để xác định hoạt tính ức chế, đầu tiên, các hợp chất thử nghiệm được pha loãng riêng rẽ bằng dimetyl sulfoxit (DMSO) tuần tự. Tiếp theo, LCK protein, các cơ chất peptit (nồng độ cuối: 250nM), magiê clorua (nồng độ cuối: 10mM), ATP (nồng độ cuối: 50μM), và dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO (nồng độ cuối của DMSO: 5%) được bổ sung vào chất đệm cho phản ứng kinaza (13,5mM Tris, độ pH 7,5, 2mM dithiothreitol, 0,009% Tween-20). Từng hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ 25°C trong 60 phút để thực hiện phản ứng kinaza. EDTA tiếp đó được bổ sung vào đó để thu được nồng độ cuối 40mM từ đó chấm dứt phản ứng. Dung dịch kiểm tra chứa kháng thể kháng phosphotyrosin được đánh dấu Eu PT66 (PerkinElmer) và SureLight APC-SA (PerkinElmer) được bổ sung vào, và từng hỗn hợp để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ hoặc lâu hơn. Cuối cùng, cường độ huỳnh quang dưới ánh sáng kích thích có bước sóng 337nM được xác định bằng PHERAstar FS (BMG Labtech) ở 2 bước sóng 620nM và 665nM. Mức độ phosphoryl hóa được tính toán từ tỷ lệ cường độ huỳnh quang ở 2 bước sóng, và nồng độ hợp chất mà ở đó sự phosphoryl hóa bị ức chế 50% được định nghĩa là giá trị $IC_{50}$ (nM).

4) Xác định hoạt tính ức chế AURB (Aurora B)

Hoạt tính ức chế in vitro của các hợp chất đối với AURB kinaza được xác định theo quy trình được mô tả trong tài liệu JP2008-81492A. Protein AURB tái tổ hợp người đã được tinh chế sử dụng trong thử nghiệm được mua từ Công ty Carna Biosciences.

Để xác định hoạt tính ức chế, đầu tiên, các hợp chất thử nghiệm được pha loãng riêng rẽ bằng dimetyl sulfoxit (DMSO) tuần tự. Tiếp theo, AURB protein, FL-

Peptide 21 (caliper Life Sciences, nồng độ cuối: 100nM), magiê clorua (nồng độ cuối: 1mM), ATP (nồng độ cuối: 40μM), và dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO (nồng độ cuối của DMSO: 5%) được bổ sung vào dung dịch đệm cho phản ứng kinaza (20mM HEPES, độ pH 7,4, 2mM dithiothreitol, 0,01% Tween-20), và từng hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ 25°C trong 60 phút để thực hiện phản ứng kinaza. Thuốc thử gắn kết tăng dần IMAP (Progressive Binding Reagent) được pha loãng bằng chất đệm gắn kết tăng dần (IMAP Progressive Binding Buffer) A (tỷ lệ pha loãng 1:500, Molecular Devices, LLC.) được bổ sung vào để chấm dứt phản ứng kinaza. Dung dịch phản ứng để yên trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng trong 120 phút, và mức độ phosphoryl hóa được tính toán từ độ phân cực huỳnh quang đo bằng PHERAstar (BMG LABTECH, bước sóng kích thích: 485nM, bước sóng kiểm tra: 520nM). Nồng độ hợp chất mà ở đó sự phosphoryl hóa bị ức chế 50% được định nghĩa là giá trị $IC_{50}$ (nM).

5) Xác định hoạt tính ức chế đối với EGFR

Về các điều kiện để xác định hoạt tính ức chế in vitro của các hợp chất đối với hoạt tính kinaza EGFR, bảng giá các thuốc thử tiêu hao LabChip (nhãn hiệu đăng ký thương mại) của PerkinElmer cho thấy FL-Peptit 22 tương ứng với cơ chất peptit để xác định hoạt tính kinaza EGFR. Do đó, theo trình tự axit amin, peptit được biotin hóa (biotin-EEPLYWSFPAKKK) được điều chế. Protein EGFR tái tổ hợp người đã tinh chế được sử dụng trong thử nghiệm được mua từ Công ty Carna Biosciences.

Để xác định hoạt tính ức chế, đầu tiên, các hợp chất thử nghiệm được pha loãng riêng rẽ bằng dimetyl sulfoxit (DMSO) tuần tự. Tiếp theo, EGFR protein, cơ chất peptit (nồng độ cuối: 250nM), magiê clorua (nồng độ cuối: 10mM), mangan clorua (nồng độ cuối: 10mM), ATP (nồng độ cuối: 1,5μM), và dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO (nồng độ cuối của DMSO: 2,5%) được bổ sung vào dung dịch đệm cho phản ứng kinaza (Carna Biosciences, Inc.). Từng hỗn hợp được ủ ở nhiệt độ 25°C trong 120 phút để thực hiện phản ứng kinaza. EDTA tiếp đó được bổ sung vào đó để thu được nồng độ cuối 24mM từ đó chấm dứt phản ứng. Dung dịch kiểm tra chứa kháng thể kháng phosphotyrosin được đánh dấu Eu PT66 (PerkinElmer) và SureLight APC-SA (PerkinElmer) được bổ sung vào, và từng hỗn hợp để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ hoặc lâu hơn. Cuối cùng, cường độ huỳnh quang dưới ánh sáng kích thích có bước sóng 337nM được xác định bằng PHERAstar FS (BMG

Labtech) ở 2 bước sóng 620nM và 665nM. Mức độ phosphoryl hóa được tính toán từ tỷ lệ cường độ huỳnh quang ở 2 bước sóng, và nồng độ hợp chất mà ở đó sự phosphoryl hóa bị ức chế 50% được định nghĩa là giá trị $IC_{50}$ (nM).

6) Tính chọn lọc đối với ức chế RET

Từ các giá trị thu được trong các phần từ 1) đến 5) nêu trên, hoạt tính ức chế SRC $IC_{50}$ (nM)/ hoạt tính ức chế RET $IC_{50}$ (nM), hoạt tính ức chế LCK $IC_{50}$ (nM)/ hoạt tính ức chế RET $IC_{50}$ (nM), hoạt tính ức chế AURB $IC_{50}$ (nM)/ hoạt tính ức chế RET $IC_{50}$ (nM), và hoạt tính ức chế EGFR $IC_{50}$ (nM)/ hoạt tính ức chế RET $IC_{50}$ (nM) được tính toán, và tính chọn lọc đối với sự ức chế RET của các hợp chất thử nghiệm được kiểm tra.

Các bảng từ 37 đến 44 trình bày các các kết quả. Các bảng từ 37 đến 44 cho thấy các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của chúng được trình bày bởi các hợp chất của các ví dụ bộc lộ tính chọn lọc đối với ức chế RET cao hơn so với SRC, LCK, Aurora B, và EGFR, khi so sánh với hợp chất 1 của các ví dụ so sánh. Các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của chúng cũng bộc lộ tính chọn lọc đối với ức chế RET tốt so với các kinaza khác (PI3K, TrkB). Do đó, các kết quả đề xuất rằng các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của chúng có khả năng gây ra các tác dụng phụ do ức chế các kinaza khác ngoài RET thấp.

Bảng 37

| Hợp chất của các ví dụ | SRC $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | LCK $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | AURB $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | EGFR $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|
| 1 | >1000 | >1000 | | >1000 |
| 2 | >5000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 3 | >10000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 4 | >1000 | >1000 | | |
| 5 | >1000 | | | |
| 6 | >1000 | | | |
| 8 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 9 | >1000 | >1000 | | |
| 10 | >1000 | >1000 | | |
| 11 | >1000 | >1000 | | |
| 12 | >1000 | >1000 | | >1000 |
| 13 | >10000 | >1000 | | >5000 |
| 14 | >1000 | >1000 | | |
| 15 | >10000 | >1000 | | >5000 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 16 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 17 | >1000 | | | |
| 18 | >5000 | >1000 | >1000 | |
| 19 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 20 | >1000 | | >1000 | |
| 21 | >1000 | >1000 | | |
| 22 | >5000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 23 | >10000 | >10000 | >5000 | >1000 |
| 24 | >1000 | >1000 | | >1000 |
| 25 | >5000 | >1000 | | |
| 26 | >5000 | >1000 | >1000 | >1000 |

Bảng 38
(tiếp theo)

| Hợp chất của các ví dụ | SRC $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | LCK $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | AURB $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | EGFR $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|
| 27 | >1000 | | | |
| 28 | >1000 | | | |
| 29 | >10000 | >1000 | >1000 | |
| 30 | >10000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 31 | >1000 | >1000 | | |
| 32 | >1000 | >1000 | | |
| 33 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 34 | >1000 | | | |
| 35 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 36 | >10000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 37 | >10000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 38 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 39 | >5000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 40 | >10000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 41 | >10000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 42 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 43 | >5000 | >1000 | >1000 | |
| 44 | >5000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 45 | >1000 | >1000 | | >1000 |
| 46 | >1000 | >1000 | | >1000 |
| 47 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 48 | >10000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 49 | >1000 | >1000 | | >1000 |
| 50 | >5000 | >1000 | >1000 | |

Bảng 39
(tiếp theo)

| Hợp chất của các ví dụ | SRC $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | LCK $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | AURB $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | EGFR $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|
| 51 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 53 | >10000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 54 | >10000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 55 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 56 | >10000 | >10000 | >5000 | >10000 |
| 57 | >5000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 58 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 59 | >10000 | >10000 | >5000 | >5000 |
| 60 | >5000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 61 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 62 | >5000 | >5000 | >5000 | >1000 |
| 63 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 64 | >1000 | >1000 | | |
| 65 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 66 | >1000 | >1000 | | >1000 |
| 67 | >1000 | >1000 | | |
| 68 | >1000 | >1000 | | |
| 69 | >5000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 85 | >10000 | >10000 | >10000 | >1000 |
| 86 | >10000 | >10000 | >5000 | >10000 |
| 87 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 88 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 89 | >10000 | >10000 | >5000 | >5000 |
| 90 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |

Bảng 40

(tiếp theo)

| Hợp chất của các ví dụ | SRC $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | LCK $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | AURB $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | EGFR $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|
| 91 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 92 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 93 | >10000 | >10000 | >5000 | >5000 |
| 94 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 95 | >10000 | >10000 | >10000 | >1000 |
| 96 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 97 | >1000 | >1000 | | >1000 |
| 98 | >10000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 99 | >5000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 100 | >5000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 101 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 102 | >1000 | >1000 | | >1000 |
| 103 | >10000 | >10000 | >5000 | >5000 |
| 104 | >10000 | >5000 | >1000 | >10000 |
| 105 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 106 | >1000 | | | |
| 107 | >1000 | | | |
| 108 | >1000 | | | |
| 109 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 110 | >10000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 111 | >10000 | >5000 | >5000 | >10000 |
| 112 | >10000 | >10000 | >1000 | >10000 |
| 113 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 114 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |

Bảng 41

(tiếp theo)

| Hợp chất của các ví dụ | SRC $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | LCK $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | AURB $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | EGFR $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|
| 115 | >10000 | >1000 | >1000 | |
| 116 | >1000 | >1000 | | |
| 117 | >5000 | | | |
| 118 | >10000 | >10000 | >5000 | >5000 |
| 119 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 120 | >10000 | >10000 | >10000 | >1000 |
| 121 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 122 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 123 | >10000 | >10000 | >10000 | >1000 |
| 124 | >10000 | >5000 | >1000 | >5000 |
| 125 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 126 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 127 | >10000 | >10000 | >5000 | >5000 |
| 128 | >10000 | >5000 | >5000 | |
| 129 | >10000 | >10000 | >5000 | >5000 |
| 130 | >5000 | >5000 | >5000 | >1000 |
| 131 | >10000 | >10000 | >5000 | >100000 |
| 132 | >5000 | >5000 | | >1000 |
| 133 | >10000 | >1000 | >1000 | >5000 |
| 134 | >5000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 135 | >10000 | >10000 | >1000 | >5000 |
| 136 | >1000 | | | |
| 137 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 138 | >5000 | >1000 | >1000 | >1000 |

Bảng 42

(tiếp theo)

| Hợp chất của các ví dụ | SRC $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | LCK $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | AURB $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | EGFR $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|
| 139 | >5000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 140 | >5000 | >1000 | | >1000 |
| 141 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 142 | >5000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 143 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 144 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 145 | >5000 | >5000 | >5000 | >1000 |
| 146 | >5000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 147 | >5000 | >5000 | >5000 | >1000 |
| 148 | >5000 | >5000 | >5000 | >1000 |
| 149 | >5000 | >5000 | >5000 | >1000 |
| 150 | >5000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 151 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 152 | >10000 | >10000 | >10000 | >1000 |
| 153 | >5000 | >5000 | >5000 | >1000 |
| 154 | >5000 | >5000 | >5000 | >1000 |
| 155 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 156 | >10000 | >10000 | >1000 | >10000 |
| 157 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 158 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 159 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 160 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 161 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 162 | >5000 | >5000 | >5000 | >1000 |

Bảng 43
(tiếp theo)

| Hợp chất của các ví dụ | SRC $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | LCK $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | AURB $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | EGFR $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|
| 163 | >10000 | >10000 | >5000 | >5000 |
| 164 | >5000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 165 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 166 | >10000 | >1000 | >1000 | >5000 |
| 167 | >5000 | >5000 | >1000 | >1000 |
| 168 | >5000 | >1000 | | >1000 |
| 169 | >10000 | >5000 | >5000 | >5000 |
| 170 | >10000 | >1000 | >1000 | >5000 |
| 171 | >5000 | >5000 | >5000 | >1000 |
| 172 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 173 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 174 | >10000 | >10000 | >1000 | >10000 |
| 175 | >10000 | >10000 | >5000 | >5000 |
| 176 | >5000 | >1000 | >5000 | |
| 177 | >10000 | >10000 | >1000 | >5000 |
| 178 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 179 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 180 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 181 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 182 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 183 | >10000 | >10000 | >5000 | >10000 |
| 184 | >10000 | >10000 | >1000 | >1000 |
| 185 | >10000 | >10000 | >5000 | >10000 |
| 186 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |

Bảng 44

(tiếp theo)

| Hợp chất của các ví dụ | SRC $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | LCK $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | AURB $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) | EGFR $IC_{50}$ (nM)/ RET $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|
| 187 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 188 | >10000 | >10000 | >5000 | >5000 |
| 189 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 190 | >1000 | >1000 | | >1000 |
| 191 | >10000 | >5000 | >5000 | >5000 |
| 192 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 193 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 194 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| 195 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 196 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 197 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 198 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 199 | >10000 | >10000 | >10000 | >5000 |
| 200 | >10000 | >10000 | >1000 | >5000 |
| 203 | >1000 | >1000 | >1000 | >1000 |
| 204 | >1000 | | | |
| 205 | >10000 | >10000 | >5000 | >10000 |
| 206 | >10000 | >10000 | >10000 | >10000 |
| 207 | >1000 | >1000 | >1000 | |
| Hợp chất 1 của ví dụ so sánh | 10 | 12 | | |

Ví dụ thử nghiệm 3: Hoạt tính ức chế đối với đột biến kháng thuốc RET (in vitro)

1) Xác định hoạt tính ức chế đối với RET (V804L)

Về các điều kiện để xác định hoạt tính ức chế in vitro của các hợp chất đối với hoạt tính kinaza RET (V804L) (tức là RET có đột biến V804L), trang web của AnaSpec chỉ ra rằng Srctide (GEEPLYWSFPAKKK) tương ứng với cơ chất peptit cho phản ứng để xác định hoạt tính kinaza RET. Do đó, trình tự axit amin được biotin hóa và được biến đổi một phần để điều chế các peptit được biotin hóa (biotin-EEPLYWSFPAKKK). Protein RET (V804L) tái tổ hợp người đã tinh chế được sử dụng trong thử nghiệm được mua từ Eurofins.

Để xác định hoạt tính ức chế, đầu tiên, các hợp chất thử nghiệm được pha loãng riêng rẽ bằng dimetyl sulfoxit (DMSO) tuần tự. Tiếp theo, protein RET (V804L), các cơ chất peptit (nồng độ cuối: 250nM), magiê clorua (nồng độ cuối: 10mM), ATP (nồng độ cuối: 10μM), và dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm trong DMSO (nồng độ cuối của DMSO: 5%) được bổ sung vào chất đệm cho phản ứng kinaza (13,5mM Tris, độ pH 7,5, 2mM dithiothreitol, 0,009% Tween-20). Từng hỗn hợp này được ủ ở nhiệt độ 25°C trong 120 phút để thực hiện phản ứng kinaza. EDTA tiếp đó được bổ sung vào đó để thu được nồng độ cuối 40mM từ đó chấm dứt phản ứng. Dung dịch kiểm tra chứa kháng thể kháng phosphotyrosin được đánh dấu Eu PT66 (PerkinElmer) và SureLight APC-SA (PerkinElmer) được bổ sung vào, và từng hỗn hợp để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ hoặc lâu hơn. Cuối cùng, cường độ huỳnh quang dưới ánh sáng kích thích có bước sóng 337nM được xác định bằng PHERAstar FS (BMG Labtech) ở 2 bước sóng 620nM và 665nM. Mức độ phosphoryl hóa được tính toán từ tỷ lệ cường độ huỳnh quang ở 2 bước sóng, và nồng độ hợp chất mà ở đó sự phosphoryl hóa bị ức chế 50% được định nghĩa là giá trị $IC_{50}$ (nM).

2) Xác định hoạt tính ức chế đối với RET (V804M)

Hoạt tính kinaza RET (V804M) (tức là RET có đột biến V804M) được xác định sử dụng protein RET (V804M) tái tổ hợp người đã tinh chế được mua từ Eurofin có nồng độ cuối ATP là 13μM trong hệ thống phản ứng kinaza, theo quy trình 1) đối với phần khác.

Các bảng từ 45 đến 48 thể hiện $IC_{50}$ (nM) của hoạt tính ức chế đối với RET có đột biến kháng thuốc của các hợp chất của các ví dụ, Vandetanib, và các hợp chất từ 1 đến 4 của các ví dụ so sánh.

Vandetanib được biết đến là có hoạt tính ức chế đối với RET cao (Carlomagno F. Cancer Res. 2002 Dec 15; 62(24): 7284-90). Tuy nhiên, Vandetanib bộc lộ hoạt tính ức chế đối với RET (V804L) và RET (V804M) thấp một cách đáng kể.

Các hợp chất từ 1 đến 4 của các ví dụ so sánh cũng bộc lộ hoạt tính ức chế đối với RET (V804L) và RET (V804M) thấp một cách đáng kể.

Alectinib được báo cáo là bộc lộ hiệu quả ức chế trên RET (V804L) và có $IC_{50}$ (nM) là 32 in vitro (Mol Cancer Ther. 2014 Dec; 13 (12): 2910-8). Các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của chúng được thể hiện bằng các hợp chất của các ví dụ bộc

lộ hoạt tính ức chế tốt đối với RET (V804L) ở mức độ tương đương hoặc cao hơn Alectinib. Các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của chúng được thể hiện bằng các hợp chất của các ví dụ cũng bộc lộ hoạt tính ức chế cao đối với RET (V804M). Các kết quả đề xuất rằng các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của chúng có hiệu quả kháng khối u đối với các bệnh ung thư và các khối u biểu hiện RET có đột biến ở vùng gác cổng của nó (ví dụ, V804L và V804M).

Bảng 45

| Hợp chất của các ví dụ | RET (V804L) $IC_{50}$ (nM) | RET (V804M) $IC_{50}$ (nM) | Hợp chất của các ví dụ | RET (V804L) $IC_{50}$ (nM) | RET (V804M) $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 3,8 | 13,9 | 26 | 4,1 | 16,3 |
| 2 | 2,1 | 8,9 | 227 | 25,7 | |
| 3 | 0,9 | 2,8 | 28 | 14,4 | |
| 4 | 6,8 | | 29 | 1,0 | 3,8 |
| 5 | 10,1 | | 30 | 2,6 | 16,0 |
| 6 | 3,0 | 17,6 | 31 | 7,4 | |
| 7 | 13,2 | | 32 | 9,0 | |
| 8 | 22,0 | | 33 | 16,6 | |
| 9 | 4,9 | | 34 | 6,0 | 19,9 |
| 10 | 16,4 | | 35 | 4,6 | 14,9 |
| 11 | 6,6 | | 36 | 2,8 | 11,5 |
| 12 | 6,0 | | 37 | 0,9 | 1,9 |
| 13 | 1,4 | 4,3 | 38 | 10,4 | |
| 14 | 7,6 | | 39 | 3,8 | 15,0 |
| 15 | 1,5 | 5,2 | 40 | 0,7 | 2,2 |
| 16 | 27,7 | | 41 | 1,9 | 17,5 |
| 17 | 9,4 | | 42 | 16,0 | |
| 18 | 2,3 | 8,3 | 43 | 2,6 | 8,4 |
| 19 | 6,4 | | 44 | 3,0 | 13,4 |
| 20 | 8,0 | | 45 | 9,7 | |
| 21 | 12,6 | | 46 | 6,6 | |
| 22 | 3,7 | 14,6 | 47 | 10,4 | |
| 23 | 0,7 | 2,1 | 48 | 4,0 | |
| 24 | 6,4 | | 49 | 5,6 | 19,4 |
| 25 | 3,8 | 14,9 | 50 | 4,7 | |

Bảng 46

(tiếp theo)

| Hợp chất của các ví dụ | RET (V804L) $IC_{50}$ (nM) | RET (V804M) $IC_{50}$ (nM) | Hợp chất của các ví dụ | RET (V804L) $IC_{50}$ (nM) | RET (V804M) $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 51 | 8,1 | | 88 | 0,4 | 0,9 |
| 52 | 19,2 | | 89 | 0,6 | 2,4 |
| 53 | 1,9 | 7,7 | 90 | 0,9 | 3,2 |
| 54 | 1,6 | 13,5 | 91 | 0,3 | 1,0 |
| 55 | 1,1 | 3,7 | 92 | 1,4 | 5,1 |
| 56 | 1,2 | 5,8 | 93 | 0,9 | 2,9 |
| 57 | 2,3 | 10,7 | 94 | 0,8 | 3,1 |
| 58 | 8,3 | | 95 | 0,3 | 1,3 |
| 59 | 0,3 | 0,8 | 96 | 4,6 | |
| 60 | 10,6 | | 97 | 8,1 | |
| 61 | 16,6 | | 98 | 1,9 | 6,6 |
| 62 | 5,5 | 14,6 | 99 | 3,5 | 13,6 |
| 63 | 12,1 | | 100 | 3,9 | 15,3 |
| 65 | 4,2 | 13,6 | 101 | 11,5 | |
| 66 | 6,0 | | 102 | 9,5 | |
| 67 | 22,7 | | 103 | 0,3 | 1,0 |
| 68 | 9,8 | | 104 | 0,4 | 1,1 |
| 69 | 5,5 | 20,2 | 105 | 0,4 | 1,0 |
| 73 | 23,6 | | 106 | 5,3 | 17,9 |
| 79 | 25,5 | | 107 | 3,5 | 10,3 |
| 80 | 30,6 | | 108 | 3,6 | 18,3 |
| 81 | 23,2 | | 109 | 12,8 | |
| 85 | 0,7 | 1,8 | 110 | 0,8 | 2,9 |
| 86 | 0,3 | 1,0 | 111 | 1,8 | 4,3 |
| 87 | 0,6 | 2,0 | 112 | 0,5 | 1,2 |

Bảng 47

(tiếp theo)

| Hợp chất của các ví dụ | RET (V804L) $IC_{50}$ (nM) | RET (V804M) $IC_{50}$ (nM) | Hợp chất của các ví dụ | RET (V804L) $IC_{50}$ (nM) | RET (V804M) $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 113 | 20,6 | | 137 | 4,3 | |
| 114 | 1,6 | 5,0 | 138 | 3,3 | 19,7 |
| 115 | 1,0 | 2,5 | 139 | 7,2 | |
| 116 | 4,3 | 18,1 | 140 | 2,2 | 11,0 |
| 117 | 2,7 | 10,3 | 141 | 15,3 | |
| 118 | 1,9 | 5,7 | 142 | 6,1 | 20,1 |
| 119 | 1,7 | 6,2 | 143 | 0,6 | 1,6 |
| 120 | 1,2 | 3,6 | 144 | 8,7 | |
| 121 | 6,4 | | 145 | 4,7 | 16,3 |
| 122 | 12,4 | | 146 | 3,0 | 12,8 |
| 123 | 1,8 | 5,8 | 147 | 11,7 | |
| 124 | 1,4 | 3,7 | 148 | 6,1 | 15,6 |
| 125 | 0,6 | 2,5 | 149 | 4,8 | |
| 126 | 2,0 | 5,9 | 150 | 7,5 | |
| 127 | 1,3 | 7,5 | 151 | 0,3 | 0,3 |
| 128 | 0,9 | 2,9 | 152 | 0,3 | 0,6 |
| 129 | 1,2 | 3,8 | 153 | 6,7 | 19,5 |
| 130 | 4,1 | 13,5 | 154 | 6,1 | |
| 131 | 0,5 | 1,4 | 155 | 0,5 | 1,8 |
| 132 | 3,7 | 14,2 | 156 | 0,5 | 1,6 |
| 133 | 2,3 | 8,4 | 157 | 0,3 | 1,0 |
| 134 | 6,0 | 18,2 | 158 | 6,8 | 19,1 |
| 135 | 1,9 | 7,1 | 159 | 0,5 | 1,6 |
| 136 | 13,2 | | 160 | 0,6 | 1,4 |

Bảng 48

(tiếp theo)

| Hợp chất của các ví dụ | RET (V804L) $IC_{50}$ (nM) | RET (V804M) $IC_{50}$ (nM) | Hợp chất của các ví dụ | RET (V804L) $IC_{50}$ (nM) | RET (V804M) $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|---|---|
| 161 | 5,1 | 16,0 | 185 | 1,0 | 3,4 |
| 162 | 2,8 | 11,8 | 186 | 0,7 | 1,8 |
| 163 | 0,7 | 1,5 | 187 | 2,7 | 8,4 |
| 164 | 8,6 | | 188 | 0,7 | 2,2 |
| 165 | 7,3 | | 189 | 3,7 | 11,9 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 166 | 1,5 | 5,7 | 190 | 24,2 | |
| 167 | 7,9 | 17,9 | 191 | 1,1 | 3,3 |
| 168 | 5,2 | 15,6 | 192 | 2,7 | 10,6 |
| 169 | 0,3 | 0,8 | 193 | 0,6 | 2,0 |
| 170 | 1,8 | 8,0 | 195 | 1,1 | 3,8 |
| 171 | 12,1 | | 196 | 1,1 | 3,1 |
| 172 | 1,2 | 4,4 | 197 | 1,5 | 5,3 |
| 173 | 1,5 | 5,0 | 198 | 0,8 | 2,6 |
| 174 | 1,1 | 4,1 | 199 | 0,8 | 1,3 |
| 175 | 0,4 | 3,4 | 200 | 1,8 | 5,9 |
| 176 | 2,3 | 9,4 | 203 | 23,3 | |
| 177 | 1,8 | 7,0 | 205 | 0,7 | 6,6 |
| 178 | 1,9 | 5,6 | 206 | 1,1 | 5,2 |
| 179 | 14,4 | | Vandetanib | 4748 | 4330 |
| 180 | 4,5 | 10,2 | Hợp chất 1 của các ví dụ so sánh | 3288 | 3434 |
| 181 | 1,3 | 3,5 | Hợp chất 2 của các ví dụ so sánh | 561 | 774 |
| 182 | 1,0 | 3,3 | Hợp chất 3 của các ví dụ so sánh | 1410 | 3785 |
| 183 | 1,1 | 2,8 | Hợp chất 4 của các ví dụ so sánh | >10000 | >10000 |
| 184 | 3,7 | 12,5 | | | |

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá tính ổn định trong Microsome gan

Các dung dịch chứa các hợp chất thử nghiệm trong DMSO/axetonitril (nồng độ cuối của từng hợp chất thử nghiệm là 1μM, nồng độ cuối của DMSO là 0,01%, và nồng độ cuối của axetonitril là 1%) được bổ sung riêng rẽ vào dung dịch hỗn hợp microsome gan (microsome gan ở chuột có nồng độ cuối là 0,25 mg/ml, chất đệm kali phosphat có nồng độ cuối là 100mM, và magiê clorua có nồng độ cuối là 3mM), và từng hỗn hợp được ủ trước ở nhiệt độ 37°C trong 5 phút. Hệ thống tạo NADPH (glucoza-6-phosphat có nồng độ cuối 10mM, nicotinamit adenin dinucleotit phosphat bị oxy hóa có nồng độ cuối 1mM, và glucoza-6-phosphat dehydroaza có nồng độ cuối 1 đơn vị/ml) được bổ sung vào từng phần của từng dung dịch hỗn hợp, và phản ứng trao đổi chất được bắt đầu. Sau khi ủ ở nhiệt độ 37°C trong 30 phút, lượng gấp đôi etanol được bổ sung vào để chấm dứt phản ứng, từ đó thu được các mẫu sau phản ứng.

Lượng gấp đôi etanol được bổ sung vào từng dung dịch hỗn hợp còn lại và hệ thống tạo NADPH được bổ sung thêm vào đó, từ đó thu được các mẫu trước phản ứng. Các mẫu trước phản ứng và các mẫu sau phản ứng được ly tâm ở tốc độ 2000×g, và phần nổi bề mặt của chúng được lọc qua bộ lọc thủy tinh. Mỗi phần lọc được sau đó được đưa vào LC-MS/MS, và các đỉnh MS/MS của các hợp chất thử nghiệm được phát hiện. Từ tỷ lệ của đỉnh MS/MS sau phản ứng với tỷ lệ MS/MS trước phản ứng của hợp chất thử nghiệm, tỷ lệ phần trăm của các hợp chất thử nghiệm còn lại (còn lại %) được tính toán.

Bảng 49 trình bày các kết quả. Trong khi các hợp chất 1 và 2 của các ví dụ so sánh có tỷ lệ phần trăm còn lại là 0% trong cả 2 trường hợp, các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của chúng được thể hiện bằng các hợp chất của các ví dụ có tỷ lệ phần trăm còn lại cao. Điều này cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối của chúng có tính ổn định trong microsome gan ở chuột cao hơn đáng kể so với các hợp chất của các ví dụ so sánh.

Bảng 49

| Hợp chất của các ví dụ | Tỷ lệ còn lại (%) | Hợp chất của các ví dụ | Tỷ lệ còn lại (%) | Hợp chất của các ví dụ | Tỷ lệ còn lại (%) | Hợp chất của các ví dụ | Tỷ lệ còn lại (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 64 | 93 | 53 | 132 | 77 | 175 | 66 |
| 26 | 60 | 94 | 60 | 133 | 70 | 176 | 70 |
| 30 | 54 | 96 | 71 | 134 | 79 | 177 | 72 |
| 33 | 57 | 97 | 70 | 135 | 67 | 178 | 88 |
| 35 | 58 | 99 | 51 | 136 | 78 | 179 | 85 |
| 36 | 73 | 100 | 76 | 137 | 53 | 181 | 62 |
| 41 | 56 | 101 | 68 | 138 | 68 | 182 | 61 |
| 45 | 66 | 102 | 60 | 140 | 52 | 183 | 77 |
| 46 | 65 | 103 | 60 | 141 | 68 | 184 | 58 |
| 48 | 58 | 104 | 52 | 143 | 68 | 185 | 80 |
| 49 | 67 | 105 | 52 | 144 | 79 | 187 | 68 |
| 50 | 53 | 107 | 63 | 145 | 72 | 188 | 68 |
| 55 | 56 | 108 | 60 | 147 | 68 | 190 | 58 |
| 56 | 62 | 109 | 68 | 148 | 61 | 191 | 53 |
| 57 | 86 | 113 | 79 | 149 | 62 | 192 | 79 |
| 58 | 76 | 114 | 55 | 150 | 78 | 193 | 51 |
| 60 | 81 | 116 | 55 | 152 | 57 | 194 | 67 |
| 61 | 81 | 117 | 53 | 154 | 50 | 195 | 70 |
| 64 | 89 | 118 | 73 | 155 | 64 | 196 | 53 |
| 65 | 79 | 119 | 70 | 156 | 67 | 197 | 52 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 69 | 69 | 120 | 72 | 157 | 59 | 198 | 57 |
| 80 | 50 | 121 | 74 | 158 | 85 | 199 | 80 |
| 85 | 79 | 122 | 62 | 159 | 78 | 203 | 68 |
| 86 | 66 | 125 | 74 | 161 | 68 | 204 | 83 |
| 87 | 63 | 126 | 69 | 162 | 76 | 205 | 58 |
| 88 | 59 | 127 | 70 | 165 | 90 | 206 | 77 |
| 89 | 69 | 128 | 82 | 167 | 80 | 207 | 72 |
| 90 | 67 | 129 | 54 | 171 | 77 | Hợp chất 1 của ví dụ so sánh | 0 |
| 91 | 65 | 130 | 84 | 172 | 61 | Hợp chất 2 của ví dụ so sánh | 0 |
| 92 | 67 | 131 | 55 | 174 | 72 | | |

Ví dụ thử nghiệm 5: Đánh giá sự hấp thu qua đường miệng

Các hợp chất theo sáng chế được huyền phù hoặc được hòa tan trong HPMC 0,5% và axit clohydric 0,1N, và được cho chuột BALB/cA sử dụng đường miệng. Tại các thời điểm 0,5, 1, 2, 4, và 6 giờ sau khi sử dụng đường miệng, máu của các con chuột được gom lại từ đáy mắt của chúng để lấy huyết tương. Nồng độ của các hợp chất trong huyết tương thu được được xác định bằng LC-MS/MS, và sự hấp thu đường miệng được đánh giá.

Các kết quả cho thấy nồng độ của các hợp chất theo sáng chế trong huyết tương là đủ, cho thấy sự hấp thụ tốt qua đường miệng.

Ví dụ thử nghiệm 6: Đánh giá hiệu quả ức chế phát triển tế bào (1)

Thử nghiệm gây độc tế bào in vitro được thực hiện trên các tế bào TT (dòng tế bào ung thư tuyến giáp ở người có đột biến kích hoạt RET (C634W)).

Huyền phù tế bào TT điều chế được bằng môi trường Ham's F12K (kaighn's) (Life Technologies Japan) chứa FBS 10% được cấy vào từng lỗ của vi đĩa đáy phẳng 96 lỗ với lượng $5\times10^3$ tế bào/lỗ (0,15ml), và được nuôi cấy trong tủ ấp chứa cacbon dioxit 5% ở nhiệt độ 37°C qua đêm (ngày 0). Các hợp chất theo sáng chế được hòa tan riêng rẽ trong dimetyl sulfoxit để tạo nồng độ 10mM, và được pha loãng thêm bằng môi trường RPMI1640 chứa FBS 10% (do Công ty Wako Pure Chemical Industries sản xuất) để các hợp chất theo sáng chế có nồng độ cuối tương ứng là 40, 12, 4, 1,2, 0,4, 0,12, 0,04, và 0,012μM. Các hợp chất có các nồng độ khác nhau được bổ sung

riêng rẽ vào các lỗ của đĩa nuôi cấy chứa tế bào TT được mô tả trên đây trên với lượng 0,05ml/lỗ (ngày 1), và được nuôi cấy trong tủ ấp chứa cacbon dioxit 5% ở nhiệt độ 37°C trong 7 ngày. Sau khi nuôi cấy (ngày 8), 0,1ml môi trường được loại bỏ từ mỗi lỗ, và 0,1ml thuốc thử phát hiện phát quang ATP nội bào CellTiter Glo 2,0 (của tập đoàn Promega Corporation) được bổ sung vào, sau đó lắc trong 1 phút. Sau khi lắc, mỗi lỗ nuôi cấy để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sự phát quang hóa học được xác định bằng thiết bị đo quang sinh học để sử dụng làm chỉ số số lượng tế bào sống sót. Tốc độ phát triển từ ngày 1 ở các nồng độ khác nhau của các hợp chất được tính toán theo các công thức sau đây, tùy thuộc vào các giá trị $T_{ngày\ 8}$ và $C_{ngày\ 1}$, để xác định nồng độ ($GI_{50}$ (nM)) của các hợp chất thử nghiệm có khả năng ức chế sự phát triển tế bào 50%.

1) $T_{ngày\ 8} \geq C_{ngày\ 1}$

Tốc độ phát triển (%)=$(T_{ngày\ 8}-C_{ngày\ 1})/(C_{ngày\ 8}-C_{ngày\ 1})\times 100$

2) $T_{ngày\ 8} < C_{ngày\ 1}$

Tốc độ phát triển (%)=$(T_{ngày\ 8}-C_{ngày\ 1})/(C_{ngày\ 1})\times 100$

T: Độ hấp thụ của lỗ được bổ sung hợp chất thử nghiệm

C: Độ hấp thụ của lỗ không được bổ sung hợp chất thử nghiệm

Ngày 1: Ngày bổ sung hợp chất thử nghiệm

Ngày 8: Ngày thực hiện đánh giá

Bảng 50 trình bày các kết quả. Các hợp chất theo sáng chế bộc lộ hiệu quả ức chế sự phát triển đối với các tế bào TT cao.

Bảng 50

| Ví dụ số | Tế bào TT $GI_{50}$ (nM) | Ví dụ số | Tế bào TT $GI_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|
| 59 | 11 | 152 | <3 |
| 85 | 10 | 155 | 10 |
| 86 | 5 | 157 | 5 |
| 87 | 8 | 160 | 6 |
| 88 | <3 | 163 | 17 |
| 90 | 20 | 169 | 4 |
| 91 | 6 | 174 | 19 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 93 | 16 | 183 | 4 |
| 94 | 13 | 186 | 9 |
| 95 | 12 | 188 | 13 |
| 103 | 5 | 191 | 13 |
| 104 | 6 | 193 | 20 |
| 105 | <3 | 197 | 18 |
| 111 | 15 | 198 | 7 |
| 114 | 20 | 199 | 20 |
| 125 | 12 | 205 | 4 |
| 131 | 6 | 206 | 4 |
| 143 | 7 | | |

Ví dụ thử nghiệm 7: Đánh giá hiệu quả ức chế phát triển tế bào (2)

Thử nghiệm gây độc tế bào in vitro được thực hiện trên các tế bào LC-2/ad (dòng tế bào ung thư tế bào tuyến phổi ở người có gen dung hợp CCDC6-RET)

Huyền phù chứa các tế bào LC-2/ad điều chế được bằng môi trường RPMI1640 chứa FBS 10% được cấy vào từng lỗ của vi đĩa đáy tròn 96 lỗ với lượng $5\times10^3$ tế bào/lỗ (0,15ml), và được nuôi cấy trong tủ ấp chứa cacbon dioxit 5% ở nhiệt độ 37°C qua đêm (ngày 0). Các hợp chất theo sáng chế được hòa tan riêng rẽ trong dimetyl sulfoxit để tạo nồng độ 10mM, và được pha loãng thêm bằng môi trường RPMI640 chứa FBS 10% sao cho các hợp chất theo sáng chế có nồng độ cuối tương ứng là 40, 12, 4, 1,2, 0,4, 0,12, 0,04, và 0,012μM. Các hợp chất có các nồng độ khác nhau được bổ sung riêng rẽ vào từng lỗ của đĩa nuôi cấy chứa tế bào LC-2/ad được mô tả trên đây với lượng 0,05ml/lỗ (ngày 1), và được nuôi cấy trong tủ ấp chứa cacbon dioxit 5% ở nhiệt độ 37°C trong 7 ngày. Sau khi nuôi cấy (ngày 8), 0,1ml môi trường được loại bỏ từ từng lỗ, và 0,1ml thuốc thử thuốc thử phát hiện phát quang ATP nội bào CellTiter Glo 2,0 (của tập đoàn Promega Corporation) được bổ sung vào, sau đó lắc 5 phút. Sau khi lắc, từng lỗ nuôi cấy để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và độ phát quang hóa học được xác định bằng thiết bị đo phát quang để sử dụng nó làm chỉ số số lượng các tế bào sống sót. Nồng độ ($GI_{50}$ (nM)) được xác định theo cách tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 6, tuỳ thuộc vào giá trị của $T_{ngày\ 8}$ và $C_{ngày\ 1}$.

Bảng 51 trình bày các kết quả. Các hợp chất theo sáng chế bộc lộ hiệu quả ức chế sự phát triển cao.

Bảng 51

| Ví dụ số | Tế bào LC-2/ad $GI_{50}$ (nM) |
|---|---|
| 85 | 17,7 |
| 87 | 55,4 |
| 88 | 44,6 |
| 89 | 59,5 |
| 90 | 90,6 |
| 91 | 30,9 |

Ví dụ thử nghiệm 8: Đánh giá hiệu quả ức chế sự phát triển tế bào (3)

Thử nghiệm gây độc tế bào in vitro được thực hiện trên các tế bào Ba/F3_TEL-RET V804L (tế bào Ba/F3 mà được đưa vào gen dung hợp TEL-RET có đột biến vùng gác cổng V804L).

Các tế bào Ba/F3_TEL-RET V804L thu được bằng cách đưa plasmit DNA mà được chuẩn bị bằng cách đưa đột biến V804L vào gen RET của gen dung hợp TEL-RET vào các tế bào Ba/F3 bằng kỹ thuật tiêu chuẩn. Huyền phù chứa các tế bào Ba/F3_TEL-RET V804L điều chế được bằng môi trường RPMI1640 chứa FBS 10% được cấy vào từng lỗ của vi đĩa đáy phẳng 96 lỗ với lượng $1\times10^3$ tế bào/lỗ (0,075ml). Các hợp chất theo sáng chế được hòa tan riêng rẽ trong dimetyl sulfoxit để tạo đồng độ cuối 10mM, và được pha loãng thêm bằng môi trường RPMI1640 chứa FBS 10% sao cho các hợp chất theo sáng chế có nồng độ cuối tương ứng là 40, 12, 4, 1,2, 0,4, 0,12, 0,04, và 0,012μm. Các hợp chất có các nồng độ khác nhau được bổ sung riêng rẽ vào từng lỗ của đĩa nuôi cấy chứa tế bào Ba/F3_TEL-RET V804L được mô tả trên đây với lượng 0,025ml/lỗ (ngày 1), và được nuôi cấy trong tủ ấp chứa cacbon dioxit 5% ở nhiệt độ 37°C trong 4 ngày. Sau khi nuôi cấy (ngày 4), 0,1ml thuốc thử phát hiện phát quang ATP nội bào CellTiter Glo 2,0 (của tập đoàn Promega Corporation) được bổ sung vào, sau đó lắc trong 5 phút. Sau khi lắc, từng lỗ nuôi cấy để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và độ phát quang hóa học được xác định bằng thiết bị đo phát quang để sử dụng làm chỉ số số lượng tế bào sống sót. Đánh giá được thực hiện vào ngày 4, và nồng độ ($GI_{50}$ (nM)) được xác định theo cách tương tự như trong ví dụ thử nghiệm 6, phụ thuộc vào giá trị $T_{ngày\ 8}$ và $C_{ngày1}$.

Bảng 52 trình bày các kết quả. $GI_{50}$ của Alectinib, được biết với tác dụng ức chế đối với đột biến RET V804L, là 206 (nM). Trong khi đó, các hợp chất theo sáng

chế bộc lộ tác dụng ức chế phát triển vượt trội đối với các tế bào Ba/F3_TEL-RET V804L.

Bảng 52

| Ví dụ số | Ba/F3_TEL-RET V804L $GI_{50}$ (nM) | Ví dụ số | Ba/F3_TEL-RET V804L $GI_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|
| 85 | 8 | 127 | 15 |
| 86 | 5 | 131 | 5 |
| 87 | 5 | 143 | 8 |
| 88 | <3 | 152 | 8 |
| 89 | 14 | 155 | 7 |
| 92 | 16 | 157 | <3 |
| 93 | 12 | 163 | 9 |
| 94 | 12 | 166 | 9 |
| 103 | 9 | 169 | <3 |
| 104 | 3 | 174 | 15 |
| 105 | 4 | 185 | 11 |
| 110 | 13 | 188 | 6 |
| 112 | 20 | 200 | 16 |
| 124 | 19 | | |

Ví dụ thử nghiệm 9: Đánh giá hiệu quả ức chế phát triển tế bào (4)

Thử nghiệm ức chế phát triển tế bào in vitro được thực hiện trên các tế bào Ba/F3_BCR-RET V804M (tế bào Ba/F3 được đưa vào gen dung hợp BCR-RET có đột biến vùng gác cổng V804M)

Huyền phù chứa các tế bào Ba/F3_BCR-RET V804M điều chế được bằng môi trường RPMI1640 chứa FCS 10% và 2ng/ml IL3 (Interleukin3) được cấy vào từng lỗ của đĩa 384 lỗ với lượng $5\times10^3$ tế bào/lỗ (0,05ml). Các hợp chất theo sáng chế được hòa tan riêng rẽ trong dimetyl sulfoxit để thu được nồng độ 10mM, và được pha loãng thêm bằng môi trường sao cho các hợp chất theo sáng chế có nồng độ cuối tương ứng là 1000, 300, 100, 30, 10, 3, 1, và 0,3μm. Các hợp chất có các nồng độ khác nhau được bổ sung riêng rẽ vào từng lỗ của đĩa nuôi cấy chứa tế bào Ba/F3_BCR-RET V804M được mô tả trên đây với lượng 50nl/lỗ (ngày 1), và được nuôi cấy trong tủ ấp chứa cacbon dioxit 5% ở nhiệt độ 37°C trong 2 ngày. Sau khi nuôi cấy (ngày 3), 0,015ml thuốc thử phát hiện phát quang ATP nội bào CellTiter Glo (của tập đoàn Promega Corporation) được bổ sung vào, và độ phát quang hóa học được xác định bằng thiết bị đo phát quang để sử dụng làm chỉ số số lượng tế bào sống sót. Nồng độ hợp chất ($IC_{50}$

(nM)) mà ở đó độ sống sót tế bào vào ngày 3 được ức chế 50% được xác định theo công thức sau đây.

Tỷ lệ sống sót (%) = $(T_{ngày\ 3})/(C_{ngày\ 3}) \times 100$

T: Độ hấp thụ của lỗ được bổ sung hợp chất thử nghiệm

C: Độ hấp thụ của lỗ không được bổ sung hợp chất thử nghiệm

Ngày 1: Ngày bổ sung hợp chất thử nghiệm

Ngày 3: Ngày thực hiện đánh giá.

Bảng 53 thể hiện các kết quả. Các hợp chất theo sáng chế bộc lộ hiệu quả ức chế phát triển cao đối với các tế bào Ba/F3_BCR-RET V804M.

Bảng 53

| Ví dụ số | Ba/F3_BCR-RET V804M $IC_{50}$ (nM) | Ví dụ số | Ba/F3_BCR-RET V804M $IC_{50}$ (nM) |
|---|---|---|---|
| 85 | 6,5 | 155 | 6,7 |
| 86 | 5,7 | 157 | 4,5 |
| 87 | 9,7 | 159 | 12,6 |
| 88 | 3,1 | 160 | 7,8 |
| 90 | 17,1 | 169 | 4,7 |
| 91 | 5,3 | 174 | 11,6 |
| 93 | 10,1 | 181 | 12,4 |
| 94 | 12,0 | 182 | 11,3 |
| 103 | 6,9 | 183 | 7,9 |
| 105 | 3,9 | 185 | 11,1 |
| 111 | 8,3 | 186 | 8,6 |
| 112 | 8,4 | 193 | 7,9 |
| 131 | 8,9 | 198 | 7,2 |
| 143 | 4,6 | 206 | 10,6 |
| 152 | 4,4 | | |

Ví dụ thử nghiệm 10: Đánh giá hiệu quả kháng khối u in vivo sử dụng mẫu chuột được cấy ghép dưới da tế bào TT (dòng tế bào ung thư tuyến giáp ở người có đột biến kích hoạt RET)

Các dòng tế bào ung thư tuyến giáp ở người (TT) được cấy ghép dưới da vào phần bên phải của chuột BALB/cA Jcl-nu/nu từ 6 đến 7 tuần tuổi. Sau khoảng 2 đến 3 tuần từ khi cấy ghép tế bào, chiều dài (mm) và chiều rộng (mm) của các khối u phát hiện được trên cơ thể các con chuột được xác định. Sau khi tính thể tích khối u (thể

tích khối u: TV), các con chuột được chia thành các nhóm (n=5 hoặc 6) sao cho các nhóm có TV trung bình tương đương nhau một cách đáng kể. Ngày các con chuột được chia thành các nhóm được xác định là "ngày phân nhóm" (ngày 0 hoặc ngày 1).

Các dung dịch thử nghiệm chứa các hợp chất theo sáng chế được điều chế với liều 50, 100, hoặc 150mg/kg/ngày, và được cho các con chuột uống 14 ngày liên tiếp (ngày uống đầu tiên là ngày 1). Nhóm đối chứng được dùng dung môi (0,5% HPMC/0,1N HCl).

Để xác định chỉ số hiệu quả kháng khối u, TV của từng nhóm sử dụng thuốc được xác định vào ngày 15, và thể tích khối u vào ngày 15 tương ứng với thể tích khối u vào ngày phân nhóm (ngày 0 hoặc 1) (thể tích khối u tương đối: RTV) và T/C (%) được tính toán theo các công thức sau đây, và hiệu quả kháng khối u được đánh giá. Khi nhóm sử dụng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế (nhóm được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm) bộc lộ giá trị RTV trung bình nhỏ hơn đáng kể về mặt thống kê (thử nghiệm Dunnett's, $p<0,05$) so với giá trị RTV trung bình của nhóm đối chứng, hiệu quả kháng khối u được xác định là có hiện diện. Fig.1 và 2 và bảng 54 và 55 thể hiện các kết quả. Trong các ảnh, ký tự "*" chỉ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

TV ($mm^3$) = (chiều dài × chiều rộng$^2$)/2

RTV = (TV vào ngày 15)/(TV vào ngày 0 hoặc ngày 1)

T/C(%) = (giá trị RTV trung bình của nhóm xử lý bằng hợp chất thử nghiệm)/(giá trị RTV trung bình của nhóm đối chứng)×100

Để xác định chỉ số độc tính, trọng lượng cơ thể (trọng lượng cơ thể: BW (g)) của các con chuột được đo theo thời gian, và sự thay đổi trọng lượng cơ thể trung bình (thay đổi trọng lượng cơ thể BWC (%)) từ ngày phân nhóm (ngày 0 hoặc ngày 1) đế ngày 15 được tính toán từ công thức sau đây (n: ngày trọng lượng cơ thể được xác định 2 lần/tuần, và ngày đo cuối cùng là ngày 15, ngày mà thực hiện đánh giá cuối cùng).

Figs. 3 và 4 thể hiện các kết quả.

BWC (%)=[(BW vào ngày n)-(BW vào ngày 0 hoặc ngày 1)]/(BW vào ngày 0 hoặc ngày 1)×100

Các hợp chất theo sáng chế bộc lộ hiệu quả kháng khối u đáng kể đối với dòng tế bào ung thư tuyến giáp ở người TT có đột biến kích hoạt RET, mà được cấy ghép dưới da vào chuột trụi lông. Không quan sát thấy độc tính, chẳng hạn giảm cân.

Bảng 54

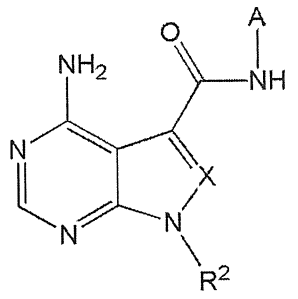
| Tên hợp chất | Liều (mg/kg/ngày) | Số con vật | TV ($mm^3$) | | RTV | T/C (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Ngày 0 | Ngày 15 | Ngày 15 | |
| | | | Giá trị trung bình ± SE | Giá trị trung bình ± SE | Giá trị trung bình ± SE | |
| Đối chứng | - | 5 | 168,64 ± 17,09 | 604,38 ± 55,15 | 3,70 ± 0,43 | 100 |
| Ví dụ 85 | 100 | 5 | 169,45 ± 16,73 | 139,42 ± 10,17 | 0,87 ± 0,13 | 23 |

Bảng 55

| Tên hợp chất | Liều (mg/kg/ngày) | Số con vật | TV ($mm^3$) | | RTV | T/C (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Ngày 1 | Ngày 15 | Ngày 15 | |
| | | | Giá trị trung bình ± SE | Giá trị trung bình ± SE | Giá trị trung bình ± SE | |
| Đối chứng | - | 6 | 133,53 ± 9,05 | 401,04 ± 32,06 | 3,07 ± 0,33 | 100 |
| Ví dụ 90 | 50 | 6 | 131,00 ± 7,73 | 128,26 ± 14,57 | 0,97 ± 0,07 | 32 |
| Ví dụ 89 | 150 | 6 | 128,61 ± 7,79 | 90,24 ± 9,95 | 0,69 ± 0,05 | 23 |
| Ví dụ 87 | 50 | 6 | 129,35 ± 8,52 | 137,42 ± 17,76 | 1,05 ± 0,09 | 34 |

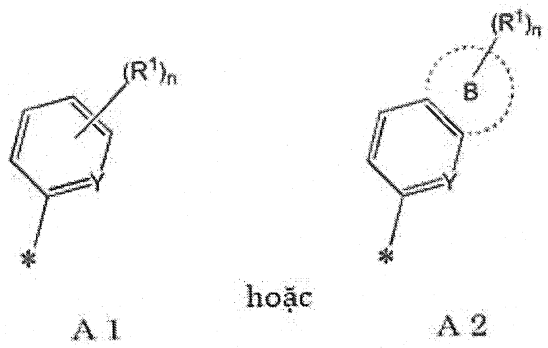
## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) dưới đây hoặc muối của nó để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính:



( I )

trong đó, trong công thức (I), A là:




trong đó $R^1$ là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

amino được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

Y là N hoặc CH, và

n là số nguyên từ 0 đến 2,

trong đó nếu n là 2 thì hai nhóm $R^1$ có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

trong công thức A2, nhóm:

cùng với phenyl hoặc pyridinyl mà nhóm này gắn vào, tạo thành C8-C14 hydrocacbon thơm đa vòng hoặc nhóm dị vòng không no đa vòng có từ 8 đến 14 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

$R^2$ là:

C3-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

với điều kiện nếu mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ có phần tử thế thì phần tử thế này không phải là nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế mà có thể có ít nhất một nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ oxy và lưu huỳnh, và có ít nhất một nguyên tử nitơ; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkylthio được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

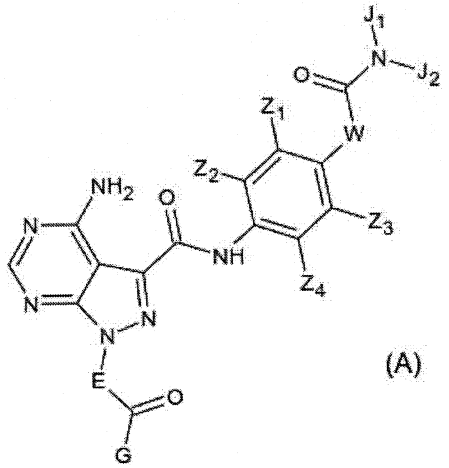
amino được thế hoặc không được thế,

carbamoyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

với điều kiện là hợp chất này không có công thức (A) dưới đây:




(A)

trong đó E là nhóm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

G là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$;

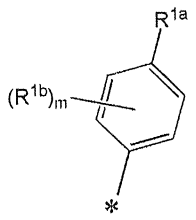
$Z_1$, $Z_2$, $Z_3$, và $Z_4$ là nguyên tử hydro, hoặc ít nhất ba nhóm trong số $Z_1$, $Z_2$, $Z_3$, và $Z_4$ là nguyên tử hydro và nhóm Z còn lại là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6

alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng không no có 4 đến 10;

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

$J_1$ và $J_2$ là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm tùy ý được thế, hoặc $J_1$ và $J_2$ tùy ý tạo, cùng với nguyên tử nitơ được liên kết vào, thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế; và $R_4$, $R_5$, và $R_6$ là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế.

2. Hợp chất hoặc muối của nó để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính theo điểm 1, trong đó khi A là A1 thì A1 là:




trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkoxy hoặc C1-C6 alkylthio, trong đó hydro chứa trong C1-C6 alkoxy này có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen, C1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy; và

m là số nguyên 0 hoặc 1.

3. Hợp chất hoặc muối của nó để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính theo điểm 1 hoặc 2, trong đó $R^2$ là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl,

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu, hoặc

C3-C7 xycloalkenyl.

4. Hợp chất hoặc muối của nó để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó nếu X là $CR^3$, thì $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

hydroxy,

C1-C6 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C6 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C7 xycloalkyl,

C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, C1-C4 alkylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, hoặc C1-C6 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

với điều kiện vị trí của liên kết ba của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng:

hydroxy,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

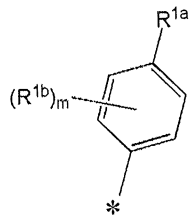
halogen,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl(cacbonyl),

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

5. Hợp chất hoặc muối của nó để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó A là:




trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkoxy hoặc C1-C6 alkylthio, trong đó hydro chứa trong C1-C6 alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, hoặc C6-C10 hydrocacbon thơm, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen, C1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl, hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C4 alkenyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, metylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

với điều kiện vị trí của liên kết ba của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

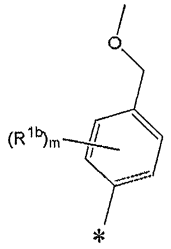
halogen,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl(cacbonyl),

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

6. Hợp chất hoặc muối của nó để dùng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị khối u ác tính theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó A là:




trong đó $R^{1b}$ là halogen;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là:

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, hoặc

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl; và

X là $CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng:

C1-C4 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy,

C1-C4 alkylthio,

C2-C4 alkenyl,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

hydroxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl hoặc C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, hoặc oxo, hoặc

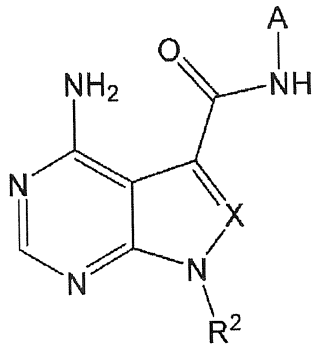
một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino,

với điều kiện vị trí của liên kết ba của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

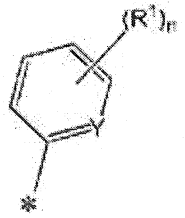
nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ.

7. Hợp chất có công thức (I') dưới đây hoặc muối của nó:



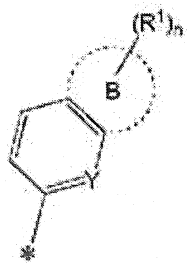
(I')

trong đó, trong công thức (I'), A là:



A1

hoặc



A2

trong đó $R^1$ là:

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

amino được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

Y là N hoặc CH, và

n là số nguyên từ 0 đến 2,

trong đó nếu n là 2 thì 2 nhóm $R^1$ có thể là giống nhau hoặc khác nhau;

trong công thức A2, nhóm:

cùng với phenyl hoặc pyridinyl mà nhóm này gắn vào, tạo thành C8-C14 hydrocacbon thơm đa vòng hoặc nhóm dị vòng không no đa vòng có từ 8 đến 14 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

$R^2$ là:

C3-C10 alkyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C3-C4 xycloalkenyl được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc đa vòng có 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

với điều kiện nếu mỗi nhóm được thể hiện bằng $R^2$ có phần tử thế thì phần tử thế này không phải là nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế mà có thể có ít nhất một nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ oxy và lưu huỳnh, và có ít nhất 1 nguyên tử nitơ; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

nitro,

C1-C6 alkyl được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkoxy được thế hoặc không được thế,

C1-C6 alkylthio được thế hoặc không được thế,

C3-C7 xycloalkyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkenyl được thế hoặc không được thế,

C2-C6 alkynyl được thế hoặc không được thế,

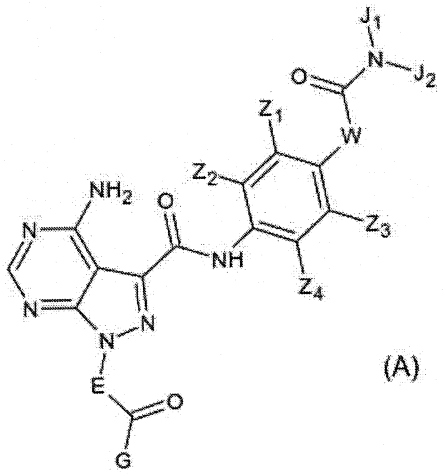
amino được thế hoặc không được thế,

carbamoyl được thế hoặc không được thế,

C6-C14 hydrocacbon thơm được thế hoặc không được thế, hoặc

nhóm dị vòng no hoặc không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh được thế hoặc không được thế chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

với điều kiện là hợp chất này không có công thức (A) dưới đây:




(A)

trong đó E là nhóm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế;

G là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$;

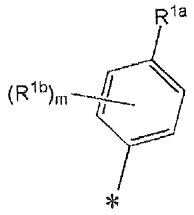
$Z_1$, $Z_2$, $Z_3$, và $Z_4$ là nguyên tử hydro, hoặc ít nhất ba nhóm trong số $Z_1$, $Z_2$, $Z_3$, và $Z_4$ là nguyên tử hydro và nhóm Z còn lại là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm amino tùy ý được thế, hoặc nhóm dị vòng không no có 4 đến 10 cạnh;

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

$J_1$ và $J_2$ là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm này là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm tùy ý được thế, hoặc $J_1$ và $J_2$ tùy ý tạo, cùng với nguyên tử nitơ được liên kết vào, thành nhóm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế; và

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

8. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 7, trong đó khi A là A1 thì A1 là:




trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkoxy hoặc C1-C6 alkylthio, trong đó hydro chứa trong C1-C6 alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, hoặc C6-C14 hydrocacbon thơm, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen, C1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy; và

m là số nguyên 0 hoặc 1.

9. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 7 hoặc 8, trong đó $R^2$ là:

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc

nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl,

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu, hoặc

C3-C4 xycloalkenyl.

10. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 9, trong đó nếu X là $CR^3$ thì $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C6 alkenyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

hydroxy,

C1-C6 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C6 alkyl, C1-C4 alkoxy

C1-C6 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C7 xycloalkyl,

C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, C1-C4 alkylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, hoặc C1-C6 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

với điều kiện vị trí của liên kết ba của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

C6-C14 hydrocacbon thơm mà có thể được thế bằng:

hydroxy,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

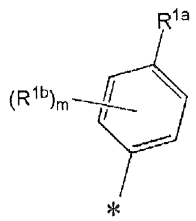
halogen,

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl(cacbonyl),

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

11. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 10, trong đó A là:




trong đó $R^{1a}$ là:

C1-C6 alkyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkoxy hoặc C1-C6 alkylthio, trong đó hydro chứa trong C1-C6 alkoxy có thể được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đơteri,

C2-C6 alkenyl,

C2-C6 alkynyl,

amino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, hoặc C6-C10 hydrocacbon thơm, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh;

$R^{1b}$ là halogen, C1-C6 alkyl, hoặc C1-C6 alkoxy;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là

C3-C10 alkyl mà có thể được thế bằng halogen, C3-C7 xycloalkyl, hoặc một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1

đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C6 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, hoặc halogeno C1-C6 alkyl, hoặc

C4-C12 xycloalkyl liên kết cầu; và

X là:

N hoặc

$CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

xyano,

C1-C4 alkyl,

C1-C6 alkoxy mà có thể được thế bằng:

halogen,

C1-C6 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng oxo và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh,

C1-C4 alkylthio,

C3-C5 xycloalkyl,

C2-C4 alkenyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

hydroxy,

C1-C4 alkoxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl, hoặc carbamoyl mà có thể được thế bằng C3-C5 xycloalkyl,

tri-C1-C6 alkylsilyloxy,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy hoặc oxo,

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen, metylamino mà có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh, hoặc C1-C4 alkoxy,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc oxo,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino, hoặc

oxy dị vòng không no mà có thể được thế bằng halogen, trong đó vòng dị vòng không no là vòng dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh,

với điều kiện vị trí của liên kết ba của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng:

hydroxy,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

formyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng:

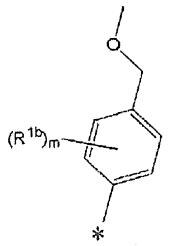
halogen,

C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

amino mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl(cacbonyl),

và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

12. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 11, trong đó A là:



trong đó $R^{1b}$ là halogen;

m là số nguyên 0 hoặc 1;

$R^2$ là:

C3-C6 alkyl mạch nhánh mà có thể được thế bằng halogen, hoặc

C3-C4 xycloalkyl mà có thể được thế bằng C1-C4 alkyl hoặc C3-C5 xycloalkyl; và

X là $CR^3$, trong đó $R^3$ là:

hydro,

halogen,

C1-C4 alkoxy mà có thể được thế bằng:

C1-C4 alkoxy,

C3-C7 xycloalkyl, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 nguyên tử oxy,

C1-C4 alkylthio,

C2-C4 alkenyl,

C2-C6 alkynyl mà có thể được thế bằng:

hydroxy,

amino mà có thể được thế bằng $R^4$, trong đó $R^4$ là C1-C4 alkyl hoặc C1-C4 alkoxy C1-C4 alkyl,

C3-C7 xycloalkyl mà có thể được thế bằng hydroxy,

phenyl mà có thể được thế bằng $R^5$, trong đó $R^5$ là halogen,

một hoặc nhiều nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh mà có thể được thế bằng $R^6$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^6$ là hydroxy, C1-C4 alkyl, hoặc oxo, hoặc

một hoặc nhiều nhóm dị vòng không no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh mà có thể được thế bằng $R^7$ và chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, trong đó $R^7$ là halogen, xyano, C1-C4 alkyl, C1-C4 alkoxy, hoặc amino,

với điều kiện vị trí của liên kết ba của C2-C6 alkynyl nằm giữa nguyên tử cacbon liên kết với khung 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và nguyên tử cacbon liền kề với nguyên tử cacbon này,

phenyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc C1-C4 alkyl mà có thể được thế bằng hydroxy, hoặc

nhóm dị vòng không no đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử nitơ.

13. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 12, mà là ít nhất một hợp chất được chọn từ nhóm gồm có:

(1) 4-amino-7-(tert-butyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(2) 4-amino-7-(1-flo-2-metylpropan-2-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(3) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(4) 4-amino-6-brom-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(5) 4-amino-6-chloro-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(6) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-vinyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(7) 4-amino-6-flo-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(8) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(9) 4-amino-6-(4-hydroxy-4-metylpent-1-yn-1-yl)-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(10) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(11) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-(pyrolidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(12) (R)-4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydrofuran-2-yl)metoxy)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(13) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-6-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(14) 4-amino-6-(imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yletynyl)-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(15) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-((1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(16) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-6-((1-metyl-1H-imidazol-5-yl)etynyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(17) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(pyridin-3-yletynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(18) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(prop-1-yn-1-yl)-

7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(19) 4-amino-N-[4-(metoxymetyl)phenyl]-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-(piperidin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(20) 4-amino-6-ethoxy-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(21) 4-amino-6-((1-hydroxyxyclopentyl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(22) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-thiomorpholinoprop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(23) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)prop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(24) 4-amino-6-((6-aminopyridin-3-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(25) 4-amino-6-((1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(26) 4-amino-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((1-metylpiperidin-4-yl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(27) 4-amino-6-(3-(dimetylamino)prop-1-yn-1-yl)-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit;

(28) 4-amino-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit; và

(29) 4-amino-N-(3-flo-4-(metoxymetyl)phenyl)-7-(1-metylxyclopropyl)-6-(3-morpholinoprop-1-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-cacboxamit; và

muối của các hợp chất này.

14. Thuốc ức chế RET bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 13 làm thành phần hoạt tính.

15. Dược phẩm bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 13.

16. Thuốc chống khối u bao gồm hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7 đến 13.

Fig. 1

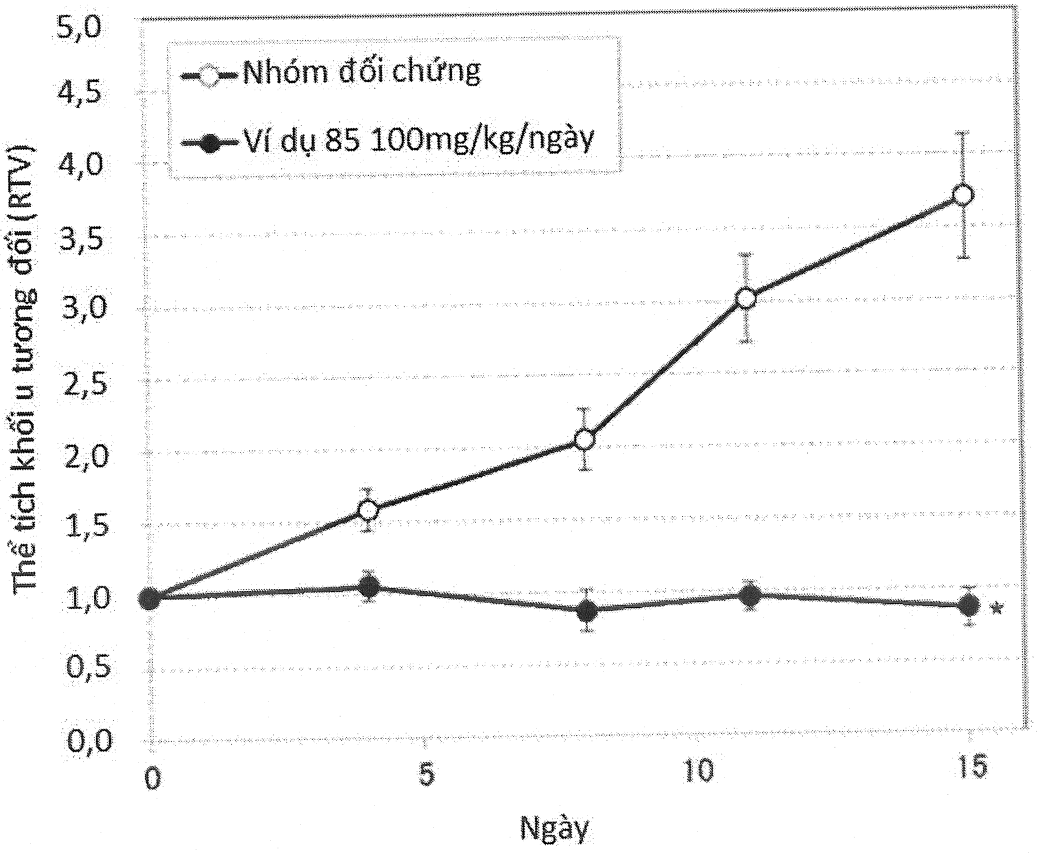

Nhóm đối chứng
Ví dụ 85 100mg/kg/ngày
Thể tích khối u tương đối (RTV)
5,0
4,5
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
0
5
10
15
Ngày

Fig. 2

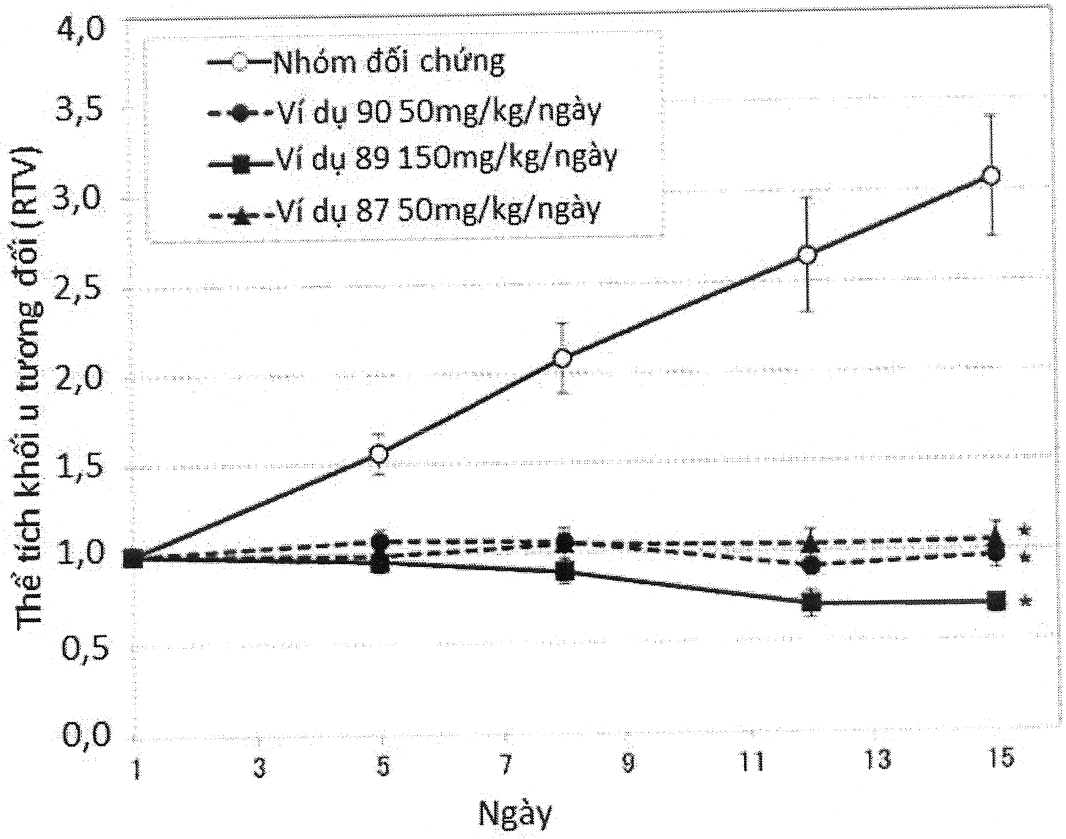

Nhóm đối chứng
Ví dụ 90 50mg/kg/ngày
Ví dụ 89 150mg/kg/ngày
Ví dụ 87 50mg/kg/ngày
Thể tích khối u tương đối (RTV)
4,0
3,5
3,0
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
1
3
5
7
9
11
13
15
Ngày

Fig. 3

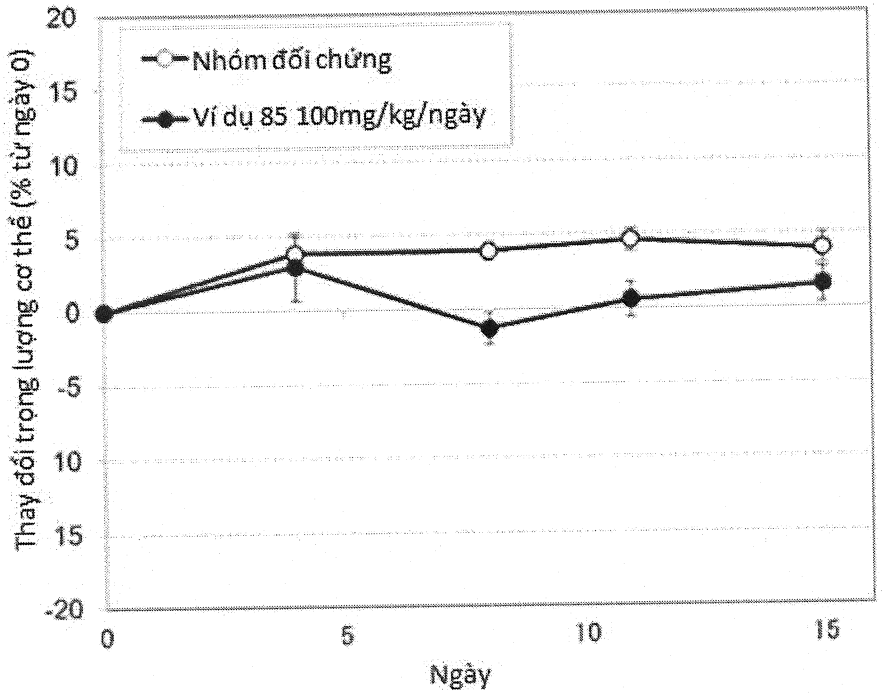
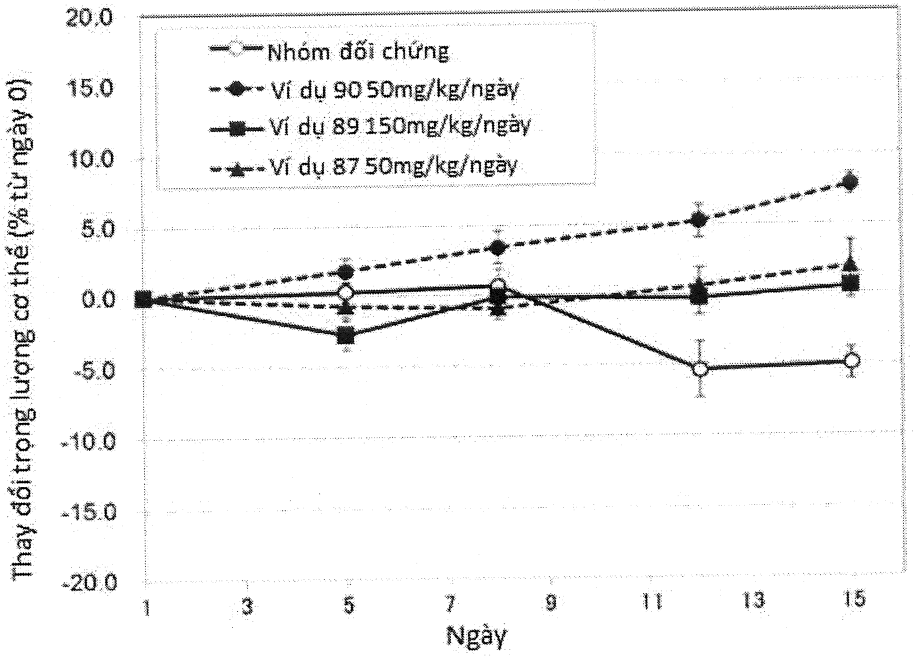

Nhóm đối chứng
Ví dụ 85 100mg/kg/ngày
Thay đổi trọng lượng cơ thể (% từ ngày 0)
20
15
10
5
0
-5
10
15
-20
0
5
10
15
Ngày

Fig. 4


Nhóm đối chứng
Ví dụ 90 50mg/kg/ngày
Ví dụ 89 150mg/kg/ngày
Ví dụ 87 50mg/kg/ngày
Thay đổi trọng lượng cơ thể (% từ ngày 0)
20.0
15.0
10.0
5.0
0.0
-5.0
-10.0
-15.0
-20.0
1
3
5
7
9
11
13
15
Ngày