(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) **1-0035027**

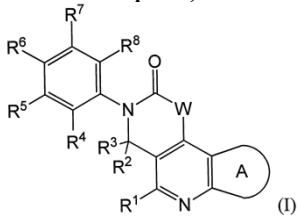
(51)[7] **C07D 471/14**; A61K 31/519; A61P 35/00; C07D 498/14; C07D 471/22; C07D 491/22; C07D 495/14; A61K 31/4375

(13) **B**

(21) 1-2019-06112 (22) 12/06/2013
(62) 1-2015-00102
(86) PCT/US2013/045309 12/06/2013 (87) WO2014/007951 09/01/2014
(30) 61/659,245 13/06/2012 US; 61/691,463 21/08/2012 US; 61/740,012 20/12/2012 US; 61/774,841 08/03/2013 US
(45) 27/03/2023 420 (43) 27/07/2020 388ASC
(73) INCYTE HOLDINGS CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, DE 19803, United States of America
(72) WU, Liangxing (CN); ZHANG, Colin (CN); HE, Chunhong (CN); SUN, Yaping (CN); LU, Liang (CN); QIAN, Ding-Quan (CN); XU, Meizhong (US); ZHUO, Jincong (US); YAO, Wenqing (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỖN HỢP CỦA CHẤT ỨC CHẾ ENZYM FGFR DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất ba vòng có công thức I, và các dược phẩm chứa chúng, các hợp chất này là các chất ức chế một hoặc nhiều enzym FGFR và có thể dùng để điều trị các bệnh liên quan đến thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi FGFR (FGFR: Fibroblast Growth Factor Receptor) như bệnh ung thư.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất ba vòng, và dược phẩm chứa chúng, các hợp chất này là các chất ức chế một hoặc nhiều enzym FGFR và có thể hữu dụng để điều trị các bệnh liên quan đến FGFR như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (Fibroblast Growth Factor Receptor - FGFR) là tyrosin kinaza thụ thể mà liên kết với phối tử yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (Fibroblast Growth Factor - FGF). Có bốn protein FGFR (FGFR 1 đến 4) có khả năng liên kết với phối tử và tham gia vào việc điều hòa nhiều quy trình sinh lý kể cả quy trình hình thành mô, tạo mạch, lành vết thương, và điều hòa trao đổi chất. Trong quá trình liên kết với phối tử, các thụ thể này trải qua quy trình đime hóa và phosphoryl hóa dẫn đến việc kích thích hoạt tính của protein kinaza và lôi cuốn nhiều protein cập bến nội bào. Các tương tác này tạo điều kiện thuận lợi cho việc hoạt hóa chuỗi chu trình phát tín hiệu nội bào bao gồm Ras-MAPK, AKT-PI3K, và phospholipaza C mà là quan trọng đối với sự sinh trưởng, tăng sinh và sống sót của tế bào (xem tổng quan trong tài liệu: Eswarakumar et al. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2005). Hiện tượng hoạt hóa khác thường chu trình này thông qua sự biểu hiện quá mức của các phối tử FGF hoặc FGFR hoặc các đột biến hoạt hóa ở FGFR có thể dẫn tới sự hình thành khối u, phát triển, và kháng với liệu pháp điều trị thông thường để trị bệnh ung thư. Trong bệnh ung thư ở người, các thay đổi về mặt di truyền bao gồm khuếch đại gen, thay đổi vị trí của nhiễm sắc thể và đột biến sinh dưỡng dẫn đến việc hoạt hóa thụ thể không phụ thuộc vào phối tử, đã được bộc lộ. Việc xác định trình tự ADN ở quy mô lớn đối với hàng nghìn mẫu u đã cho thấy rằng các thành phần của chu trình FGFR nằm trong số các thành phần thường bị đột biến ở bệnh ung thư của người. Nhiều đột biến trong số các đột biến có tính hoạt hóa này là giống hệt với các đột biến ở dòng mầm mà dẫn đến hội chứng loạn sản xương. Các cơ chế mà dẫn đến sự phát tín hiệu bất thường phụ thuộc vào phối tử ở bệnh của người bao gồm sự biểu hiện quá mức FGF và các thay đổi trong quá trình cắt ghép FGFR mà dẫn đến các thụ thể với nhiều khả năng liên kết phối tử (xem tổng quan trong tài liệu: Knights and Cook

Pharmacology & Therapeutics, 2010; Turner and Grose, *Nature Reviews Cancer*, 2010). Do đó, việc tạo ra các chất ức chế hướng đích FGFR có thể là hữu dụng trong việc điều trị lâm sàng các bệnh mà có hoạt tính FGF hoặc hoạt tính FGFR tăng.

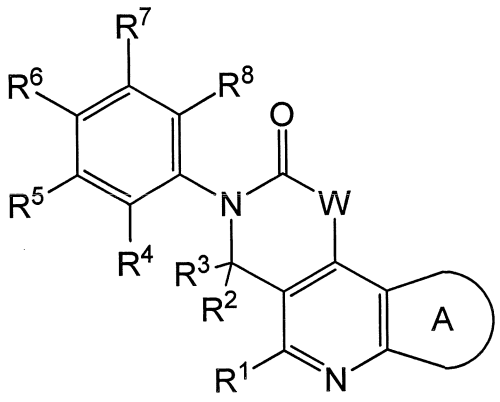
Các loại bệnh ung thư có liên quan đến FGF/FGFR bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở: bệnh ung thư biểu mô (ví dụ, bàng quang, vú, cổ tử cung, trực tràng, màng trong dạ con, dạ dày, đầu và cổ, thận, gan, phổi, buồng trứng, tuyến tiền liệt); các khối u ác tính sinh huyết (ví dụ, đa u tủy, u bạch huyết mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin, khối u tân tạo tăng sinh tủy, và bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom); và các khối u tân tạo khác (ví dụ, u nguyên bào xốp, u hắc sắc tố, và sacom cơ vân). Ngoài vai trò trong khối u tân tạo gây bệnh ung thư, sự hoạt hóa FGFR còn được nhắc đến trong rối loạn ở bộ xương và rối loạn tế bào sụn bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, loạn sản sụn và hội chứng các mảnh xương sọ "hàn" lại quá sớm gây biến dạng đầu.

Các thuốc mới vẫn cần được phát triển không ngừng để điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác, và các chất ức chế FGFR được bộc lộ trong bản mô tả này giúp đáp ứng nhu cầu này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới hữu dụng để điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác.

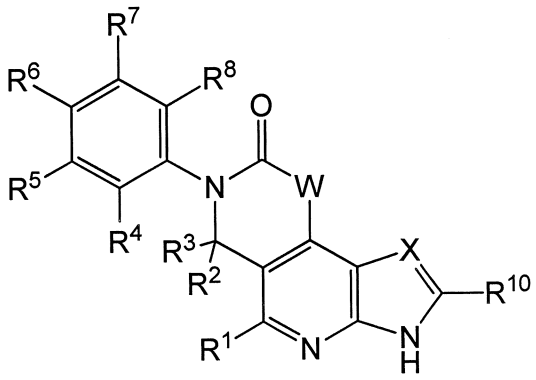
Để đạt được mục đích trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



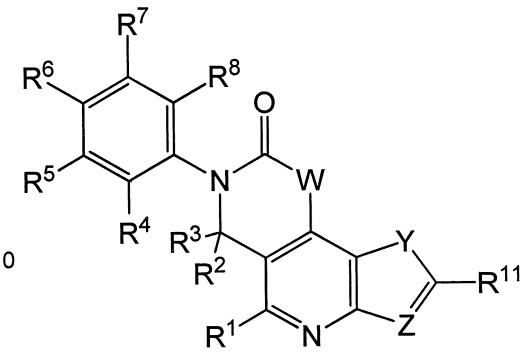
I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các các nhóm cấu thành được xác định dưới đây.

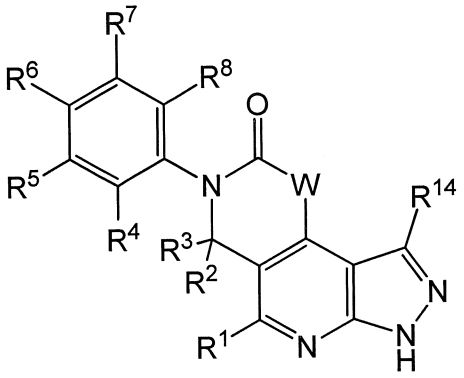
Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức II, III, hoặc IV:



II



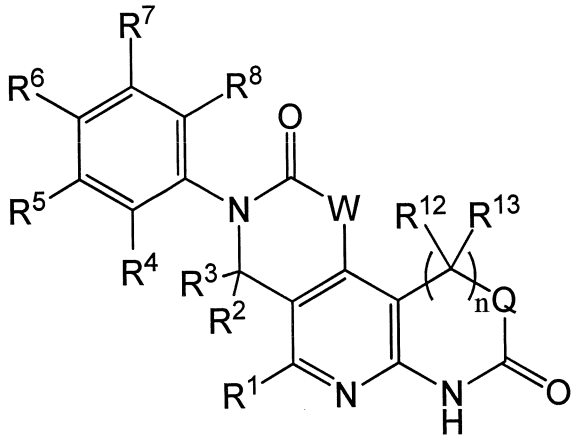
III



IV

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các các nhóm cấu thành được xác định dưới đây.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức V:



V

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó các các nhóm cấu thành được xác định dưới đây.

Hơn nữa, sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các hợp chất có công thức I, II, III, IV, và V, hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một chất mang dược dụng.

Tác giả sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các hợp chất có công thức I, II, III, IV, và V, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Tác giả sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh tăng sinh tủy ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các hợp chất có công thức I, II, III, IV, và V, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

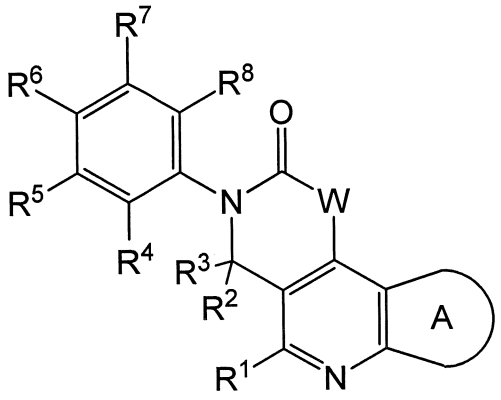
Tác giả sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh rối loạn xương hoặc rối loạn sụn ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các hợp chất có công thức I, II, III, IV, và V, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Tác giả sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, II, III, IV, và V, hoặc muối dược dụng của nó, trong việc điều trị bệnh.

Tác giả sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, II, III, IV, và V, hoặc muối dược dụng của nó, để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chất ức chế FGFR là hợp chất có công thức I:

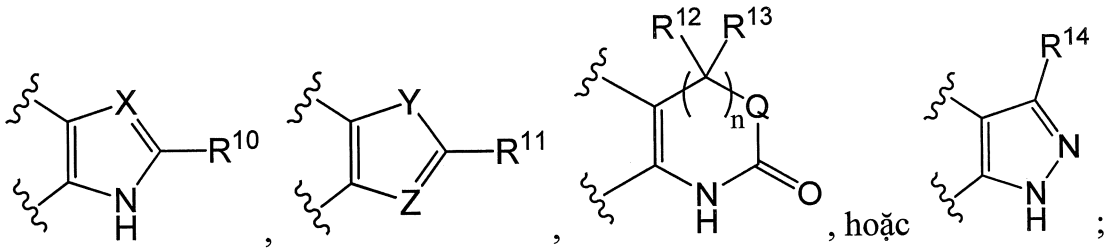


I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

W là NR^9, O, hoặc $CR^{17}R^{18}$;

nhân A là:



;

X là CR^{15} hoặc N;

Y là NR^{16}, O, hoặc S;

Z là N hoặc CH;

Q là không có mặt, O, NR^{16a}, hoặc $CR^{12a}R^{13a}$;

n bằng 0 hoặc 1, trong đó nếu n bằng 0 thì Q không có mặt;

R^1 là H, NR^AR^B, halo, và C_{1-3} alkyl;

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ H, CN, $C(O)NR^cR^d$, và C_{1-7} alkyl, trong đó C_{1-7} alkyl này là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OR^a, CN, NR^cR^d, và $C(O)NR^cR^d$;

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

haloalkyl, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, và $NR^cC(O)OR^a$;

R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và nhóm heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a};

mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ Cy^1, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^1, halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$,

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

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14}, R^{15}, R^{17}, và R^{18} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a};

mỗi nhóm R^{10a} độc lập được chọn từ Cy^2, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

hoặc R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$,

$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

hoặc R^{12a} và R^{13a} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

hoặc R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{16} và R^{16a} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-4} alkyl, xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, aryl- C_{1-4} alkyl, xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl

có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^3, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^3, halo, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^A và R^B độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

Cy^1, Cy^2, và Cy^3 độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})N$ $R^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là

tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$,

$NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2,

hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})$-$NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c4} và R^{d4} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c5} và R^{d5} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, NR^{c6}-$C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl,

heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

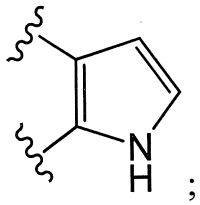
mỗi nhóm R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $C(O)NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy; và

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN;

với điều kiện nếu nhân A có công thức:



;

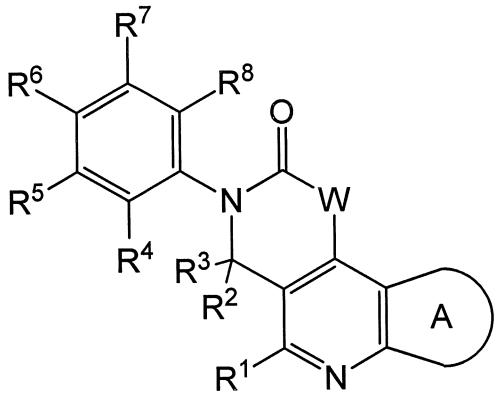
W là NR^9;

mỗi nhóm R^1, R^2, R^3 đều là H; và

R^9 là C_{1-6} alkyl;

thì ít nhất bốn nhóm trong số các nhóm R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 không phải là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến chất ức chế FGFR là hợp chất có công thức I:

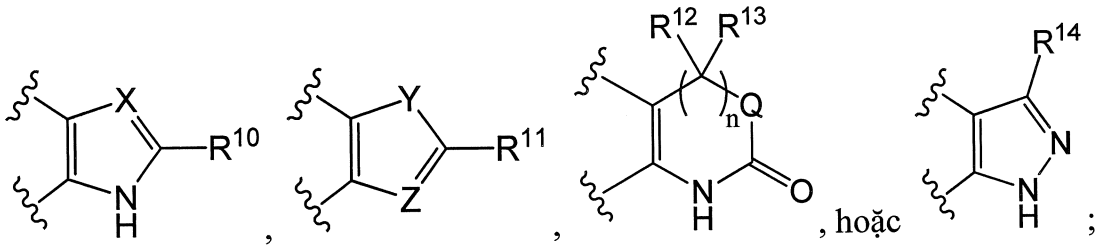


I

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

W là NR^9 hoặc O;

nhân A là:



;

X là CR^{15} hoặc N;

Y là NR^{16}, O, hoặc S;

Z là N hoặc CH;

Q là không có mặt, O, NR^{16a}, hoặc $CR^{12a}R^{13a}$;

n bằng 0 hoặc 1, trong đó nếu n bằng 0 thì Q không có mặt;

R^1 là H, NR^AR^B, halo, và C_{1-3} alkyl;

R^2 và R^3 độc lập được chọn từ H, CN, $C(O)NR^cR^d$, và C_{1-7} alkyl, trong đó C_{1-7} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OR^a, CN, NR^cR^d, và $C(O)NR^cR^d$;

hoặc R^2 và R^3 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng xycloalkyl có 3 đến 7 cạnh hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^a, SR^a, $C(O)R^b$, $C(O)NR^cR^d$, $C(O)OR^a$, $OC(O)R^b$, $OC(O)NR^cR^d$, NR^cR^d, $NR^cC(O)R^b$, và $NR^cC(O)OR^a$;

R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a};

mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ Cy^1, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^1, halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$,

$NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a};

mỗi nhóm R^{10a} độc lập được chọn từ Cy^2, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

hoặc R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$,

$NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

hoặc R^{12a} và R^{13a} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{16} và R^{16a} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, aryl-C_{1-4} alkyl, xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, heteroaryl-C_{1-4} alkyl, và heteroxycloalkyl-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^3, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^3, halo, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^A và R^B độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

Cy^1, Cy^2, và Cy^3 độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl,

C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6},

$C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc R^{c3} và R^{d3} bất kỳ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c5} và R^{d5} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi nhóm R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $C(O)NR^{c6}R^{d6}$;

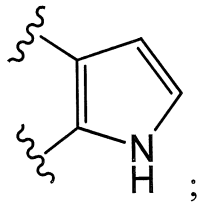
mỗi nhóm R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN,

amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 3-, 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy; và

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN;

với điều kiện nếu nhân A có công thức:



;

W là NR^9;

mỗi nhóm R^1, R^2, R^3 là H; và

R^9 là C_{1-6} alkyl;

thì ít nhất bốn nhóm trong số các nhóm R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 không phải là H.

Theo một số phương án:

R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$,

$NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$;

R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl- C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a};

mỗi nhóm R^{9a} độc lập được chọn từ Cy^1, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^1, halo, CN, NO_2, OR^{a2}, SR^{a2}, $C(O)R^{b2}$, $C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(O)OR^{a2}$, $OC(O)R^{b2}$, $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$, $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}C(O)R^{b2}$, $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$, $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$, $NR^{c2}S(O)R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)$-$_2R^{b2}$, $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)R^{b2}$, $S(O)NR^{c2}R^{d2}$, $S(O)_2R^{b2}$, và $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$;

R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a};

mỗi nhóm R^{10a} độc lập được chọn từ Cy^2, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, N-$R^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

hoặc R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

hoặc R^{12a} và R^{13a} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$,

$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$;

R^{16} và R^{16a} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^3, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^3, halo, CN, NO_2, OR^{a4}, SR^{a4}, $C(O)R^{b4}$, $C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(O)OR^{a4}$, $OC(O)R^{b4}$, $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$, $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}C(O)R^{b4}$, $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$, $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$, $NR^{c4}S(O)R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$, $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)R^{b4}$, $S(O)NR^{c4}R^{d4}$, $S(O)_2R^{b4}$, và $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$;

R^A và R^B độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

Cy^1, Cy^2, và Cy^3 độc lập được chọn từ C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế

bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$;

mỗi nhóm R^a, R^b, R^c, R^d, R^{a1}, R^{b1}, R^{c1}, R^{d1}, R^{a2}, R^{b2}, R^{c2}, R^{d2}, R^{a3}, R^{b3}, R^{c3}, R^{d3}, R^{a4}, R^{b4}, R^{c4}, và R^{d4}, R^{a5}, R^{b5}, R^{c5}, và R^{d5} độc lập được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^c và R^d cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6},

SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c1} và R^{d1} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c2} và R^{d2} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý

được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})$-$NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c4} và R^{d4} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})$-$NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c5} và R^{d5} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, C_{6-10} aryl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, CN, OR^{a6}, SR^{a6}, $C(O)R^{b6}$, $C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $C(O)OR^{a6}$, $OC(O)R^{b6}$, $OC(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)R^{b6}$, $NR^{c6}C(O)NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$, $C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $NR^{c6}C(=NR^{e6})NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)R^{b6}$, $S(O)NR^{c6}R^{d6}$, $S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$, $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi nhóm R^{e1}, R^{e2}, R^{e3}, R^{e4}, và R^{e5} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, CN, OR^{a6}, SR^{b6}, $S(O)_2R^{b6}$, $C(O)R^{b6}$, $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$, và $C(O)NR^{c6}R^{d6}$;

mỗi nhóm R^{a6}, R^{b6}, R^{c6}, và R^{d6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} haloalkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, và C_{2-4} alkynyl, là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy;

hoặc nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^{c6} và R^{d6} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ OH, CN, amino, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylthio, C_{1-4} alkylamino, đi(C_{1-4} alkyl)amino, C_{1-4} haloalkyl, và C_{1-4} haloalkoxy; và

mỗi nhóm R^{e6} độc lập được chọn từ H, C_{1-4} alkyl, và CN.

Theo một số phương án, W là NR^9 hoặc O.

Theo một số phương án, W là O.

Theo một số phương án, W là NR^9 hoặc $CR^{17}CR^{18}$

Theo một số phương án, W là $CR^{17}CR^{18}$.

Theo một số phương án, W là NR^9.

Theo một số phương án, R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a}.

Theo một số phương án, R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm R^{9a}.

Theo một số phương án, R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, và (heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl là tùy ý được thế bằng R^{9a}.

Theo một số phương án, R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, hoặc (heteroaryl có 5 đến 10 cạnh)-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a}.

Theo một số phương án, R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, hoặc

C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a}.

Theo một số phương án, R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a}.

Theo một số phương án, R^9 là H, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng OH, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, R^9 là H, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng OH, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, R^9 là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^9 là metyl.

Theo một số phương án, R^9 là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a}.

Theo một số phương án, R^9 là heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a}.

Theo một số phương án, R^9 là pyriđyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a}.

Theo một số phương án, R^9 là pyriđyl.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxyclo-alkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$,

$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, và CN, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} độc lập được chọn từ H và C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^{17} là H.

Theo một số phương án, R^{18} là H.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} đều là H.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} đều là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra C_{3-7} xycloalkyl.

Theo một số phương án, R^2 và R^3 độc lập được chọn từ H, CN, $C(O)NR^cR^d$, và C_{1-7} alkyl, trong đó nhóm C_{1-7} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OR^a, CN, NR^cR^d, và $C(O)NR^cR^d$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^2 và R^3 đều là H.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^1, R^2, và R^3 đều là H.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^1, R^2, R^3, R^{12}, và R^{13} đều là H.

Theo một số phương án, R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})R^{b1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a1}, SR^{a1}, $C(O)R^{b1}$, $C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(O)OR^{a1}$, $OC(O)R^{b1}$, $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$, $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}C(O)R^{b1}$, $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$, $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$, $NR^{c1}S(O)R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$, $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)R^{b1}$, $S(O)NR^{c1}R^{d1}$, $S(O)_2R^{b1}$, và $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$.

Theo một số phương án, ít nhất một trong số R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 không phải là H.

Theo một số phương án, ít nhất hai trong số các nhóm R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 không phải là H.

Theo một số phương án, R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, và OR^{a1}.

Theo một số phương án, R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập được chọn từ H, halo, và metoxy.

Theo một số phương án, R^5 và R^7 đều là metoxy và R^4, R^6, và R^8 độc lập được chọn từ H và halo.

Theo một số phương án, R^4 là halo, R^5 là metoxy, R^6 là H, R^7 là metoxy, và R^8 là halo.

Theo một số phương án, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{12a}, R^{13a}, R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$,

$NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

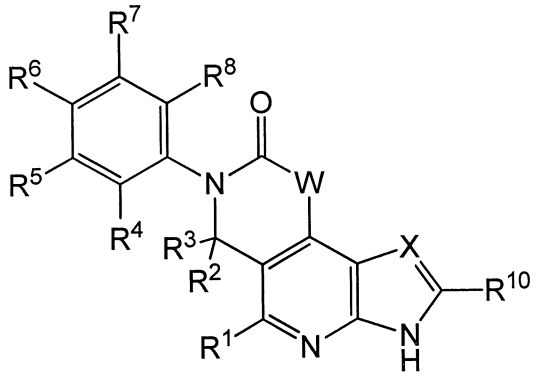
Theo một số phương án, R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$,

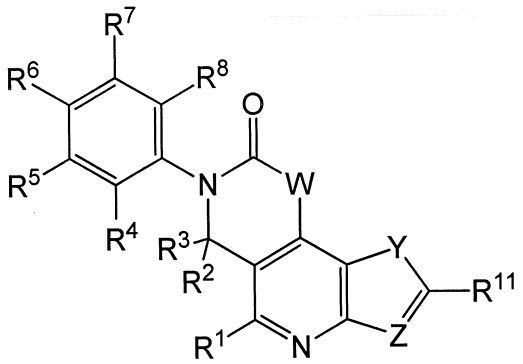
$NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Theo một số phương án, R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh.

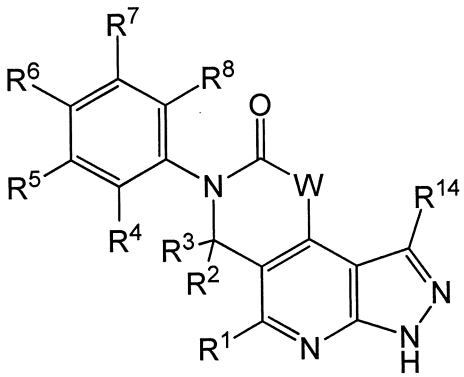
Theo một số phương án, hợp chất có công thức II, III, hoặc IV:



II



III



IV.

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

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì W là NR^9 hoặc $CR^{17}R^{18}$.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì W là NR^9.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì W là $CR^{17}R^{18}$.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì X là CR^{15}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì X là CH.

Theo một số phương án, R^{15} là H hoặc heteroaryl có 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^{10} là H, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, hoặc $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Theo một số phương án, R^{10} là H, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, hoặc $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2,

halo, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì R^{10} là H, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, CN, hoặc $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì R^{10} là H, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, hoặc $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì R^{10} là H, metyl, etyl, phenyl, pyrazolyl, piperiđinyl, tetrahyđropyriđinyl, CN, hoặc $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm metyl, etyl, phenyl, pyrazolyl, piperiđinyl, và tetrahyđropyriđinyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, $NR^{c3}R^{d3}$, và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng OR^{a3}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì R^{10} là H, phenyl, pyrazolyl, piperiđinyl, tetrahyđropyriđinyl, CN, hoặc $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, trong đó mỗi nhóm phenyl, pyrazolyl, piperiđinyl, và tetrahyđropyriđinyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2 và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng OR^{a3}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì R^{10} là H, (4-metylpiperazin-1-yl)phenyl, 1-metyl-1H-pyrazolyl, 1-(2-hyđroxyetyl)-1H-pyrazolyl, metylaminocarbonyl, xyano, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, 1-metylpiperiđin-4-yl, đimetylaminocarbonyl, (3-hyđroxyazetiđin-1-yl)carbonyl, (3-hyđroxypyroliđin-1-yl)carbonyl, (4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl, xyclopropylaminocarbonyl, (3-xyanopyroliđin-1-yl)carbonyl, (3-hyđroxypiperiđin-1-yl)carbonyl, tetrahyđro-2H-pyran-4-yl, (4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl, morpholin-4-ylcarbonyl, hoặc (4,4-điflopiperiđin-1-yl)carbonyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì R^{10} là H, (4-metylpiperazin-1-yl)phenyl, 1-metyl-1H-pyrazolyl, 1-(2-hyđroxyetyl)-1H-pyrazolyl, metylaminocarbonyl, xyano, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, 1-metylpiperiđin-4-yl, đimetylaminocarbonyl, (3-hyđroxyazetiđin-1-yl)carbonyl, (3-hyđroxypyroliđin-1-yl)carbonyl, (4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl, xyclopropylaminocarbonyl, (3-xyanopyroliđin-1-yl)carbonyl, hoặc (3-hyđroxypiperiđin-1-yl)carbonyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì R^{10} là H, (4-metylpiperazin-1-yl)phenyl, 1-metyl-1H-pyrazolyl, 1-(2-hyđroxyetyl)-1H-pyrazolyl, metylaminocarbonyl, xyano, 1-metyl-1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, 1-metylpiperiđin-4-yl, đimetylaminocarbonyl, (3-hyđroxyazetiđin-1-yl)carbonyl, (3-hyđroxypyroliđin-1-yl)carbonyl, (4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl, xyclopropylaminocarbonyl, (3-xyanopyroliđin-1-yl)carbonyl, (3-hyđroxypiperiđin-1-yl)carbonyl, morpholin-4-ylmetyl, (4-metylpiperazin-1-yl)metyl, 4-etylpiperazin-1-yl)metyl, 4-(2-hyđroxyetyl-)piperazin-1-yl]metyl, xyanoetylpiperazinylmetyl, xyanopiperiđinylmetyl, xyano-pyroliđinylmetyl, (1-metylpiperiđin-4-yl)aminometyl, (tetrahyđrofuran-3-ylamino)metyl, 1H-imiđazol-1-ylmetyl, 1H-pyrazol-1-ylmetyl, (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, 2-pyriđin-2-yletyl, 2-morpholin-4-yletyl, 2-(đietylamino)etyl, 2-(3-floazetiđin-1-yl)etyl, 2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)etyl, (4-etylpiperazin-1-yl)metyl, 3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl]metyl, 2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl, 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl, (pyriđin-3-yloxy)metyl, (2-oxopyriđin-1(2H)-yl)metyl, (3-xyanoazetiđin-1-yl)metyl, (3-floazetiđin-1-yl)metyl, hoặc (3-hyđroxyazetiđin-1-yl)metyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì R^{10} là morpholin-4-ylmetyl, (4-metylpiperazin-1-yl)metyl, 4-etylpiperazin-1-yl)metyl, (4-metylpiperazin-1-yl)metyl, 4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl, xyanoetylpiperazinylmetyl, xyanopiperiđinylmetyl, xyanopyroliđinylmetyl, (1-metylpiperiđin-4-yl)aminometyl, (tetrahyđrofuran-3-ylamino)metyl, 1H-imiđazol-1-ylmetyl, 1H-pyrazol-1-ylmetyl, (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, 2-pyriđin-2-yletyl, 2-morpholin-4-yletyl, 2-(đietylamino)etyl, 2-(3-floazetiđin-1-yl)etyl, 2-(3-metoxyaz-etiđin-1-yl)etyl, (4-etylpiperazin-1-yl)metyl, 3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl]metyl, hoặc 2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl, 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất có công thức II thì R^{10} là morpholin-4-ylmetyl, (4-metylpiperazin-1-yl)metyl, 4-etylpiperazin-1-yl)metyl, (4-metylpiperazin-1-yl)metyl, 4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl, xyanoetylpiperazinylmetyl, xyanopiperiđinylmetyl, xyanopyroliđinylmetyl, 1H-imiđazol-1-ylmetyl, 1H-pyrazol-1-ylmetyl, (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl, (4-etylpiperazin-1-yl)metyl, hoặc 3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl]metyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất có công thức II thì R^{10} là 2-pyriđin-2-yletyl, 2-morpholin-4-yletyl, 2-(đietylamino)etyl, 2-(3-floazetiđin-1-yl)etyl, 2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)etyl, 2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl, hoặc 2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl.

Theo một số phương án, R^{10} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, $NR^{c3}R^{d3}$, và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng OR^{a3}.

Theo một số phương án, R^{10} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, trong đó heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, và $NR^{c5}C(O)R^{b5}$.

Theo một số phương án, nếu hợp chất có công thức II thì R^{10} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh, trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh này được chọn từ morpholinyl, piperazinyl, piperiđinyl, pyroliđinyl, tetrahyđrofuranyl, và azetiđinyl, và trong đó nhóm heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh này là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, OR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, và $NR^{c5}C(O)R^{b5}$.

Theo một số phương án, R^{c3} và R^{d3} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a6}, và $NR^{c6}R^{d6}$.

Theo một số phương án, Cy^2 được chọn từ heteroxycloalkyl có 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, NO_2, OR^{a5}, SR^{a5}, $C(O)R^{b5}$, $C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(O)OR^{a5}$, $OC(O)R^{b5}$, $OC(O)NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(O)R^{b5}$, $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$, $NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}$, $C(=NR^{e5})R^{b5}$, $C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$, $NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}$,

$NR^{c5}S(O)R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$, $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)R^{b5}$, $S(O)NR^{c5}R^{d5}$, $S(O)_2R^{b5}$, và $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì R^{10} là H.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì R^{10} không phải là H.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức II thì R^{17} và R^{18} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất có công thức II thì R^{17} và R^{18} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, và CN, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất có công thức II thì R^{17} và R^{18} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và C_{1-6} haloalkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất có công thức II thì cả nhóm R^{17} và nhóm R^{18} đều là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất có công thức II thì cả nhóm R^{17} và nhóm R^{18} đều là metyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất có công thức II thì R^{17} và R^{18} độc lập được chọn từ H và halo.

Theo một số phương án, nếu hợp chất có công thức II thì R^{17} là H.

Theo một số phương án, nếu hợp chất có công thức II thì R^{18} là H.

Theo một số phương án, nếu hợp chất có công thức II thì cả nhóm R^{17} và nhóm R^{18} đều là H.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xyclobutyl hoặc nhóm xyclopentyl.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3},

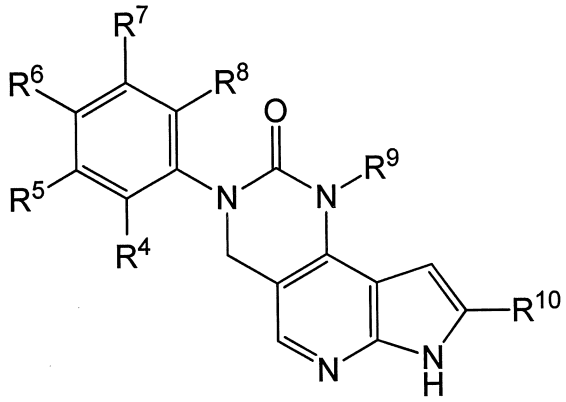
$C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh.

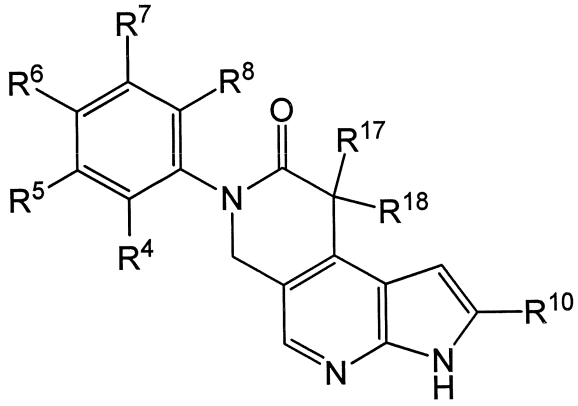
Theo một số phương án, R^{17} và R^{18} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng tetrahyđropyran hoặc vòng N-metylpiperiđin.

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



IIa.

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



IIb.

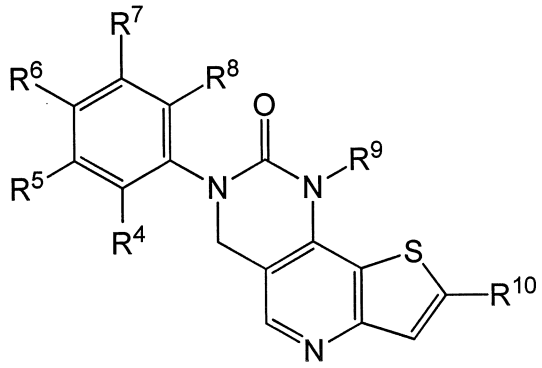
Theo một số phương án, hợp chất có công thức III.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức III thì Z là CH.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức III thì Y là S.

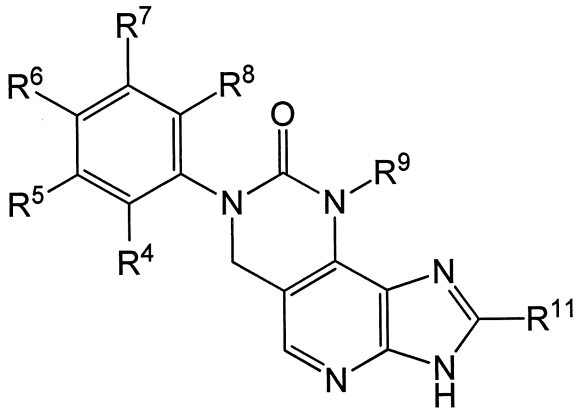
Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức III thì R^{11} là H.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IIIa:



IIIa.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IIIb:



IIIb.

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

Theo một số phương án, R^{14} được chọn từ H, C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, và CN; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức IV thì R^{14} là H, C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, hoặc CN; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl và heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức IV thì R^{14} là H, C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, hoặc CN; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức IV thì R^{14} là H, metyl, 1-metylpiperiđinyl, CN, xyanometyl, hoặc 2-hyđroxyetyl.

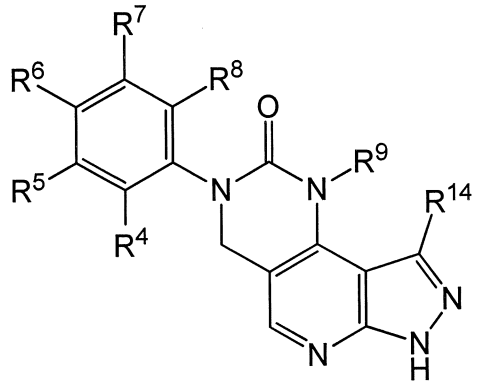
Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức IV thì R^{14} là H.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức IV thì R^{14} là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, R^{14} là phenyl tùy ý được thế bằng R^{10a}.

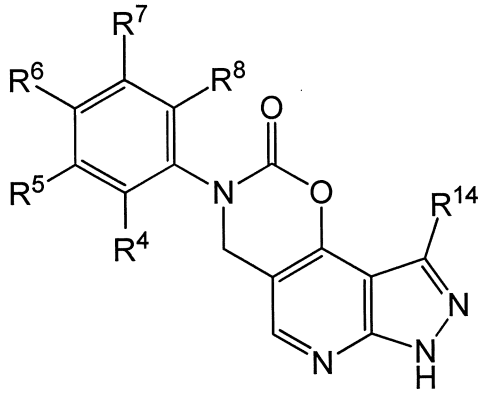
Theo một số phương án, R^{14} là (4-etylpiperazin-1-yl)phenyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IVa:



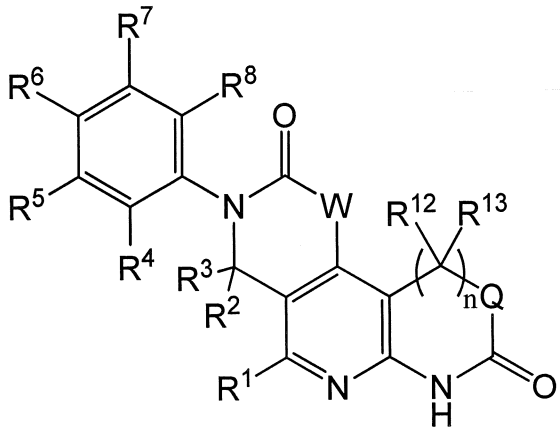
IVa.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức IVb:



IVb.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức V:



V.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì W là NR^9.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^9 là C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^9 là benzyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^9 là phenyl tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{9a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^9 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, C_{6-10} aryl-C_{1-4} alkyl, hoặc C_{3-10} xycloalkyl-C_{1-4} alkyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^9 là C_{3-10} xycloalkyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^9 là xyclobutyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^9 là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, R^9 là metyl, etyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclobutyl, 3-florophenylmetyl, hoặc 4-clo-2-florophenyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^9 là metyl, etyl, xyclopropyl, hoặc xyclopropylmetyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^9 là metyl.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^2 và R^3 độc lập được chọn từ H, CN, $C(O)NR^cR^d$, và C_{1-7} alkyl, trong đó nhóm C_{1-7} alkyl là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, OR^a, CN, NR^cR^d, và $C(O)NR^cR^d$.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì mỗi nhóm R^2 và R^3 là H.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì mỗi nhóm R^2, và R^3 là H.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì mỗi nhóm R^1, R^2, và R^3 là H.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, CN, và OR^{a1}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^4, R^5, R^6, R^7, và R^8 độc lập được chọn từ H, halo, và metoxy.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì cả hai nhóm R^5 và R^7 đều là metoxy và R^4, R^6, và R^8 độc lập được chọn từ H và halo.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^4 là halo, R^5 là metoxy, R^6 là H, R^7 là metoxy, và R^8 là halo.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì Q không có mặt.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì Q là O, NR^{16a}, hoặc $CR^{12a}R^{13a}$.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có 3 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ H, halo, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh, CN, NO_2, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(=NR^{e3})R^{b3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}S(O)R^{b3}$, N-$R^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$; trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{6-10} aryl, C_{3-10} xycloalkyl, heteroaryl có 5 đến 10 cạnh, và heteroxycloalkyl có từ 4 đến 10 cạnh là tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm thế độc lập được chọn từ R^{10a}.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc nhóm heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} haloalkyl, halo,

CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, trong đó nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên là tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 nhóm thế độc lập được chọn từ Cy^2, halo, CN, OR^{a3}, SR^{a3}, $C(O)R^{b3}$, $C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $C(O)OR^{a3}$, $OC(O)R^{b3}$, $OC(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)R^{b3}$, $NR^{c3}C(O)NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(O)O\ R^{a3}$, $C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $NR^{c3}C(=NR^{e3})NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)R^{b3}$, $S(O)NR^{c3}R^{d3}$, $S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$, $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$, và $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì R^{12} và R^{13} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì mỗi nhóm R^{12} và R^{13} là H.

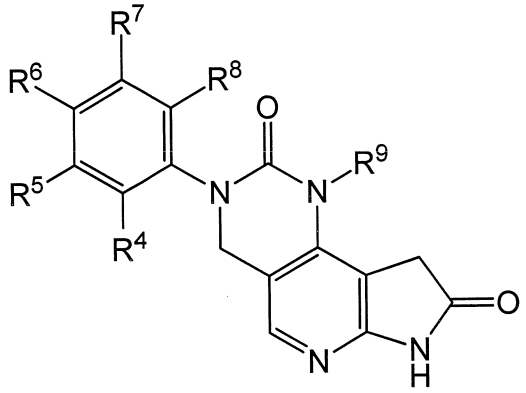
Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì mỗi nhóm R^2, R^3, R^{12} và R^{13} là H.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì n bằng 1.

Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì n bằng 1 và Q không có mặt.

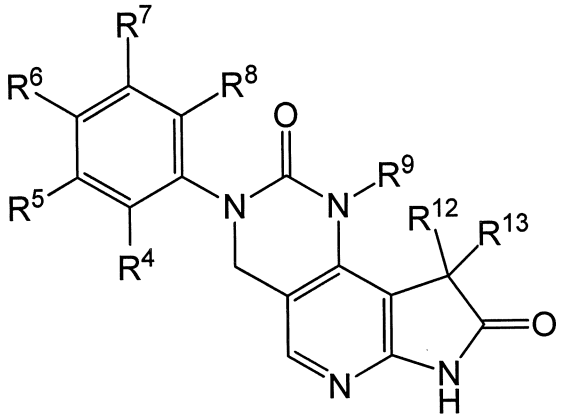
Theo một số phương án, nếu hợp chất này có công thức V thì n bằng 0.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức Va:



Va.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức Vb:



Vb.

Cần phải hiểu thêm rằng một số dấu hiệu nhất định theo sáng chế, mà để rõ ràng, được bộc lộ trong phạm vi các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp thành một phương án. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau theo sáng chế mà, để ngắn gọn, đã được bộc lộ trong phạm vi của một phương án, cũng có thể được tách riêng hoặc kết hợp lại theo cách thích hợp.

Trong bản mô tả này, các nhóm thế của các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ thành nhóm hoặc trong các khoảng. Các tác giả sáng chế dự định rằng sáng chế bao gồm từng và tất cả các tập hợp con của các thành viên thuộc các nhóm này và các khoảng này. Ví dụ, thuật ngữ "C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ từng nhóm trong số metyl, etyl, C_3 alkyl, C_4 alkyl, C_5 alkyl, và C_6 alkyl.

Trong bản mô tả này, các vòng aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl khác nhau được bộc lộ. Trừ khi có quy định khác, các vòng này có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử ở nguyên tử bất kỳ thuộc vòng được chấp nhận về mặt hóa trị. Ví dụ, thuật ngữ "vòng pyriđin" có thể đề cập đến vòng pyriđin-2-yl, vòng pyriđin-3-yl, hoặc vòng pyriđin-4-yl.

Thuật ngữ "có n cạnh", trong đó n là số nguyên, thường chỉ số lượng nguyên tử tạo thành vòng ở trong một gốc, trong đó số lượng nguyên tử tạo thành vòng là n. Ví dụ, piperiđinyl là ví dụ về vòng heteroxycloalkyl có 6 cạnh, pyrazolyl là ví dụ về vòng heteroaryl có 5 cạnh, pyriđyl là ví dụ về vòng heteroaryl có 6 cạnh, và 1,2,3,4-tetrahyđro-naphtalen là ví dụ về nhóm xycloalkyl có 10 cạnh.

Đối với các hợp chất theo sáng chế, trong đó các biến xuất hiện nhiều hơn một lần, mỗi biến có thể là gốc khác nhau độc lập được chọn từ nhóm xác định biến đó. Ví

dụ, khi cấu trúc được mô tả có hai nhóm R mà đồng thời có mặt trong cùng một hợp chất, thì hai nhóm R này có thể là các gốc khác nhau độc lập được chọn từ nhóm định nghĩa cho R.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là không được thế hoặc được thế.

Thuật ngữ "được thế" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là nguyên tử hyđro được thế bằng nhóm không phải là hyđro. Cần phải hiểu rằng việc thế trên nguyên tử cụ thể bị giới hạn bởi hóa trị.

Thuật ngữ "C_{i-j}", khi i và j là các số nguyên, được dùng trong bản mô tả này, kết hợp với nhóm hóa học, biểu thị số lượng của nguyên tử cacbon trong nhóm hóa học với khoảng trị số xác định từ i đến j đó. Ví dụ, C_{1-6} alkyl để chỉ nhóm alkyl có 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm hyđrocacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Theo một số phương án, nhóm alkyl chứa 1 đến 7, 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về gốc alkyl bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, các nhóm hóa học như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, 2-metyl-1-butyl, 3-pentyl, *n*-hexyl, 1,2,2-trimetylpropyl, *n*-heptyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm alkyl là metyl, etyl, hoặc propyl.

Thuật ngữ "alkenyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkenyl chứa 2 đến 6 hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ về các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa 2 đến 6 hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, bao gồm flo, clo, bromo, và iođo. Theo một số phương án, halo là F hoặc Cl.

Thuật ngữ "haloalkyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có số lượng nhóm thế là nguyên tử halogen đến hóa trị đầy đủ, mà chúng có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Theo một số phương án, nguyên tử halogen là nguyên tử flo. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm haloalkyl bao gồm CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkoxy" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -O-alkyl. Các ví dụ về nhóm alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, n-propoxy và isopropoxy), t-butoxy, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "haloalkoxy" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -O-(haloalkyl). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm haloalkoxy là $-OCF_3$.

Thuật ngữ "amino" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ NH_2.

Thuật ngữ "alkylamino" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -NH(alkyl). Theo một số phương án, nhóm alkylamino có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các nhóm alkylamin bao gồm metylamino, etylamino, propylamino (ví dụ, n-propylamino và isopropylamino), và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "đialkylamino" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức $-N(alkyl)_2$. Ví dụ về các nhóm đialkylamin bao gồm đimetylamino, đietylamino, đipropylamino (ví dụ, đi(n-propyl)amino và đi(isopropyl)amino), và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, mỗi nhóm alkyl độc lập có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkylthio" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -S-alkyl. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ hyđrocacbon vòng không thơm bao gồm nhóm alkyl và nhóm alkenyl đã được đóng vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ, bắc cầu, hoặc vòng spiro). Định nghĩa về xycloalkyl còn bao gồm các gốc mà có một hoặc nhiều vòng thơm (ví dụ, các vòng aryl hoặc heteroaryl) ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với vòng xycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo của xyclopentan, xyclohexen, xyclohexan, và nhóm tương tự, hoặc các dẫn xuất pyriđo của xyclopentan hoặc xyclohexan. Các nguyên tử cacbon làm thành vòng của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng oxo. Các nhóm xycloalkyl còn bao gồm xycloalkyliđen. Thuật ngữ "xycloalkyl" còn bao gồm các nhóm xycloalkyl đầu cầu (ví dụ, các gốc hyđrocacbon vòng không thơm chứa ít nhất một nguyên tử cacbon đầu cầu, như ađmantan-1-yl) và các nhóm spiroxycloalkyl (ví dụ, các gốc hyđrocacbon không thơm chứa ít nhất hai vòng ngưng tụ ở một nguyên tử cacbon, như spiro[2.5]octan và các gốc tương tự). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 10 cạnh trên vòng, hoặc 3 đến 7 cạnh trên vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là vòng đơn hoặc vòng đôi. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là vòng đơn. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là nhóm C_{3-7} xycloalkyl vòng đơn. Ví dụ, các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexađienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, tetrahyđronaphtalenyl, octahyđronaphtalenyl, inđanyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Thuật ngữ "xycloalkylalkyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức xycloalkyl-alkyl-. Theo một số phương án, phần alkyl có 1 đến 4, 1 đến 3, 1 đến 2, hoặc 1 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, phần alkyl là metylen. Theo một số phương án, phần xycloalkyl có 3 đến 10 cạnh trên vòng hoặc 3 đến 7 cạnh trên vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là vòng đơn hoặc vòng đôi. Theo một số phương án, phần

xycloalkyl là vòng đơn. Theo một số phương án, phần xycloalkyl là nhóm C_{3-7} xycloalkyl vòng đơn.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ vòng hoặc hệ vòng không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen hoặc nhóm alkynylen làm một phần của cấu trúc vòng, mà có ít nhất một nguyên tử trên vòng là nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh, oxy, và phospho. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm các hệ vòng đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ, có cầu, hoặc vòng spiro). Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhóm một vòng hoặc hai vòng có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Định nghĩa này còn bao gồm cả các gốc heteroxycloalkyl mà có một hoặc nhiều vòng thơm (ví dụ, vòng aryl hoặc vòng heteroaryl) ngưng tụ (tức là có liên kết chung với) với vòng heteroxycloalkyl không thơm, ví dụ, 1,2,3,4-tetrahyđro-quinolin và các nhóm tương tự. Các nhóm heteroxycloalkyl còn có thể bao gồm các nhóm heteroxycloalkyl đầu cầu (ví dụ, gốc heteroxycloalkyl chứa ít nhất một nguyên tử đầu cầu, như azaađmantan-1-yl và gốc tương tự) và các nhóm spiroheteroxycloalkyl (ví dụ, gốc heteroxycloalkyl chứa ít nhất hai vòng ngưng tụ ở duy nhất một nguyên tử, như [1,4-đioxa-8-aza-spiro[4.5]đecan-N-yl] và gốc tương tự). Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 3 đến 10 nguyên tử làm thành vòng, 4 đến 10 nguyên tử làm thành vòng, hoặc khoảng 3 đến 8 nguyên tử làm thành vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 2 đến 20 nguyên tử cacbon, 2 đến 15 nguyên tử cacbon, 2 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc khoảng 2 đến 8 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl có 1 đến 5 nguyên tử khác loại, 1 đến 4 nguyên tử khác loại, 1 đến 3 nguyên tử khác loại, hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại. Nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử khác loại trên (các) vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể được oxy hóa để tạo ra nhóm carbonyl, nhóm N-oxit, hoặc nhóm sulfonyl (hoặc liên kết oxy hóa khác) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn. Theo một số phương án, phần heteroxycloalkyl là nhóm C_{2-7} heteroxycloalkyl đơn vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là vòng morpholin, vòng pyroliđin, vòng piperazin, vòng piperiđin, vòng tetrahyđropyran, tetrahyropyriđin, vòng azetiđin, hoặc vòng tetrahyđrofuran.

Thuật ngữ "heteroxycloalkylalkyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức heteroxycloalkyl-alkyl-. Theo một số phương án, phần alkyl có 1 đến 4, 1 đến 3, 1 đến 2, hoặc 1 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, phần alkyl là metylen. Theo một số phương án, phần heteroxycloalkyl có 3 đến 10 nguyên tử trên vòng, 4 đến 10 nguyên tử trên vòng, hoặc 3 đến 7 nguyên tử trên vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là vòng đơn hoặc vòng đôi. Theo một số phương án, phần heteroxycloalkyl là vòng đơn. Theo một số phương án, phần heteroxycloalkyl là nhóm C_{2-7} heteroxycloalkyl vòng đơn.

Thuật ngữ "aryl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc hyđrocacbon thơm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2 vòng ngưng tụ), như, nhưng không chỉ hạn chế ở, phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, các nhóm aryl có từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm aryl là nhóm vòng đơn hoặc vòng đôi. Theo một số phương án, nhóm aryl là phenyl hoặc naphtyl.

Thuật ngữ "arylalkyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức aryl-alkyl-. Theo một số phương án, phần alkyl có 1 đến 4, 1 đến 3, 1 đến 2, hoặc 1 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, phần alkyl là metylen. Theo một số phương án, phần aryl là phenyl. Theo một số phương án, nhóm aryl là nhóm vòng đơn hoặc vòng đôi. Theo một số phương án, nhóm arylalkyl này là benzyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ gốc hyđrocacbon thơm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2 hoặc 3 vòng ngưng tụ), có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên vòng độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này là nhóm một vòng hoặc hai vòng có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, pyriđyl, pyrimiđinyl, pyrazinyl, pyriđazinyl, triazinyl, furyl, thienyl, imiđazolyl, thiazolyl, inđolyl, pyryl, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, inđazolyl, 1,2,4-thiađiazolyl, isothiazolyl, purinyl, carbazolyl, benzimiđazolyl, inđolinyl, pyrolyl, azolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzisoxazolyl, imiđazo[1,2-b]thiazolyl hoặc nhóm tương

tự. Nguyên tử cacbon hoặc các nguyên tử khác loại trên (các) vòng của nhóm heteroaryl này có thể được oxy hóa để tạo ra nhóm carbonyl, nhóm N-oxit, hoặc nhóm sulfonyl (hoặc liên kết oxy hóa khác) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn, với điều kiện bản chất thơm của vòng được bảo toàn. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 3 đến 10 nguyên tử cacbon, từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, từ 3 đến 5 nguyên tử cacbon, từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon, hoặc từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này chứa 3 đến 14, 4 đến 12, 4 đến 8, 9 đến 10, hoặc 5 đến 6 nguyên tử làm thành vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl này có 1 đến 4, 1 đến 3, hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại.

Thuật ngữ "heteroarylalkyl" được dùng trong bản mô tả này, một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức heteroaryl-alkyl-. Theo một số phương án, phần alkyl có 1 đến 4, 1 đến 3, 1 đến 2, hoặc 1 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, phần alkyl là metylen. Theo một số phương án, phần heteroaryl là nhóm một vòng hoặc hai vòng có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Theo một số phương án, phần heteroaryl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon.

Các hợp chất theo sáng chế này có thể là các hợp chất không đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm không đối xứng). Tất cả các chất đồng phân lập thể, như các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang, đều được dự tính đến trừ khi có quy định khác. Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nguyên tử cacbon được thế không đối xứng có thể được phân tách thành dạng quay quang hoặc dạng triệt quang. Các phương pháp điều chế các dạng quay quang từ các nguyên liệu ban đầu không quay quang là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như bằng cách phân giải các hỗn hợp triệt quang hoặc bằng cách tổng hợp lập thể chọn lọc. Nhiều chất đồng phân dị hình của olefin, liên kết đôi C=N, và tương tự, cũng có thể có mặt trong các hợp chất theo sáng chế này, và tất cả các dạng ổn định đó được bao hàm trong sáng chế. Các chất đồng phân dị hình cis và trans của các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ và có thể được tách dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân hoặc dưới dạng chất đồng phân đã được tách.

Việc phân giải các hỗn hợp gồm các hợp chất triệt quang có thể được thực hiện theo phương pháp bất kỳ đã biết trong số nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp làm ví dụ bao gồm tái kết tinh phân đoạn bằng cách sử dụng

axit phân giải không đối xứng là axit hữu cơ quay quang và tạo muối. Các tác nhân phân giải thích hợp dùng cho các phương pháp tái kết tinh phân đoạn, ví dụ, là các axit quay quang, như dạng D và dạng L của axit tartric, axit điaxetyltartric, axit đibenzoyltartric, axit manđelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic quay quang khác nhau. Các tác nhân phân giải khác thích hợp dùng cho các phương pháp kết tinh phân đoạn bao gồm các dạng tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của metylbenzylamin (ví dụ, dạng *S* và dạng *R*, hoặc các dạng tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang), 2-phenylglyxinol, norephedrin, ephedrin, N-metylephedrin, xyclohexyletylamin, 1,2-điaminoxyclohexan, và các nhóm tương tự. Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang còn có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột nạp tác nhân phân giải quay quang (ví dụ, đinitrobenzoylphenylglyxin). Chế phẩm dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm các dạng hỗ biến. Các dạng hỗ biến tạo ra từ việc hoán đổi liên kết đơn bằng liên kết đôi liền kề cùng với việc đồng thời dịch chuyển proton. Các dạng hỗ biến bao gồm các chất hỗ biến di biến proton là các trạng thái proton hóa đồng phân có cùng công thức tổng quát và tổng điện tích. Các chất hỗ biến di biến proton làm ví dụ bao gồm cặp keton - enol, cặp amit - axit imiđic, cặp lactam – lactim, cặp enamin – imin, và các dạng vòng, trong đó một proton có thể chiếm hai hoặc nhiều vị trí của hệ dị vòng, ví dụ, 1H- và 3H-imiđazol, 1H-, 2H- và 4H-1,2,4-triazol, 1H- và 2H-isoinđol, và 1H- và 2H-pyrazol. Các dạng hỗ biến có thể cân bằng nhau hoặc được chốt về mặt không gian thành một dạng bằng cách thế thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện ở các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối cùng. Các đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số thứ tự nguyên tử nhưng khác nhau về số khối lượng. Ví dụ, các đồng vị của hyđro bao gồm triti và đoteri.

Thuật ngữ "hợp chất" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân dị hình, các chất hỗ biến, và các đồng vị có cấu trúc đã được bộc lộ.

Tất cả các hợp chất, và muối dược dụng của nó, có thể được phát hiện thấy cùng với các chất khác như nước và các dung môi (ví dụ, ở dạng các hyđrat và các solvat) hoặc có thể được phân tách.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế, hoặc các muối của chúng, về cơ bản được tách. Thuật ngữ "cơ bản được tách" có nghĩa là hợp chất này được tách, ít nhất một phần hoặc hầu như hoàn toàn, ra khỏi môi trường nơi nó được tạo ra hoặc phát hiện thấy. Tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm giàu hợp chất theo sáng chế. Tách ra về cơ bản có thể bao gồm các chế phẩm chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% trọng lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của nó. Các phương pháp tách các hợp chất và muối của chúng là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ "dược dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các dược phẩm, và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi y học, là thích hợp để dùng cho tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, quá mức, phù hợp với tỷ lệ hợp lý giữa lợi ích và nguy cơ.

Sáng chế còn bao gồm các muối dược dụng của các hợp chất theo sáng chế này. Thuật ngữ "muối dược dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất đã được bộc lộ, trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc gốc bazơ hiện có thành dạng muối của nó. Các ví dụ về muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, các muối vô cơ hoặc các muối hữu cơ của các gốc kiềm như các amin; các muối kiềm hoặc các muối hữu cơ của các gốc axit như axit carboxyclic; và các muối tương tự. Các muối dược dụng của sáng chế bao gồm các muối không độc của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Các muối dược dụng của sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc gốc axit theo các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng với các dạng axit hoặc các dạng bazơ tự do của các hợp chất này với lượng tỷ lượng của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai hợp chất này; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, rượu (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol) hoặc axetonitril (ACN) là được ưu tiên.

Danh mục các muối thích hợp được tìm thấy trong tài liệu: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), từng tài liệu trong số này được đưa vào đây hoàn toàn bằng cách viện dẫn.

Quy trình tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế, kể cả các muối của chúng, có thể được điều chế bằng cách áp dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo nhiều phương pháp tổng hợp khác nhau.

Các phản ứng điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp mà có thể dễ dàng được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp có thể hầu như không có hoạt tính phản ứng với các nguyên liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian, hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ thực hiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Một phản ứng cụ thể có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp gồm nhiều dung môi. Tùy theo bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp đối với bước phản ứng cụ thể có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Phương pháp điều chế các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm phản ứng bảo vệ và khử bảo vệ đối với các nhóm khác nhau về mặt hóa học. Nhu cầu đối với phản ứng bảo vệ và khử bảo vệ, và chọn lọc các nhóm bảo vệ thích hợp, có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hóa học về các nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu: T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), được đưa vào đây dưới hình thức viện dẫn

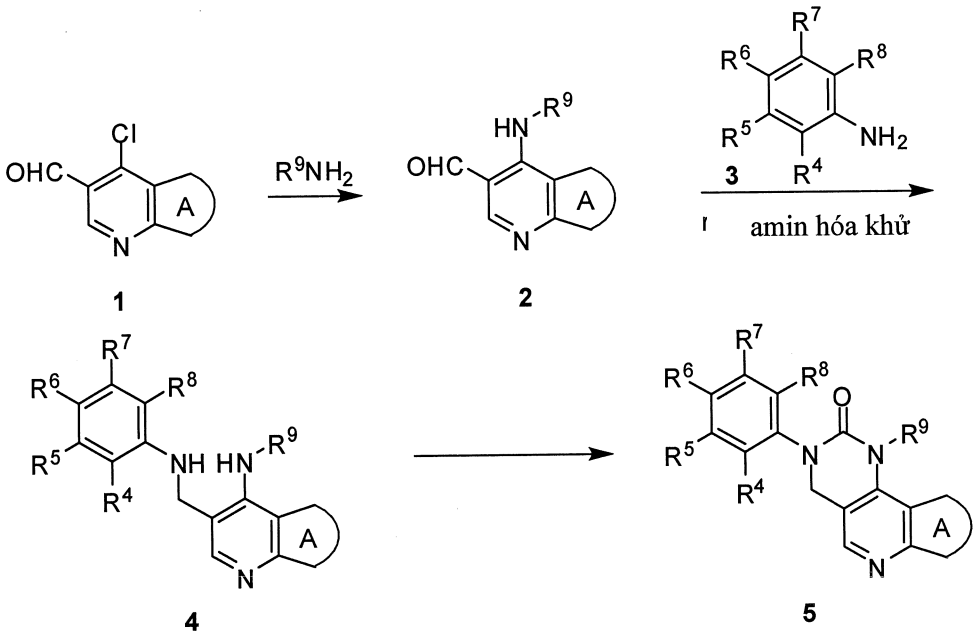
Các phản ứng có thể được theo dõi theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, việc tạo ra sản phẩm có thể được theo dõi bằng quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^{1}H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, phép phổ quang kế (ví dụ, cực tím nhìn thấy được), hoặc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

Các thuật ngữ "nhiệt độ môi trường", "nhiệt độ trong phòng", và "r.t.", như được dùng trong bản mô tả này, là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, và thường chỉ nhiệt độ, ví dụ nhiệt độ của phản ứng, mà là gần bằng nhiệt độ trong phòng nơi mà phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều phương pháp điều chế đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các phương pháp tổng hợp để điều chế các hợp chất theo sáng chế được thể hiện trong các sơ đồ dưới đây.

Một loạt dẫn xuất ure có công thức **5** có thể được điều chế theo các phương pháp được thể hiện trên sơ đồ **1**. Hợp chất có công thức **2** có thể được điều chế bằng cách xử lý các amin R^9NH_2 thích hợp bằng alđehyt có công thức **1**; tiếp theo là amin hóa khử với anilin có công thức **3** để tạo ra hợp chất điamino có công thức **4**. Đóng vòng hợp chất điamino có công thức **4** bằng triphosgen hoặc chất tương đương bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, carbonylđiimiđazol (CDI), phosgen, điphosgen, v.v. Có thể tạo ra các dẫn xuất ure có công thức **5**.

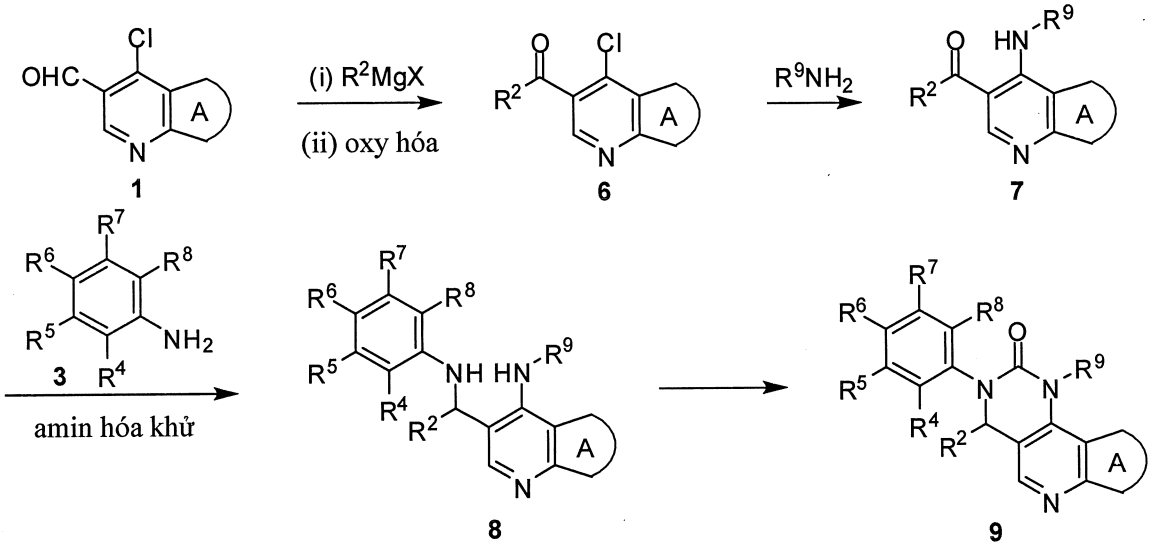
Sơ đồ 1



Tương tự, một loạt dẫn xuất ure có công thức **9** có thể được điều chế theo các phương pháp được thể hiện trên sơ đồ **2**. Keton có công thức **6** có thể thu được theo phản ứng của alđehyt **1** với chất phản ứng Grignard thích hợp R^2MgX hoặc alkyllithi R^2Li, tiếp theo là phản ứng oxy hóa. Việc chuyển hóa keton có công thức **6** thành amino keton tương ứng có công thức **7** có thể được thực hiện bằng cách thế clo bằng

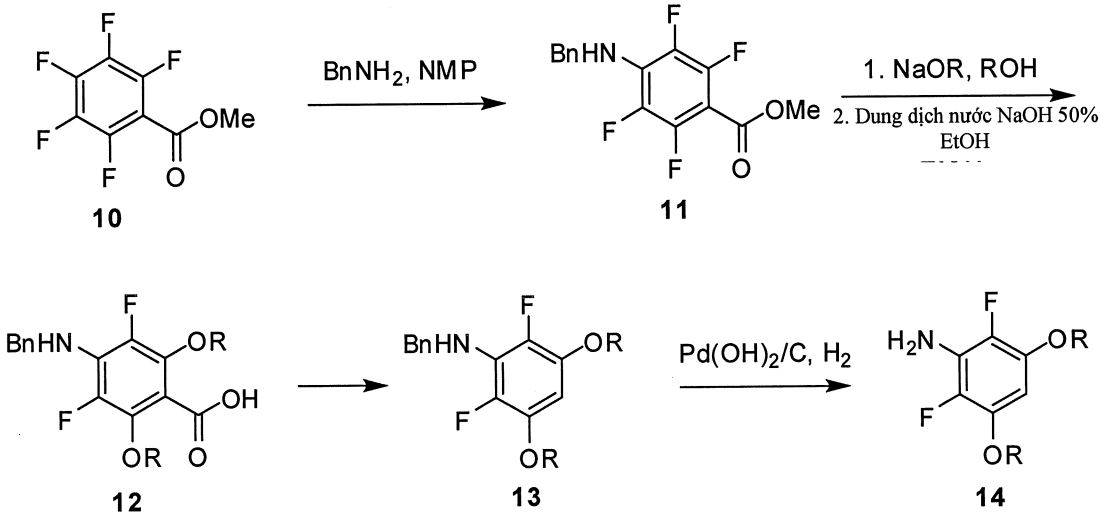
amin thích hợp R^9NH_2. Dẫn xuất điamino có công thức **8** có thể thu được bằng phản ứng amin hóa khử keton có công thức **7** với anilin có công thức **3** bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp như, nhưng không chỉ hạn chế ở, natri xyanobohyđrua, hoặc natri bohyđrua. Đóng vòng hợp chất điamino có công thức **8** bằng triphosgen hoặc carbonylđiimiđazol (CDI), phosgen, điphosgen, v.v., các dẫn xuất ure có công thức **9** có thể được tạo ra.

Sơ đồ 2



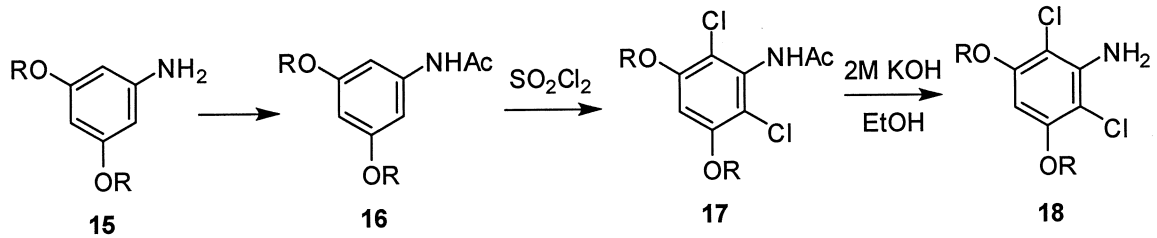
Một loạt dẫn xuất anilin có công thức **14** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **3**. Việc thế flo trong hợp chất có công thức **10** bằng benzylamin ($BnNH_2$) tạo ra anilin có công thức **11** mà aniline này có thể được chuyển hóa thành bis-ete bằng cách cho phản ứng với natri alkoxit thích hợp (NaOR trong đó R, ví dụ, là metyl, alkyl, hoặc R^{a1}), tiếp theo là xà phòng hóa để tạo ra axit có công thức **12**. Hợp chất có công thức **13** có thể thu được bằng cách khử carboxyl hóa đối với axit benzoic có công thức **12**, tiếp theo hyđro hóa để loại bỏ nhóm bảo vệ để tạo ra anilin có công thức **14**.

Sơ đồ 3



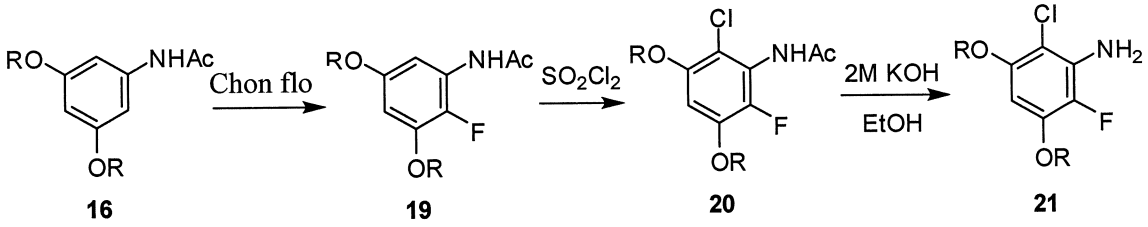
Một loạt dẫn xuất anilin có công thức **18** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **4**. Hợp chất có công thức **16** có thể thu được bằng cách xử lý anilin có công thức **15** (trong đó R = metyl hoặc alkyl) bằng axetic anhyđrit hoặc axetyl clorua ở nhiệt độ thấp. Việc xử lý hợp chất có công thức **16** bằng sulfuryl clorua có thể tạo ra hợp chất có công thức **17** mà hợp chất này sau đó có thể được chuyển hóa thành các dẫn xuất anilin có công thức **18** bằng cách loại bỏ nhóm axetyl trong điều kiện kiềm.

Sơ đồ 4



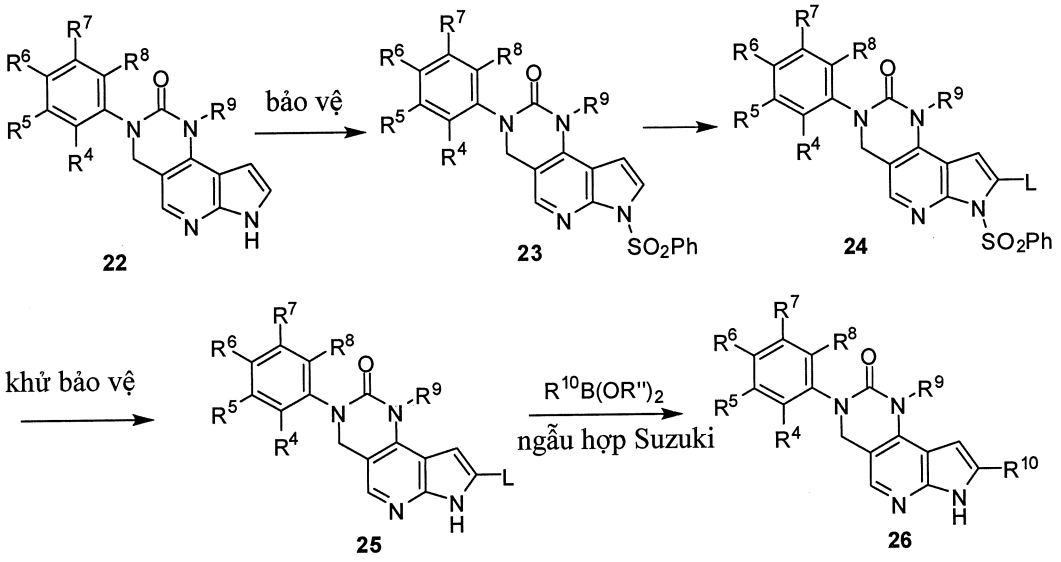
Một loạt dẫn xuất anilin **21** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **5**. Việc xử lý hợp chất có công thức **16** bằng Selectfluor® có thể tạo ra mono-florua có công thức **19** mong muốn mà sau đó hợp chất này có thể được chuyển hóa thành hợp chất **20** nhờ xử lý bằng sulfuryl clorua. Nhóm axetyl của hợp chất có công thức **20** có thể được loại ra trong điều kiện kiềm để tạo ra các dẫn xuất anilin có công thức **21**.

Sơ đồ 5



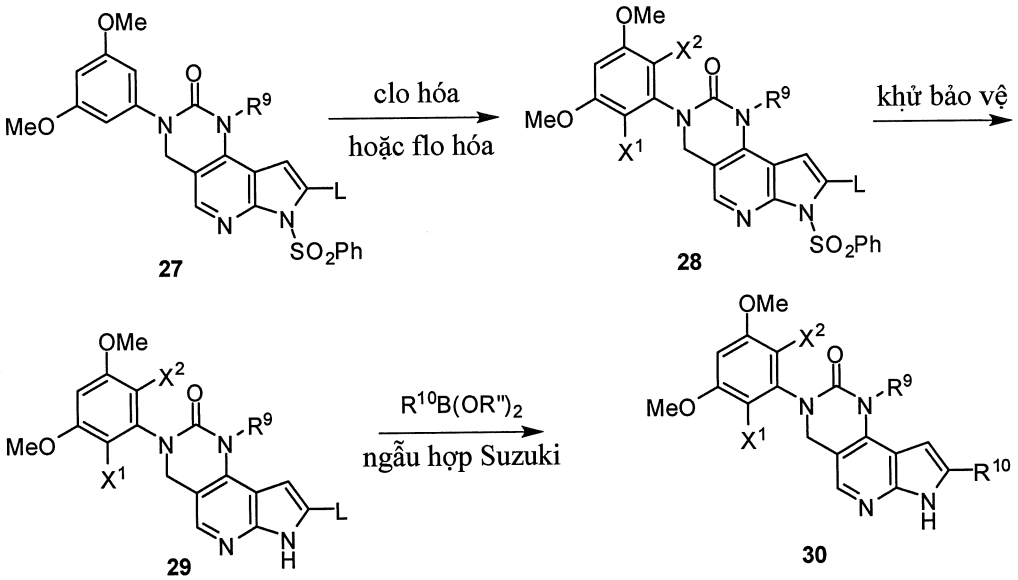
Một loạt dẫn xuất 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin ure có công thức **26** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **6**. Việc bảo vệ 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin ure có công thức **22**, mà có thể được điều chế theo các quy trình đã được bộc lộ trên sơ đồ **1**, bằng các chất phản ứng bảo vệ thích hợp như $PhSO_2Cl$ trong điều kiện kiềm có thể tạo ra ure tương ứng đã được bảo vệ có công thức **23**. Ure halogenua có công thức **24** (L = halo) có thể được điều chế bằng cách xử lý ure có công thức **23** bằng bazơ mạnh như, nhưng không chỉ hạn chế ở, LDA, LiHMDS, NaHMDS hoặc butyllithi trong dung môi trơ như THF, ete, hoặc HMPA ở nhiệt độ thấp để tạo ra chất trung gian đã được thế nguyên tử H bằng kim loại, và tiếp theo là xử lý bằng chất phản ứng halogen như iot, brom, 1,2-đibromo-1,1,2,2-tetracloetan, NBS hoặc NIS. Việc khử bảo vệ đối với ure halogenua có công thức **24** có thể tạo ra sản phẩm đã được khử bảo vệ tương ứng có công thức **25**, mà sản phẩm này có thể được chuyển hóa tiếp thành các dẫn xuất ure mong muốn có công thức **26** nhờ phản ứng ngẫu hợp Suzuki với axit boronic hoặc este thích hợp $R^{10}B(OR")_2$ (R" = H hoặc alkyl).

Sơ đồ 6



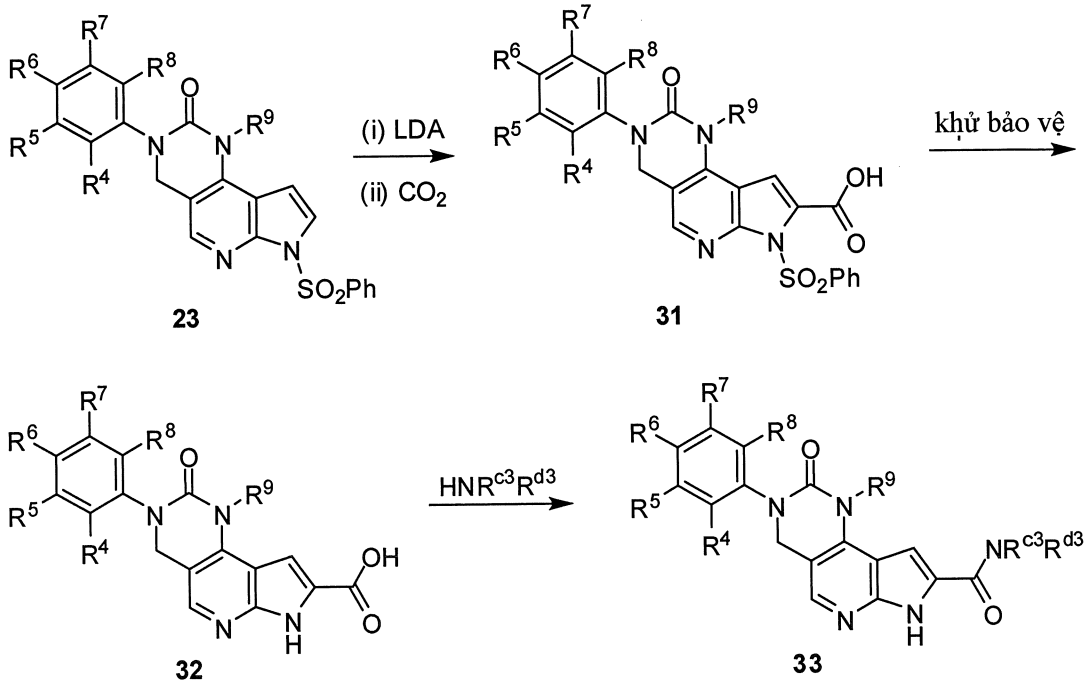
Theo cách khác, một loạt dẫn xuất 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin ure có công thức **30** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **7**. Hợp chất có công thức **27** có thể được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình như đã được bộc lộ trên sơ đồ 6. Việc clo hóa hợp chất có công thức **27** bằng sulfuryl clorua có thể tạo ra điclorua có công thức **28** ($X^1 = X^2 = Cl$). Việc xử lý hợp chất có công thức **27** bằng Selectfluor® có thể tạo ra hợp chất đã được thế flo có công thức **28** ($X^1 = X^2 = F$). Nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức **28** có thể được loại ra, rồi tiếp theo là phản ứng ngẫu hợp Suzuki của hợp chất có công thức **29** với axit boronic hoặc este thích hợp $R^{10}B(OR")_2$ (R" = H hoặc alkyl) như nêu trên để tạo ra các dẫn xuất 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin ure có công thức **30.**

Sơ đồ 7



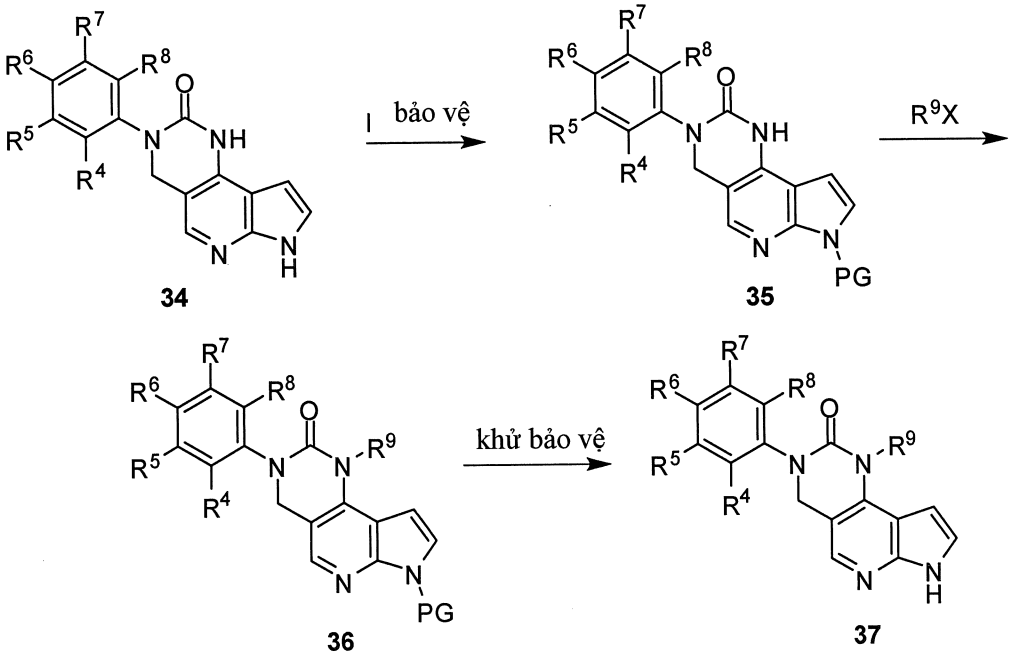
Một loạt dẫn xuất amit có công thức **33** có thể được điều chế theo các phương pháp được thể hiện trên sơ đồ **8**. Axit carboxylic có công thức **31** có thể thu được bằng cách xử lý ure đã được bảo vệ có công thức **23** bằng bazơ mạnh như, nhưng không chỉ hạn chế ở, LDA, LiHMDS, NaHMDS, hoặc butyllithi trong dung môi trơ như THF, ete, hoặc HMPA ở nhiệt độ thấp, và tiếp theo là bổ sung đá khô vào hỗn hợp phản ứng. Việc khử bảo vệ đối với axit carboxylic có công thức **31** tạo ra axit tương ứng có công thức **32**, mà có thể được chuyển hóa thành amit có công thức **33** bằng cách ngẫu hợp với amin thích hợp (ví dụ, $NHR^{c3}R^{d3}$) với sự có mặt của tác nhân liên hợp amit thích hợp như, nhưng không chỉ hạn chế ở, HATU, HBTU, BOP, EDCI/HOBT, EDCI/HOAT, hoặc CDI. Theo cách khác, amit có công thức **33** có thể thu được bằng cách chuyển hóa axit có công thức **32** thành clorua tương ứng nhờ xử lý bằng oxalyl clorua hoặc thionyl clorua, tiếp theo là cho phản ứng với amin thích hợp.

Sơ đồ 8



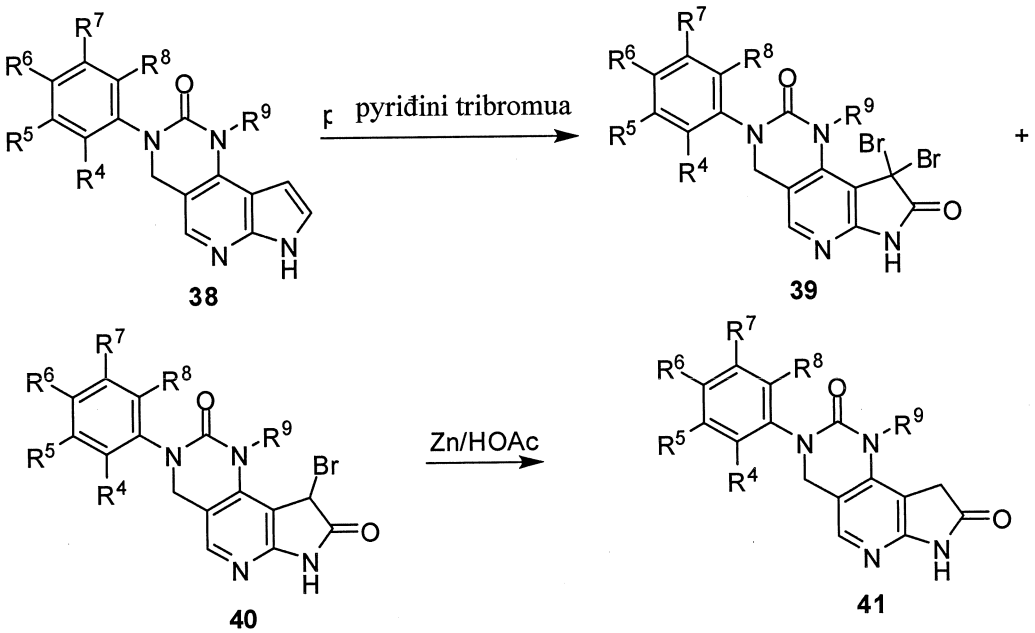
Một loạt dẫn xuất ure có công thức **37** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **9**. Việc bảo vệ 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin ure có công thức **34** có thể đạt được bằng cách cho phản ứng với chất phản ứng bảo vệ thích hợp (PG) dưới điều kiện kiềm để tạo ra ure có công thức **35**. Việc alkyl hóa ure có công thức **35** bằng alkyl halogenua (ví dụ, R^9-halogenua) dưới điều kiện kiềm có thể tạo ra ure đã được thế tương ứng có công thức **36**, tiếp theo là việc loại bỏ bảo vệ nhóm PG dưới điều kiện chuẩn trong lĩnh vực kỹ thuật này để tạo ra hợp chất cuối cùng có công thức **37**.

Sơ đồ 9



Một loạt dẫn xuất ure có công thức **41** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **10**. Ure có công thức **38** có thể được xử lý bằng pyriđini tribromua hoặc brom để tạo ra chất trung gian đibromo và/hoặc chất trung gian monobromo lần lượt có công thức **39** và **40**, mà các chất này có thể được đưa đến bước khử gián tiếp bằng Zn/axit axetic để tạo ra các dẫn xuất ure có công thức **41**.

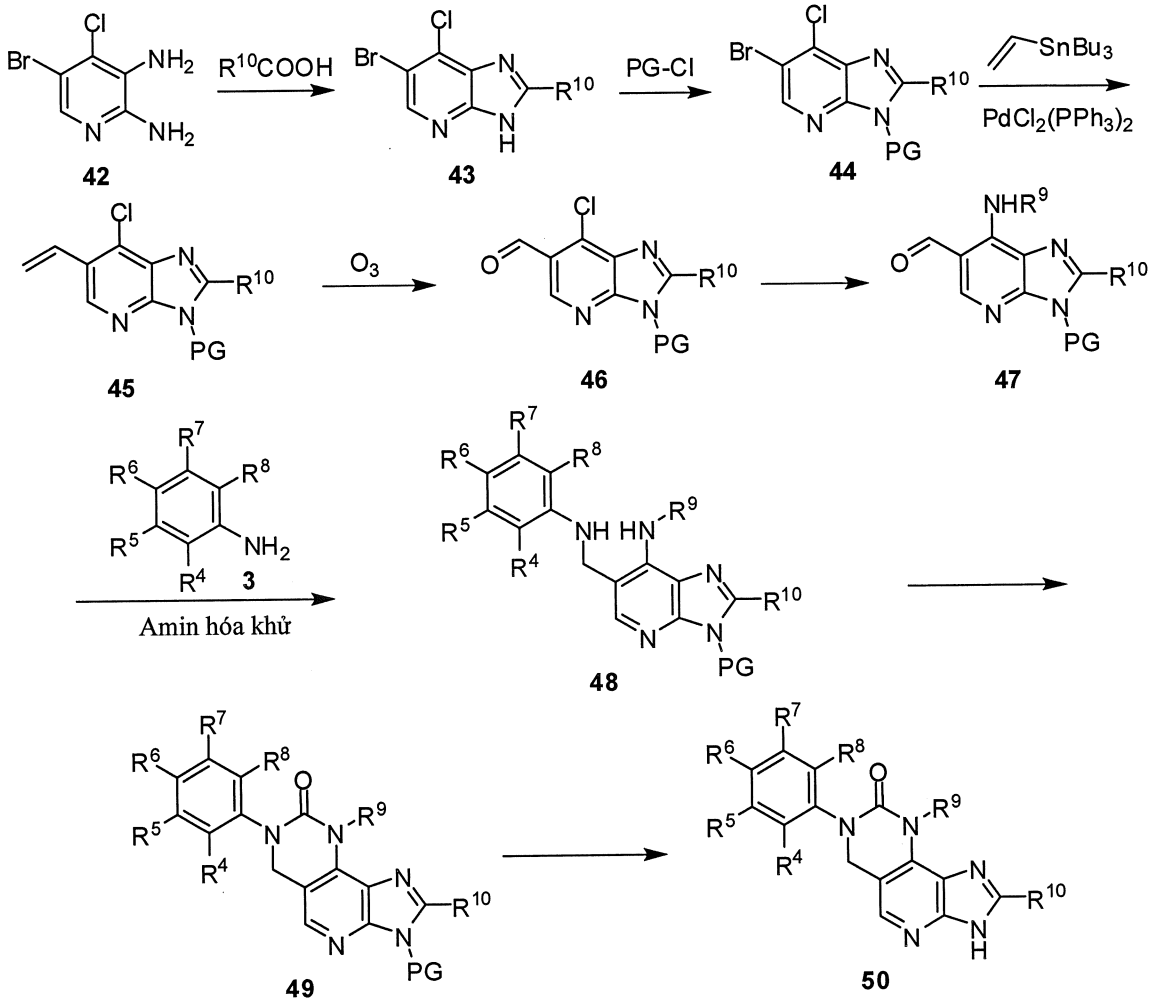
Sơ đồ 10



Một loạt dẫn xuất 3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin ure có công thức **50** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **11**. Quá trình ngưng tụ pyriđinyl

điamin có công thức **42** (mã số định danh hóa chất (CAS #) 1131604-99-3) với axit thích hợp $R^{10}COOH$ trong điều kiện axit như H_3PO_4 hoặc axit polyphosphoric (PPA) ở nhiệt độ cao có thể tạo ra 3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin có công thức **43**. Nhóm chức NH tự do của hợp chất có công thức **43** có thể được bảo vệ bằng cách xử lý bằng PG-Cl như (nhưng không chỉ giới hạn ở) $MeOCH_2Cl$ hoặc SEMCl, dưới điều kiện kiềm. Phản ứng ngẫu hợp được xúc tác bởi paladi của hợp chất có công thức **44** với tributyl(vinyl)stanan có thể tạo ra hợp chất có công thức **45** mà hợp chất này có thể được oxy hóa bằng ozon để tạo ra alđehyt tương ứng có công thức **46**. Clo trong hợp chất có công thức **46** có thể được thế bằng amin thích hợp R^9NH_2 để tạo ra alđehyt tương ứng có công thức **47**. Dẫn xuất điamino có công thức **48** có thể thu được bằng cách amin hóa khử amino alđehyt có công thức **47** với anilin có công thức **3** bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp như, nhưng không chỉ hạn chế ở, natri xyanobohyđrua, hoặc natri bohyđrua. Quá trình đóng vòng hợp chất điamino có công thức **48** bằng triphosgen có thể tạo ra các dẫn xuất ure có công thức **49**. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ PG trong hợp chất có công thức **49** có thể tạo ra các dẫn xuất ure có công thức **50**.

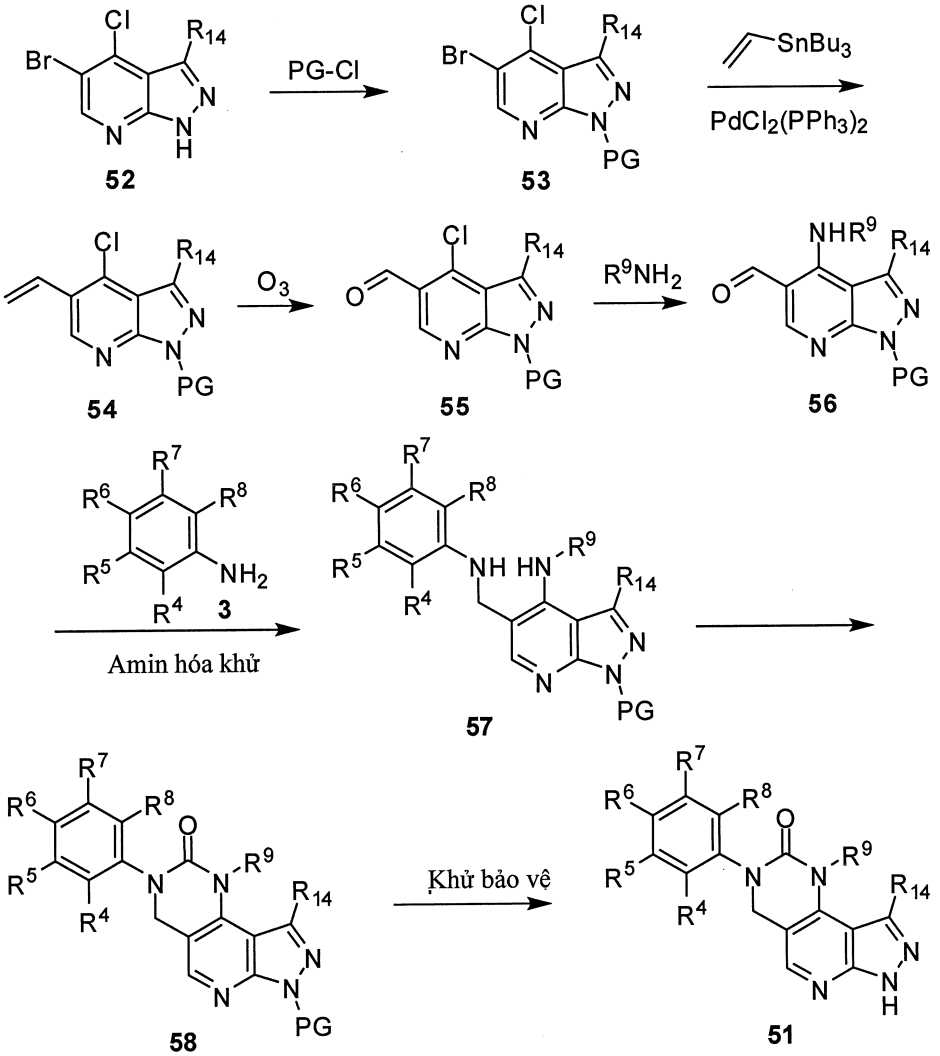
Sơ đồ 11



Một loạt dẫn xuất ure có công thức **51** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **12**. Nhóm chức NH tự do của hợp chất có công thức **52** (R^{14} = H, mã số định danh hóa chất (CAS #)1034769-88-4) có thể được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp để tạo ra sản phẩm được bảo vệ có công thức **53**. Phản ứng ngẫu hợp được xúc tác bởi paladi của hợp chất có công thức **53** với tributyl(vinyl)stanan có thể tạo ra hợp chất có công thức **54** mà hợp chất này sau đó có thể được cho oxy hóa bằng ozon để tạo ra alđehyt tương ứng có công thức **55**. Nhóm clo có công thức **55** có thể được thay thế bằng amin thích hợp R^9NH_2 để tạo ra alđehyt tương ứng **56**. Dẫn xuất điamino có công thức **57** có thể thu được bằng cách amin hóa khử amino alđehyt **56** với anilin có công thức **3** bằng cách sử dụng tác nhân khử thích hợp như, nhưng không chỉ hạn chế ở, natri xyanobohyđrua, hoặc natri bohyđrua. Quá trình đóng vòng hợp chất điamino có công thức **57** bằng triphosgen hoặc tương đương có thể tạo ra các dẫn xuất ure có công thức **58**. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có công thức **58** có thể tạo ra các dẫn xuất ure có công thức **51**.

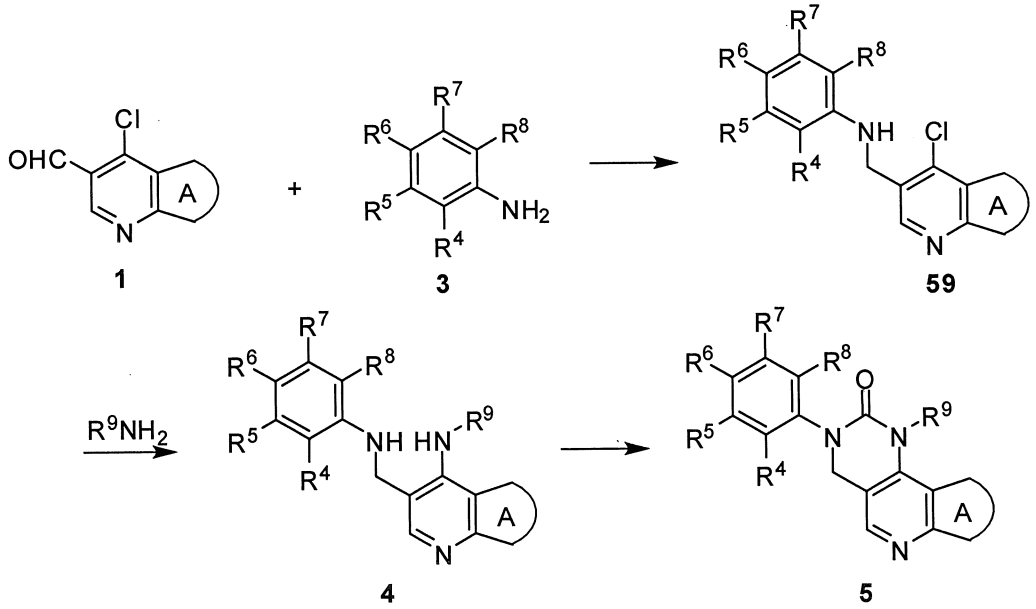
Các hợp chất theo sáng chế có các lõi thieno[3,2-b]pyriđin cũng có thể được tạo ra theo **Sơ đồ 12** bắt đầu với 6-bromo-7-clothieno[3,2-b]pyriđin (mã số định danh (CAS#) 875340-63-9) thay cho hợp chất có công thức **52**.

Sơ đồ 12



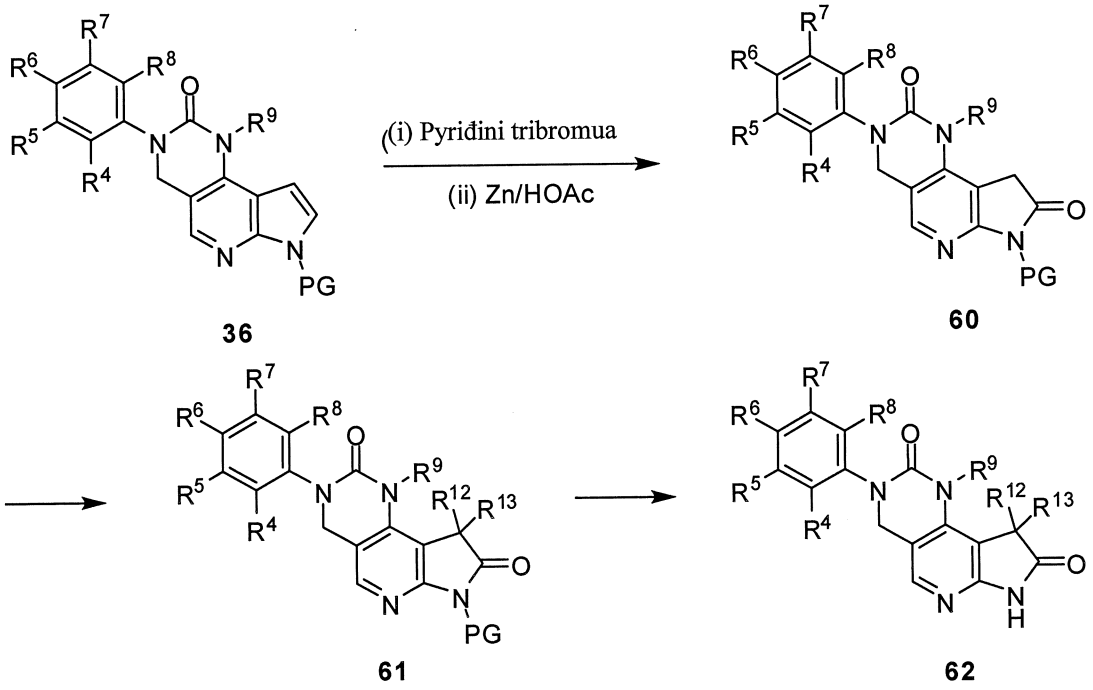
Một loạt dẫn xuất ure có công thức **5** có thể được điều chế theo cách khác theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **13**. Quá trình amin hóa khử alđehyt các dẫn xuất có công thức **1** với anilin có công thức **3** có thể tạo ra hợp chất clo có công thức **59**. Phản ứng amin hóa dưới xúc tác paladi của hợp chất có công thức **59** có thể tạo ra hợp chất điamino có công thức **4**. Dẫn xuất ure **5** có thể thu được bằng cách đóng vòng nội phân tử của hợp chất có công thức **4** bằng triphosgen hoặc chất tương tự.

Sơ đồ 13



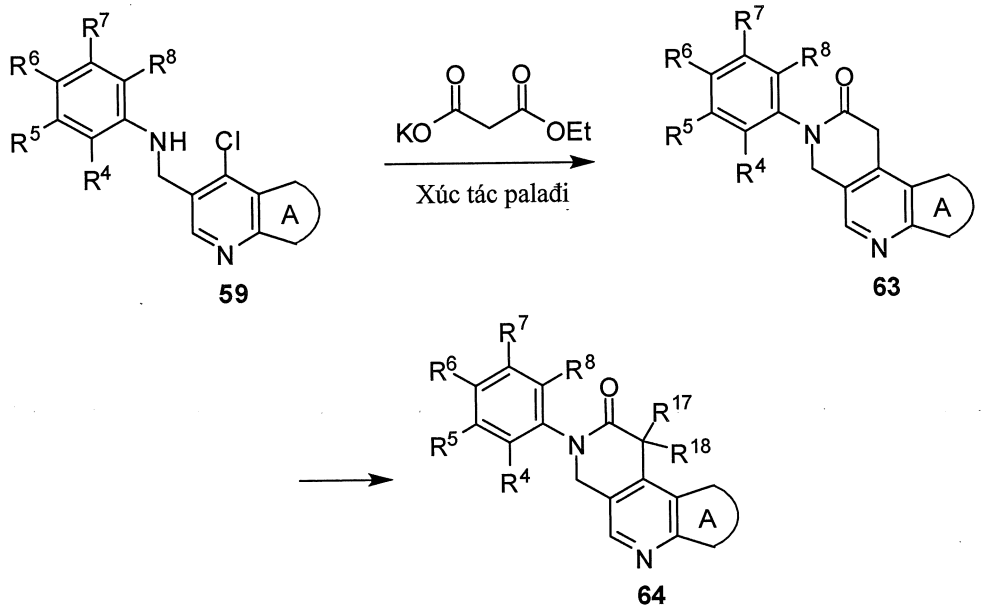
Một loạt các dẫn xuất aza-oxinđol có công thức **62** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **14**. Phản ứng alkyl hóa hợp chất có công thức **60**, mà có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **36** bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như đã được bộc lộ trên sơ đồ **10**, dưới điều kiện kiềm như, nhưng không chỉ hạn chế ở, Cs_2CO_3, NaH và v.v. có thể tạo ra hợp chất có công thức **61**. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể tạo ra các dẫn xuất aza-oxinđol có công thức **62**.

Sơ đồ 14



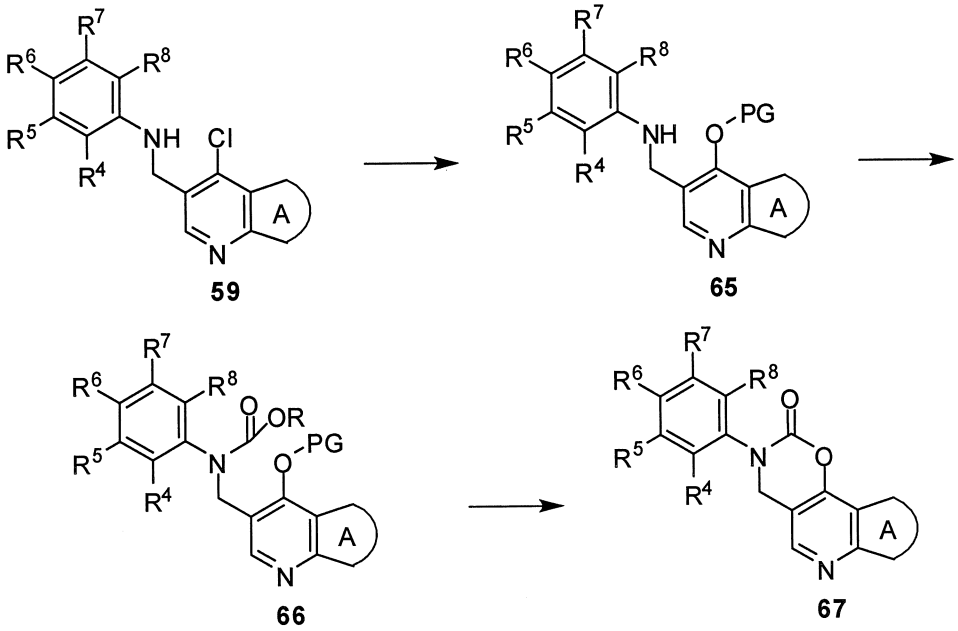
Một loạt các dẫn xuất lactam có công thức **64** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **15**. Phản ứng ngẫu hợp được xúc tác bằng paladi của hợp chất clo có công thức **59** với kali etyl malonat hoặc chất tương tự, tiếp theo đóng vòng nội phân tử tại chỗ có thể tạo ra lactam có công thức **63**, mà sau đó có thể được alkyl hóa để tạo ra dẫn xuất lactam có công thức **64**.

Sơ đồ 15



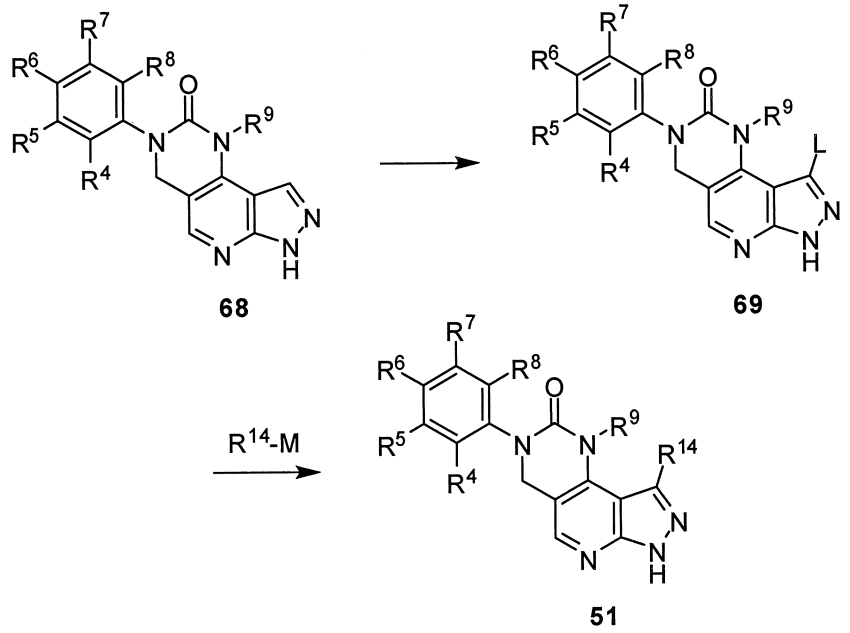
Một loạt các dẫn xuất carbamat vòng có công thức **67** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **16**. Việc thay thế clorua trong hợp chất có công thức **59** bằng alkoxit dưới điều kiện kiềm có thể tạo ra hợp chất có công thức **65**, mà hợp chất này có thể phản ứng với clorofomat hoặc chất tương đương để tạo ra hợp chất carbamat có công thức **66**. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ, tiếp theo là đóng vòng tại chỗ của hợp chất có công thức **66** có thể tạo ra dẫn xuất carbamat vòng có công thức **67.**

Sơ đồ 16



Một loạt các dẫn xuất pyrazolo[3,4-b]pyriđin ure có công thức **51** có thể được điều chế theo cách khác theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **17**. Phản ứng halogen hóa của hợp chất có công thức **68**, mà có thể được tạo ra bằng cách áp dụng các quy trình như đã được bộc lộ trên sơ đồ **12** hoặc sơ đồ **13**, với chất phản ứng thích hợp như, nhưng không chỉ bao gồm, NCS, NBS hoặc NIS có thể tạo ra halogenua tương ứng có công thức **69** (L = Cl, Br hoặc I). Phản ứng ngẫu hợp của halogenua có công thức **69** với R^{14}-M, trong đó M là axit boronic, este boronic hoặc chất phản ứng kim loại được thế một cách thích hợp (ví dụ, M là $B(OR)_2$, $SnBu_3$ hoặc ZnBr), ở các điều kiện liên hợp Suzuki, Stille hoặc Negishi tiêu chuẩn có thể tạo ra hợp chất có công thức **51**.

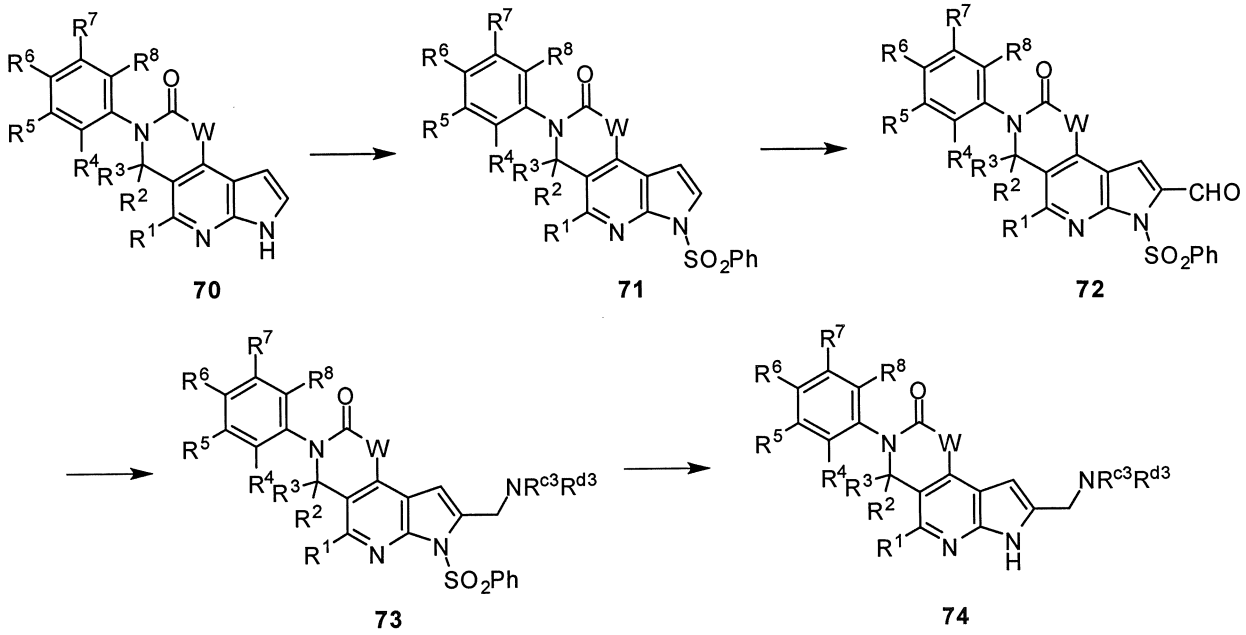
Sơ đồ 17



Một loạt các dẫn xuất amino ba vòng có công thức **74** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **18**. Việc bảo vệ dẫn xuất 1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin có công thức **70** bằng các chất phản ứng bảo vệ thích hợp, ví dụ, $PhSO_2Cl$ dưới điều kiện kiềm, có thể tạo ra hợp chất được bảo vệ tương ứng có công thức **71**. Việc xử lý hợp chất có công thức **71** bằng bazơ mạnh, ví dụ, lithi điisopropylamit (LDA), butyllithi, hoặc lithi bis(trimetylsilyl)amit (LiHMDS) trong dung môi trơ như THF ở nhiệt độ thấp có thể tạo ra chất trung gian đã được thế nguyên tử H bằng kim loại, mà có thể được tôi bằng chất phản ứng formyl thích hợp, ví dụ, đimetylformamit (DMF) để tạo ra dẫn xuất alđehyt có công thức **72**. Dẫn xuất amino có công thức **74** có thể được điều chế bằng cách amin hóa khử alđehyt có công thức **72** bằng amin thích hợp (ví dụ, $NHR^{c3}R^{d3}$) để tạo ra hợp chất có công thức **73**, tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ $PhSO_2$ với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ, K_2CO_3, KOH, KO^tBu, hoặc tetra-n-butylamoni florua (TBAF).

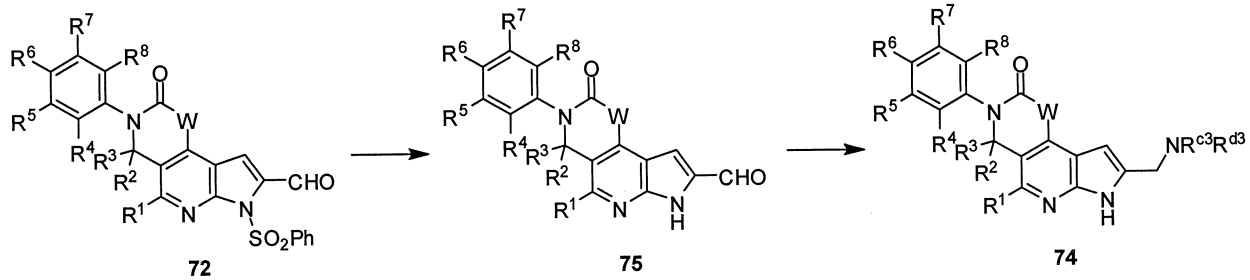
S

Sơ đồ 18



Theo cách khác, hợp chất có công thức **74** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **19**. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ $PhSO_2$ trong hợp chất có công thức **72** với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ, K_2CO_3, KOH, KO^tBu hoặc tetra-n-butylamoni florua (TBAF), có thể tạo ra hợp chất có công thức **75**. Phản ứng amin hóa khử alđehyt có công thức **75** bằng amin thích hợp (ví dụ, $NHR^{c3}R^{d3}$) có thể tạo ra hợp chất có công thức **74**.

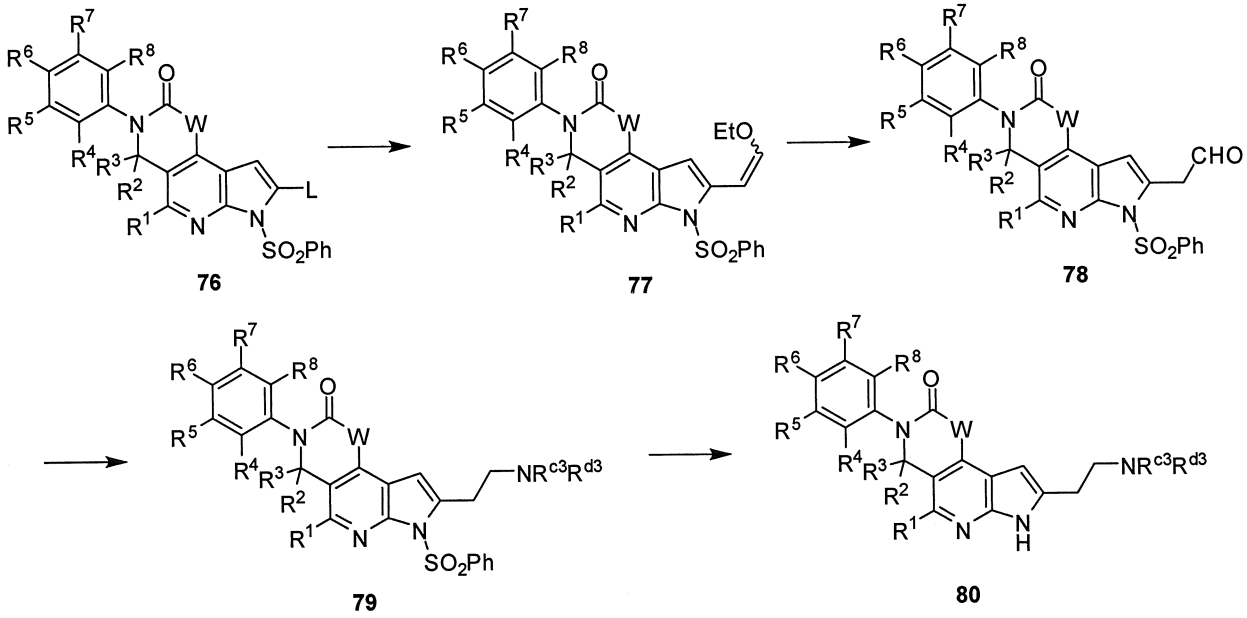
Sơ đồ 19



Một loạt các dẫn xuất amino ba vòng có công thức **80** có thể được điều chế theo các quy trình được thể hiện trên sơ đồ **20**. Phản ứng ngẫu hợp Suzuki của hợp chất có công thức **76** (L = halogen), mà có thể được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự như đã được bộc lộ trên sơ đồ **6**, với axit boronic thích hợp hoặc este có thể thu được dẫn xuất ete vinyl có công thức **77**, mà sau đó dẫn xuất này có thể được thủy phân dưới điều kiện nước axit để tạo ra dẫn xuất alđehyt có công thức **78**. Phản ứng amin hóa khử alđehyt có công thức **78** bằng amin thích hợp (ví dụ, $NHR^{c3}R^{d3}$) có thể

tạo ra hợp chất có công thức **79**, tiếp theo việc loại bỏ nhóm bảo vệ $PhSO_2$ với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ, K_2CO_3, KOH, KO^tBu hoặc tetra-n-butylamoni florua (TBAF), để tạo ra các dẫn xuất amino có công thức 80.

Sơ đồ 20



Phương pháp sử dụng

Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế hoạt tính của một hoặc nhiều enzym FGFR. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để ức chế hoạt tính của enzym FGFR trong tế bào hoặc ở cá thể hoặc bệnh nhân có cần phải ức chế enzyme này bằng cách cho tế bào, cá thể, hoặc bệnh nhân dùng lượng ức chế của hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế một hoặc nhiều FGFR1, FGFR2, FGFR3, và FGFR4. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế ức chế từng FGFR1, FGFR2, và FGFR3. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là ức chế chọn lọc đối với một hoặc nhiều enzym FGFR. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là ức chế chọn lọc đối với một hoặc nhiều enzym FGFR trên VEGFR2. Theo một số phương án, độ chọn lọc là gấp 2 lần hoặc cao hơn, 3 lần hoặc cao hơn, 5 lần hoặc cao hơn, 10 lần hoặc cao hơn, 50 lần hoặc cao hơn, hoặc 100 lần hoặc cao hơn.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng làm chất ức chế FGFR để điều trị nhiều bệnh khác nhau liên quan đến sự biểu hiện bất thường hoặc hoạt tính bất thường của các enzym FGFR hoặc các phối tử FGFR.

Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, các bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư màng trong dạ con, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi (ví dụ, bệnh ung thư tuyến, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ), bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư bàng quang mụn, bệnh ung thư tụy (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tiết dịch tụy của tuyến tụy), bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư da (ví dụ, bệnh ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy).

Các bệnh ung thư làm ví dụ khác bao gồm các khối u ác tính sinh huyết như bệnh bạch cầu, đa u tủy, u bạch huyết mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành, u bạch huyết tế bào B, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, u Hodgkin hoặc u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin, các khối u tân tạo tăng sinh tủy (ví dụ, chứng tăng hồng cầu vô căn, chứng tăng tiểu cầu bản chất, và xơ hóa tủy xương nguyên phát), bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom, u bạch huyết tế bào lông, và u bạch huyết Burkett.

Các bệnh ung thư khác có thể điều trị được bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm u nguyên bào xốp, u hắc sắc tố, và sacom cơ vân.

Các bệnh ung thư khác có thể điều trị được bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các u mô đệm đường tiêu hóa.

Ngoài các khối u tân tạo gây bệnh ung thư, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị rối loạn ở bộ xương và rối loạn tế bào sụn bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, loạn sản sụn, bệnh còi cọc ngắn chi, còi cọc, loạn sản gây chết (TD *Thanatophoric dysplasia*) (các dạng lâm sàng TD I và TD II), hội chứng Apert, hội chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng cuộn da Beare-Stevenson, hội chứng Pfeiffer, và hội chứng các mảnh xương sọ "hàn" lại quá sớm gây biến dạng đầu.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các bệnh xơ vữa, như triệu chứng hoặc rối loạn bệnh được đặc trưng bởi chứng xơ hóa. Ví dụ về các

bệnh xơ vữa bao gồm bệnh xơ gan, viêm thận-tiểu cầu, xơ hóa phổi, xơ hóa toàn thân, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, và quá trình lành vết thương.

Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị rối loạn giảm phosphat huyết, ví dụ, bệnh còi xương giảm phosphat huyết liên kết X, bệnh còi xương giảm phosphat huyết di truyền theo gen lặn, và bệnh còi xương giảm phosphat huyết di truyền theo gen trội, hoặc bệnh đau xương do khối u gây ra.

Thuật ngữ "tế bào" được dùng trong bản mô tả này để chỉ tế bào *in vitro*, *ex vivo* hoặc *in vivo*. Theo một số phương án, tế bào *ex vivo* có thể là phần của mô mẫu được cắt từ cơ thể như động vật có vú. Theo một số phương án, tế bào *in vitro* có thể là tế bào trong dịch nuôi cấy tế bào. Theo một số phương án, tế bào *in vivo* là tế bào sống trong cơ thể như động vật có vú.

Thuật ngữ "cho tiếp xúc" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc nhóm các gốc được chỉ định lại với nhau trong hệ thống *in vitro* hoặc hệ thống *in vivo*. Ví dụ, "cho" enzym FGFR "tiếp xúc" với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có FGFR, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm tinh khiết chứa enzym FGFR.

Thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân" được dùng trong bản mô tả này thay thế nhau, để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm các động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột to, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc các động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất mà thể hiện đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng điều trị trong mô, hệ cơ quan, động vật, cá thể hoặc người mà đang được nghiên cứu bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ điều trị hoặc thầy thuốc.

Thuật ngữ "điều trị bệnh" hoặc "điều trị" được dùng trong bản mô tả này để chỉ 1) việc phòng bệnh; ví dụ, phòng bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đã từng có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn nhưng không có hoặc có biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh; 2) việc ức chế bệnh; ví dụ, việc ức chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang có hoặc đang có biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức

là ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học), hoặc 3) làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang có hoặc đang có biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là làm đảo ngược bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học).

Phép điều trị kết hợp

Một hoặc nhiều dược chất bổ sung hoặc các phương pháp điều trị bệnh, ví dụ, các tác nhân hóa trị liệu hoặc các tác nhân điều trị bệnh ung thư khác, các chất tăng cường miễn dịch, các chất ức chế miễn dịch, các phép trị bệnh miễn dịch, chiếu xạ, các văcxin kháng u và kháng virut, liệu pháp xytokin (ví dụ, IL2, GM-CSF, v.v.), và/hoặc kinaza (tyrosin hoặc serin/threonin), các chất ức chế tải nạp tín hiệu hoặc biểu sinh có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh, các rối loạn hoặc các tình trạng liên quan đến phối tử FGF, thụ thể hoặc chu trình hoạt hóa. Các tác nhân có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế ở dạng liều đơn, hoặc các tác nhân này có thể được dùng đồng thời hoặc lần lượt ở dạng các liều riêng rẽ.

Các tác nhân thích hợp để dùng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế để điều trị bệnh ung thư bao gồm các tác nhân hóa trị liệu, thuốc trị bệnh ung thư hướng đích, các thuốc trị bệnh miễn dịch hoặc điều trị phóng xạ. Các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng khi kết hợp với các tác nhân kháng hormon để điều trị bệnh ung thư vú và các khối u khác. Các ví dụ thích hợp là các tác nhân kháng estrogen bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, tamoxifen và toremifen, các chất ức chế aromataza bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, letrozol, anastrozol, và exemestan, adrenocorticosteroit (ví dụ, prednison), các progestin (ví dụ, megastrol axetat), và các chất đối kháng thụ thể estrogen (ví dụ, fulvestrant). Các tác nhân kháng hormon thích hợp được dùng để điều trị tuyến tiền liệt và các bệnh khác ung thư cũng có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các tác nhân này bao gồm các chất kháng anđrogen bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, flutamit, bicalutamit, và nilutamit, các chất tương tự hormon giải phóng hormon kích thích thể vàng (LHRH-luteinizing hormone-releasing hormone) bao gồm leuprolit, goserelin, triptorelin, và histrelin, các chất đối kháng LHRH (ví dụ, degarelix), các chất phong bế thụ thể anđrogen (ví dụ, enzalutamit) và các tác nhân mà ức chế việc sản sinh anđrogen (ví dụ, abirateron).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với hoặc theo tuần tự với các tác nhân khác kháng các kinaza thụ thể của màng đặc biệt đối với các bệnh nhân mà đã xuất hiện hiện tượng kháng nguyên phát hoặc tính kháng mắc phải đối với thuốc điều trị hướng đích. Các tác nhân điều trị bệnh này bao gồm các chất ức chế hoặc các kháng thể chống EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, hoặc Flt-3 và chống lại các protein kinaza dung hợp kết hợp gây bệnh ung thư như Bcr-Abl và EML4-Alk. Các chất ức chế đối với EGFR bao gồm gefitinib và erlotinib, và các chất ức chế đối với EGFR/Her2 bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, dacomitinib, afatinib, lapitinib và neratinib. Các kháng thể kháng EGFR bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, cetuximab, panitumumab và necitumumab. Các chất ức chế của c-Met có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế FGFR. Các chất này bao gồm (onartumzumab, tivantnib, INC-280). Các tác nhân kháng Abl (hoặc Bcr-Abl) bao gồm imatinib, dasatinib, nilotinib, và ponatinib và các tác nhân kháng Alk (hoặc EML4-ALK) bao gồm crizotinib.

Các chất ức chế tạo mạch có thể có hiệu quả đối với một số loại u kết hợp với các chất ức chế FGFR. Các chất này bao gồm các kháng thể kháng VEGF hoặc VEGFR hoặc các chất ức chế kinaza của VEGFR. Các kháng thể hoặc các protein điều trị bệnh khác kháng lại VEGF bao gồm bevacizumab và aflibercept. Các chất ức chế kinaza VEGFR và các chất ức chế chống tạo mạch khác bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, và vandetanib

Sự hoạt hóa các chu trình phát tín hiệu nội bào luôn xảy ra ở bệnh ung thư, và các thành phần hướng đích tác nhân của các chu trình này đã được kết hợp với các tác nhân hướng đích đến thụ thể để nâng cao hiệu quả và giảm mức độ kháng thuốc. Các ví dụ về tác nhân mà có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất ức chế chu trình PI3K-AKT-mTOR, các chất ức chế chu trình Raf-MAPK, các chất ức chế chu trình JAK-STAT, và các chất ức chế protein chaperon và ức chế sự phát triển chu kỳ tế bào.

Các tác nhân chống lại PI3 kinaza bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, topilaralisib, idelalisib, buparlisib. Các chất ức chế mTOR như rapamyxin, sirolimus, temsirolimus, và everolimus có thể được kết hợp với các chất ức chế FGFR. Các ví dụ thích hợp khác bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, vemurafenib và dabrafenib (các

chất ức chế Raf) và trametinib, selumetinib và GDC-0973 (các chất ức chế MEK). Các chất ức chế JAK (ruxolitinib), Hsp90 (tanespimyxin), các kinaza phụ thuộc xyclin (palbociclib), các HDAC (panobinostat), PARP (olaparib), và các proteasom (bortezomib, carfilzomib) cũng có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế.

Tác nhân hóa trị liệu thích hợp hoặc các tác nhân điều trị bệnh ung thư khác bao gồm, ví dụ, các tác nhân alkyl hóa (bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, hơi cay nitơ, các dẫn xuất etylenimin, các alkyl sulfonat, nitrosoure và các triazen) như mù tạt uraxil, clorometin, xyclophosphamit (Cytoxan™), ifosfamit, melphalan, clorambuxil, pipobroman, trietylen-melamin, trietylenthiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozoxin, đacarbazin, và temozolomit.

Các tác nhân thích hợp khác để dùng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các tổ hợp hóa trị liệu như cặp đôi trên cơ sở platin được dùng trong bệnh ung thư phổi (cisplatin hoặc carboplatin cộng với gemxitabin; cisplatin hoặc carboplatin cộng với đoxetaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng với paclitaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng với pemetxed) hoặc gemxitabin cộng với các phần tử liên kết paclitaxel (Abraxane).

Tác nhân hóa trị liệu thích hợp hoặc các tác nhân điều trị bệnh ung thư khác bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, các chất đối kháng axit folic, các chất tương tự pyrimiđin, các chất tương tự purin và các chất ức chế ađenosin đeaminaza) như metotrexat, 5-floraxil, floxuriđin, xytarabin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, fluđarabin phosphat, pentostatin, và gemxitabin.

Tác nhân hóa trị liệu thích hợp hoặc các tác nhân điều trị bệnh ung thư khác còn bao gồm, ví dụ, một số sản phẩm tự nhiên nhất định và các dẫn xuất của chúng (ví dụ, các vinca alkaloit, thuốc kháng sinh kháng u, các enzym, các lymphokin và các epipodophyllotoxin) như vinblastin, vincristin, vinđesin, bleomyxin, đactinomyxin, đaunorubixin, đoxorubixin, epirubixin, iđarubixin, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mithramyxin, đeoxycoformyxin, mitomyxin-C, L-asparaginaza, các interferon (đặc biệt là IFN-a), etoposit, và teniposit.

Các tác nhân độc đối với tế bào khác bao gồm navelben, CPT-11, capexitabin, reloxafin, xyclophosphamit, ifosamit, và đroloxafin.

Cũng phù hợp là các tác nhân độc đối với tế bào như epidophyllotoxin; enzym chống ung thư; chất ức chế topoisomeraza; procarbazin; mitoxantron; các phức phối hợp platin như cis-platin và carboplatin; các tác nhân cải biến đáp ứng sinh học; các chất ức chế tăng trưởng; leucovorin; tegafur; và các yếu tố tăng trưởng tạo máu cũng là thích hợp.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được kết hợp với các thuốc điều trị miễn dịch, bao gồm các xytokin như interferon alpha, interleukin 2, và yếu tố hoại tử u (TNF).

Các tác nhân trị bệnh ung thư khác bao gồm các kháng thể điều trị bệnh đối với các phân tử đồng kích hoạt như CTLA-4, 4-1BB và PD-1, hoặc các kháng thể đối với các xytokin (IL-10, TGF-β, v.v.).

Các tác nhân khác điều trị bệnh ung thư còn bao gồm các tác nhân mà phong bế sự di trú của tế bào miễn dịch như các chất đối kháng với các thụ thể hóa ứng động, kể cả CCR2 và CCR4.

Các tác nhân khác điều trị bệnh ung thư còn bao gồm các tác nhân mà làm gia tăng hệ miễn dịch như các tá dược hoặc chất chuyển đổi tế bào T mượn.

Các văcxin trị bệnh ung thư bao gồm các tế bào nhánh, các peptit tổng hợp, các văcxin DNA và các virut tái tổ hợp.

Các phương pháp để dùng an toàn và hiệu quả hầu hết các tác nhân hóa trị liệu này đều là các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến. Ngoài ra, việc dùng chúng được bộc lộ trong tài liệu chuyên ngành thông thường. Ví dụ, việc dùng nhiều tác nhân hóa trị liệu được bộc lộ trong "*Physicians' Desk Reference*" (PDR, ví dụ, phiên bản năm 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), toàn bộ nội dung của nó được đưa vào đây hoàn toàn dưới hình thức viện dẫn.

Dược phẩm và dạng liều

Khi được dùng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng các dược phẩm mà để được đề cập đến như tổ hợp của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược, và có thể được dùng

qua nhiều đường khác nhau, tùy theo mong muốn điều trị khu trú hay điều trị toàn thân và theo vùng cần được điều trị. Đường dùng có thể là khu trú (bao gồm cho mắt và cho màng nhầy kể cả trong mũi, âm đạo và phân phối qua đường trực tràng), trong phổi (ví dụ, bằng cách xông hoặc bơm bột hoặc sol khí vào, kể cả bằng máy khí dung; trong khí quản, trong mũi, biểu bì và qua da), trong mắt, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các phương pháp để cấp thuốc vào mắt có thể bao gồm dùng khu trú (thuốc nhỏ mắt), dưới kết mạc, quanh mắt hoặc tiêm vào trong buồng dịch kính hoặc nạp nhờ ống thông bóng hoặc được đặt lồng bằng cách phẫu thuật mắt trong túi kết mạc. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong khoang màng bụng, hoặc tiêm bắp hoặc truyền; hoặc trong sọ, ví dụ, dùng nội tủy mạc hoặc trong não thất. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều tiêm nhanh duy nhất, hoặc có thể, ví dụ, là bằng bơm truyền liên tục. Các dược phẩm và các chế phẩm để dùng khu trú có thể bao gồm miếng dán qua da, dầu bôi, nước xức, kem bôi, gel, thuốc nhỏ giọt, viên đặt hậu môn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Chất mang thông thường dùng cho dược phẩm, dạng nước, bột hoặc nền dầu, chất làm đặc và chất tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế còn bao gồm các dược phẩm mà chứa thành phần hoạt tính là một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế nêu trên kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Trong quá trình bào chế dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, được pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong chất mang đó ở dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, gói giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược dùng làm chất pha loãng, nó có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, mà hoạt động như chất dẫn, chất mang hoặc môi trường dùng cho hoạt chất. Do đó, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên ngậm, gói nhỏ, viên con nhộng, cồn ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, siro, sol khí (dưới dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, đến 10% trọng lượng hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, viên đặt hậu môn, dung dịch vô trùng để tiêm truyền, và bột được đóng gói vô trùng.

Trong quá trình bào chế dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để tạo ra cỡ hạt phù hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hoạt chất là hầu như không hòa tan, nó có thể được nghiền đến cỡ hạt bé hơn 200mesh. Nếu hoạt chất hầu như hòa

tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra sự phân bố hầu như đồng nhất trong chế phẩm, ví dụ, khoảng 40mesh.

Một số ví dụ về các tá dược thích hợp bao gồm lactoza, đextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acaxia, canxi phosphat, alginat, tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyroliđon, xenluloza, nước, siro, và metyl xenluloza. Các chế phẩm có thể còn chứa thêm: tác nhân làm trơn như bột talc, magie stearat, và dầu khoáng; tác nhân thấm ướt; tác nhân nhũ hóa và tác nhân tạo huyền phù; chất bảo quản như metyl- và propylhyđroxy-benzoat; chất tạo ngọt; và tác nhân tạo vị. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế sao cho giải phóng hoạt chất nhanh, từ từ hoặc chậm sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách áp dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 100mg, thường nằm trong khoảng từ 10mg đến 30mg. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" được dùng để chỉ đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng là người và động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng định trước hoạt chất đã được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp.

Hoạt chất có thể có hiệu quả trong khoảng liều lượng rộng và thường được dùng với lượng có tác dụng điều trị bệnh. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng lượng hợp chất này được dùng trên thực tế thường sẽ do thầy thuốc quyết định theo tình huống cụ thể, bao gồm tình trạng cần được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất cụ thể được dùng, lứa tuổi, thể trọng, và đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ trầm trọng của các triệu chứng của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Để bào chế các dược phẩm rắn như viên nén, hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo ra dược phẩm bào chế sơ bộ rắn chứa hỗn hợp đồng nhất gồm hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến các dược phẩm bào chế sơ bộ này là thể đồng nhất, hoạt chất thường được phân tán đều trong toàn bộ dược phẩm này sao cho dược phẩm này có thể dễ dàng được phân chia tiếp thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu bằng nhau như viên nén, viên tròn và viên nang. Dược phẩm bào chế sơ bộ này sau đó được phân chia tiếp thành các dạng liều đơn vị thuộc các loại nêu trên chứa hoạt chất theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ, ví dụ, từ 0,1mg đến 500mg.

Các viên nén hoặc các viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được trộn theo cách khác để tạo ra dạng liều có ưu điểm về tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần bên ngoài là ở dạng lớp bao phủ lên các thành phần trước đó. Hai thành phần này có thể được tách riêng bằng lớp bao tan trong ruột mà nó có tác dụng chống chịu được quá trình phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua ở trạng thái nguyên vẹn đến tá tràng hoặc được trì hoãn giải phóng. Nhiều loại nguyên liệu có thể được sử dụng cho lớp bọc hoặc lớp bao tan trong ruột như vậy, các nguyên liệu này bao gồm nhiều loại axit polyme và các hỗn hợp gồm axit polyme với các nguyên liệu như senlac, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng, trong đó các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có thể được đưa vào, để dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước, siro được tạo vị một cách thích hợp, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, và nhũ tương đã được tạo vị với dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt và các chất dẫn dược dụng tương tự.

Các dược phẩm để xông hoặc bơm bao gồm dung dịch và huyền phù trong dung môi nước hoặc dung môi hữu cơ dược dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Dược phẩm lỏng hoặc dược phẩm rắn có thể chứa tá dược dược dụng thích hợp như nêu trên. Theo một số phương án, dược phẩm được dùng qua đường miệng hoặc đường hô hấp trên là mũi để có được tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các dược phẩm này có thể được khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Dung dịch khí dung này có thể được hít trực tiếp từ thiết bị khí dung hoặc thiết bị khí dung có thể được gắn vào nút gạc trên mặt nạ, hoặc máy thở áp suất dương không liên tục. Các dược phẩm dạng dung dịch, huyền phù, hoặc bột có thể được dùng qua đường miệng hoặc qua đường mũi từ các dụng cụ mà phân phối chế phẩm theo cách thích hợp.

Lượng hợp chất hoặc dược phẩm được dùng cho bệnh nhân thay đổi tùy theo đường dùng, mục đích của việc dùng thuốc, như phòng bệnh hoặc điều trị bệnh, trạng thái của bệnh nhân, cách dùng thuốc, và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị, dược phẩm có thể được dùng cho bệnh nhân đã mắc bệnh với lượng đủ để chữa hoặc kìm hãm ít nhất một phần các triệu chứng bệnh này và các biến chứng của nó. Lượng hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị cũng như theo quyết

định của thầy thuốc điều trị tùy theo các yếu tố như độ trầm trọng của bệnh, lứa tuổi, thể trọng và tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Các dược phẩm được dùng cho bệnh nhân có thể ở các dạng dược phẩm nêu trên. Các dược phẩm này có thể được tiệt trùng theo các kỹ thuật tiệt trùng thông thường, hoặc có thể được lọc tiệt trùng. Dung dịch nước có thể được bao gói để sử dụng nguyên dạng, hoặc được đông khô nhanh, chế phẩm đông khô nhanh được kết hợp với chất mang vô trùng dạng nước trước khi dùng. Độ pH của chế phẩm chứa hợp chất thường nằm trong khoảng từ 3 và 11, tốt hơn là từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng một số thành phần nhất định trong số các tá dược, các chất mang, hoặc các chất làm ổn định nêu trên sẽ tạo ra các muối dược dụng.

Liều điều trị bệnh của các hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi, ví dụ, theo mục đích sử dụng cụ thể mà việc điều trị này được thực hiện, đường dùng thuốc của hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và quyết định của thầy thuốc kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy theo nhiều yếu tố bao gồm liều lượng, các tính chất hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp trong dung dịch đệm sinh lý dạng nước chứa khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng điển hình là nằm trong khoảng từ 1µg/kg đến 1g/kg thể trọng hằng ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg thể trọng hằng ngày. Liều lượng có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ diễn tiến của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần của tá dược, và đường dùng của nó. Lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong đáp ứng liều lượng thu được từ các hệ thống thử nghiệm *in vitro* hoặc trên mẫu động vật.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung mà có thể bao gồm dược chất bất kỳ như các tác nhân kháng virut, các văcxin, các kháng thể, các chất tăng cường miễn dịch, các chất ức chế miễn dịch, các tác nhân chống viêm và các nhóm tương tự.

Hợp chất đánh dấu và phương pháp thử nghiệm

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất được đánh dấu bằng chất nhuộm huỳnh quang, nhãn spin, kim loại nặng hoặc đánh dấu phóng xạ theo sáng chế mà sẽ hữu ích không chỉ trong việc hiện ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị và định lượng enzym FGFR trong các mẫu mô, kể cả mẫu mô của người, và để xác định các phối tử enzym FGFR bằng các liên kết ức chế của hợp chất đã được đánh dấu. Do đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm enzym FGFR mà chứa các hợp chất đã được đánh dấu này.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất theo sáng chế đã được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ. Hợp chất "được đánh dấu bằng đồng vị" hoặc "được đánh dấu bằng phóng xạ" là hợp chất theo sáng chế mà một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế hoặc được thế bằng nguyên tử có nguyên tử lượng hoặc số khối lượng khác nguyên tử lượng hoặc số khối lượng thường thấy trong tự nhiên (tức là có trong tự nhiên). Các đồng vị phóng xạ thích hợp mà có thể được đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, ^{2}H (còn được ký hiệu là D dùng cho đoteri), ^{3}H (còn được ký hiệu là T dùng cho triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I và ^{131}I. Đồng vị phóng xạ mà được đưa vào các hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ đó. Ví dụ, đối với các thử nghiệm đánh dấu và các thử nghiệm cạnh tranh enzym FGFR *in vitro*, các hợp chất mà kết hợp ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, hoặc ^{35}S sẽ thường là hữu dụng nhất. Đối với các ứng dụng hiện ảnh phóng xạ ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br hoặc ^{77}Br thường là hữu dụng nhất.

Cần phải hiểu rằng "hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ" hoặc "hợp chất đã được đánh dấu" là hợp chất đã kết hợp ít nhất một đồng vị phóng xạ. Theo một số phương án, đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S và ^{82}Br.

Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ được áp dụng cho các hợp chất theo sáng chế là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ theo sáng chế có thể được dùng trong thử nghiệm sàng lọc để nhận dạng/đánh giá các hợp chất. Nói chung, hợp chất mới được tổng hợp hoặc nhận dạng (tức là hợp chất thử nghiệm) có thể được đánh giá về khả năng của nó trong việc làm giảm mức độ liên kết của hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ theo sáng chế với enzym FGFR. Do đó, khả năng của hợp chất thử

nghiệm cạnh tranh với hợp chất đã được đánh dấu bằng phóng xạ trong việc liên kết với enzym FGFR có liên quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó.

Kit

Sáng chế còn bao gồm các kit dược dụng hữu ích, ví dụ, để điều trị hoặc phòng các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến FGFR, bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường và các bệnh khác được nêu trong bản mô tả này bao gồm một hoặc nhiều vật chứa mà bao gồm dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh. Các kit này còn có thể bao gồm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành phần của kit dược phẩm thông thường khác nhau, ví dụ, vật chứa có một hoặc nhiều chất mang dược dụng, vật chứa bổ sung, v.v., đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến. Hướng dẫn (sử dụng) như tờ in rời hoặc nhãn ghi, thể hiện lượng các thành phần sẽ được dùng, hướng dẫn cách dùng, và/hoặc hướng dẫn cách trộn các thành phần, cũng có thể được bao gồm trong kit này.

Sáng chế sẽ được được bộc lộ một cách chi tiết hơn dựa vào các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế dưới bất kỳ hình thức nào. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết nhiều thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc được cải biến để tạo ra các kết quả như nhau. Các hợp chất được nêu trong các ví dụ được phát hiện thấy là các chất ức chế một hoặc nhiều FGFR nêu dưới đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các quy trình thử nghiệm đối với các hợp chất theo sáng chế được minh họa dưới đây. Các quy trình tinh chế theo phương pháp LC-MS điều chế đối với một vài hợp chất đã điều chế được thực hiện trên các hệ tách phân đoạn theo khối lượng Waters. Cách thiết lập, quy trình và phần mềm kiểm soát sự vận hành các hệ thống này đã được bộc lộ một cách chi tiết trong tài liệu chuyên ngành. Ví dụ, xem các tài liệu: "*Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS*", K. Blom, *J. Combi. Chem.*, 4, 295 (**2002**); "*Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification*", K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 5, 670 (**2003**); và "*Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Phương pháp*

Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Combi. Chem.*, 6, 874-883 (**2004**). Các hợp chất tách được thường được phân tích phép đo phổ khối sắc ký lỏng (LCMS) để kiểm tra độ tinh khiết trong các điều kiện sau: Dụng cụ; xêri Agilent 1100, LC/MSD, cột: Waters SunFire^{TM} C_{18} 5µm, 2,1 x 5,0mm, các dung dịch đệm: pha động A: 0,025% dung dịch nước TFA và pha động B: 0,025% TFA trong axetonitril; građien 2% đến 80% B trong 3 phút với lưu tốc 1,5ml/phút.

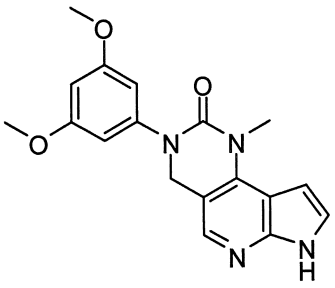
Một vài hợp chất đã điều chế được còn được tách theo phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao pha đảo (RP-HPLC) với bộ dò MS hoặc sắc ký cực nhanh (silica gel) như được thể hiện trong các ví dụ. Các điều kiện cột của sắc ký lỏng tính năng cao pha đảo (RP-HPLC) điều chế thông thường là như sau:

Độ pH= 2 lần tinh chế: cột Waters SunFire^{TM} C_{18} 5µm, 19 x 100mm, rửa giải bằng pha động A: 0,1% TFA (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: 0,1% TFA trong axetonitril; lưu tốc là 30ml/phút, građien tách được tối ưu hóa cho từng hợp chất bằng cách áp dụng quy trình tối ưu phương pháp cụ thể đối với hợp chất như đã được bộc lộ trong tài liệu chuyên ngành [xem tài liệu: "*Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Nói chung, lưu tốc được dùng với cột 30 x 100mm là 60ml/phút.

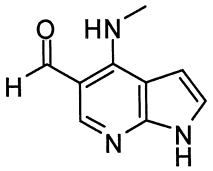
Độ pH= 10 lần tinh chế: cột Waters XBridge C_{18} 5µm, 19 x 100mm, rửa giải bằng pha động A: 0,15% NH_4OH trong nước và pha động B: 0,15% NH_4OH trong axetonitril; lưu tốc là 30ml/phút, građien tách được tối ưu hóa cho từng hợp chất bằng cách áp dụng quy trình tối ưu phương pháp cụ thể đối với hợp chất như đã được bộc lộ trong tài liệu chuyên ngành [xem tài liệu: "*Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, *J. Comb. Chem.*, **6**, 874-883 (2004)]. Nói chung, lưu tốc được dùng với cột 30 x 100mm là 60ml/phút.

Ví dụ 1

3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d-]pyrimiđin-2-on

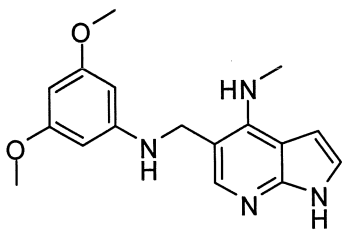


Bước 1: 4-(metylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt



Hỗn hợp gồm 4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (mã số định danh hóa chất (CAS #) 958230-19-8) từ Adesis, mã số định danh hóa chất c #4-263; Synnovator, mã số định danh hóa chất #PBN2011188: 2,71g, 15mmol) và metylamin (33% trọng lượng trong etanol, 24ml, 200mmol) trong 2-metoxyetanol (6ml) được gia nhiệt đến 110°C và khuấy qua đêm trong bình áp suất bịt kín. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Cặn được hòa tan trong dung dịch HCl (1N, 25ml) và gia nhiệt đến 50°C. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Chất kết tủa màu vàng nhạt được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và hexan sau đó được sấy khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (2,54g, 97%) dưới dạng rắn màu vàng nhạt. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_9H_{10}N_3O$ $[M+H]^+$ m/z: 176,1; theo thực nghiệm 176,1.

Bước 2: 5-{[(3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin



Axit axetic (8,5ml, 150mmol) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm 4-(metylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (1,75g, 10mmol) và 3,5-đimetoxy-benzenamin (2,30g, 15,0mmol) trong etanol (50ml). Huyền phù màu vàng

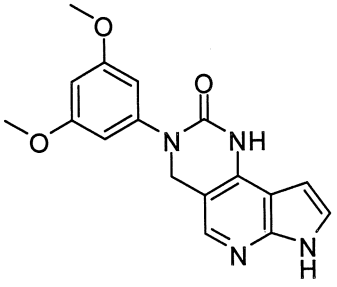
nhạt thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Sau khi khuấy trong thời gian 3 giờ, dung dịch màu đỏ thu được được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và natri xyanobohyđrua (1,9g, 30mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (EtOAc). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột (Biotage®): cột silicagel 40g, rửa giải bằng 0% đến 10% (MeOH/DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (2,33g, 75%) dưới dạng rắn màu vàng nhạt. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{21}N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 313,2; theo thực nghiệm 313,1.

Bước 3: 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Triphosgen (18mg, 0,06mmol) trong tetrahyđrofuran (0,5ml) ở 0°C được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa 5-{[(3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin (16mg, 0,05mmol) và trietylamin (21µl, 0,15mmol) trong tetrahyđrofuran (1,5ml). Huyền phù màu vàng thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch NaOH (1N, 1ml) được bổ sung vào. Tất cả chất kết tủa được hòa tan để tạo ra hai lớp của dung dịch và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút nữa. Lớp hữu cơ chứa sản phẩm mong muốn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{19}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 339,1; theo thực nghiệm: 339,1.

Ví dụ 2

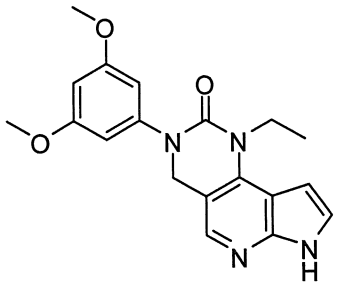
3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1, trong đó dung dịch amoni hyđroxit thay thế cho metylamin và nhiệt độ của phản ứng được tăng lên đến 130°C ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{17}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 325,1; theo thực nghiệm: 325,1.

Ví dụ 3

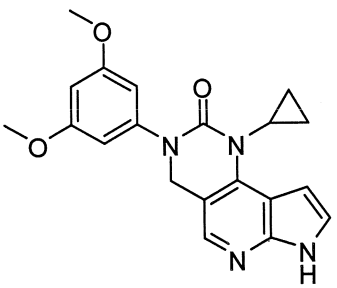
3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]-pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1, trong đó etylamin (2M trong THF) thay thế cho metylamin và nhiệt độ của phản ứng được tăng lên đến 130°C ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 353,2; theo thực nghiệm: 353,1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,18 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 1H), 6,75 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,42 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,21 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,38 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 4

1-Xyclopropyl-3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo [3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

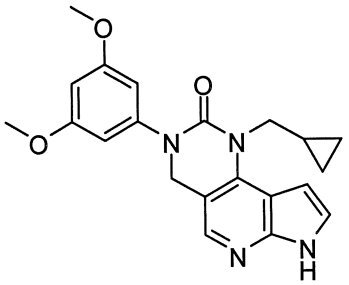


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1 với xyclopropylamin thay thế cho metylamin và nhiệt độ của phản ứng được tăng lên đến 130°C ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối

với $C_{20}H_{21}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 365,2; theo thực nghiệm: 365,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,20 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,03 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,39 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,39 – 3,33 (m, 1H), 1,14 – 1,08 (m, 2H), 0,76 – 0,66 (m, 2H).

Ví dụ 5

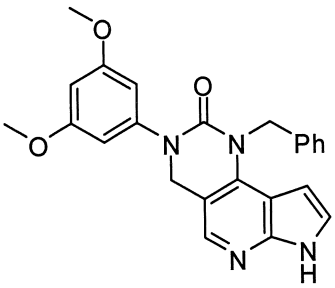
1-(Xyclopropylmetyl)-3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,-6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1 với xyclopropylmetylamin thay thế cho metylamin và nhiệt độ của phản ứng được tăng lên đến 130°C ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 379,2; theo thực nghiệm: 379,1.

Ví dụ 6

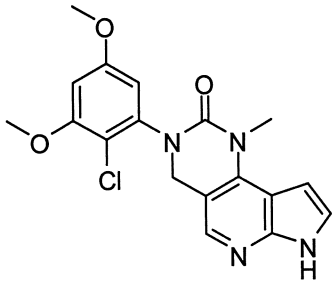
1-Benzyl-3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo [3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



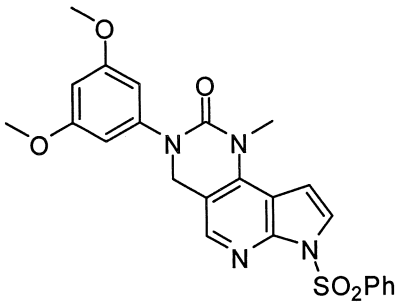
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình đã được mô tả trong ví dụ 1 với benzylamin thay thế cho metylamin và nhiệt độ của phản ứng được tăng lên đến 130°C ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{23}N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 415,2; theo thực nghiệm: 415,2.

Ví dụ 7

3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Triphosgen (2,66g, 8,95mmol) trong tetrahyđrofuran (20ml) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy ở 0°C chứa 5-{[(3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin (ví dụ 1, bước 2: 2,33g, 7,46mmol) và trietylamin (3,1ml, 22mmol) trong tetrahyđrofuran (50ml). Huyền phù màu vàng thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch NaOH (1N, 20ml) được bổ sung vào. Tất cả chất kết tủa được hòa tan để tạo ra hai lớp của dung dịch và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút nữa. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (EtOAc). Các lớp hữu cơ được gom lại và rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong tetrahyđrofuran (50ml) và làm lạnh đến 0°C, sau đó natri hyđrua (phân tán 60% trọng lượng trong dầu khoáng, 600mg, 15mmol) được bổ sung vào theo ba đợt. Dung dịch màu nâu thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó benzensulfonyl clorua (1,4ml, 11mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gom lại và rửa bằng nước, nước muối

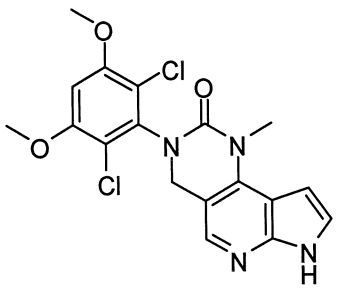
sau đó được làm khan trên Na_2SO_4. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng cột (Biotage®): cột silicagel 40g, rửa giải bằng 20% đến 50% EtOAc/hexan để thu được chất rắn màu vàng nhạt mà được nghiền nhỏ bằng đietyl ete để thu được sản phẩm tinh khiết (2,75g, 77%) dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{23}N_4O_5S$ $[M+1]^+$ m/z: 479,1; theo thực nghiệm: 479,1.

Bước 2: 3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,-6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Bổ sung nhỏ giọt sulfuryl clorua (7,36µl, 0,09mmol) trong điclometan (0,2ml) trong thời gian 5 phút vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (29mg, 0,06mmol) trong axetonitril (3ml, 60mmol) ở 0°C. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 10 phút, tại thời điểm đó LC-MS cho thấy tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa ở 0°C, sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn và kali carbonat hóa (50mg, 0,36mmol) được hòa tan trong metanol (9,5ml) và nước (0,5ml). Dung dịch thu được gia nhiệt đến 65°C và khuấy trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{18}ClN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 373,1; theo thực nghiệm: 373,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,05 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 6,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Ví dụ 8

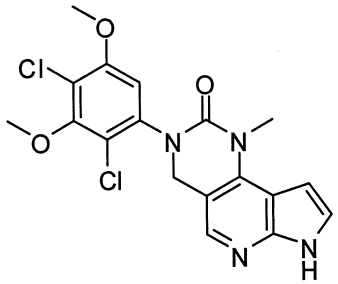
3-(2,6-điclo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được tạo ra trong phản ứng tương tự như được mô tả trong ví dụ 7, bước 2. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{17}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 407,1; theo thực nghiệm: 407,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,07 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,86 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,96 (s, 6H), 3,66 (s, 3H).

Ví dụ 9

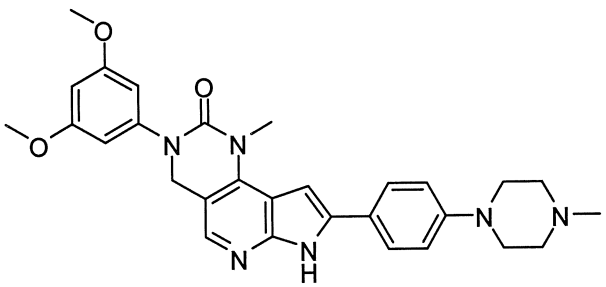
3-(2,4-điclo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được tạo ra dưới dạng sản phẩm phụ trong phản ứng tương tự như được mô tả trong ví dụ 7, bước 2. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được hợp chất tinh khiết dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{17}Cl_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 407,1; theo thực nghiệm: 407,0. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,51 – 7,46 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,83 (br, 1H), 4,95 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Ví dụ 10

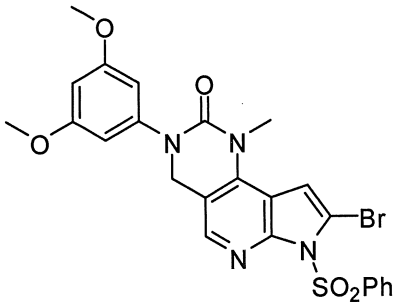
3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: Điều chế dung dịch lithi điisopropylamit (LDA) (1M trong THF)

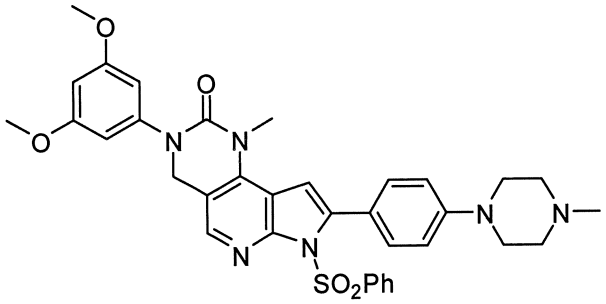
Bổ sung nhỏ giọt N-butyllithi (2,5M trong hexan, 0,40ml, 1,0mmol) vào dung dịch chứa N,N-điisopropylamin (0,14ml, 1,0mmol) trong tetrahyđrofuran (0,46ml) đã được làm lạnh (-78°C). Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong thời gian 5 phút, sau đó được để ấm dần đến 0°C và khuấy trong thời gian 20 phút để thu được 1ml dung dịch LDA 1M trong THF.

Bước 2: 8-bromo-3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Dung dịch lithi điisopropylamit (LDA) (1M trong THF, 0,30ml) vừa mới được điều chế được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 7, bước 1; 49mg, 0,10mmol) trong tetrahyđrofuran (3ml) đã được làm lạnh (-78°C). Dung dịch thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch chứa 1,2-đibromo-1,1,2,2-tetracloetan (37mg, 0,11mmol) trong tetrahyđrofuran (0,2ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa ở -78°C, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên Na_2SO_4. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{22}BrN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 557,0; theo thực nghiệm: 557,1.

Bước 3: 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hỗn hợp gồm 8-bromo-3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetra hyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (12mg, 0,022mmol), 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazin (của Alfa Aesar, số danh mục sản phẩm H51659, 13mg, 0,043mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclo-palađi (II) đã được tạo phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (4mg, 0,004mmol), và kali cacbonat (6,0mg, 0,043mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan (3ml), sau đó nước (0,3ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được loại khí, sau đó được nạp đầy bằng nitơ. Quy trình này được lặp lại ba lần. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong thời gian 1 giờ, tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng cột (Biotage®): cột silicagel 12g, rửa giải bằng 0% đến 10% (MeOH/DCM để thu được sản phẩm mong muốn (12mg, 86%) dưới dạng rắn màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{37}N_6O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 653,3; theo thực nghiệm: 653,3.

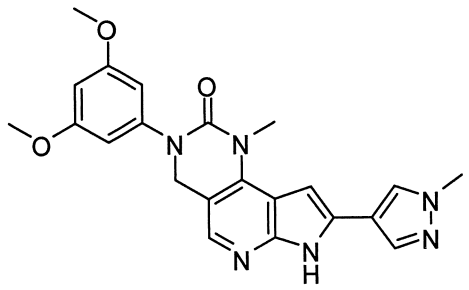
Bước 4: 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Kali t-butoxit (1M trong THF, 0,2ml) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]-pyrimiđin-2-on (12mg, 0,02mmol) trong tetrahyđrofuran (2ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{33}N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 513,3; theo thực nghiệm: 513,3. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,27 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,40 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,83 (s,

2H), 3,98 (br, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (br, 2H), 3,18 (br, 2H), 3,05 (br, 2H), 2,88 (s, 3H).

Ví dụ 11

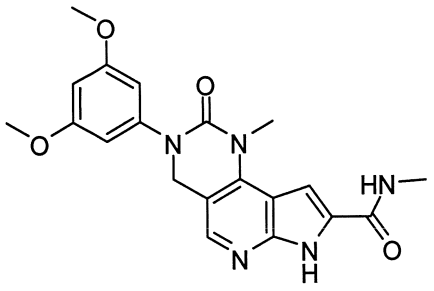
3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



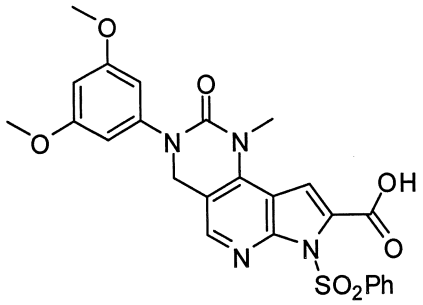
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình đã được mô tả trong ví dụ 10 với 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay thế cho 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{23}N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 419,2; theo thực nghiệm: 419,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,34 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,40 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,75 (s, 6H), 3,67 (s, 3H).

Ví dụ 12

3-(3,5-đimetoxyphenyl)-N,1-đimetyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit

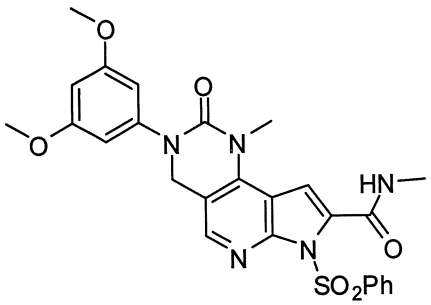


Bước 1: Axit 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic



Dung dịch LDA (vừa mới điều chế, 1M trong THF, 0,30ml, 0,3mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (44mg, 0,092mmol) trong tetrahyđrofuran (3ml) đã được làm lạnh (-78°C). Dung dịch thu được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó khí CO_2 khô (điều chế được từ đá khô bằng cách cho đi qua ống làm khô) được sục vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N, sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, sau đó được làm khan trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{23}N_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 523,1; theo thực nghiệm: 523,2.

Bước 2: 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-N,1-đimetyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit



Sản phẩm thô thu được từ bước 1 và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)-phosphonihexaflophosphat (41mg, 0,092mmol) được hòa tan trong tetrahyđrofuran (5ml), sau đó trietylamin (38µl, 0,28mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút, sau đó metylamin (2M trong THF, 140µl, 0,28mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, tiếp đó được

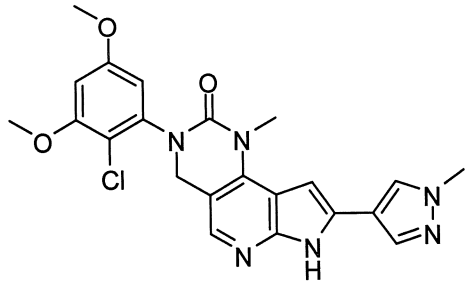
rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên Na_2SO_4. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng cột (Biotage®): cột silicagel 12g, rửa giải bằng EtOAc/hexan 30% đến 100% để thu được sản phẩm mong muốn (21mg, 43%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{26}N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 536,2; theo thực nghiệm: 536,1.

Bước 3: 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-N,1-đimetyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit

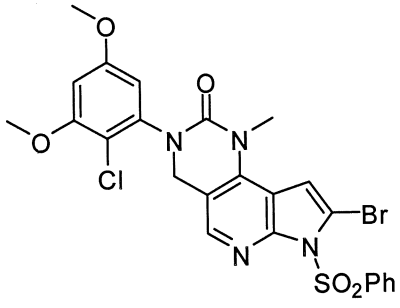
Kali tert-butoxit (1M trong THF, 0,4ml, 0,4mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-N,1-đimetyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit (21mg, 0,039mmol) trong tetrahyđrofuran (3ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{22}N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 396,2; theo thực nghiệm: 396,2.

Ví dụ 13

3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 8-bromo-3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Dung dịch chứa sulfuryl clorua (16µl, 0,20mmol) trong metylen clorua (1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (96mg, 0,20mmol) trong axetonitril (3ml) đã được làm lạnh (0°C). Sau khi khuấy ở 0°C trong thời gian 5 phút, phản ứng được dập tắt bằng nước, tiếp đó được chiết bằng EtOAc. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong tetrahyđrofuran (3ml, 40mmol) và làm lạnh đến - 78°C, sau đó dung dịch LDA vừa mới điều chế, 1M trong THF, 0,70ml, 0,70mmol) được bổ sung vào. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch chứa 1,2-đibromo-1,1,2,2-tetracloetan (72mg, 0,22mmol) trong 0,5ml THF được bổ sung vào. Dung dịch màu nâu thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ, tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa ở -78°C, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng Biotage®: cột silicagel 12g, rửa giải bằng 0% đến 5% EtOAc/DCM để thu được sản phẩm mong muốn (45mg, 38%) dưới dạng rắn màu vàng.

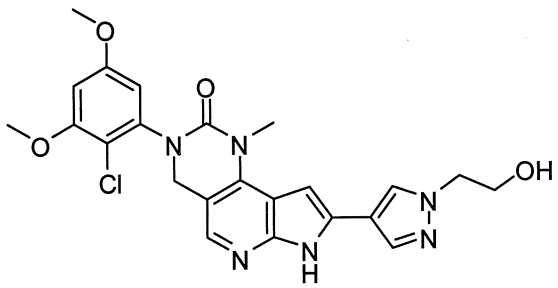
Bước 2: 3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Hỗn hợp gồm 8-bromo-3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (15mg, 0,025mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (10mg, 0,051mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II), phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (2mg, 0,002mmol) và kali cacbonat (10. mg, 0,076mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan (3ml, 40mmol), sau đó nước (0,3ml, 20mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được loại khí, tiếp đó được nạp lại bằng nitơ ba lần. Dung dịch màu đỏ thu được được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong thời gian 30 phút, tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong tetrahyđrofuran (3ml),

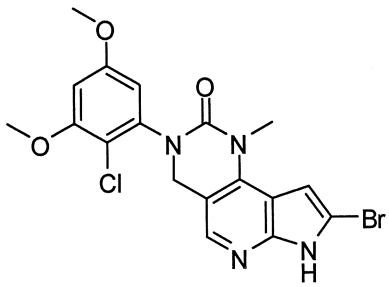
sau đó dung dịch kali tert-butoxit (1M trong THF, 0,2ml, 0,2mmol) được bổ sung vào. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 453,1; theo thực nghiệm: 453,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,25 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

Ví dụ 14

3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[1-(2-hyđroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 8-bromo-3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Kali tert-butoxit (1M trong THF, 0,1ml, 0,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 8-bromo-3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (15mg, 0,025mmol) trong tetrahyđrofuran (3ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, phản ứng được dập tắt bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khan trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ dưới áp

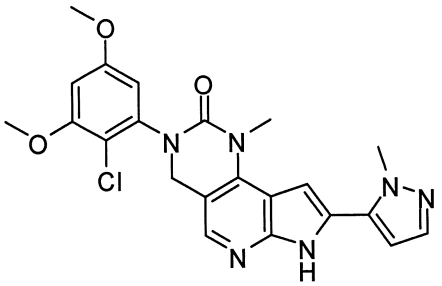
suất giảm và cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{17}BrClN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 451,0; theo thực nghiệm: 451,0.

Bước 2: 3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[1-(2-hyđroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Hỗn hợp bao gồm sản phẩm thô thu được từ bước 1, 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etanol (12mg, 0,051mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) đã được tạo phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (2mg, 0,002mmol), và kali cacbonat (10mg, 0,076mmol) được hòa tan trong 1,4-đioxan (3ml) và nước (0,3ml). Hỗn hợp phản ứng này được loại khí, sau đó được nạp lại bằng nitơ ba lần. Dung dịch thu được được gia nhiệt đến 90°C. Sau khi khuấy trong 7 giờ, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng MeOH, sau đó được lọc và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=10) để thu được sản phẩm dưới dạng rắn màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{24}ClN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 483,2; theo thực nghiệm: 483,2.

Ví dụ 15

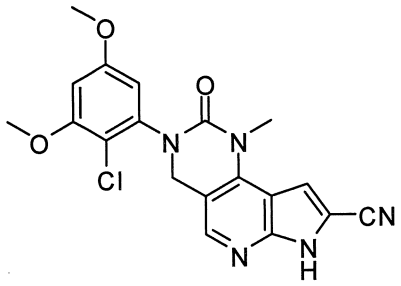
3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



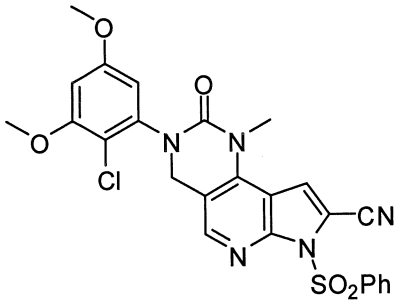
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình đã được mô tả trong ví dụ 14, bước 2 với 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay thế cho 2-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etanol và thời gian phản ứng 2 giờ. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{22}ClN_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 453,1; theo thực nghiệm: 453,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,31 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,79 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

Ví dụ 16

3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6-]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbonitril



Bước 1: 3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbonitril



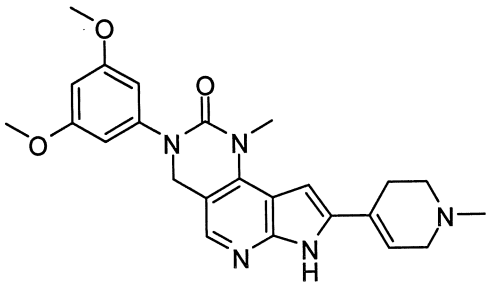
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình đã được mô tả trong ví dụ 13, bước 1 với 4-metylbenzensulfonylxyanua thay thế cho 1,2-đibromo-1,1,2,2-tetracloetan. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=10) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng.

Bước 2: 3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[-3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbonitril

Nhóm bảo vệ phenylsulfonyl được loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả trong ví dụ 10, bước 4. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=10) để thu được chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{17}ClN_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 398,1; theo thực nghiệm: 398,0.

Ví dụ 17

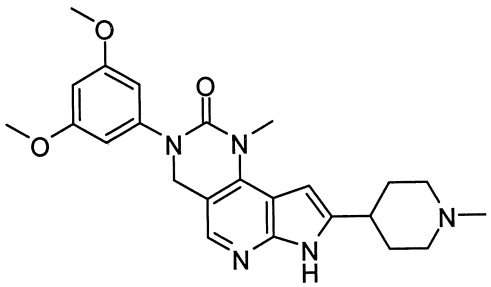
3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự với các quy trình đã được mô tả trong ví dụ 10, trong đó 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahyđro-pyriđin thay thế cho 1-metyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl]-piperazin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm tinh khiết dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{28}N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 434,2; theo thực nghiệm: 434,2.

Ví dụ 18

3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

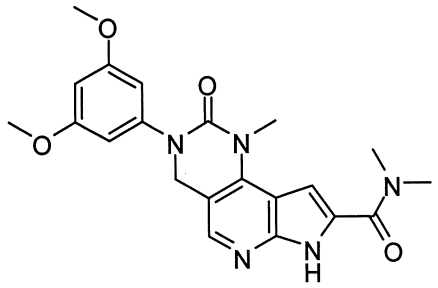


Hỗn hợp gồm 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1-metyl-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (8mg, 0,02mmol) và paladi (10% trọng lượng trên cacbon, 10mg, 0,009mmol) được hòa tan trong metanol (5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hyđro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm dưới

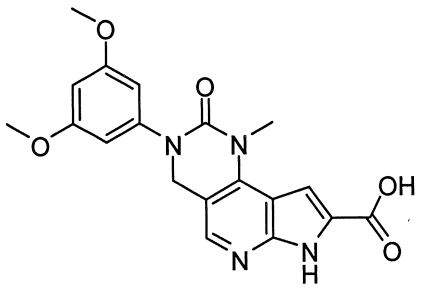
dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{30}N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 436,2; theo thực nghiệm: 436,2.

Ví dụ 19

3-(3,5-đimetoxyphenyl)-N,N,1-trimetyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]-pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit



Bước 1: Axit 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic



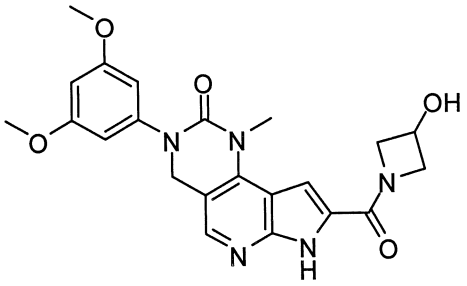
Kali tert-butoxit (1M trong THF, 5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa axit 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic (được điều chế như được mô tả trong ví dụ 12, bước 1; 1 đương lượng) trong THF. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, sau đó được chiết bằng điclometan/rượu isopropylic (theo tỷ lệ 2:1). Các lớp hữu cơ được gom lại và làm khan trên Na_2SO_4. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{19}N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 383,1; theo thực nghiệm: 383,1.

Bước 2: 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-N,N,1-trimetyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo [3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit

Trietylamin (50µl, 0,3mmol) và đimetylamin (2M trong THF, 80µl, 0,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic (13mg, 0,034mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (16mg, 0,037mmol) trong N,N-đimetylformamit (4ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{24}N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 410,2; theo thực nghiệm: 410,2.

Ví dụ 20

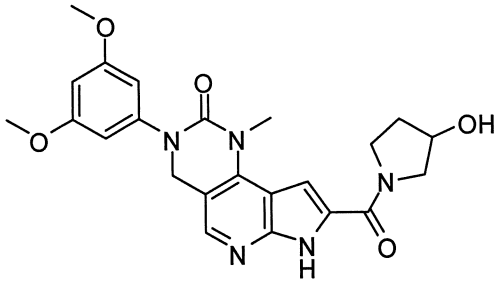
3-(3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)carbonyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự quy trình nêu trong ví dụ 19, bước 2 với azetiđin-3-ol hyđroclorua thay thế cho đimetylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{24}N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 438,2; theo thực nghiệm: 438,2.

Ví dụ 21

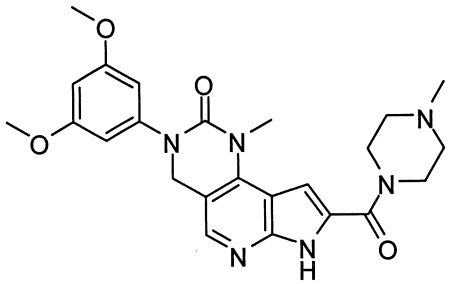
3-(3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(3-hyđroxypyroliđin-1-yl)carbonyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình nêu trong ví dụ 19, bước 2 với 3-pyroliđinol thay thế cho đimetylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{26}N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 452,2; theo thực nghiệm: 452,2.

Ví dụ 22

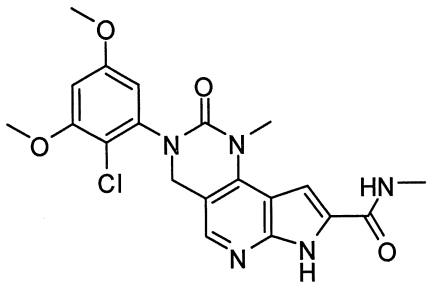
3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



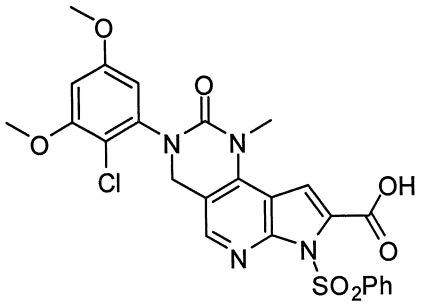
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình nêu trong ví dụ 19, bước 2 với 1-metyl-piperazin thay thế cho đimetylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{29}N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 465,2; theo thực nghiệm: 465,2.

Ví dụ 23

3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-N,1-đimetyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2'-:5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit

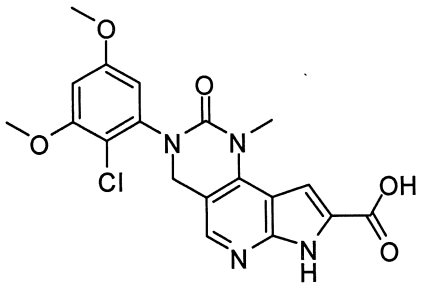


Bước 1: Axit 3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic



Dung dịch chứa sulfuryl clorua (18µl, 0,224mmol) trong metylen clorua (1ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (107mg, 0,224mmol) trong axetonitril (3ml) đã được làm lạnh (0°C). Sau khi khuấy ở 0°C trong thời gian 5 phút, phản ứng được dập tắt bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong tetrahyđrofuran (3ml) và làm lạnh đến -78°C, sau đó dung dịch LDA (vừa mới điều chế, 1M trong THF, 0,78ml, 0,78mmol) được bổ sung vào. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó khí CO_2 khô (được điều chế được từ đá khô bằng cách cho đi qua ống làm khô) được sục vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N, sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{22}ClN_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 557,1; theo thực nghiệm: 557,1.

Bước 2: Axit 3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic



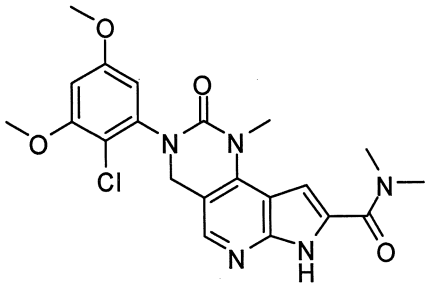
Kali tert-butoxit (1M trong THF, 0,2ml, 0,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic (20mg, 0,04mmol) trong tetrahyđrofuran (3ml, 40mmol). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được tôi bằng nước và axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước muối và làm khan trên Na_2SO_4. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{18}ClN_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 417,1; theo thực nghiệm: 417,1.

Bước 3: 3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-N,1-đimetyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit

Trietylamin (25µl, 0,18mmol) và metylamin (2M trong THF, 54µl, 0,11mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thô thu được từ bước 2 và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (17mg, 0,039mmol) trong N,N-đimetylformamit (4ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=10) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{21}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 430,1; theo thực nghiệm: 430,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,11 (s, 1H), 8,46 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,78 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 2,83 (d, J = 4,6 Hz, 3H).

Ví dụ 24

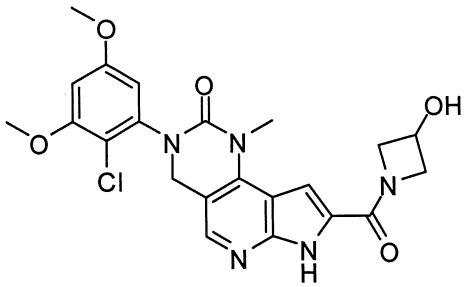
3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-N,N,1-trimetyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3-',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 23, bước 3, trong đó đimetylamin (2M trong THF) thay thế cho metylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{23}ClN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 444,1; theo thực nghiệm: 444,1.

Ví dụ 25

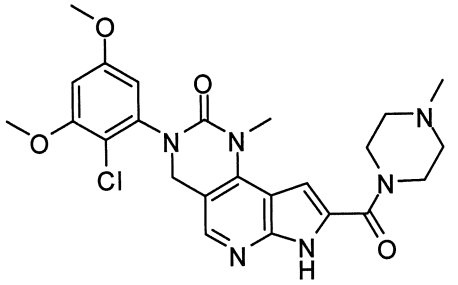
3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)carbonyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình nêu trong ví dụ 23, bước 3, trong đó azetiđin-3-ol hyđroclorua thay thế cho metylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{23}ClN_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 472,1; theo thực nghiệm: 472,2.

Ví dụ 26

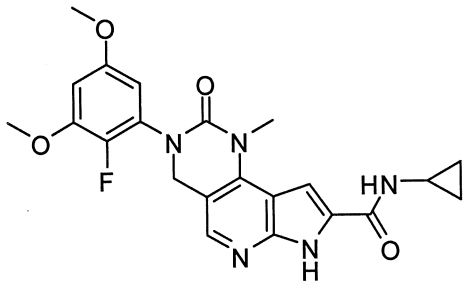
3-(2-clo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



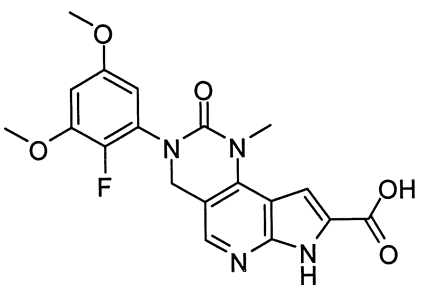
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 23, bước 3, trong đó 1-metyl-piperazin thay thế cho metylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{28}ClN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 499,2; theo thực nghiệm: 499,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,50 (br, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,80 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 4,50 (br, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,52 (br, 2H), 3,42 (br, 2H), 3,13 (br, 2H), 2,87 (s, 3H).

Ví dụ 27

N-Xyclopropyl-3-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit



Bước 1: Axit 3-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic



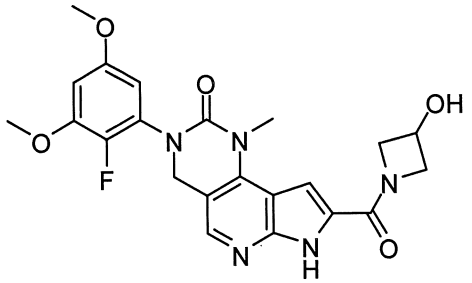
1-(clometyl)-4-flo-1,4-điazoniabixyclo[2.2.2]octan đitetrafloborat (do Aldrich cung cấp, mã số định danh hóa chất (CAS #) 439479, 102mg, 0,287mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa axit 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic (125mg, 0,239mmol) trong axetonitril (5ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, tại thời điểm đó phân tích LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành đến sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 sau đó được cô đặc. Cặn được hòa tan trong tetra-hyđrofuran (5ml), sau đó kali tert-butoxit (1M trong THF, 1,2ml, 1,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, sau đó được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM/IPA (theo tỷ lệ 2:1) và lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô đặc. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{18}FN_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 401,1; theo thực nghiệm: 401,1.

Bước 2: N-xyclopropyl-3-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit

Trietylamin (20µl, 0,1mmol) và xyclopropylamin (5,2µl, 0,075mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic (6mg, 0,015mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (8mg, 0,018mmol) trong N,N-đimetylformamit (2,5ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{23}FN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 440,2; theo thực nghiệm: 440,1.

Ví dụ 28

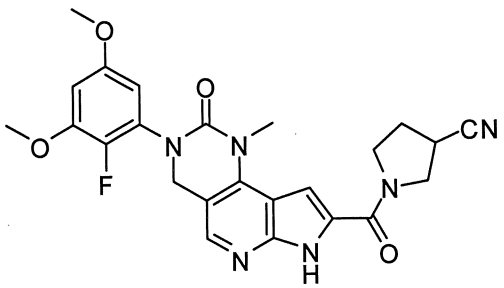
3-(2-Flo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)carbonyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 27, bước 2 với azetiđin-3-ol hyđroclorua thay thế cho xyclopropylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{23}FN_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 456,2; theo thực nghiệm: 456,2.

Ví dụ 29

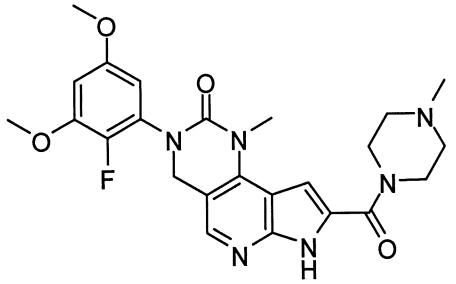
1-{[3-(2-Flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]carbonyl}pyroliđin-3-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 27, bước 2, trong đó pyroliđin-3-carbonitril hyđroclorua thay thế cho xyclopropylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{24}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 479,2; theo thực nghiệm: 479,2.

Ví dụ 30

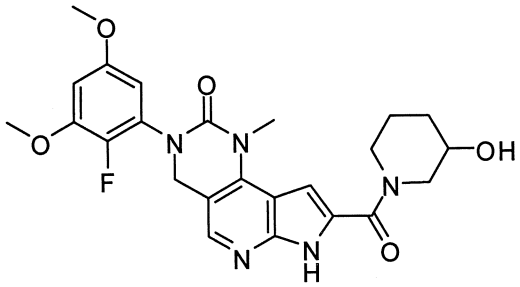
3-(2-Flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 27, bước 2 với 1-metyl-piperazin thay thế cho xyclopropylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{28}FN_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 483,2; theo thực nghiệm: 483,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,69 (dd, J = 6,7, 2,9 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 6,7, 2,9 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,50 (br, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,49 (br, 2H), 3,39 (br, 2H), 3,14 (br, 2H), 2,86 (s, 3H).

Ví dụ 31

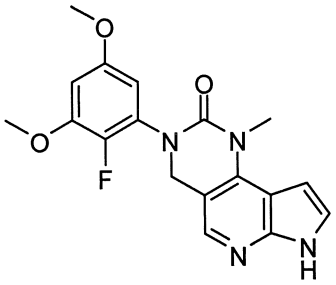
3-(2-Flo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(3-hyđroxypiperiđin-1-yl)carbonyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



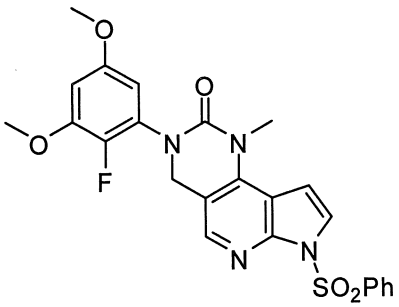
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 27, bước 2 với piperiđin-3-ol thay thế cho xyclopropylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{27}FN_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 484,2; theo thực nghiệm: 484,2.

Ví dụ 32

3-(2-Flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

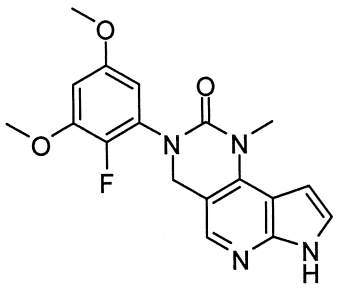


Bước 1: 3-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



1-(clometyl)-4-flo-1,4-điazoniabixyclo[2.2.2]octan đitetrafloborat (95,6mg, 0,270mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 7, bước 1: 63,0mg, 0,132mmol) trong axetonitril (9ml). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó, dung dịch thu được được cô để loại bỏ các dung môi. Cặn được hòa tan trong AcOEt, và rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$, nước muối sau đó được làm khan trên $MgSO_4$. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn mà được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{22}FN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 497,1; theo thực nghiệm: 497,1.

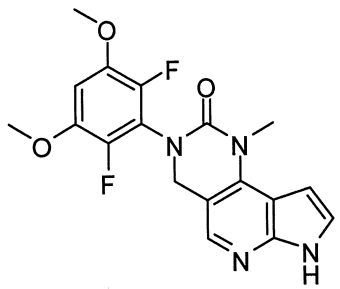
Bước 2: 3-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Dung dịch chứa 1,0M kali tert-butoxit trong THF (390µl, 0,39mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa cặn nêu trên ở bước 1 trong THF (2ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 30 phút, sau đó được cô để loại bỏ dung môi. Cặn được hòa tan trong MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{18}FN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 357,1; theo thực nghiệm: 357,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,53 – 7,49 (m, 1H), 6,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 6,7, 2,9 Hz, 1H), 6,63 (dd, J = 5,2, 2,9 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

Ví dụ 33

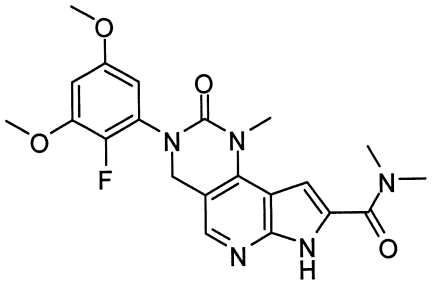
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



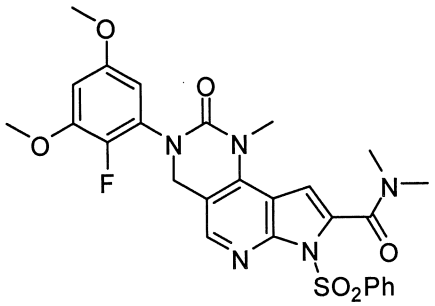
Hợp chất này được tạo ra trong phản ứng tương tự như được mô tả trong ví dụ 32. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{17}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 375,1; theo thực nghiệm: 375,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,98 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,65 (s, 3H).

Ví dụ 34

3-(2-Flo-3,5-đimetoxyphenyl)-N,N,1-trimetyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3-',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit



Bước 1: 3-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-N,N,1-trimetyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit



Dung dịch chứa 2,5M n-butyllithi trong hexan (0,30ml, 0,76mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở - 78°C vào dung dịch chứa N,N-điisopropylamin (1,0E2µl, 0,76mmol) trong THF (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong thời gian 5 phút, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến 0°C và khuấy trong thời gian 20 phút. Tiếp đó, hỗn hợp lại được làm lạnh đến -78°C.

Dung dịch LDA đã điều chế được bổ sung nhỏ giọt ở -78°C vào dung dịch chứa 3-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (75,0mg, 0,151mmol) (được trộn lẫn với 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on, ví dụ 32, Bước 1) trong tetrahyđrofuran (1,0ml). Huyền phù màu vàng thu được được khuấy ở -78°C trong 50 phút, sau đó dung dịch chứa N,N-đimetylcarbamoyl clorua (70µl, 0,76mmol) trong tetrahyđrofuran (1,0ml) được bổ sung nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -20°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, và sau đó được chiết bằng AcOEt hai lần. Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và làm khan trên $MgSO_4$, các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn mà hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{27}FN_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 568,2; theo thực nghiệm: 568,2.

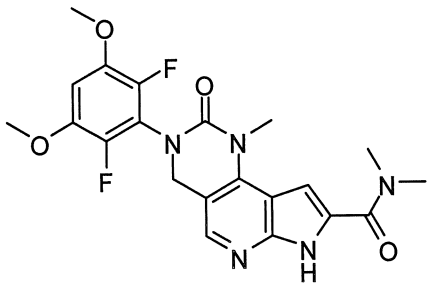
Bước 2: 3-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-N,N,1-trimetyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit

Dung dịch chứa 1,0M kali tert-butoxit trong THF (450µl, 0,45mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa cặn nêu trên thu được ở bước 1 trong THF (2ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 30 phút, sau đó được cô để loại bỏ dung môi.

Cặn được hòa tan trong MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{23}FN_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 428,2; theo thực nghiệm: 428,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,27 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,72 – 6,66 (m, 1H), 6,64 – 6,60 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,35 – 2,95 (m, 6H).

Ví dụ 35

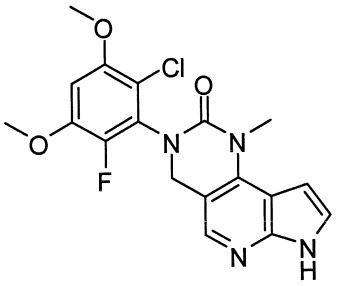
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-N,N,1-trimetyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxamit



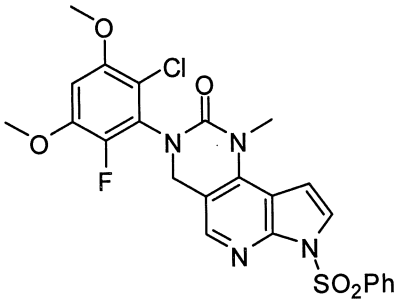
Hợp chất này được tạo ra trong phản ứng tương tự như được mô tả trong ví dụ 34, LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 446,2; theo thực nghiệm: 446,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,23 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,08 – 7,00 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,36 – 2,92 (m, 6H).

Ví dụ 36

3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]-pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



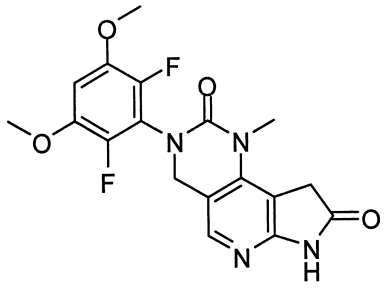
Dung dịch chứa sulfuryl clorua (49,6µl, 0,613mmol) trong metylen clorua (2ml) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C vào dung dịch chứa 3-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d] pyrimiđin-2-on (290,0mg, 0,5841mmol) trong axetonitril (8ml). Dung dịch thu được khuấy ở 0°C trong thời gian 10 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên Na_2SO_4. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn mà hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{21}ClFN_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 531,1; theo thực nghiệm: 531,1.

Bước 2: 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

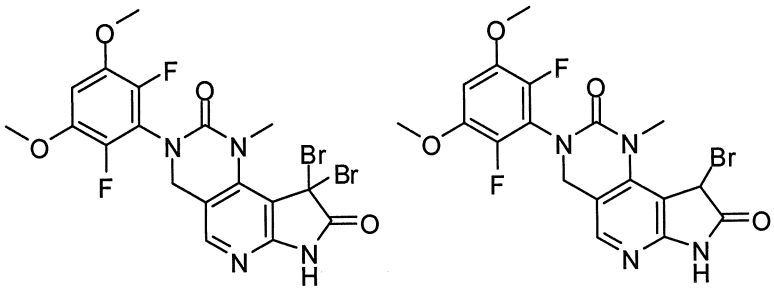
Dung dịch chứa 1,0M kali tert-butoxit trong THF (1,8ml, 1,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa cặn nêu trên được tạo ra ở bước 2 trong THF (3ml). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng 30 phút, sau đó được cô để loại bỏ dung môi. Cặn được hòa tan trong MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{17}ClFN_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 391,1; theo thực nghiệm: 391,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,10 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,79 – 4,71 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

Ví dụ 37

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Bước 1: 9,9-đibromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion và 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Pyriđini tribromua (120mg, 0,37mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo [4,3-d]pyrimiđin-2-on (40,0mg, 0,107mmol) trong rượu tert-butylic (1,2ml) và sau đó hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 30°C qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, nước muối, làm khan trên Na_2SO_4, lọc, và sau đó được cô để thu được sản phẩm thô dưới dạng hỗn hợp gồm hai sản phẩm nêu trên mà hỗn hợp này được dùng trong bước tiếp theo một cách trực tiếp. LCMS $(M+H)^+$: m/z = 549,0, 471,0.

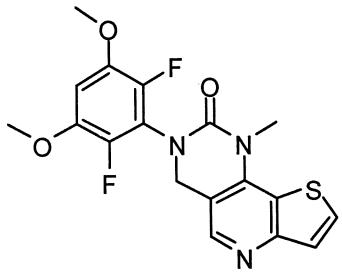
Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':-5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

Kẽm (10mg, 0,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion (10,0mg, 0,0213mmol) và 9,9-đibromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d] pyrimiđin-2,8-đion (10,0mg, 0,0182mmol) trong metanol (0,3ml) / axit axetic (0,3ml), sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và sau đó sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc

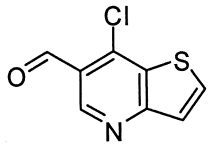
ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{17}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 391,1; theo thực nghiệm: 391,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,03 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,39 (s, 3H).

Ví dụ 38

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihyđrothieno[2',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2(1H)-on



Bước 1: 7-clothieno[3,2-b]pyriđin-6-carbalđehyt

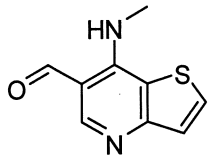


Điisobutylnhôm hyđrua (1,0M trong hexan, 5,1ml, 5,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 7-clothieno[3,2-b]pyriđin-6-carboxylat (mã số định danh hóa chất (CAS #) 90690-94-1) mua được từ Synthonix, Inc, mã số định danh hóa chất (CAS #) E4282, 409mg, 1,69mmol) trong tetrahyđrofuran (5,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 2 giờ trước khi nó được tôi bằng MeOH (5ml) và dung dịch $NaHCO_3$ (10ml). Pha nước được chiết bằng EtOAc (3 × 10ml), và được làm khan trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Rượu thô được sử dụng không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với C_8H_7ONSCl $[M+H]^+$ m/z: 200,1; theo thực nghiệm 200,1.

Natri bicacbonat (710mg, 8,5mmol) và periođinan Dess-Martin (860mg, 2,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa rượu thu được ở trên trong metylen clorua (5,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 1 giờ trước khi nó được tôi bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ (5ml) và dung dịch $NaHCO_3$ (5ml). Pha nước được chiết bằng metylen clorua (3 × 10ml), làm khan trên Na_2SO_4, và cô trong chân không. Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng cột sắc ký nhanh (MeOH/DCM, 3%~20%) để thu

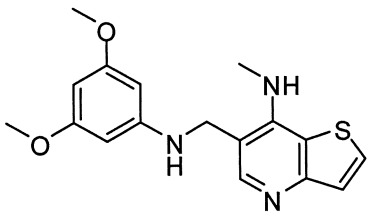
được alđehyt (237mg, 72% trong hai bước) dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với C_8H_5ONSCl $[M+H]^+$ m/z: 198,1; theo thực nghiệm 198,1.

Bước 2: 7-(metylamino)thieno[3,2-b]pyriđin-6-carbalđehyt



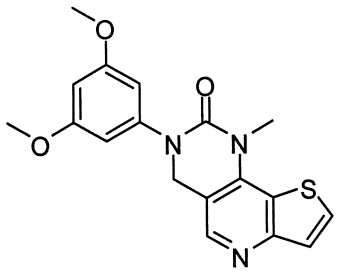
Dung dịch chứa 7-clothieno[3,2-b]pyriđin-6-carbalđehyt (237mg, 1,20mmol) trong metylamin (33% trong etanol, 2,0ml, 16,0mmol) được gia nhiệt đến 110°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được cô trong chân không. Imin thô được hòa tan trong hyđroclorua (1,0M trong nước, 3,6ml, 3,6mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong thời gian 3 giờ. Dung dịch này được trung hòa bằng NaOH (2,0M, 1,7ml, 3,4mmol) và dung dịch bão hòa $NaHCO_3$. Sau khi nó được lọc và làm khan trên chân không cao, thu được 7-(metylamino)thieno[3,2-b]pyriđin-6-carbalđehyt (150mg, 65%) tinh khiết dưới dạng rắn màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_9H_9ON_2S$ $[M+H]^+$ m/z: 193,2; theo thực nghiệm 193,2.

Bước 3: 6-{[(3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-amin



3,5-đimetoxyanilin (120mg, 0,78mmol) và axit axetic (0,223ml, 3,92mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(metylamino)thieno[3,2-b]pyriđin-6-carbalđehyt (75mg, 0,39mmol) trong etanol (3,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 90°C trong thời gian 2 giờ trước khi nó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Natri xyanobohyđrua (120mg, 2,0mmol) được bổ sung vào dung dịch và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế bằng RF-HPLC (độ pH=10) để thu được 6-{[(3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-amin (96mg, 74%) dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{20}O_2N_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 330,1; theo thực nghiệm 330,1.

Bước 4: 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihyđrothieno[2',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2(1H)-on



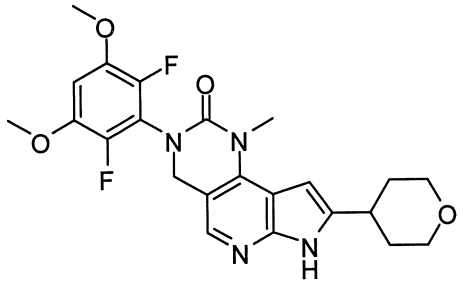
1,1'-thiocarbonylđiimiđazol (210mg, 1,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-{[(3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-metylthieno[3,2-b]pyriđin-7-amin (96mg, 0,13mmol) trong CH_3CN (3,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 110°C trong thời gian 12 giờ trước khi nó được cô trong chân không. Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng cột sắc ký cực nhanh (MeOH/DCM 5%~20%) để thu được 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihyđrothieno[2',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2(1H)-on (120mg, 86%) dưới dạng rắn màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{18}O_3N_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 356,1; theo thực nghiệm 356,1.

Bước 5: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihyđrothieno[2',3':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2(1H)-on

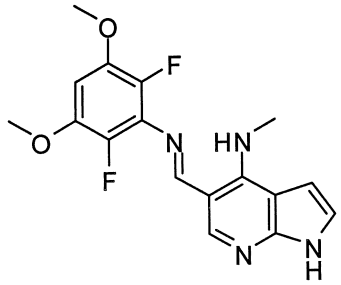
1-(clometyl)-4-flo-1,4-điazoniabixyclo[2.2.2]octan đitetrafloborat (Selectfluor®) (24,9mg, 0,0703mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihyđrothieno[2',3':5,6]pyriđo [4,3-d]pyrimiđin-2(1H)-on (10,0mg, 0,0281mmol) trong CH_3CN (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ trước khi nó được pha loãng bằng MeOH (9ml). Hợp chất này được tinh chế bằng RF-HPLC (độ pH=10) để thu được 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3,4-đihyđrothieno[2',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2(1H) (3,0mg, 27%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{16}F_2N_3O_3S$ $[M+H]^+$ m/z: 392,1; theo thực nghiệm 392,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,40 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,71 (s, 3H).

Ví dụ 39

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

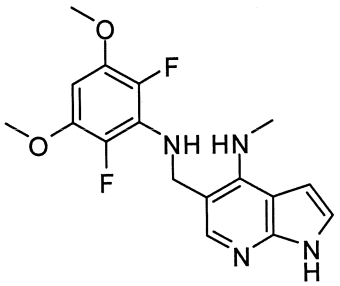


Bước 1: 5-{(E)-[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)imino]metyl}-N-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin



Hỗn hợp bao gồm 4-(metylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (1,98g, 11,3mmol, điều chế được như đã mô tả trong ví dụ 1, bước 1), 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (2,6g, 14mmol) và axit D-(+)-10-camphorsulfonic (do Aldrich cung cấp, số thứ tự danh mục # 21360: 0,72g, 3,1mmol) trong toluen (200ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu với việc loại bỏ nước đồng sôi thông qua thiết bị Dean-Stark trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc và cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{17}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 347,1; theo thực nghiệm 347,1.

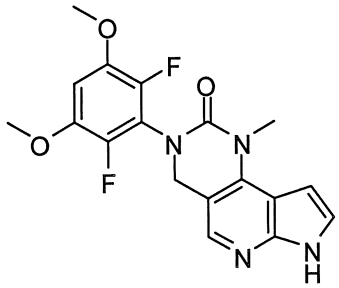
Bước 2: 5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-metyl-1H-pyrolo[2,3-b] pyriđin-4-amin



Sản phẩm thô thu được từ bước 1 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (200ml) và làm lạnh đến 0°C, sau đó $LiAlH_4$ (0,86g, 23mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 50°C và khuấy qua đêm. Phản ứng được dập tắt

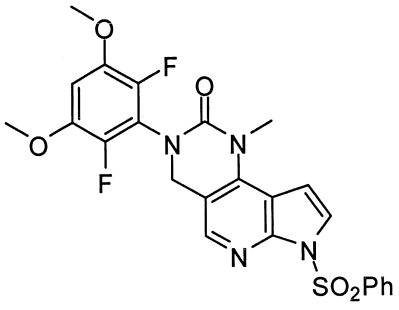
bằng cách bổ sung lượng tối thiểu nước ở 0°C, sau đó được lọc qua xelit và rửa bằng THF. Dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel được rửa giải bằng 0% đến 5% metanol trong điclometan để thu được sản phẩm mong muốn (2,00, 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{19}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 349,1; theo thực nghiệm 349,1.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo [3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Triphosgen (2,0g, 6,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thu được từ bước 2 và trietylamin (7,9ml, 56mmol) trong tetrahyđrofuran (160ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó dung dịch chứa 1M NaOH (50ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (10ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 x 100ml). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khan trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{17}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 375,1; theo thực nghiệm 375,0.

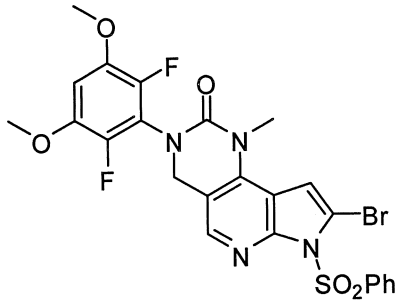
Bước 4: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



NaH (60% trong dầu khoáng, 0,344g, 8,60mmol) được bổ sung vào dung dịch

đang khuấy ở 0°C chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (2,30g, 6,14mmol) trong tetrahyđrofuran (30ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó benzensulfonyl clorua (0,94ml, 7,4mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 40ml). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khan trên $MgSO_4$, sau đó được lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel được rửa giải bằng etyl axetat trong DCM (0% đến 30%) để thu được sản phẩm mong muốn (1,89g, 68,8%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{21}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 515,1; theo thực nghiệm 515,0.

Bước 5: 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

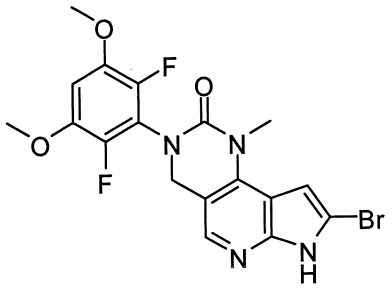


(1) Điều chế dung dịch LDA: 2,5M n-butyllithi trong hexan (1,6ml, 4,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đang khuấy chứa N,N-điisopropylamin (0,632ml, 4,51mmol) trong tetrahyđrofuran (10ml) ở -78°C. Sau khi chất kết tủa màu trắng được tạo ra, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 0°C và khuấy trong thời gian 10 phút.

(2) Dung dịch LDA vừa mới được điều chế được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (1,60g, 3,11mmol) trong tetrahyđrofuran (100ml) ở -78°C. Sau 30 phút, dung dịch chứa 1,2-đibromo-1,1,2,2-tetracloetan (1,06g, 3,26mmol) trong tetrahyđrofuran (6ml) được bổ sung nhỏ giọt vào. Dung dịch màu vàng trong thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa sau đó được chiết bằng etyl axetat (3 x 40ml). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khan trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo

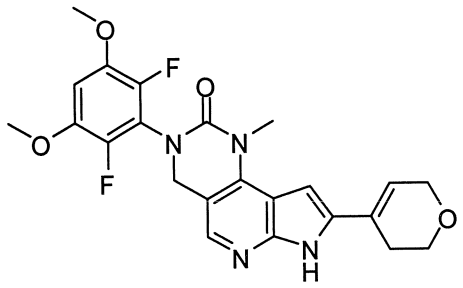
phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel với EtOAc trong DCM (0% đến 10%) để thu được sản phẩm mong muốn (1,50g, 81,3%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{20}BrF_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 593,0; theo thực nghiệm 592,9.

Bước 6: 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Dung dịch chứa 5,0M natri metoxit trong metanol (1,9ml, 9,3mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (1,50g) trong tetrahyđrofuran (10ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và được điều chỉnh đến độ pH= 8 bằng dung dịch HCl 1N, sau đó được cô để loại bỏ THF. Chất rắn được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (0,83g). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{16}BrF_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 453,0; theo thực nghiệm 453,0.

Bước 7: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(3,6-đihyđro-2H-pyran-4-yl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hỗn hợp gồm 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (10,0mg, 0,0221mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-3,6-đihyđro-2H-pyran (6,0mg, 0,029mmol), phức [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (2mg, 0,003mmol) và kali cacbonat (9,1mg, 0,066mmol) trong 1,4-

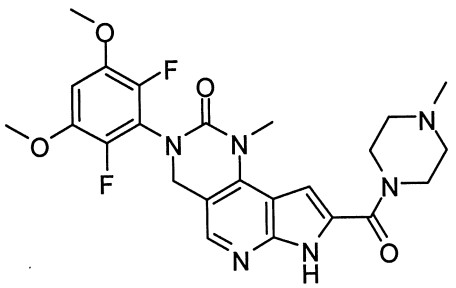
đioxan (0,80ml) và nước (0,20ml) được loại khí và sục nitơ. Sau khi khuấy ở 95°C trong thời gian 3 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH, và lọc. Dung dịch này được sử dụng ở bước tiếp theo. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 457,2; theo thực nghiệm 457,1.

Bước 8: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

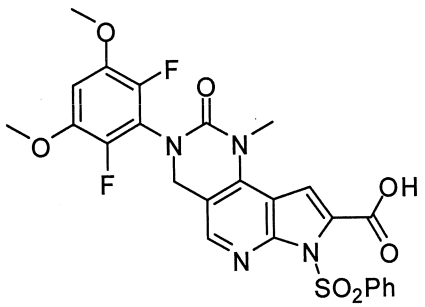
Paladi trên than hoạt tính (10% trọng lượng, 10mg) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thu được từ bước 7 trong metanol (5ml) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường H_2 để trong quả bóng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{25}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 459,2; theo thực nghiệm 459,1.

Ví dụ 40

3-(2,6-Điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1,3,4,7-tetra hyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



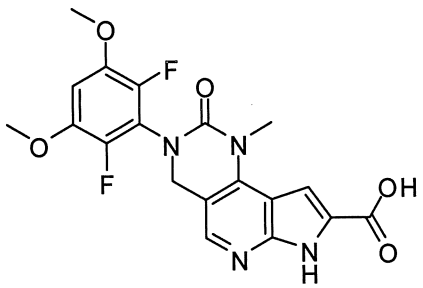
Bước 1: Axit 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8- carboxylic



Dung dịch LDA vừa mới được điều chế (1M trong THF, 1,95ml, 1,4 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-

pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (700mg, 1,36mmol) trong tetrahyđrofuran (20ml) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó khí CO_2 khô (điều chế được từ đá khô bằng cách cho đi qua ống làm khô) được sục vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch HCl 1N ở -78°C. Sau khi để ấm đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khan trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột: 0% đến 5% (MeOH/DCM, để thu được sản phẩm mong muốn (519mg, 68%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{21}F_2N_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 559,1; theo thực nghiệm 559,1.

Bước 2: Axit 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo [3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic



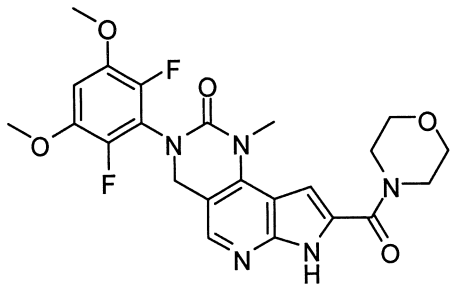
Dung dịch 1,0M kali tert-butoxit trong THF (6,0ml, 6,0mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic (762mg, 1,36mmol) trong tetrahyđrofuran (23ml). Huyền phù màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã chuyển hóa hoàn toàn thành sản phẩm mong muốn. Phản ứng được dập tắt bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N và chất kết tủa màu trắng được gom lại bằng cách lọc và làm khô để thu được sản phẩm tinh khiết (528mg, 93%) dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{17}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 419,1; theo thực nghiệm 419,1.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Bổ sung trietylamin (210µl, 1,5mmol), tiếp theo bổ sung benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (230mg, 0,52mmol) vào dung dịch đang khuấy chứa axit 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carboxylic (207mg, 0,495mmol) trong N,N-đimetylformamit (15ml). Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 5 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó 1-metylpiperazin (160µl, 1,5mmol) được bổ sung vào. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH, tiếp đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn (200mg, 81%) dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{27}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 501,2; theo thực nghiệm 501,1.

Ví dụ 41

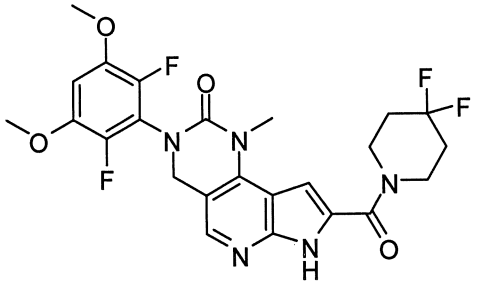
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(morpholin-4-ylcarbonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 40, bước 3, trong đó morpholin thay thế cho 1-metylpiperazin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{24}F_2N_5O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 488,2; theo thực nghiệm: 488,2.

Ví dụ 42

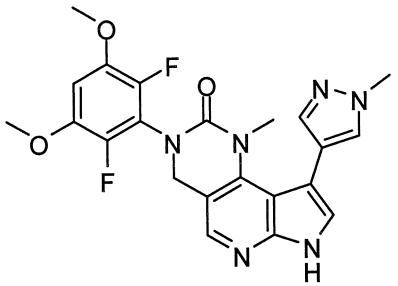
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4,4-điflopiperiđin-1-yl)carbonyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetra hyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



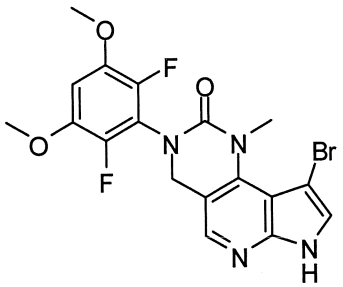
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình nêu trong ví dụ 40, bước 3 với 4,4-điflopiperiđin hyđroclorua thay thế cho 1-metylpiperazin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{24}F_4N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 522,2; theo thực nghiệm: 522,1.

Ví dụ 43

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



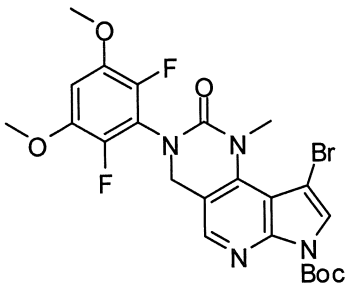
Bước 1: 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Dung dịch chứa N-bromosucxinimit (88mg, 0,49mmol) trong N,N-đimetylformamit (0,56ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (168,0mg, 0,4488mmol) trong N,N-đimetylformamit (4ml) ở 0°C. Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Phản ứng

được dập tắt bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2. Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khan trên Na_2SO_4. Các dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn mà hợp chất này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{16}BrF_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 453,0; theo thực nghiệm: 453,1.

Bước 2: tert-butyl 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđro-7H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-7-carboxylat



Đi-tert-butyl cacbonat (180mg, 1,0mmol) và 4-đimetylaminopyriđin (10,8mg, 0,088mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (200mg, 0,4mmol) trong metylen clorua (3ml). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ tại thời điểm đó phân tích LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng 10% AcOEt trong CH_2Cl_2 để thu được hợp chất mong muốn (170mg, 70%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{24}BrF_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 553,1; theo thực nghiệm: 553,0.

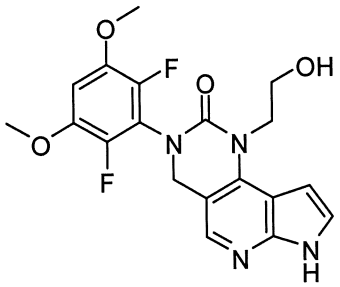
Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Hỗn hợp gồm tert-butyl 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđro-7H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-7-carboxylat (35,0mg, 0,063mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (26mg, 0,13mmol), bis(tri-t-butylphosphin)paladi (6mg, 0,01mmol), và N,N-điisopropyletylamin (33µl, 0,19mmol) trong 1,4-đioxan (1,7ml) và nước (0,2ml) được loại khí sau đó được sục nitơ. Sau khi khuấy ở 120°C trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được lọc và cô đến khô. Cặn được hòa tan trong TFA/CH_2Cl_2 (theo tỷ lệ 1:1, 1ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng

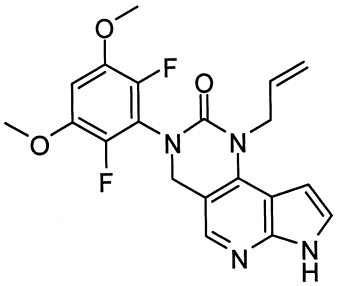
này được cô và cặn được hòa tan trong MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{21}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 455,2; theo thực nghiệm: 455,1.

Ví dụ 44

3-(2,6-Điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

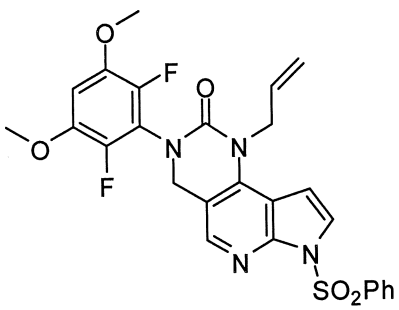


Bước 1: 1-alyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



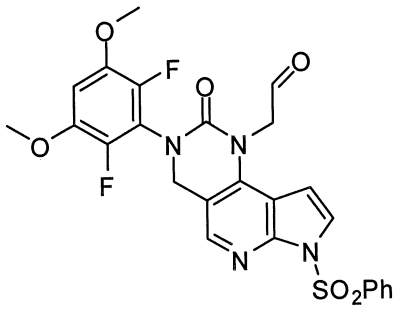
Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tương tự như đã được bộc lộ để tổng hợp hợp chất trong ví dụ 39, các bước 1 đến 3, với 4-(alylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (điều chế được ở ví dụ 1, bước 1) thay thế cho 4-(metylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 401,1; theo thực nghiệm: 401,1.

Bước 2: 1-alyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Natri hyđrua ((thể phân tán 60% trong dầu khoáng, 0,053g, 1,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-alyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (0,35g, 0,89mmol) trong DMF (4ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút, sau đó benzensulfonyl clorua (0,14ml, 1,1mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ nữa ở 0°C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chất kết tủa tạo ra được gom lại bằng cách lọc sau đó được rửa bằng nước và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{23}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 541,1; theo thực nghiệm: 541,1.

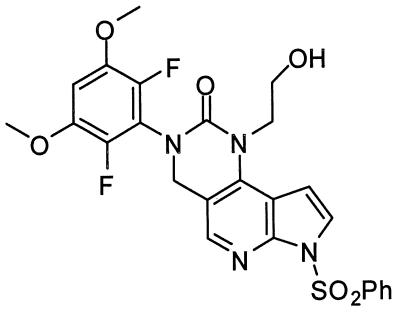
Bước 3. [3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]axetalđehyt



N-metylmorpholin N-oxit (28,6mg, 0,244mmol) và nước (0,70ml, 39mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-alyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (120mg, 0,22mmol) trong rượu tert-butylic (2ml). Sau đó, dung dịch nước osmi tetraoxit (0,070ml, 0,011mmol, 4%) được bổ sung vào dung dịch này. Phần khác N-metylmorpholin N-oxit (28,6mg, 0,244mmol) được bổ sung vào sau 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Dung dịch này được pha loãng bằng nước, chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khan trên $MgSO_4$, lọc sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong THF (1,7ml) / nước (0,83ml) và sau đó natri periođat (0,14g, 0,66mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung axit axetic (0,0032ml, 0,055mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khan trên $MgSO_4$, lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng EtOAc/CH_2Cl_2 (0% đến 20%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{21}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$

m/z: 543,1; theo thực nghiệm: 543,1.

Bước 4. 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



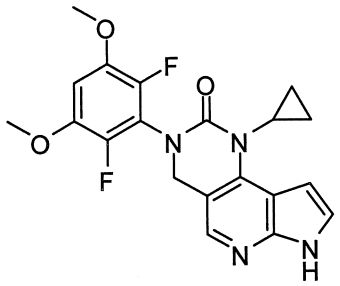
Natri tetrahyđroborat (7,0mg, 0,18mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa [3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl] axetalđehyt (50,0mg, 0,0922mmol) trong metanol (1,5ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, sau đó được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$, nước, và nước muối, và sau đó hỗn hợp này được làm khan trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được sản phẩm mà sản phẩm này được sử dụng một cách trực tiếp ở bước tiếp theo. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{23}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 545,1; theo thực nghiệm: 545,1.

Bước 5. 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

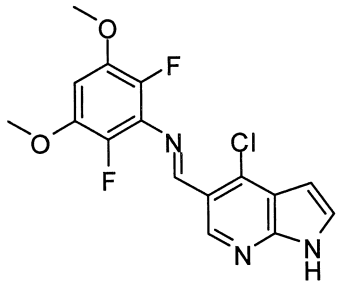
Dung dịch chứa 6,0M kali hyđroxit trong nước (0,1ml, 0,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (30,0mg, 0,0551mmol) trong THF (0,6ml) và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 70°C qua đêm. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 405,1; theo thực nghiệm: 405,2. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 12,03 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 3H), 6,73 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,23 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Ví dụ 45

1-Xyclopropyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':-5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

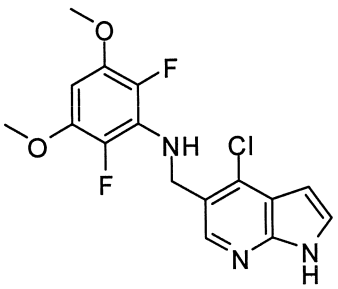


Bước 1: N-[(1E)-(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)metylen]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



Hỗn hợp gồm 4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (5,00g, 27,7mmol), 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (6,3g, 33mmol) và axit p-toluensulfonic monohyđrat (1,1g, 5,8mmol) trong toluen (300ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu với việc loại bỏ nước đồng sôi thông qua thiết bị Dean-Stark. Sau khi được khuấy qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được cô và cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

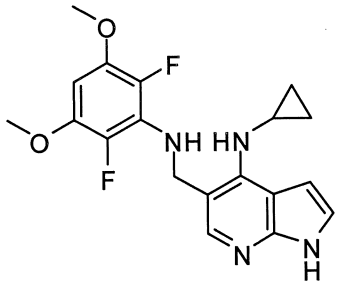
Bước 2: N-[(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



Sản phẩm thô thu được từ bước 1 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (300ml) và làm lạnh đến 0°C, sau đó LiAlH4 (3,6g, 96mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 50°C và khuấy qua đêm. Sau đó, phản ứng được

dập tắt bằng lượng tối thiểu nước và pha loãng bằng etyl axetat. Hỗn hợp này được lọc qua xelit và dịch lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng metanol trong điclometan (0% đến 5%) để thu được sản phẩm mong muốn (7,00g, 71,5%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{15}ClF_2N_3O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 354,1; theo thực nghiệm 354,0.

Bước 3: N-xyclopropyl-5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin



Hỗn hợp gồm N-[(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (0,25g, 0,71mmol), xyclopropylamin (0,088ml, 1,3mmol), paladi axetat (16mg, 0,071mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (44mg, 0,071mmol), và xezi cacbonat (0,70g, 2,1mmol) trong 1,4-đioxan (10ml) được loại khí sau đó được nạp nitơ. Sau khi khuấy ở 160°C qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng etyl axetat, lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM (0% đến 5%) để thu được sản phẩm mong muốn (0,17g, 64%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{21}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 375,2; theo thực nghiệm 375,1.

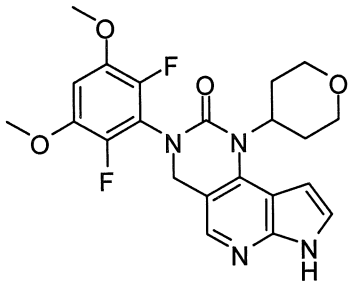
Bước 4: 1-xyclopropyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Triphosgen (0,20g, 0,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-xyclopropyl-5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin (0,17g, 0,44mmol) và trietylamin (590µl, 4,2mmol) trong tetrahyđrofuran (5ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch chứa 2N NaOH (2,0ml) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp phản ứng này được chiết bằng etyl axetat (3 x 10ml). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khan trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực

nhanh trên cột silicagel rửa giải bằng MeOH trong DCM (0% đến 5%) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 401,1; theo thực nghiệm 401,1. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 11,97 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,03 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,97 -6,93 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,38 – 3,28 (m, 1H), 1,13 – 1,03 (m, 2H), 0,70 – 0,62 (m, 2H).

Ví dụ 46

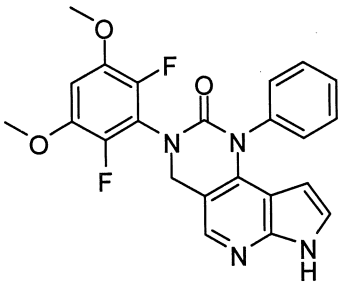
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo [3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 với tetrahyđro-2H-pyran-4-amin thay thế cho xyclopropylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 445,2; theo thực nghiệm 445,0. ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11,95 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,56 – 7,49 (m, 1H), 7,03 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,45 – 6,36 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,48 – 4,32 (m, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,52 – 3,37 (m, 2H), 2,82 – 2,62 (m, 2H), 1,94 – 1,83 (m, 2H).

Ví dụ 47

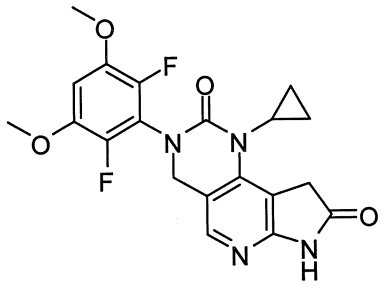
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-phenyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó anilin thay thế cho xyclopropylamin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với C23H19F2N4O3 $[M+H]^+$ m/z: 437,1; theo thực nghiệm 437,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 3H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,31 – 4,27 (m, 1H), 3,89 (s, 6H).

Ví dụ 48

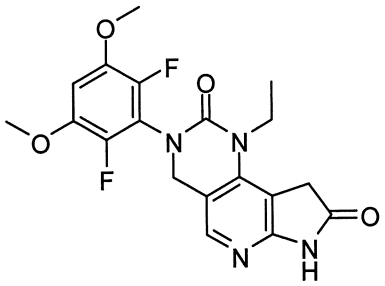
1-Xyclopropyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':-5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



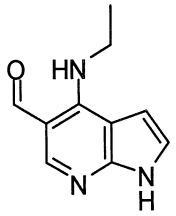
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 37 với 1-xyclopropyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (Ví dụ 45) thay thế cho 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d] pyrimiđin-2-on. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=10) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 417,1; theo thực nghiệm 417,0. 1H NMR (300MHz, DMSO) δ 11,03 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,02 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,14 – 3,00 (m, 1H), 1,08 – 0,94 (m, 2H), 0,69 – 0,58 (m, 2H).

Ví dụ 49

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

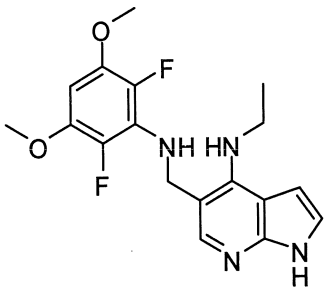


Bước 1: 4-(etylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt



Hỗn hợp gồm 4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (mã số định danh hóa chất (CAS #) 958230-19-8, Lakestar Tech, Lot: 124-132-29: 3,0g, 17mmol) và etylamin (10M trong nước, 8,3ml, 83mmol) trong 2-metoxyetanol (20ml, 200mmol) được gia nhiệt đến 130°C và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được xử lý bằng dung dịch HCl 1N (30ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được trung hòa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc sau đó được rửa bằng nước và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (2,9g, 92%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{10}H_{12}N_3O$ $[M+H]^+$ m/z: 190,1; theo thực nghiệm: 190,1.

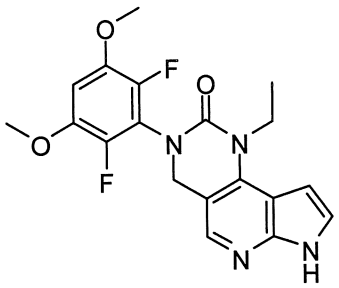
Bước 2: 5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin



Hỗn hợp gồm 4-(etylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (7,0g, 37mmol), 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (9,1g, 48mmol) và axit [(1S)-7,7-đimetyl-2-oxobixyclo[2.2.1]hept-1-yl] metansulfonic (do Aldrich cung cấp, số danh mục sản phẩm 21360: 2g, 7mmol) trong các xylen (250ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu

với việc loại bỏ nước đồng sôi bằng cách sử dụng Dean-Stark trong thời gian 2 ngày tại thời điểm đó LC-MS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong tetrahyđrofuran (500ml) và sau đó dung dịch chứa 2,0M lithi tetrahyđroaluminat trong THF (37ml, 74mmol) được bổ sung từ từ và hỗn hợp thu được được khuấy ở 50°C trong thời gian 3 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước, dung dịch nước NaOH 15% và nước. Hỗn hợp này được lọc và rửa bằng THF. Dịch lọc được cô và cặn được rửa bằng CH_2Cl_2 và sau đó được lọc để thu được sản phẩm tinh khiết (11g, 82%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{21}F_2N_4O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 363,2; theo thực nghiệm: 363,1.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



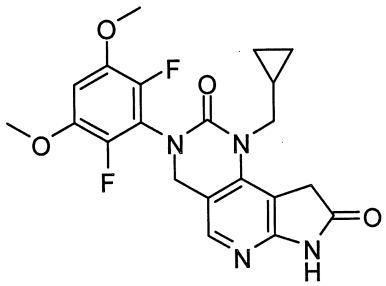
Dung dịch chứa triphosgen (5,5g, 18mmol) trong tetrahyđrofuran (30ml) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp gồm 5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-etyl-1H-pyrolo[2,3-b] pyriđin-4-amin (5,6g, 15mmol) trong tetrahyđrofuran (100ml) ở 0°C và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C và sau đó dung dịch nước natri hyđroxit 1,0M (100ml, 100mmol) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và chất kết tủa tạo ra được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và sau đó được sấy khô để thu được mẻ sản phẩm tinh khiết mong muốn đầu tiên. Lớp hữu cơ trong dịch lọc được tách và lớp nước được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ gom lại được cô và cặn được nghiền bằng metylen clorua sau đó được lọc và làm khô để thu được mẻ sản phẩm khác (tổng 5,5g, 92%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 389,1; theo thực nghiệm: 389,1.

Bước 4: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo [3',2'-:5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

Pyriđini tribromua (11g, 31mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (3,0g, 7,7mmol) trong rượu isopropylic (70ml, 900mmol)/nước (7ml, 400mmol). Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó axit axetic (10ml, 200mmol) và kẽm (5,05g, 77,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô và cặn được nghiền bằng nước (100ml)/AcCN (10ml) và khuấy trong thời gian 30 phút. Chất rắn được gom bằng cách lọc sau đó được sấy khô. Sau đó, chất rắn được khuấy bằng CH_2Cl_2/MeOH (100ml/10ml) trong thời gian 30 phút, sau đó được lọc và làm khô để thu được sản phẩm tinh khiết mong muốn. Dịch lọc được cô và cặn được khuấy với AcCN/Nước (40ml/5ml) ở 40°C trong thời gian 10 phút, sau đó được lọc và được sấy khô để thu được mẻ sản phẩm khác tinh khiết. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 405,1; theo thực nghiệm: 405,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 1,19 (t, 3H), 3,86 (m, 2H), 3,88 (s, 6 H), 3,90 (m, 2H), 4,61 (s, 2H), 7,03(m, 1H), 7,83 (s, 1H), 11,01 (s, 1H) ppm.

Ví dụ 50

1-(Xyclopropylmetyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

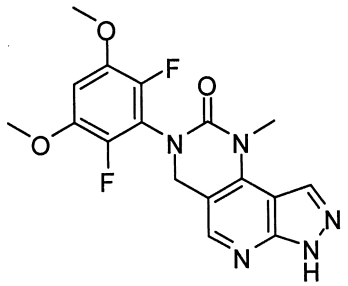


Hợp chất này được điều chế bằng cách áp dụng quy trình tương tự với quy trình đã được bộc lộ để tổng hợp hợp chất trong ví dụ 49 với 4-(xyclopropylmetylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (điều chế trong ví dụ 1, bước 1) thay thế cho 4-(etylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 431,2; theo thực nghiệm: 431,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,19 – 3,87

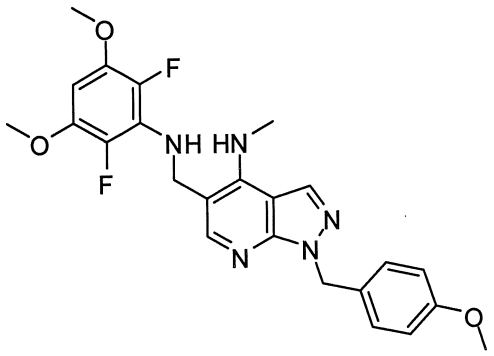
(m, 8H), 3,83 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,16 – 1,07 (m, 1H), 0,50 – 0,43 (m, 2H), 0,31 – 0,24 (m, 2H).

Ví dụ 51

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]-pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

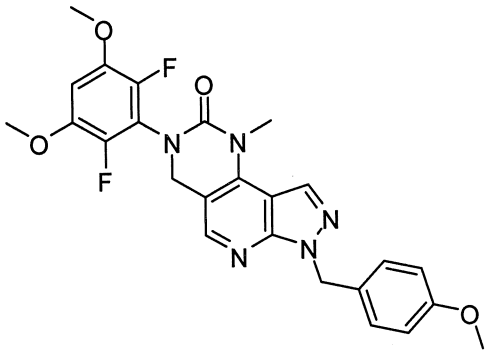


Bước 1: 5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-1-(4-metoxybenzyl)-N-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-4-amin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 39, các bước 1 đến 2, từ 1-(4-metoxybenzyl)-4-(metylamino)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-carbalđehyt (điều chế phương pháp như đã được bộc lộ trong WO 2007/134259). Hỗn hợp thô này được tinh chế bằng sắc ký cột cực nhanh (MeOH/DCM, 3%~20%) để thu được anilin dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{26}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 470,2; theo thực nghiệm 470,2.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



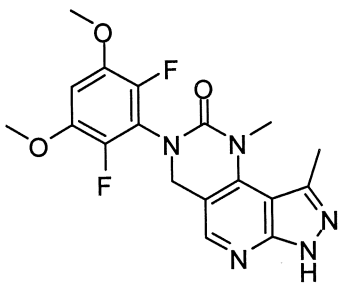
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 39, bước 3. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột cực nhanh (EtOAc/hexan, 30%~80%) để thu được ure dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 496,2; theo thực nghiệm 496,1.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo [4-',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

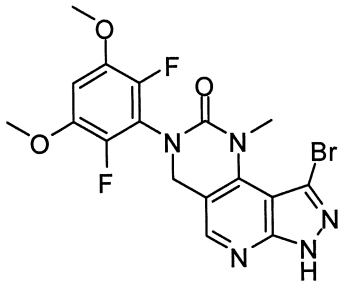
Dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(4-metoxybenzyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (300mg, 0,6mmol) trong TFA (4,0ml) được gia nhiệt đến 70°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{16}O_3N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z: 376,1; theo thực nghiệm 376,1. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,66 (s, 3H).

Ví dụ 52

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,9-đimetyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6-]pyriđo [4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



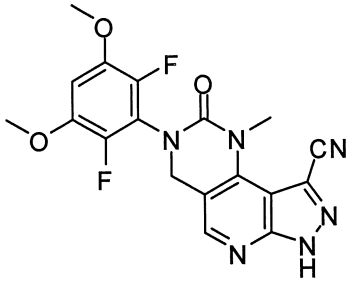
N-bromosucxinimit (150mg, 0,86mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (250,0mg, 0,6661mmol) trong CH_3CN (6,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ trước khi được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (MeOH/DCM, 3%~30%) để thu được sản phẩm (300,0mg, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{15}BrO_3N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z: 454,0; theo thực nghiệm 454,1.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,9-đimetyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Phức [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) với điclometan (20,0mg, 0,0245mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d] pyrimiđin-2-on (80,0mg, 0,176mmol) trong 1,4-đioxan (2,0ml). $ZnMe_2$ (0,50ml, dung dịch 2,0M trong toluen, 1,0mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 100°C trong thời gian 1 giờ trước khi nó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{18}O_3N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z: 390,1; theo thực nghiệm 390,1. ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 8,22 (s, 1H), 7,03 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,55 (s, 3H), 2,67 ppm (s, 3H).

Ví dụ 53

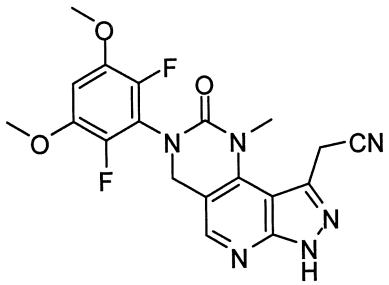
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-9-carbonitril



Kẽm xyanua (12,0mg, 0,099mmol) và [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) đã được tạo phức với điclometan (5,0mg, 0,007mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (15,0mg, 0,033mmol) trong DMF (1,0ml). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 180°C trong thời gian 1 giờ trước khi nó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{15}O_3N_6F_2$ $[M+H]^+$ m/z: 401,1; theo thực nghiệm 401,1.

Ví dụ 54

[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-9-yl]axetonitril

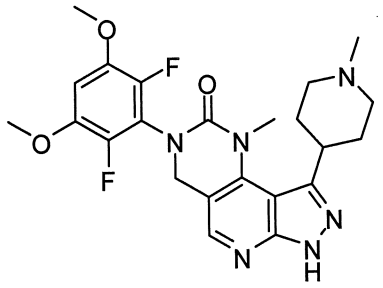


(Trimetylsilyl)axetonitril (12µl, 0,086mmol), tiếp theo kẽm điflorua (5,9mg, 0,057mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (3,3mg, 0,0057mmol), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0) (2,6mg, 0,0029mmol), 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (13,0mg, 0,0286mmol) trong N,N-đimetylformamit (1,0ml, 13mmol) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 140°C trong thời gian 4,5 giờ trong điều kiện vi sóng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{17}O_3N_6F_2$ $[M+H]^+$ m/z: 415,1; theo thực nghiệm 415,1. ^1H NMR (400MHz,

DMSO) δ 13,82 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,52 (s, 3H).

Ví dụ 55

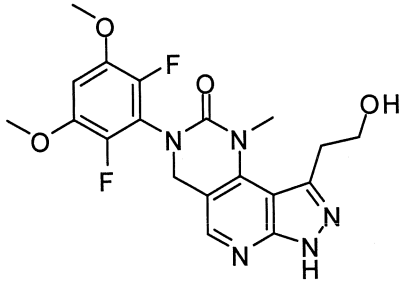
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-9-(1-metylpiperiđin-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế từ 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahyđro-pyriđin bằng cách áp dụng các quy trình tương tự với các quy trình nêu trong ví dụ 39, bước 7 đến 8. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{27}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 473,2; theo thực nghiệm 473,2.

Ví dụ 56

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9-(2-hyđroxyetyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



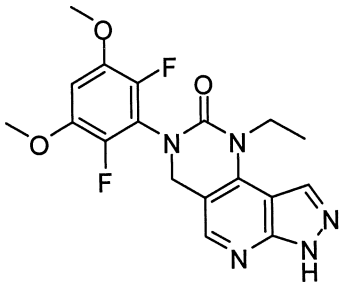
Hỗn hợp gồm 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-đioxaborolan (13,6mg, 0,0881mmol), 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (20,0mg, 0,0440mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopalađi(II) đã được tạo phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (5,4mg, 0,0066mmol) và kali cacbonat (18,0mg, 0,13mmol) trong 1,4-

đioxan (0,80ml, 10. mmol) / nước (0,20ml, 11mmol) được đun nóng ở 88°C. Sau 1,5 giờ, phản ứng được dập tắt bằng nước, chiết bằng DCM, làm khan trên Na_2SO_4 và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp thô này được tinh chế theo phương pháp sắc ký cột cực nhanh (MeOH/DCM, 3%~30%) để thu được 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-9-vinyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on.

BH_3-THF (0,40mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-9-vinyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (17,0mg, 0,036mmol) trong THF (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ trước khi nó được tôi bằng NaOH (2N, 0,2ml) và H_2O_2 (0,2ml). Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{20}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 420,1; theo thực nghiệm 420,1.

Ví dụ 57

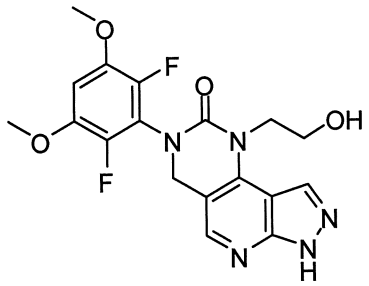
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 51. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{18}O_3N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z: 390,1; theo thực nghiệm 390,1. ^1H NMR (300MHz, DMSO) δ 13,71 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,19 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,32 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 58

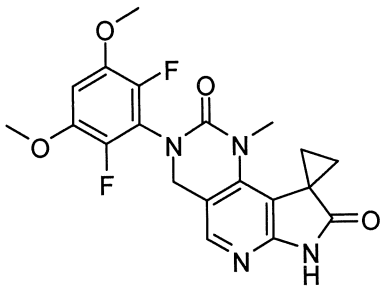
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[-4',3':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



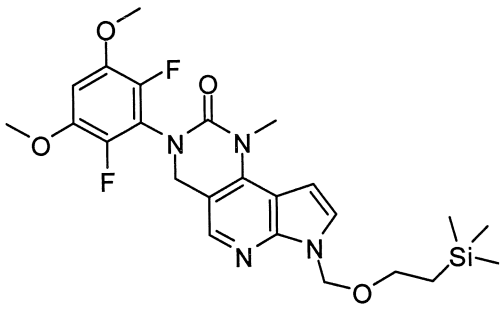
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 44. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{18}O_4N_5F_2$ $[M+H]^+$ m/z: 406,1; theo thực nghiệm 406,1.

Ví dụ 59

3'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'-metyl-4',7'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,9'-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin]-2',8'(1'H,3'H)-đion



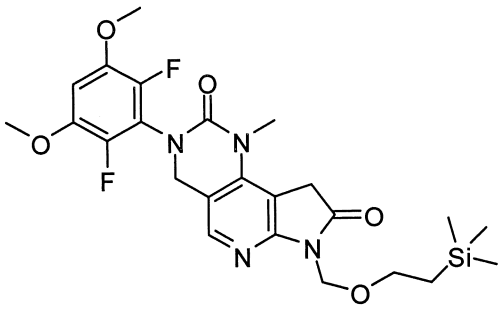
Bước 1. 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1,3,4,7-tetra hyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Natri hyđrua (thể phân tán 60% trọng lượng trong dầu khoáng, 0,013g,

0,32mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (0,10g, 0,27mmol) trong DMF (0,8ml) ở 0°C và được khuấy trong thời gian 20 phút. Tiếp đó, (trimetylsilyl)etoxymetyl clorua (0,057ml, 0,32mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng nước, nước muối, làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Sản phẩm được tách theo phương pháp sắc ký được rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc/CH_2Cl_2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{31}F_2N_4O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z: 505,2; theo thực nghiệm 505,2.

Bước 2. 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,9-tetra hyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Pyriđini tribromua (0,299g, 0,841mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (0,12g, 0,24mmol) trong rượu isopropylic (2ml)/nước (0,12ml), và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó axit axetic (0,9ml) và kẽm (0,157g, 2,40mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 6 giờ, sau đó được lọc và dung môi được loại bỏ. Cặn được pha loãng bằng metylen clorua, và sau đó được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước, và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 sau đó được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký được rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc/CH_2Cl_2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{31}F_2N_4O_5Si$ $(M+H)^+$ m/z: 521,2; theo thực nghiệm: 521,1.

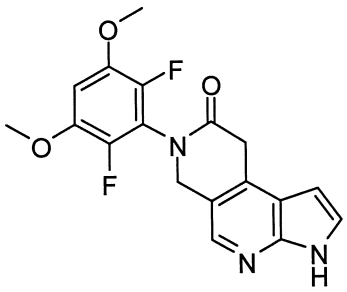
Bước 3. 3'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1'-metyl-4',7'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,9'-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin]-2',8'(1'H,3'H)-đion

Nitơ được sục qua dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-

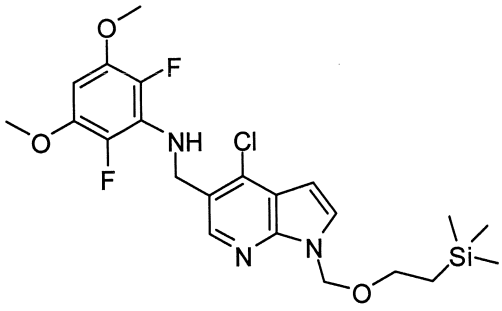
7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion (100,0mg, 0,192mmol) trong DMF (2,0ml) trong thời gian 20 phút, sau đó xezi cacbonat (190mg, 0,58mmol) và 1-bromo-2-cloetan (48µl, 0,58mmol) được bổ sung trong môi trường nitơ. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp này được lọc và sau đó dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 (0,5ml) và sau đó TFA (0,8ml) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn được hòa tan trong metanol (2ml) và sau đó etylenđiamin (0,15ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{19}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 417,1; theo thực nghiệm: 417,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,31 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,01 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,14 (s, 3H), 1,92 – 1,87 (m, 2H), 1,49 – 1,43 (m, 2H).

Ví dụ 60

7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



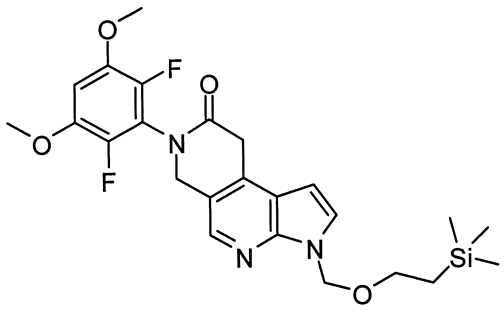
Bước 1. N-[(4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



Natri hyđrua (thể phân tán 60% trọng lượng trong dầu khoáng, 48mg, 1,19mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-[(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-

yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (0,35g, 0,99mmol) trong DMF (3,0ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 20 phút, sau đó trimetylsilyletoxymetyl clorua (0,210ml, 1,19mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tách theo phương pháp sắc ký được rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc/CH_2Cl_2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{29}ClF_2N_3O_3Si$ $(M+H)^+$ m/z: 484,2; theo thực nghiệm: 484,2.

Bước 2. 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Điều chế kali etyl malonat: Bình đáy tròn hai cổ dung tích 100ml được nạp đietyl malonat (22,0mmol), nước (20,5mmol) và etanol (20ml), và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C. Dung dịch chứa kali *tert*-butoxit (2,24g, 20,0mmol) trong etanol (20ml) được bổ sung nhỏ giọt trong thời gian 30 phút. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C đến khi tiêu thụ hết nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô, sau đó đietyl ete (20ml) được bổ sung vào. Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc, lần lượt rửa bằng hỗn hợp gồm đietyl ete và etanol theo tỷ lệ 1:1, sau đó là đietyl ete. Chất rắn được làm khô để thu được muối của kali.

Hỗn hợp gồm *N*-[(4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl) metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (200,0mg, 0,4132mmol), kali etyl malonat (140mg, 0,83mmol), đixyclohexyl(2',6'-điisopropoxybiphenyl-2-yl)phosphin (5,8mg, 0,012mmol) và π-alylpalađi clorua đime (14mg, 0,037mmol) trong mesitylen (2,0ml) được rút khí và được nạp nitơ 3 lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 160°C qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc sau đó được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký được

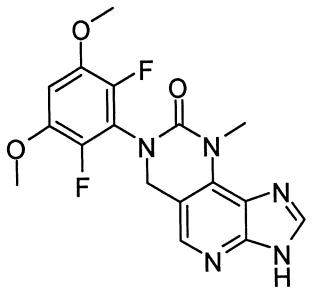
rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc/CH_2Cl_2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{30}F_2N_3O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z: 490,2; theo thực nghiệm: 490,2.

Bước 3. 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on

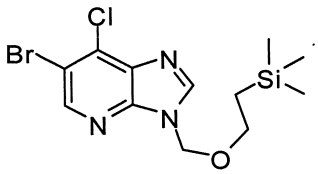
Axit trifloaxetic (1,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (60,0mg, 0,122mmol) trong metylen clorua (1,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong metanol (1,0ml), sau đó etylenđiamin (0,2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{16}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 360,1; theo thực nghiệm: 360,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,77 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,05 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,64 – 6,60 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,89 (s, 6H).

Ví dụ 61

7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9-metyl-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-imiđazo [4',5':5,6]-pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-on



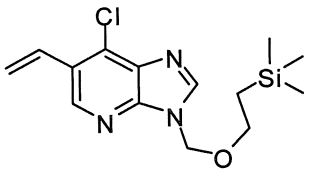
Bước 1: 6-bromo-7-clo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3Himiđazo[4,5-b]pyriđin



Natri hyđrua (thể phân tán 60% NaH trong dầu khoáng, 125mg, 3,13mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 6-bromo-7-clo-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (560mg, 2,4mmol, do PharmaBlock Inc. cung cấp, số danh mục sản phẩm #PB02862) trong N,N-đimetylformamit (10ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong

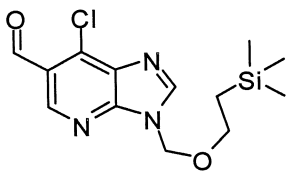
thời gian 30 phút. Tiếp đó, [β-(trimetylsilyl) etoxy]metylclorua (0,51ml, 2,89mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở 0°C. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa sau đó được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel được rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc/DCM để thu được sản phẩm mong muốn (615mg, 70%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{12}H_{18}BrClN_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z: 362,0; theo thực nghiệm: 362,0.

Bước 2: 7-clo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6-vinyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin



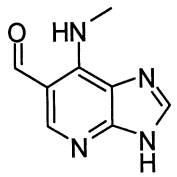
Dung dịch chứa 6-bromo-7-clo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (615mg, 1,70mmol), 4-metyl-2,6-đioxo-8-vinyltetrahyđro[1,3,2]oxazaborolo[2,3-b][1,3,2]oxazaborol-4-ium-8-uide (326mg, 1,78mmol), kali cacbonat (470mg, 3,4mmol) và bis(đi-tert-butyl(4-đimetylaminophenyl)phosphin)điclopalađi (II) (do Aldrich cung cấp, số danh mục sản phẩm 678740; 36mg, 0,05mmol) trong 1,4-đioxan (9ml, 100mmol) và nước (1ml, 60mmol) được rút khí, sau đó được nạp nitơ ba lần. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 95°C và khuấy trong thời gian 5 giờ, tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel được rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc/DCM để thu được sản phẩm mong muốn (454mg, 86%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{14}H_{21}ClN_3OSi$ $[M+H]^+$ m/z: 310,1; theo thực nghiệm: 310,0.

Bước 3: 7-clo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-6-carbalđehyt



N-metylmorpholin N-oxit (257mg, 2,20mmol), tiếp theo osmi tetraoxit (4% trọng lượng trong nước, 0,46ml, 0,073mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-clo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6-vinyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin (454mg, 1,46mmol) trong rượu tert-butylic (10ml, 100mmol) và nước (2ml, 100mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được hòa tan trong tetrahyđrofuran (11ml, 140mmol) và nước (5,5ml, 3,0E2mmol), sau đó được làm lạnh đến 0°C. Natri periođat (940mg, 4,4mmol) và axit axetic (21µl, 0,37mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Sau khi được khuấy ở 0°C trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký trên cột silicagel được rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc/DCM để thu được sản phẩm mong muốn (290mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{13}H_{19}ClN_3O_2Si$ $[M+H]^+$ m/z: 312,1; theo thực nghiệm: 312,0.

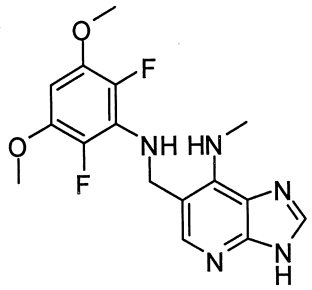
Bước 4: 7-(metylamino)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-6-carbalđehyt



Metylamin (33% trọng lượng trong EtOH, 2ml, 16mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-clo-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-6-carbalđehyt (225mg, 0,722mmol) trong 2-metoxyetanol (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong ống nghiệm đã bịt kín qua đêm. Hỗn hợp này được cô và cặn được hòa tan trong 10ml dung dịch 0,5 N HCl và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Chất kết tủa màu trắng thu được được gom bằng cách lọc sau đó được sấy khô.

Chất rắn nêu trên được hòa tan trong 3ml DCM và 3ml TFA được bổ sung vào. Dung dịch trong suốt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô sau đó được sấy khô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_8H_9N_4O$ $[M+H]^+$ m/z: 177,1; theo thực nghiệm: 177,1.

Bước 5: 6-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-metyl-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-7-amin



Hỗn hợp gồm 7-(metylamino)-3H-imiđazo[4,5-b]pyriđin-6-carbalđehyt (100mg, 0,6mmol), 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (160mg, 0,85mmol) và axit D-(+)-10-camphorsulfonic (40mg, 0,2mmol) trong toluen (20ml, 200mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu với việc loại bỏ nước đồng sôi bằng thiết bị Dean-Stark. Hỗn hợp này được hồi lưu trong thời gian 24 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được hòa tan trong tetrahyđrofuran (15ml, 180mmol) và làm lạnh đến 0°C, sau đó lithi tetrahyđroaluminat (75mg, 2,0mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp trên. Hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến 45°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung 0,1ml nước, sau đó 0,1ml dung dịch NaOH 15%, tiếp theo là 0,3ml nước. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó được lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 10% (MeOH/DCM để thu được sản phẩm mong muốn (155mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{18}F_2N_5O_2$ $[M+H]^+$ m/z: 350,1; theo thực nghiệm: 350,0.

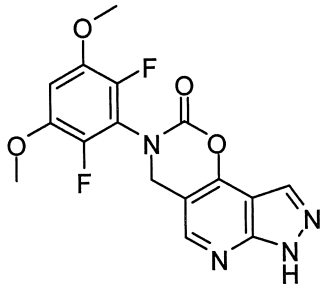
Bước 6: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9-metyl-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-imiđazo[4',5':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-on

Trietylamin (0,31ml, 2,2mmol), tiếp theo là triphosgen (140mg, 0,49mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 6-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-Nmetyl-3H-imiđazo[4,5- b]pyriđin-7-amin (155mg, 0,44mmol) trong tetrahyđrofuran (5ml, 60mmol). Huyền phù màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó 5ml dung dịch nước NaOH 1N được bổ sung vào. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được hòa tan trong MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc

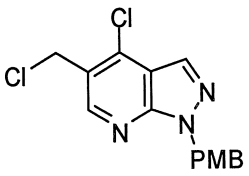
ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, ACN/nước) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{16}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 376,1; theo thực nghiệm: 376,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,41 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,05 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,85 (s, 3H).

Ví dụ 62

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-4,7-đihyđropyrazolo[4',3':5,6]pyriđo [3,4-*e*][1,3]oxazin-2(3*H*)-on

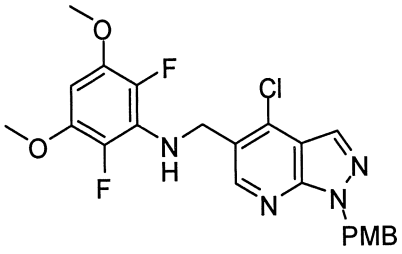


Bước 1: 4-clo-5-(clometyl)-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin



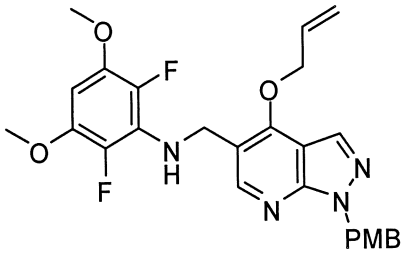
N,N-điisopropyletylamin (3,10ml, 17,8mmol) và metansulfonyl clorua (820µl, 11mmol) lần lượt được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa [4-clo-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyriđin-5-yl]metanol (2,70g, 8,9mmol) (Lakestar Tech: mẻ #123-017-22) trong metylen clorua (30ml, 500mmol) ở 0°C. Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ nữa, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, sau đó được chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khan trên $MgSO_4$, và sau đó được cô. Cặn (2,50g) được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{15}H_{14}Cl_2N_3O$ $(M+H)^+$: m/z = 322,1; theo thực nghiệm: 322,1.

Bước 2: N-{[4-clo-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



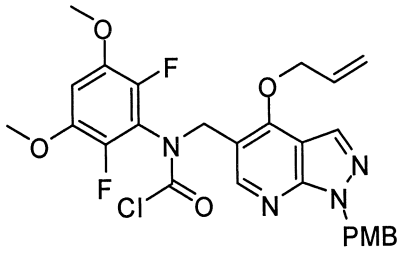
Huyền phù đặc được khuấy chứa 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (0,88g, 4,6mmol) và 4-clo-5-(clometyl)-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyriđin (1,00g, 3,10mmol) trong N,N-điisopropyletylamin (15ml) được gia nhiệt đến 90°C. Sau 8 giờ, các chất bay hơi được loại bỏ dưới điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế trên cột cực nhanh (rửa giải bằng 0% đến 45% EtOAc trong hexan) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,02g, 71%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{22}ClF_2N_4O_3$ $(M+H)^+$: m/z = 475,1; theo thực nghiệm: 475,1.

Bước 3: N-{[4-(alyloxy)-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



Natri hyđrua (60% trọng lượng trong dầu khoáng, 34mg, 0,84mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa 2-propen-1-ol (43µl, 0,63mmol) trong N,N-đimetylformamit (9ml, 100mmol) ở 0°C. Sau 15 phút, *N*-{[4-clo-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyriđin-5-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (200mg, 0,4mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 100°C. Sau khi được khuấy ở 100°C trong thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, sau đó được chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khan trên $MgSO_4$, và sau đó được cô. Cặn (0,2g, 96%) được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{27}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 497,2; theo thực nghiệm: 497,1

Bước 4: {[4-(alyloxy)-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl]metyl}(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)carbamic clorua



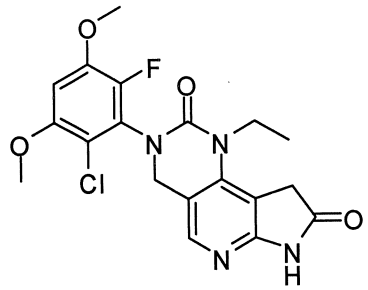
Trietylamin (84,2µl, 0,604mmol) và triphosgen (134mg, 0,453mmol) lần lượt được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa *N*-{[4-(alyloxy)-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyriđin-5-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (150mg, 0,30mmol) trong THF (6ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, sau đó được chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khan trên $MgSO_4$, và sau đó được cô. Cặn (0,16g, 95%) được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{25}ClF_2N_4O_5$ $(M+H)^+$: m/z = 559,2; theo thực nghiệm: 559,2.

Bước 5: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-4,7-đihyđropyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[3,4-e][1,3]oxazin-2(3H)-on

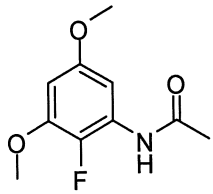
Rođi clorua trihyđrat (7,95mg, 0,0302mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa {[4-(alyloxy)-1-(4-metoxybenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyriđin-5-yl]metyl}(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)carbamic clorua thô (0,16g, 0,287mmol) trong THF (0,5ml) /1-propanol (3ml, 40mmol). Sau đó, hỗn hợp này được làm ấm đến 90°C. Sau 2 giờ, phản ứng được dập tắt bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa, sau đó được chiết bằng metylen clorua. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khan trên $MgSO_4$, và sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong axit trifloaxetic (2ml, 20mmol) và gia nhiệt đến 75°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, các chất bay hơi được loại ra dưới điều kiện áp suất giảm và cặn được tinh chế theo phương pháp RP-HPLC (cột XBridge C18, rửa giải bằng građien axetonitril/dung dịch nước chứa 0,05% TFA, với lưu tốc 60ml/phút) để thu được sản phẩm mong muốn (50mg, 46%) dưới dạng muối TFA của nó. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{13}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: m/z = 363,1; theo thực nghiệm: 363,1; ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6): δ 8,41(s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,14 (t, J = 10,0 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 3,92 (s, 6 H) ppm.

Ví dụ 63

3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

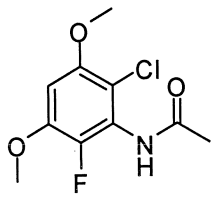


Bước 1: N-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)axetamit



1-(clometyl)-4-flo-1,4-điazoniabixyclo[2.2.2]octanđitetrafloborat (Alfa Aesar, số thứ tự danh mục # L17003: 29g, 81mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(3,5-đimetoxyphenyl)axetamit (14,8g, 75,8mmol) trong axetonitril (200ml). Huyền phù thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong etyl axetat (AcOEt), sau đó được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 sau đó được lọc và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký được rửa giải bằng 0% đến 50% AcOEt trong hexan để thu được sản phẩm mong muốn (7,8g, 48%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{10}H_{13}FNO_3$ $(M+H)^+$ m/z: 214,1; theo thực nghiệm 214,0.

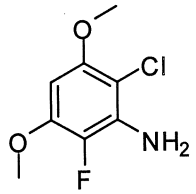
Bước 2: N-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)axetamit



Sulfuryl clorua (1,3ml, 16mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa N-(2-flo-3,5-đimetoxyphenyl)axetamit (3,50g, 16,4mmol) trong axetonitril (40ml) ở 0°C. Dung dịch màu vàng thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 30 phút. Tiếp đó, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nhỏ giọt dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (25ml). Chất kết tủa được gom bằng cách lọc sau

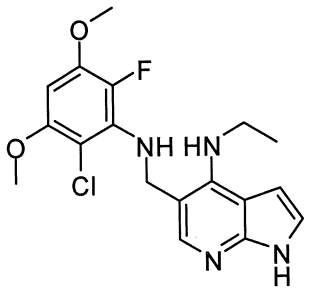
đó được rửa bằng nước, và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (3,0g, 77%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{10}H_{12}ClFNO_3$ $(M+H)^+$ m/z: 248,0; theo thực nghiệm 248,0.

Bước 3: 2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyanilin



Dung dịch chứa 2,0M kali hyđroxit trong nước (60ml) được bổ sung vào dung dịch chứa N-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)axetamit (3,0g, 12mmol) trong etanol (120ml). Dung dịch thu được được hồi lưu qua đêm sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô để loại bỏ etanol. Chất kết tủa được gom bằng cách lọc sau đó được rửa bằng nước và hexan, sau đó được sấy khô để thu được sản phẩm (1,44g, 58%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_8H_{10}ClFNO_2$ $(M+H)^+$ m/z: 206,0; theo thực nghiệm 206,1.

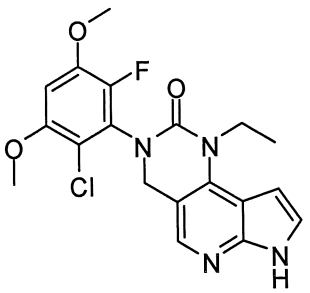
Bước 4: 5-{[(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin



Hỗn hợp gồm 4-(etylamino)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (ví dụ 49, bước 1: 1,6g, 8,3mmol), 2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyanilin (1,7g, 8,3mmol) và axit [(1S)-7,7-đimetyl-2-oxobixyclo[2.2.1]hept-1-yl]metansulfonic (do Aldrich cung cấp, số thứ tự danh mục # 21360: 0,6g, 2mmol) trong toluen (200ml, 2000mmol) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu với việc loại bỏ nước đồng sôi bằng cách sử dụng thiết bị Dean-Stark trong thời gian 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được hòa tan trong tetrahyđrofuran (40ml) và sau đó lithi tetrahyđroaluminat (0,78g, 21mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong thời gian 3 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng.

Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (0,8ml), 15% dung dịch nước NaOH (0,8ml), sau đó là bổ sung nước (2,4ml) vào. Hỗn hợp này được lọc và rửa bằng THF. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký được rửa giải bằng 0% đến 5% MeOH trong CH_2Cl_2 để thu được sản phẩm mong muốn (1,1g, 35%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{21}ClFN_4O_2$ $(M+H)^+$ m/z: 379,1; theo thực nghiệm 379,1.

Bước 5: 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo [3',2'-:5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Trietylamin (2,8ml, 20mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 5-{[(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-etyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin (1,55g, 4,09mmol) trong tetrahyđrofuran (30ml) ở 0°C, tiếp theo bổ sung dung dịch chứa triphosgen (1,8g, 6,1mmol) trong tetrahyđrofuran (8ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó được làm lạnh đến 0°C và sau đó dung dịch nước natri hyđroxit 1,0M (30ml) được bổ sung từ từ vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng sau đó được chiết bằng CH_2Cl_2. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký được rửa giải bằng 0% đến 5% MeOH trong CH_2Cl_2 để thu được sản phẩm mong muốn (1,1g, 66%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{19}ClFN_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 405,1; theo thực nghiệm: 405,1.

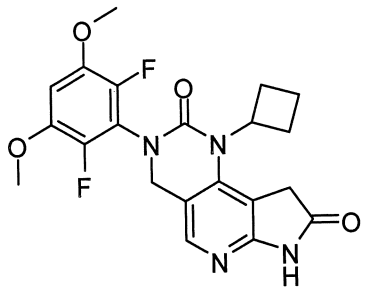
Bước 6: 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2-':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

Pyriđini tribromua (3,5g, 9,8mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (1,14g, 2,82mmol) trong rượu isopropylic (10ml, 100mmol) và nước (0,8ml, 40mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 30°C qua đêm, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và axit axetic (10ml, 200mmol) và kẽm (1,84g,

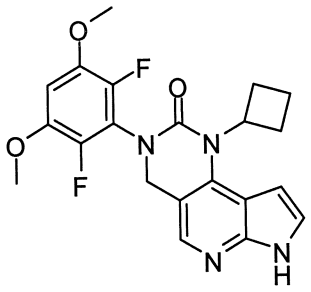
28,2mmol) được bổ sung vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được chuẩn độ bằng nước và chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc sau đó được rửa bằng nước. Chất rắn được tinh chế theo phương pháp sắc ký được rửa giải bằng 0% đến 5% MeOH trong CH_2Cl_2 để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{19}ClFN_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 421,1; theo thực nghiệm: 421,0. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,02 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,94 – 3,85μm, 10H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 64

1-xyclobutyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,-6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Bước 1: 1-xyclobutyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrol-o[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45, trong đó xyclobutylamin thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{21}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 415,2; theo thực nghiệm: 415,1.

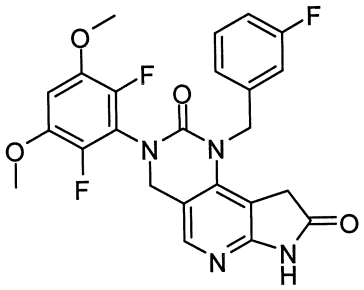
Bước 2: 1-xyclobutyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrol-o[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 63, bước 6 trong đó 1-xyclobutyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-

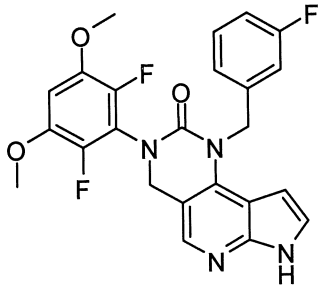
1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on thay thế cho 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo [3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 431,2; theo thực nghiệm: 431,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,02 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,51 – 4,42 (m, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,80 (s, 2H), 2,64 – 2,53 (m, 2H), 2,32 – 2,22 (m, 2H), 1,77 – 1,64 (m, 2H).

Ví dụ 65

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-flobenzyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-flobenzyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó 1-(3-flophenyl)metanamin thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{20}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 469,1; theo thực nghiệm: 469,1.

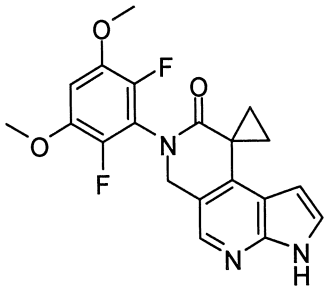
Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-flobenzyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 63, bước 6 với 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-flobenzyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on thay thế cho 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo [3',2':5,6]pyriđo[4,3-

d]pyrimiđin-2-on. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{20}F_3N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 485,1; theo thực nghiệm: 485,0. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 10,99 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,44 – 7,37 (m, 1H), 7,12 – 6,96 (m, 4H), 5,18 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,41 (s, 2H).

Ví dụ 66

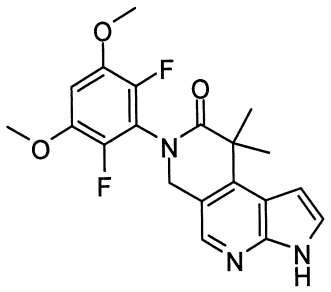
7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6',7'-đihyđrospiro[xyclopropan-1,9'-pyrolo[2,3-c]-[2,7]naphthyriđin]-8'(3'H)-on



Nitơ được sục qua dung dịch chứa 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (40mg, 0,082mmol) trong N,N-đimetylformamit (0,85ml, 11mmol) trong thời gian 20 phút và sau đó xezi cacbonat (80mg, 0,24mmol) và 1-bromo-2-clo-etan (20,3µl, 0,245mmol) được bổ sung trong môi trường nitơ. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng này được lọc và sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 (1ml) và sau đó TFA (1ml) được bổ sung vào. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, hỗn hợp này được cô và cặn được hòa tan trong metanol (2ml) và sau đó etylen điamin (0,15ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{18}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 386,1; theo thực nghiệm: 386,1.

Ví dụ 67

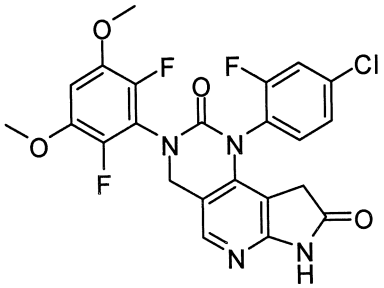
7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



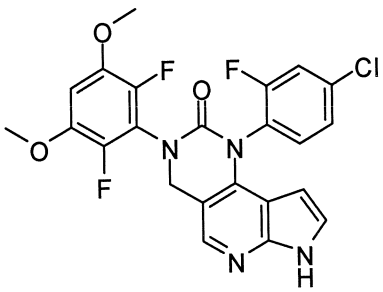
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 66 trong đó metyl iođua thay thế cho 1-bromo-2-cloetan. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{20}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 388,1; theo thực nghiệm: 388,0. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,82 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,56 – 7,46 (m, 1H), 7,07 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,73 - 6,70 (m, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 1,72 (s, 6H).

Ví dụ 68

1-(4-clo-2-florophenyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Bước 1: 1-(4-clo-2-florophenyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo [3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



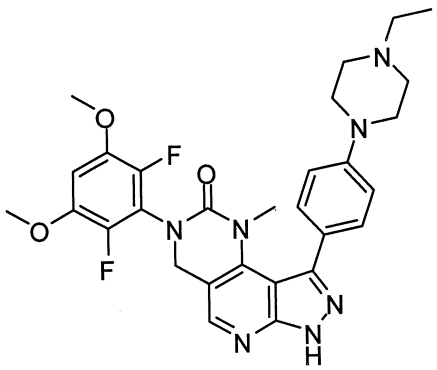
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 với 4-clo-2-floanilin thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 489,1; theo thực nghiệm 489,0.

Bước 2: 1-(4-clo-2-florophenyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 63, bước 6 trong đó 1-(4-clo-2-florophenyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on thay thế cho 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 505,1; theo thực nghiệm: 505,0. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO) δ 11,03 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 – 7,62 (m, 2H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 6H), 2,58 – 2,34 (m, 2H).

Ví dụ 69

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9-[4-(4-etylpiperazin-1-yl)phenyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

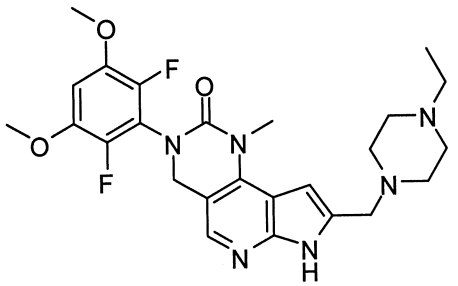


Kali cacbonat (36,0mg, 0,26mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (7,6mg, 0,0066mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (30,0mg, 0,066mmol) và 1-etyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazin (31,0mg, 0,099mmol) trong 1,4-đioxan (0,75ml) và nước (0,25ml). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 100°C trong thời gian 12 giờ trước khi nó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{32}F_2N_7O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 564,3; theo thực nghiệm 564,3. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO) δ 13,8 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,03 (t, J = 6,0 Hz, 1H),

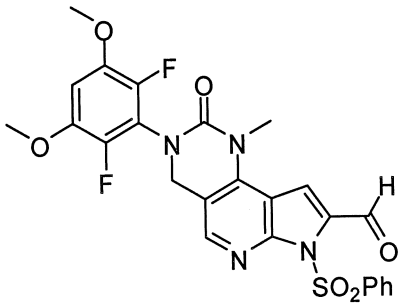
4,82 (s, 2H), 3,98 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,59 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 3,22-2,98 (m, 6H), 2,78 (s, 3H), 1,24 (t, J = 6,0 Hz, 3H).

Ví dụ 70

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

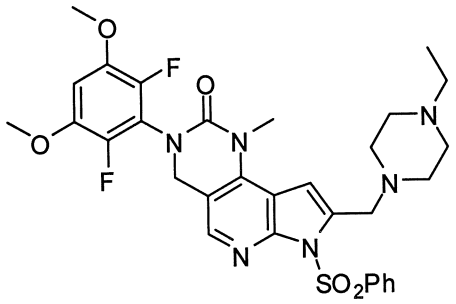


Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt



Dung dịch lithi điisopropylamit (LDA) vừa mới được điều chế (1M trong THF, 2,6ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 39, bước 4: 885mg, 1,72mmol) trong tetrahyđrofuran (20ml) được làm lạnh đến -78°C. Huyền phù màu vàng thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó N,N-đimetylformamit (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở –78°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch HCl 1N. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel được rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc trong DCM để thu được sản phẩm mong muốn (730mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{21}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 543,1; theo thực nghiệm 543,1.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



3ml điclometan (DCM) được bổ sung vào dung dịch chứa natri triaxetoxybohyđrua (680mg, 3,2mmol) trong axit trifloaxetic (2,1ml, 28mmol) được làm lạnh đến 0°C, sau đó 1-etylpiperazin (580µl, 4,6mmol) được bổ sung vào để tạo ra dung dịch màu vàng. Tiếp đó, dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt (500mg, 0,92mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được rót vào dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa sau đó được chiết bằng DCM. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel được rửa giải bằng 0% đến 10% MeOH trong DCM để thu được sản phẩm mong muốn (590mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{35}F_2N_6O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 641,2; theo thực nghiệm 641,2.

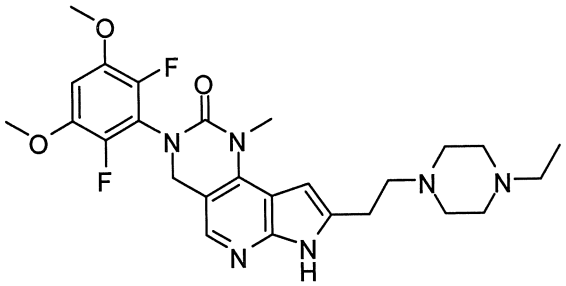
Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Kali tert-butoxit (1M trong THF, 4,6ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (590mg, 0,92mmol) trong 25ml THF. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, ACN/H_2O) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng.

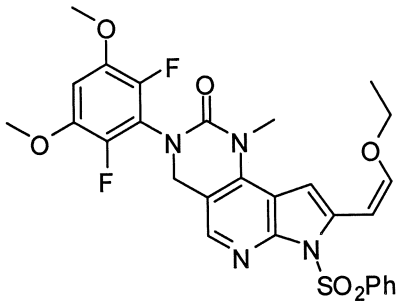
LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{31}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 501,2; theo thực nghiệm 501,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,89 (s, 8H), 3,63 (s, 3H), 3,49 (br, 2H), 3,21 – 2,91 (m, 6H), 2,57 (br, 2H), 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 71

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



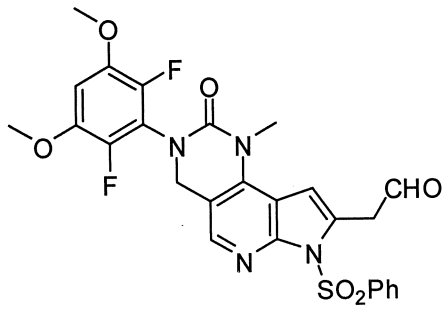
Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(Z)-2-etoxyvinyl]-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bình chứa hỗn hợp gồm 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 39, bước 5: 120mg, 0,20mmol), 2-[(Z)-2-etoxyvinyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (Synthonix, số thứ tự danh mục # E2791: 79mg, 0,40mmol), [1,1'-bis(-điphenylphosphino)feroxen]-điclopalađi(II) đã được tạo phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (do Aldrich cung cấp, số thứ tự danh mục # 379670: 20mg, 0,02mmol) và kali cacbonat (83mg, 0,60mmol) trong 1,4-đioxan (5ml, 60mmol) và nước (0,5ml, 30mmol) được rút khí, sau đó được nạp nitơ ba lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 95°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel được rửa giải bằng 0%

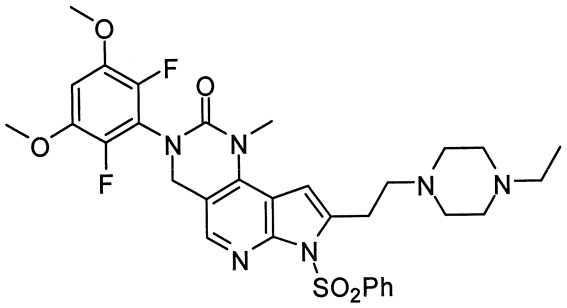
đến 20% EtOAc trong hexan để thu được sản phẩm mong muốn (106mg, 91%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{27}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 585,2; theo thực nghiệm 585,1.

Bước 2: [3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]axetalđehyt



Dung dịch nước hyđroclorua 1,0M (1,6ml, 1,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(Z)-2-etoxyvinyl]-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetra hyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (97mg, 0,16mmol) trong tetrahyđrofuran (10ml, 100mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{23}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 557,1; theo thực nghiệm 557,1.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl]-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



1-etylpiperazin (21µl, 0,16mmol) và axit axetic (100µl) được bổ sung vào dung dịch chứa [3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]axetalđehyt (30mg, 0,054mmol) trong metylen clorua (2ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở

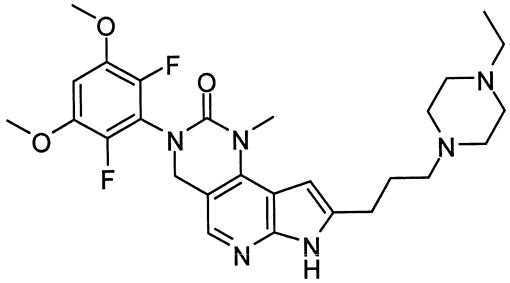
nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó natri triaxetoxybohyđrua (35mg, 0,16mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khan trên Na_2SO_4, sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{37}F_2N_6O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 655,3; theo thực nghiệm 655,2.

Bước 4: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

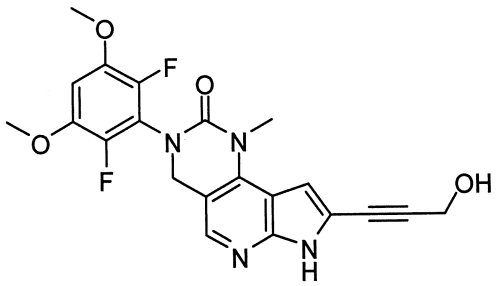
Sản phẩm thô thu được từ bước 3 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (3ml), sau đó 1,0 M kali tert-butoxit trong THF (0,20ml, 0,20mmol) được bổ sung vào. Huyền phù màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, ACN/H_2O) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{33}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 515,3; theo thực nghiệm 515,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,43 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,00 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 3,18 (br, 4H), 3,07 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,02 – 2,93 (m, 4H), 2,88 (br, 4H), 1,22 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 72

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[3-(4-etylpiperazin-1-yl)propyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

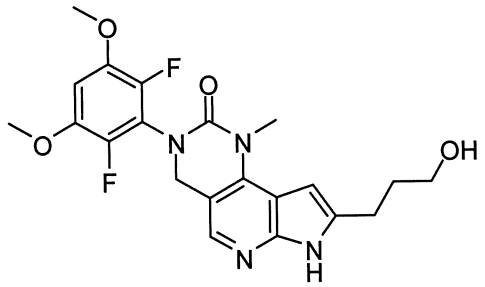


Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(3-hyđroxyprop-1-yn-1-yl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



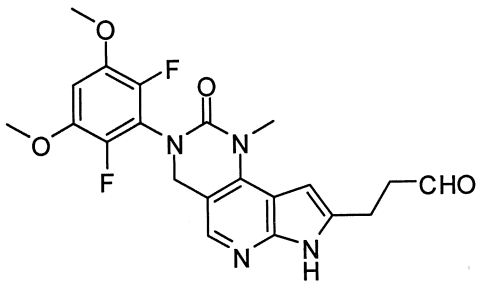
Bình chứa hỗn hợp gồm 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (40mg, 0,088mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (10mg,0,009mmol) và đồng(I) iođua (3mg, 0,02mmol) trong N,N-đimetylformamit (2ml, 20mmol) được rút khí, sau đó được nạp nitơ. Tiếp đó, 2-propyn-1-ol (26µl, 0,44mmol) và N,N-điisopropyletylamin (77µl, 0,44mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được gia nhiệt đến 80°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, ACN/H_2O) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{19}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 429,1; theo thực nghiệm 429,1.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(3-hyđroxypropyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Sản phẩm thu được từ bước 1 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (3ml, 60mmol) và metanol (3ml, 100mmol), sau đó paladi (10% trọng lượng trên cacbon, 20mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hyđro trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được lọc qua xelit và cô để thu được sản phẩm thô, mà sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 433,2; theo thực nghiệm 433,2.

Bước 3: 3-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]propanal



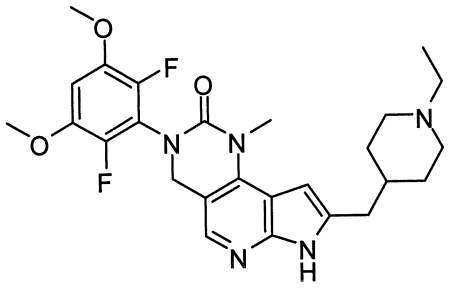
Periođinan Dess-Martin (59mg, 0,14mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(3-hyđroxypropyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (40 mg, 0,092mmol) trong metylen clorua (5ml, 80mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{21}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 431,2; theo thực nghiệm 431,1.

Bước 4: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[3-(4-etylpiperazin-1-yl)propyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

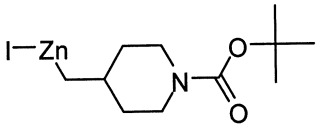
Sản phẩm thô thu được từ bước 3 được hòa tan trong metanol (10ml), sau đó 1-etylpiperazin (59µl, 0,46mmol) và axit axetic (100µl, 2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri xyanobohyđrua (29mg, 0,46mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó phản ứng được dập tắt bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được hòa tan trong MeOH sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, ACN/H_2O) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{35}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 529,3; theo thực nghiệm 529,3. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,37 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,00 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,09 (br, 4H), 3,03 – 2,94 (m, 2H), 2,87 (br, 4H), 2,80 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,73 – 2,64 (m, 2H), 2,02 – 1,92 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 73

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(1-etylpiperiđin-4-yl)metyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



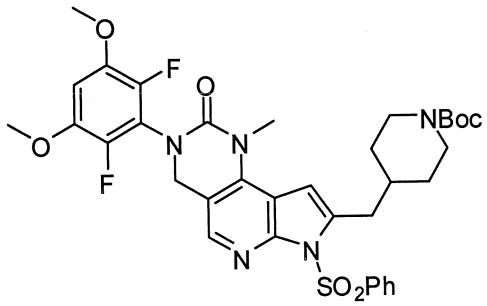
Bước 1: {[1-(tert-butoxycarbonyl)piperiđin-4-yl]metyl}(iođo)kẽm



Hỗn hợp (81µl) bao gồm clotrimetylsilan : 1,2-đibromoetan theo tỷ lệ thể tích 7:5 được bổ sung nhỏ giọt trong năm phút vào huyền phù đặc chứa kẽm (255mg, 3,90mmol) và xelit P65 (50mg) trong N,N-đimetylformamit (0,6ml, 8mmol). Huyền phù đặc được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó dung dịch chứa tert-butyl 4-(iođometyl)piperiđin-1-carboxylat (điều chế được theo quy trình đã được bộc lộ trong WO2007/030366: 976mg, 3,00mmol) trong N,N-đimetylformamit (1,5ml, 19mmol) được bổ sung nhỏ giọt. Sau khi bổ sung hết, hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở 65°C trong thời gian 5 phút, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Bước 2: tert-butyl 4-{[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]metyl}piperiđin-

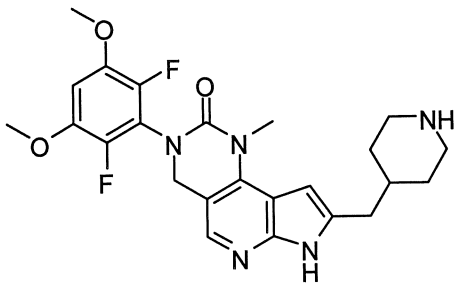
1-carboxylat



Bình chứa hỗn hợp gồm 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (163mg, 0,275mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) đã được

tạo phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (22mg, 0,027mmol) và đồng(I) iođua (16mg, 0,082mmol) trong N,N-đimetylformamit (5ml) được rút khí, sau đó được nạp nitơ. Dung dịch thu được từ bước 1 (0,82ml) được bổ sung vào, sau đó hỗn hợp phản ứng lại được rút khí và nạp nitơ. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 85°C, và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được lọc qua xelit và rửa bằng EtOAc. Dịch lọc sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel được rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc trong DCM để thu được sản phẩm mong muốn (148mg, 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{40}F_2N_5O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 712,3; theo thực nghiệm 712,1.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(piperiđin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



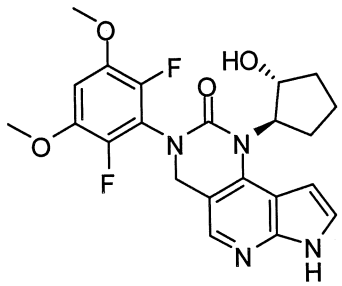
Dung dịch chứa 1,0M kali tert-butoxit trong THF (1,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl 4-{[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]metyl}piperiđin-1-carboxylat (140mg, 0,20mmol) trong tetrahyđrofuran (5ml, 60mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên Na_2SO_4 sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong 2ml DCM, sau đó 2ml TFA được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc, sau đó được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên Na_2SO_4, sau đó được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng, mà chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{28}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 472,2; theo thực nghiệm 472,1.

Bước 4: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(1-etylpiperiđin-4-yl)metyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

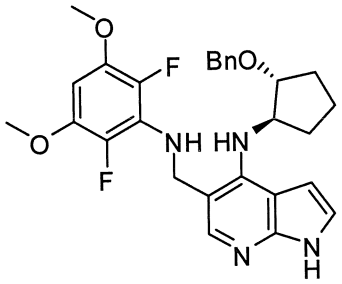
Dung dịch chứa 5,0M axetalđehyt trong THF (35µl) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(piperiđin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (17mg, 0,035mmol) trong MeOH (2ml) và THF (2ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó natri xyanobohyđrua (11mg, 0,18mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, ACN/H_2O) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{32}F_2N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 500,2; theo thực nghiệm 500,2.

Ví dụ 74

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(1R,2R)-2-hyđroxyxyclopentyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



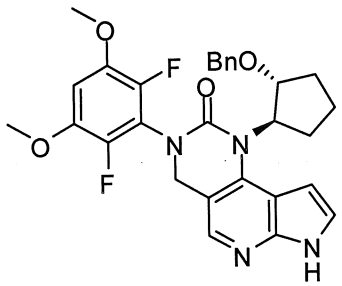
Bước 1: N-[(1R,2R)-2-(benzyloxy)xyclopentyl]-5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl) amino]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin



Hỗn hợp gồm N-[(4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (điều chế như được mô tả trong ví dụ 45, bước 1-2: 100. mg, 0,283mmol), (1R,2R)-2-(benzyloxy)xyclopentanamin (do Aldrich cung cấp, số thứ tự danh mục #

671533: 81,1mg, 0,424mmol), paladi axetat (6mg, 0,03mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (20mg, 0,03mmol), và xezi cacbonat (280mg, 0,85mmol) trong 1,4-đioxan (3ml, 40mmol) đượcrút khí, sau đó được nạp nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 160°C và khuấy qua đêm. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và lọc tiếp đó được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh được rửa giải bằng 0% đến 5% MeOH trong DCM để thu được sản phẩm mong muốn (63mg, 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{31}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 509,2; theo thực nghiệm 509,3.

Bước 2: 1-[(1R,2R)-2-(benzyloxy)xyclopentyl]-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Trietylamin (90µl, 0,65mmol) và triphosgen (56mg, 0,19mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thu được từ bước 1 trong tetrahyđrofuran (3ml, 40mmol). Huyền phù màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó 3ml dung dịch NaOH 1N được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ nữa sau đó được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh được rửa giải bằng 0% đến 5% MeOH trong DCM để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{29}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 535,2; theo thực nghiệm 535,1.

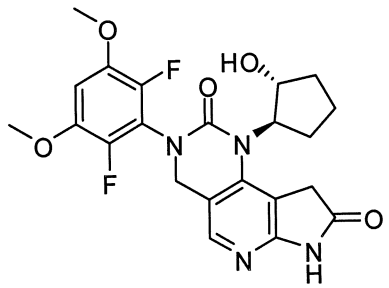
Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(1R,2R)-2-hyđroxyxyclopentyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Paladi (10% trọng lượng trên than hoạt tính, 20mg) và một vài giọt dung dịch HCl đậm đặc được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thu được từ bước 2 trong metanol (5ml) và tetrahyđrofuran (5ml). Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường

hyđro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 giờ, sau đó được lọc qua xelit và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, ACN/H_2O) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{23}F_2N_4O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 445,2; theo thực nghiệm 445,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,93 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,54 – 7,47 (m, 1H), 7,03 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,86 – 6,81 (m, 1H), 4,83 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,61 – 4,55 (m, 1H), 4,54 – 4,47 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,29 – 2,12 (m, 2H), 2,06 – 1,96 (m, 1H), 1,86 – 1,66 (m, 2H), 1,56 – 1,44 (m, 1H).

Ví dụ 75

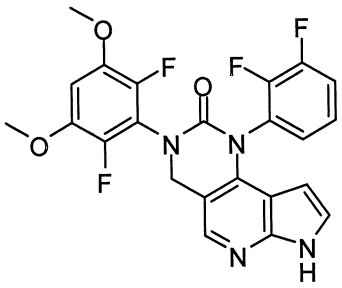
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(1R,2R)-2-hyđroxyxyclopentyl]-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Pyriđini tribromua (29mg, 0,09mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(1R,2R)-2-hyđroxyxyclopentyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 74: 8mg, 0,02mmol) trong rượu isopropylic (5ml) và nước (0,25ml). Dung dịch màu vàng thu được được nâng nhiệt độ lên đến 30°C và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó kẽm (24mg, 0,37mmol) và axit axetic (0,2ml, 4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được lọc và cô. Cặn được hòa tan trong MeOH, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, ACN/H_2O) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{23}F_2N_4O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 461,2; theo thực nghiệm 461,2.

Ví dụ 76

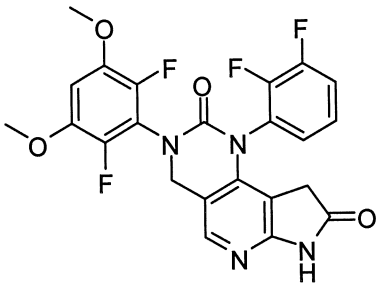
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2,3-điflorophenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó 2,3-đifloanilin thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{17}F_4N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 473,1; theo thực nghiệm: 473,0. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,77 – 7,65 (m, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 1H), 7,45 – 7,35 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 5,15– 4,85 (m, 2H), 4,48 – 4,42 (m, 1H), 3,90 (s, 6H).

Ví dụ 77

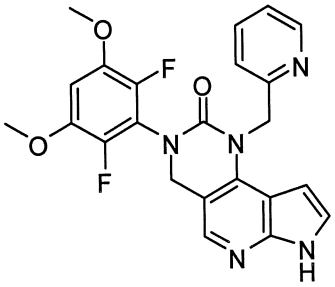
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2,3-điflorophenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 75 trong đó 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2,3-điflorophenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 76) thay thế cho 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(1R,2R)-2-hyđroxyxyclopentyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{17}F_4N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 489,1; theo thực nghiệm: 489,0. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,01 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,66 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 4,77 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 6H), 2,55 (d, *J* = 21,7 Hz, 1H), 2,35 (d, *J* = 21,7 Hz, 1H).

Ví dụ 78

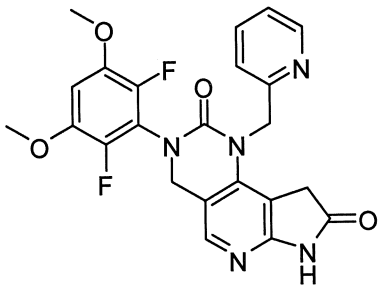
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(pyriđin-2-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrol-o[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó 2-pyriđinmetanamin thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 452,2; theo thực nghiệm: 452,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,65 (s, 1H), 8,54 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,71 (td, J = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,11 – 6,06 (m, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 3,89 (s, 6H).

Ví dụ 79

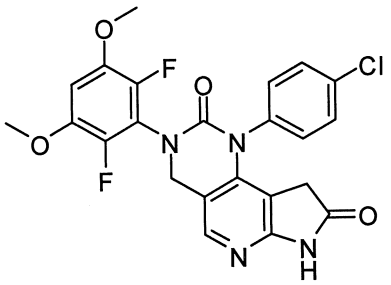
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(pyriđin-2-ylmetyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrol-o[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



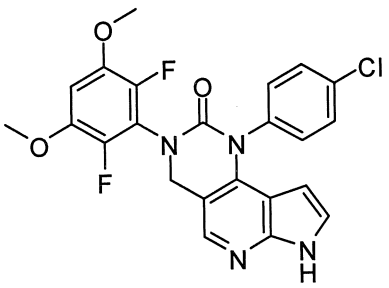
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 75 trong đó 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(pyriđin-2-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on ví dụ *78*) thay thế cho 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(1R,2R)-2-hyđroxyxyclopentyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{20}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 468,1; theo thực nghiệm: 468,1.

Ví dụ 80

1-(4-clophenyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2-':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Bước 1: 1-(4-clophenyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



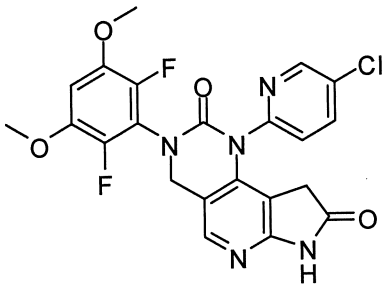
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó p-cloanilin thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 471,1; theo thực nghiệm: 471,0.

Bước 2: 1-(4-clophenyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

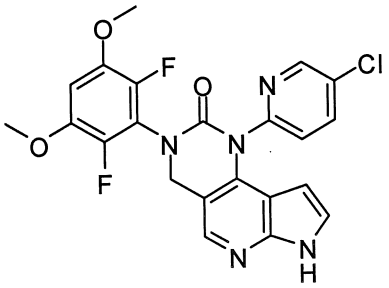
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 75 trong đó 1-(4-clophenyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on thay thế cho 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(1R,2R)-2-hyđroxyxyclopentyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{18}ClF_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 487,1; theo thực nghiệm: 487,1. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 10,97 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 – 7,54 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,05 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 2,36 (s, 2H).

Ví dụ 81

1-(5-clopyriđin-2-yl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Bước 1: 1-(5-clopyriđin-2-yl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



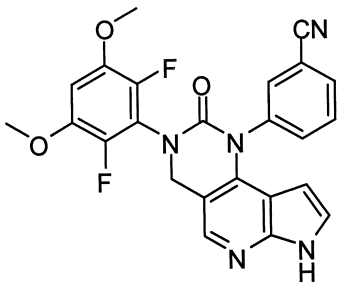
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó 2-amino-5-clopyriđin thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 472,1; theo thực nghiệm: 472,0.

Bước 2: 1-(5-clopyriđin-2-yl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 75 trong đó 1-(5-clopyriđin-2-yl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on thay thế cho 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(1R,2R)-2-hyđroxyxyclopentyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 488,1; theo thực nghiệm: 488,1.

Ví dụ 82

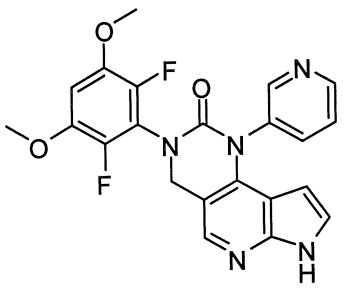
3-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó 3-amino-benzonitril thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 462,1; theo thực nghiệm: 462,1.

Ví dụ 83

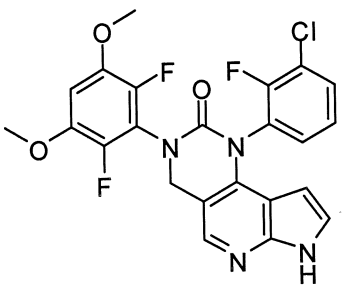
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-pyriđin-3-yl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':-5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó 3-pyriđinamin thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 438,1; theo thực nghiệm: 438,1. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO) δ 11,84 (s, 1H), 8,75 – 8,68 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,03 – 7,97 (m, 1H), 7,67 – 7,60 (m, 1H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 7,07 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,31 – 4,26 (m, 1H), 3,90 (s, 6H).

Ví dụ 84

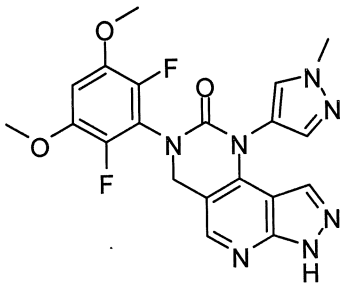
1-(3-clo-2-florophenyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



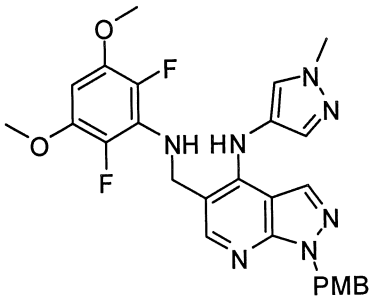
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó 3-clo-2-floanilin thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 489,1; theo thực nghiệm: 489,0.

Ví dụ 85

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

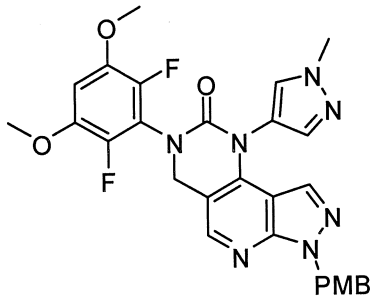


Bước 1: 5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-1-(4-metoxybenzyl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-4-amin



Vật chứa chứa hỗn hợp gồm N-{[4-clo-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (điều chế được như mô tả trong ví dụ 62, bước 2; 100mg, 0,2mmol), 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin (Astatech, số thứ tự danh mục # CL4553: 31mg, 0,32mmol), xezi cacbonat (380mg, 1,2mmol), (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (24mg, 0,042mmol) và paladi axetat (9,4mg, 0,042mmol) trong toluen (3ml) được hút chất không, sau đó được nạp nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 150°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{28}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 536,2; theo thực nghiệm: 536,2.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(4-metoxybenzyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



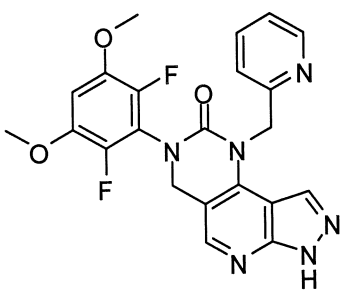
Sản phẩm thô thu được từ bước 1 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (3ml, 40mmol) và làm lạnh đến 0°C, sau đó triphosgen (75mg, 0,25mmol) và trietylamin (150µl, 1,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{26}F_2N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 562,2; theo thực nghiệm: 562,2.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Sản phẩm thu được từ bước 2 được hòa tan trong axit trifloaxetic (2ml, 20mmol) và dung dịch thu được được khuấy ở 70°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch này được cô và cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, ACN/H_2O) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{18}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 442,1; theo thực nghiệm: 442,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,07 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 (s, 6H).

Ví dụ 86

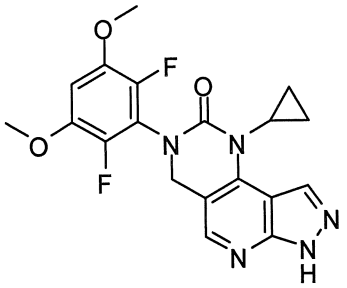
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(pyriđin-2-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 2-pyriđinmetanamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{19}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 453,1; theo thực nghiệm: 453,1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 8,61 – 8,55 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,85 (td, J = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,06 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,89 (s, 6H).

Ví dụ 87

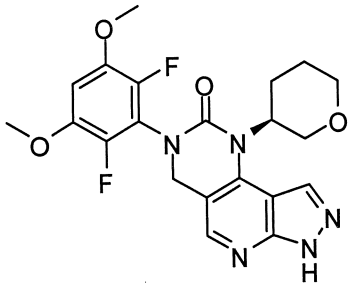
1-xyclopropyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',-3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó xyclopropylamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 402,1; theo thực nghiệm: 402,1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 13,58 (br, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,38 – 3,29 (m, 1H), 1,19 – 1,12 (m, 2H), 0,73 – 0,66 (m, 2H).

Ví dụ 88

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(3S)-tetrahyđro-2H-pyran-3-yl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

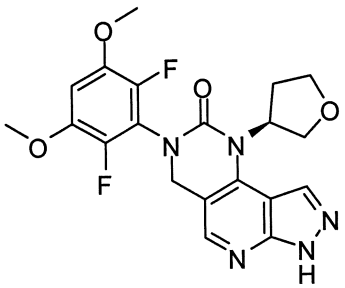


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó (3S)-tetrahyđro-2H-pyran-3-amin hyđroclorua (do J & W

PharmLab cung cấp, số thứ tự danh mục # 20-1041S) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 446,2; theo thực nghiệm: 446,1.

Ví dụ 89

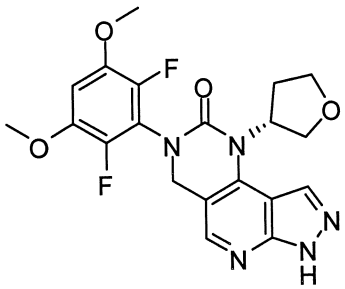
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(3S)-tetrahyđrofuran-3-yl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó (3S)-tetrahyđrofuran-3-amin hyđroclorua (do Advanced ChemBlocks cung cấp, số thứ tự danh mục # F4071) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{20}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 432,1; theo thực nghiệm: 432,2.

Ví dụ 90

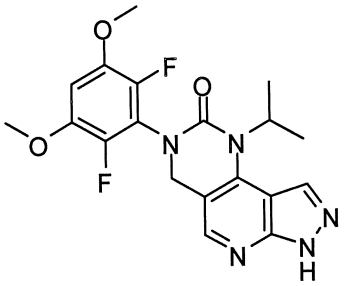
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(3R)-tetrahyđrofuran-3-yl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó (3R)-tetrahyđrofuran-3-amin hyđroclorua (do Advanced ChemBlocks cung cấp, số thứ tự danh mục # F4072) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{20}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 432,1; theo thực nghiệm: 432,1.

Ví dụ 91

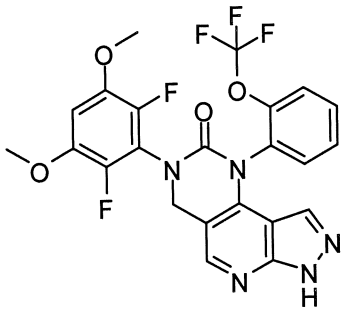
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-isopropyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6-]pyriđo [4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 2-propanamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 404,2; theo thực nghiệm: 404,1.

Ví dụ 92

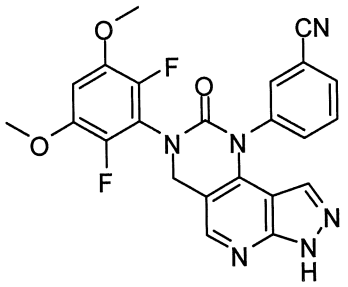
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[2-(triflometoxy)phenyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 2-(triflometoxy)anilin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{17}F_5N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 522,1; theo thực nghiệm: 522,1.

Ví dụ 93

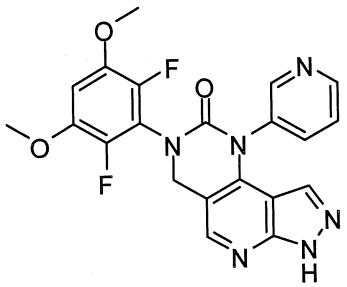
3-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[4',3':5,6-]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]benzonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 với 3-aminobenzonitril thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{17}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 463,1; theo thực nghiệm: 463,0.

Ví dụ 94

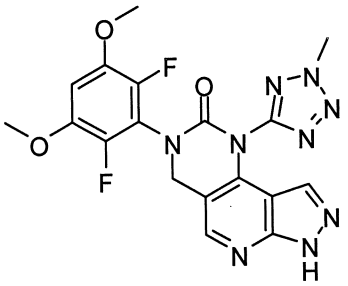
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-pyriđin-3-yl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',-3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 với 3-pyriđinamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{17}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 439,1; theo thực nghiệm: 439,2. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 13,68 (s, 1H), 8,80 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 – 8,03 (m, 1H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,90 (s, 6H).

Ví dụ 95

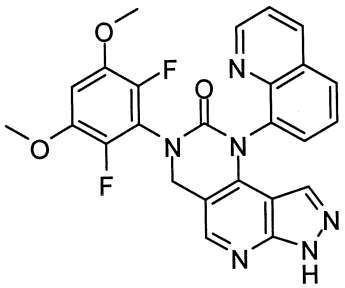
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 2-metyl-2H-tetrazol-5-amin (Ark Pharm, số thứ tự danh mục # AK-25219) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{18}H_{16}F_2N_9O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 444,1; theo thực nghiệm: 444,1. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO) δ 13,84 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,11 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,59 (s, 3H), 3,91 (s, 6H).

Ví dụ 96

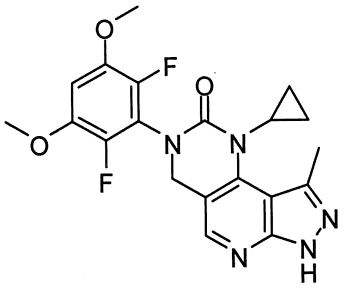
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-quinolin-8-yl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 8-quinolinamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{19}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 489,1; theo thực nghiệm: 489,2.

Ví dụ 97

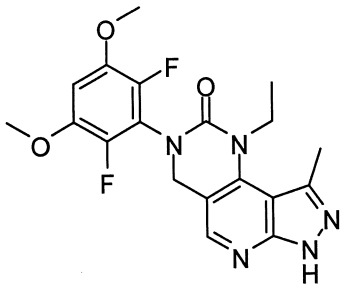
1-xyclopropyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 52 trong đó 1-xyclopropyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 87) thay thế cho 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 416,2; theo thực nghiệm: 416,1.

Ví dụ 98

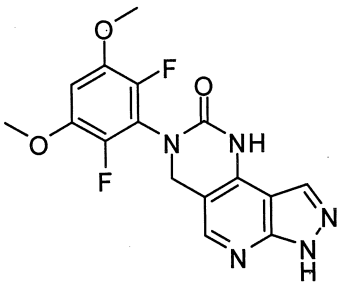
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-9-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',-3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



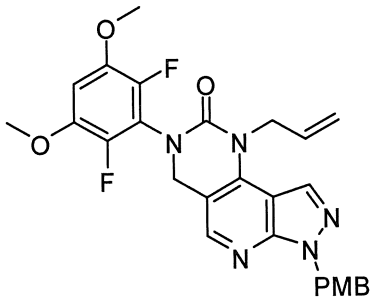
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 52 trong đó 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 57) thay thế cho 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{20}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 404,2; theo thực nghiệm: 404,2. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 13,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,13 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,88 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 1,21 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 99

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

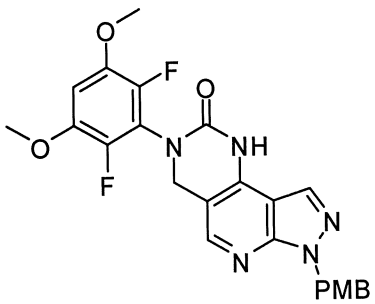


Bước 1: 1-alyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(4-metoxybenzyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 51, bước 1 đến 2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{26}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 522,2; theo thực nghiệm: 522,2.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(4-metoxybenzyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



1,4-bis(điphenylphosphino)butan (7,6mg, 0,017mmol) và tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi(0) (16mg, 0,017mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-alyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(4-metoxybenzyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo [4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (30,0mg, 0,0575mmol) trong etanol (1,0ml, 17mmol) và N-etyletanamin (1,0ml, 9,7mmol) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp thu được gia nhiệt đến 90°C và khuấy trong thời gian 6 giờ, sau đó được cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 1 đến 10% MeOH trong DCM để thu được sản phẩm

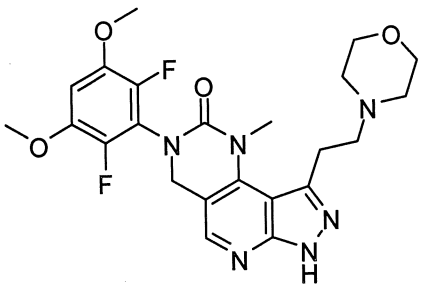
mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 482,2; theo thực nghiệm: 482,2.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo [4,3-d] pyrimiđin-2-on

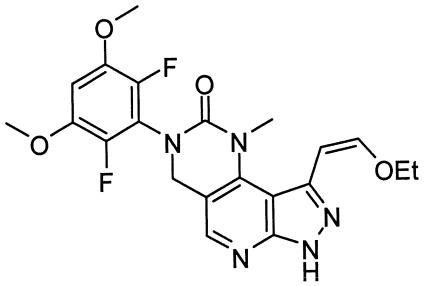
Sản phẩm thu được từ bước 2 được hòa tan trong TFA (1ml), sau đó được gia nhiệt đến 75°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{16}H_{14}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 362,1; theo thực nghiệm: 362,2.

Ví dụ 100

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-9-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



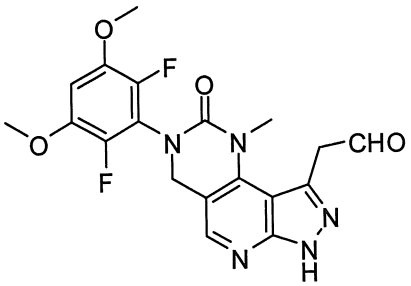
Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9-[(Z)-2-etoxyvinyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hỗn hợp gồm 2-[(Z)-2-etoxyvinyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (157mg, 0,792mmol), 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (180,0mg, 0,3963mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopalađi(II) đã được tạo phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (48mg, 0,059mmol) và kali cacbonat (160mg, 1,2mmol) trong 1,4-đioxan (3,0ml) /nước (1,0ml) được gia nhiệt ở 88°C trong thời gian 1,5 giờ.

Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được pha loãng bằng nước, chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế qua cột cực nhanh để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 446,2; theo thực nghiệm: 446,1.

Bước 2: [3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-9-yl]axetalđehyt



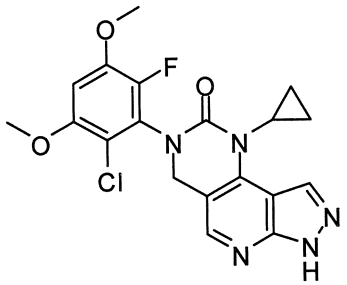
Sản phẩm thu được từ bước 2 được hòa tan trong axeton (2ml) và mười giọt dung dịch HCl đậm đặc được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-9-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

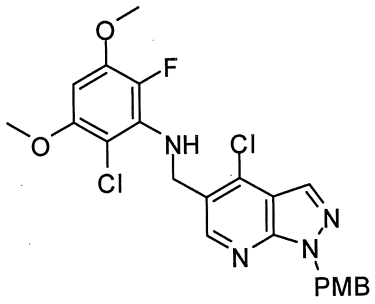
Morpholin (3 đương lượng) và natri xyanobohyđrua (3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa sản phẩm thu được từ bước 1 trong MeOH. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{27}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 489,2; theo thực nghiệm: 489,2. ^{1}H NMR (300MHz, DMSO) δ 13,67 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,07 – 3,97 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,77 – 3,46 (m, 11H), 3,30 – 3,13 (m, 2H).

Ví dụ 101

3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-xyclopropyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 2-clo-N-{[4-clo-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl]metyl}-6-flo-3,5-đimetoxyanilin



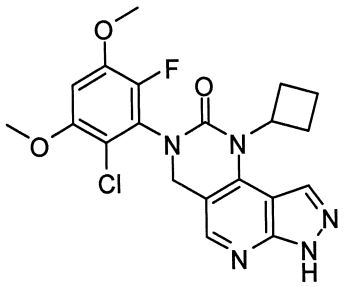
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 62, bước 2 với 2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyanilin thay thế cho 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{22}Cl_2FN_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 491,1; theo thực nghiệm: 491,1.

Bước 2: 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-xyclopropyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 2-clo-N-{[4-clo-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl]metyl}-6-flo-3,5-đimetoxyanilin thay thế cho N-{[4-clo-1-(4-metoxybenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyriđin-5-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin và xyclopropylamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin đihyđroclorua. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{18}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 418,1; theo thực nghiệm: 418,0.

Ví dụ 102

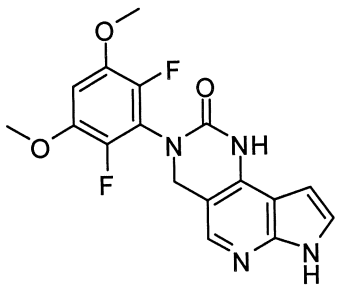
3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-xyclobutyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 101 trong đó xyclobutylamin thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{20}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 432,1; theo thực nghiệm: 432,1. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 13,63 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 7,01 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,90 – 4,80 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 2H), 2,40 – 2,30 (m, 2H), 1,88 – 1,71 (m, 2H).

Ví dụ 103

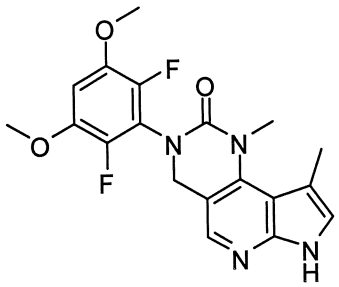
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



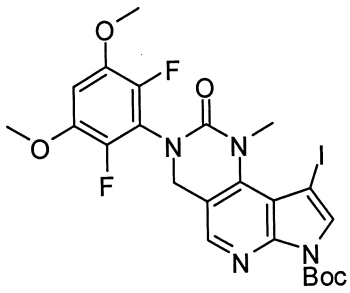
Hỗn hợp gồm 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 44, bước 4: 52mg, 0,095mmol) và dung dịch chứa 1,0M kali tert-butoxit trong THF (1,0ml, 1,0mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được hòa tan trong metanol và Pd/C (10%, 10mg) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong môi trường hyđro để trong quả bóng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{17}H_{15}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 361,1; theo thực nghiệm: 361,1.

Ví dụ 104

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,9-đimetyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6-]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: tert-butyl 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9-iođo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđro-7H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-7-carboxylat



Kali hyđroxit (160mg, 2,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5, 6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 33: 0,99g, 2,6mmol) trong N,N-đimetylformamit (20ml, 200mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, sau đó iot (1,0g, 4,0mmol) được bổ sung vào. Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó đi-tert-butylđicacbonat (860mg, 4,0mmol) và 4-đimetylaminopyriđin (60mg, 0,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 10% AcOEt trong CH_2Cl_2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{24}F_2IN_4O_5$ $(M+H)^+$ m/z: 601,1; theo thực nghiệm: 601,0.

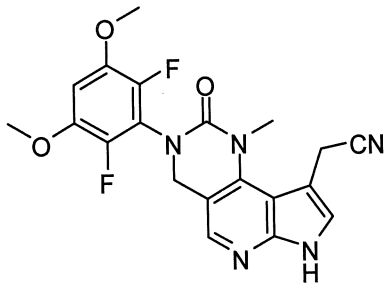
Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1,9-đimetyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo-[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Hỗn hợp gồm tert-butyl 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9-iođo-1-metyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđro-7H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-7-carboxylat

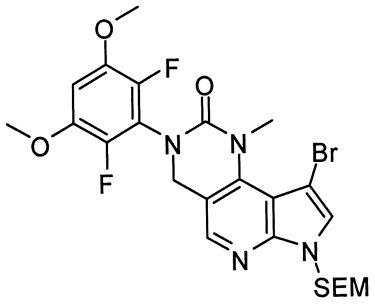
(100,0mg, 0,1666mmol), dung dịch 2,0M đimetyl kẽm trong toluen (0,17ml, 0,33mmol), bis(tri-t-butylphosphin)paladi (5mg, 0,01mmol) trong tetrahyđrofuran (5ml, 60mmol) được rút khí và nạp nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 65°C trong 2,5 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Dịch lọc được pha loãng bằng metanol và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 389,1; theo thực nghiệm: 389,0. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,78 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,02 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,51 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Ví dụ 105

[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-9-yl]axetonitril



Bước 1: 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-{[2-(trimetylsilyl) etoxy]metyl}-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



N-bromosucxinimit (210mg, 1,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo [4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 33: 400mg, 1,07mmol) trong N,N-đimetylformamit (10ml). Dung dịch màu đỏ thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và

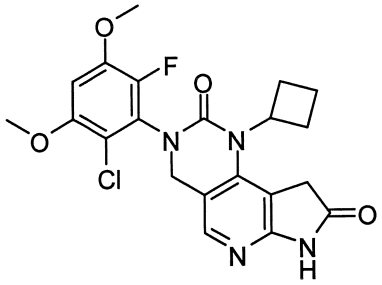
cô. Cặn được hòa tan trong DMF (5ml) và làm lạnh đến 0°C, sau đó NaH trong dầu khoáng (60% trọng lượng, 0,13g, 3,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó [β-(trimetylsilyl)etoxy]metyl clorua (0,36g, 2,1mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 10% AcOEt trong DCM để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{30}BrF_2N_4O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z: 583,1; theo thực nghiệm: 583,0.

Bước 2: [3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-9-yl]axetonitril

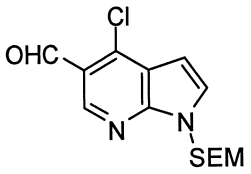
(Trimetylsilyl)axetonitril (17,6µl, 0,128mmol), tiếp theo kẽm điflorua (8,50mg, 0,0823mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 9-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (60mg, 0,10mmol), (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (1,2mg, 0,002mmol), tris(đibenzyliđenaxeton) đipalađi(0) (1,9mg, 0,002mmol), trong N,N-đimetylformamit (2ml). Hỗn hợp này đượcrút khí, sau đó được nạp nitơ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 110°C qua đêm sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được hòa tan trong DCM (2ml) và TFA (2ml) được bổ sung vào. Dung dịch thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong MeOH sau đó etylenđiamin được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 414,1; theo thực nghiệm: 414,1.

Ví dụ 106

3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-xyclobutyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

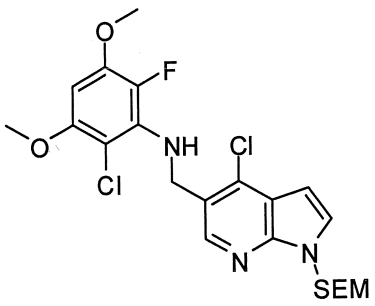


Bước 1: 4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt



Natri hyđrua (60% trọng lượng trong dầu khoáng, 580mg, 14mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (2,0g, 11mmol) trong N,N-đimetylformamit (20ml) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó [β-(trimetylsilyl)etoxy]metyl clorua (2,4ml, 13mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1,5 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc trong hexan để thu được sản phẩm mong muốn (2,3g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{14}H_{20}ClN_2O_2Si$ $(M+H)^+$ m/z: 311,1; theo thực nghiệm: 311,0.

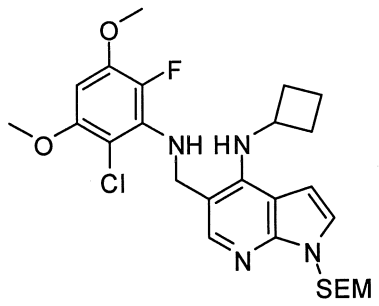
Bước 2: 2-clo-N-[(4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)metyl]-6-flo-3,5-đimetoxyanilin



Dung dịch chứa 4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (600mg, 1,9mmol) và 2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyanilin

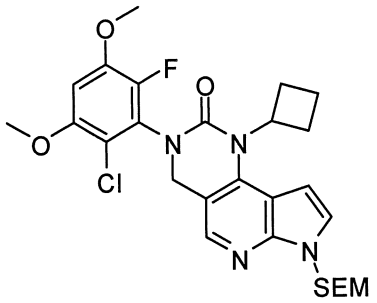
(400,0mg, 1,945mmol) trong metylen clorua (10ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa natri triaxetoxybohyđrua (1,8g, 8,8mmol) trong axit trifloaxetic (4ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được rót vào nước đá và trung hòa bằng $NaHCO_3$. Hỗn hợp này được chiết bằng CH_2Cl_2. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 5% AcOEt trong CH_2Cl_2 để thu được sản phẩm mong muốn (0,6g, 60%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{29}Cl_2FN_3O_3Si$ $(M+H)^+$ m/z: 500,1; theo thực nghiệm: 500,0.

Bước 3: 5-{[(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-xyclobutyl-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin



Hỗn hợp gồm 2-clo-N-[(4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)metyl]-6-flo-3,5-đimetoxyanilin (0,10g, 0,20mmol), xyclobutylamin (34µl, 0,40mmol), paladi axetat (4,5mg, 0,020mmol), (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (10mg, 0,02mmol), và xezi cacbonat (2,0 x 10^2mg, 0,60mmol) trong 1,4-đioxan (2ml, 20mmol) được rút khí, sau đó được nạp nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 160°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (20ml), lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel được rửa giải bằng MeOH trong DCM (0% đến 5%) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{37}ClFN_4O_3Si$ $(M+H)^+$ m/z: 535,2; theo thực nghiệm: 535,1.

Bước 4: 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-xyclobutyl-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



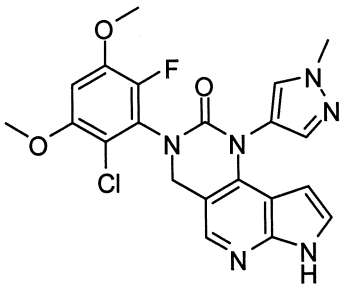
Trietylamin (110µl, 0,76mmol), tiếp theo là triphosgen (68mg, 0,23mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-{[(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-N-xyclobutyl-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin (82mg, 0,15mmol) trong THF (5ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch NaOH 1N (2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong thời gian 10 phút, sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{35}ClFN_4O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z: 561,2; theo thực nghiệm: 561,1.

Bước 5: 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-xyclobutyl-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion

Pyriđini tribromua (180mg, 0,51mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-xyclobutyl-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (82mg, 0,15mmol) trong rượu isopropylic (0,6ml) và nước (0,04ml). Dung dịch thu được được khuấy ở 30°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và axit axetic (0,5ml, 9mmol) và kẽm (95mg, 1,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được lọc và dịch lọc được cô. Cặn được hòa tan trong DCM (1ml) và TFA (1ml) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong MeOH (2ml), sau đó etylenđiamin (0,2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{21}ClFN_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 447,1; theo thực nghiệm: 447,0.

Ví dụ 107

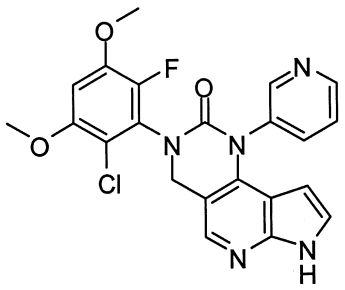
3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó 2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyanilin thay thế cho 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin ở bước 1 và 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin đihyđroclorua thay thế cho xyclopropylamin ở bước *3*. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{19}ClFN_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 457,1; theo thực nghiệm: 457,0.

Ví dụ 108

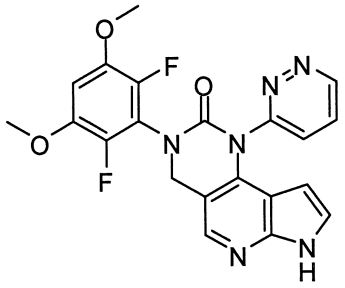
3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-pyriđin-3-yl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',-2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 107 với 3-pyriđinamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin đihyđroclorua. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{18}ClFN_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 454,1; theo thực nghiệm: 454,1.

Ví dụ 109

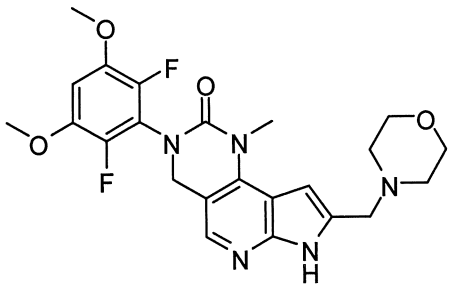
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-pyriđazin-3-yl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',-2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



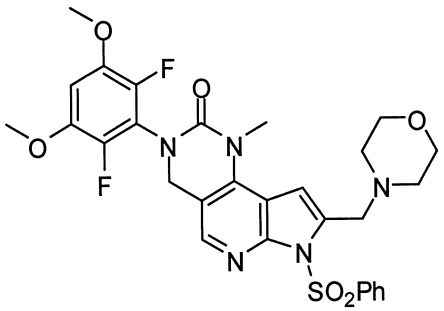
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó pyriđazin-3-amin thay thế cho xyclopropylamin ở bước *3*. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{17}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 439,1; theo thực nghiệm: 439,2.

Ví dụ 110

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Morpholin (880µl, 10. mmol), tiếp theo là axit axetic (1,0ml, 18mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt (ví dụ 70, bước 1: 1,09g, 2,01mmol) trong metylen clorua (30ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó natri triaxetoxybohyđrua (1,3g, 6,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ tại thời điểm đó LC-MS biểu thị phản ứng

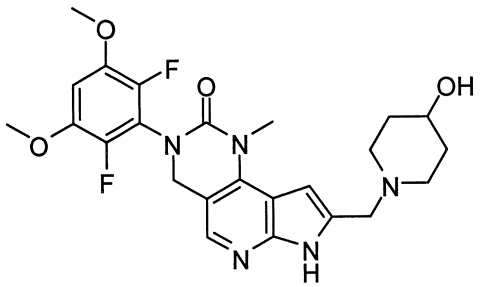
hoàn toàn chuyển hóa đến sản phẩm mong muốn. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa sau đó được chiết bằng DCM. Các dịch chiết hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 sau đó được cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc/DCM để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng (930mg, 75%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{30}F_2N_5O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 614,2; theo thực nghiệm: 614,0.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Sản phẩm thu được từ bước 1 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (65ml), sau đó dung dịch chứa 1,0M tetra-n-butylamoni florua trong THF (4,5ml, 4,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong thời gian 1,5 giờ tại thời điểm đó LC-MS biểu thị phản ứng hoàn toàn chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được tôi bằng nước và chiết bằng DCM. Các dịch chiết gom lại được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 10% (MeOH/DCM để thu được sản phẩm mong muốn (649mg, 68%) mà sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{26}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 474,2; theo thực nghiệm: 474,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,75 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,03 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,81 (br, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,18 (br, 4H).

Ví dụ 111

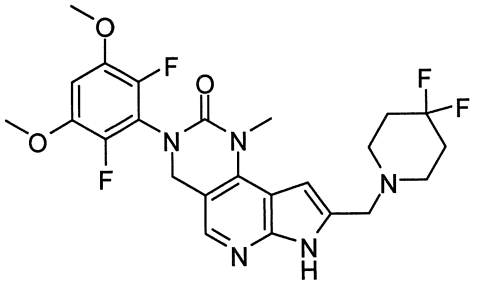
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 70 trong đó 4-hyđroxypiperiđin thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước 2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 488,2; theo thực nghiệm: 488,1.

Ví dụ 112

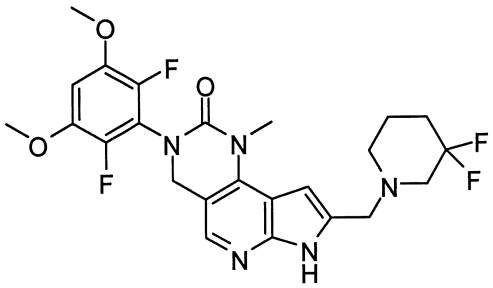
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4,4-điflopiperiđin-1-yl)metyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 70 trong đó 4,4-điflopiperiđin hyđroclorua thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước 2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{26}F_4N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 508,2; theo thực nghiệm: 508,2.

Ví dụ 113

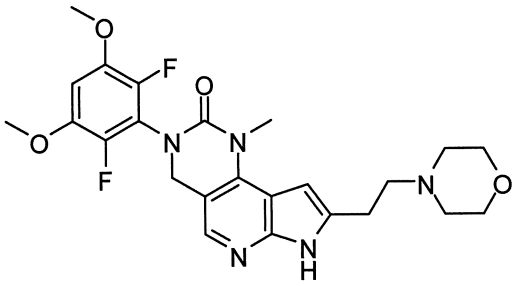
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(3,3-điflopiperiđin-1-yl)metyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



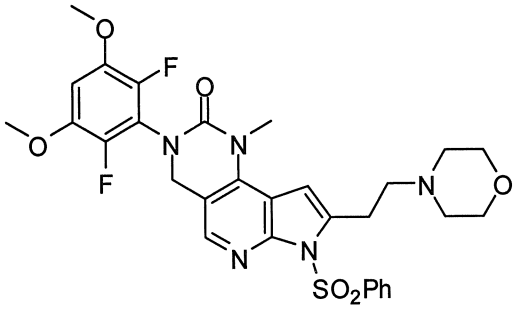
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 70 trong đó 3,3-điflopiperiđin hyđroclorua thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước 2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{26}F_4N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 508,2; theo thực nghiệm: 508,2.

Ví dụ 114

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(2-morpholin-4-yletyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



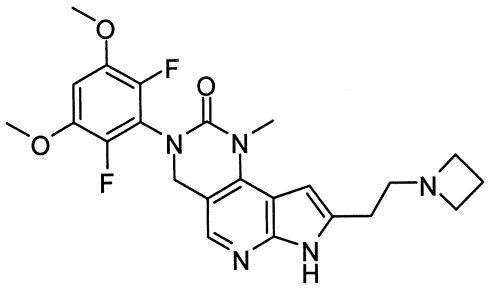
Morpholin (0,41ml, 4,7mmol), tiếp theo là axit axetic (0,32ml, 5,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa [3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]axetalđehyt (ví dụ 71, bước 2: 522mg, 0,938mmol) trong metylen clorua (25ml, 390mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, sau đó natri triaxetoxybohyđrua (696mg, 3,28mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ tại thời điểm đó LC-MS biểu thị phản ứng hoàn toàn chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa sau đó được chiết bằng DCM. Các dịch chiết gom lại được rửa bằng nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc/DCM sau đó 0% đến 10% (MeOH/DCM để thu được sản phẩm mong muốn (483mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{32}F_2N_5O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 628,2; theo thực nghiệm: 628,0.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Sản phẩm thu được từ bước 1 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (25ml), sau đó dung dịch chứa 1,0M kali tert-butoxit trong THF (2,3ml, 2,3mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút tại thời điểm đó LC-MS biểu thị phản ứng hoàn toàn chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa sau đó được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết gom lại được rửa bằng nước và nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 10% (MeOH/DCM, để thu được sản phẩm mong muốn (258mg, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng mà được tinh chế tiếp bằng sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 488,2; theo thực nghiệm: 488,2. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,88 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,06 – 3,95 (m, 2H), 3,88 (s, 6H), 3,73 – 3,64 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,57 – 3,46 (m, 4H), 3,22 – 3,09 (m, 4H).

Ví dụ 115

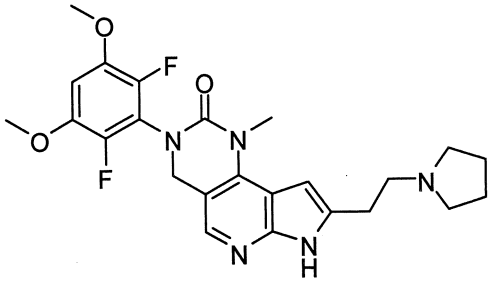
8-(2-azetiđin-1-yletyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 71 trong đó azetiđin hyđroclorua thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước *3*. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{26}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 458,2; theo thực nghiệm: 458,3.

Ví dụ 116

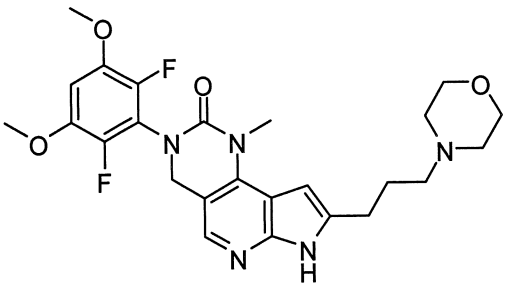
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(2-pyroliđin-1-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 71 trong đó pyroliđin thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước *3*. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{28}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 472,2; theo thực nghiệm: 472,3.

Ví dụ 117

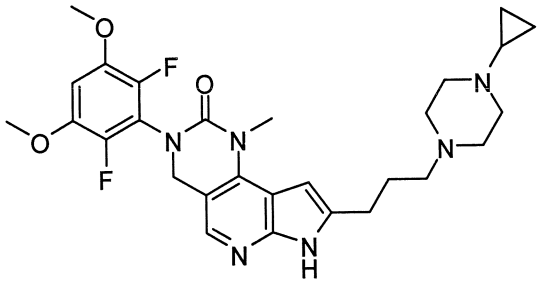
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(3-morpholin-4-ylpropyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 72 trong đó morpholin thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước 4. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 502,2; theo thực nghiệm: 502,2.

Ví dụ 118

8-[3-(4-xyclopropylpiperazin-1-yl)propyl]-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

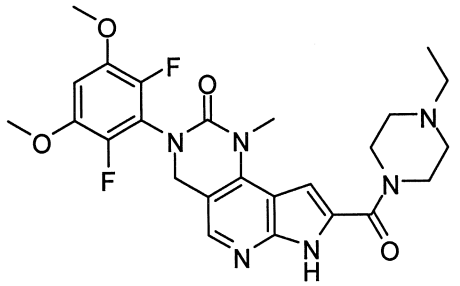


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 72 trong đó 1-xyclopropylpiperazin đihyđroclorua (Oakwood, số thứ tự

danh mục # 029229) thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước 4. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{35}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 541,3; theo thực nghiệm: 541,2.

Ví dụ 119

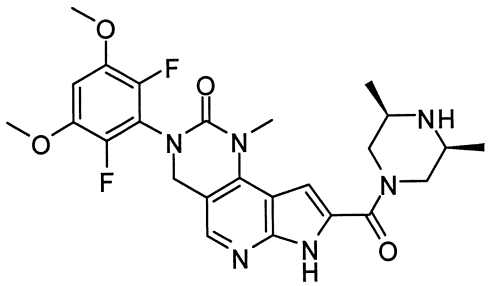
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)carbonyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 40, bước 3 trong đó 1-etylpiperazin thay thế cho 1-metylpiperazin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 515,2; theo thực nghiệm: 515,2.

Ví dụ 120

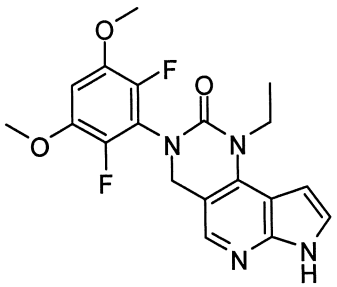
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-{[(3R,5S)-3,5-đimetylpiperazin-1-yl]carbonyl}-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 40, bước 3 trong đó cis-2,6-đimetylpiperazin (do Aldrich cung cấp, số thứ tự danh mục # D179809) thay thế cho 1-metylpiperazin. Hợp chất được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{29}F_2N_6O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 515,2; theo thực nghiệm: 515,1.

Ví dụ 121

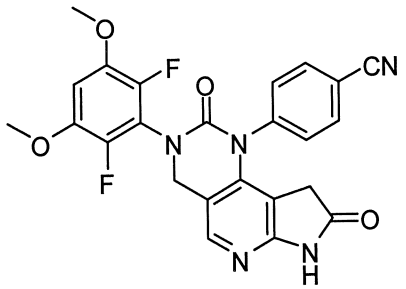
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo [4,3-d] pyrimiđin-2-on



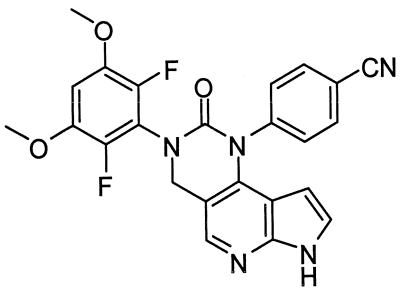
Hợp chất này được điều chế theo cách đã được mô tả trong ví dụ 49, các bước 1 đến 3. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{19}F_2N_4O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 389,1; theo thực nghiệm: 389,1. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,86 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,04 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,67 – 6,62 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,18 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,34 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ví dụ 122

4-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2,8-đioxo-2,3,4,7,8,9-hexahyđro-1H-pyrolo[3',-2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]benzonitril



Bước 1: 4-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2-':5,6]pyriđo [4,3-d]pyrimiđin-1-yl]benzonitril



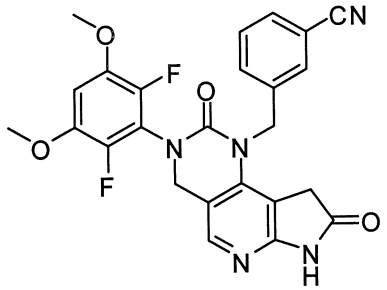
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 45 trong đó 4-aminobenzonitril thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{18}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 462,1; theo thực nghiệm: 462,0.

Bước 2: 4-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2,8-đioxo-2,3,4,7,8,9-hexahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]benzonitril

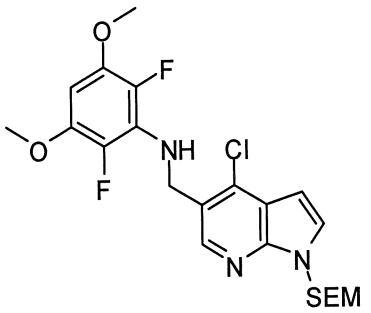
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 75 trong đó 4-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]benzonitril (điều chế được theo Bước 1) thay thế cho 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(1R,2R)-2-hyđroxyxyclopentyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{18}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 478,1; theo thực nghiệm: 478,0.

Ví dụ 123

3-{[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2,8-đioxo-2,3,4,7,8,9-hexahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]metyl}benzonitril



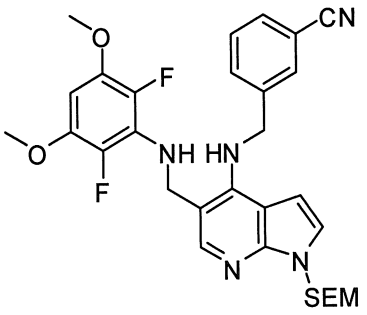
Bước 1: N-[(4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



Bổ sung dung dịch chứa 2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (1,52g, 8,03mmol) trong metylen clorua (10ml), tiếp theo bổ sung dung dịch chứa 4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (ví dụ 106, bước 1: 2,27g, 7,30mmol) trong metylen clorua (40ml, 700mmol) vào dung dịch chứa natri triaxetoxybohyđrua (6,2g, 29mmol) trong axit trifloaxetic (10,0ml, 1,30E2mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được rót vào dung dịch nước $NaHCO_3$ lạnh và sau đó được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ

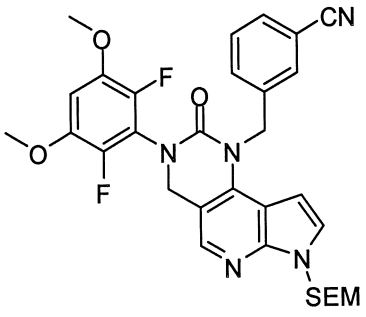
được rửa bằng nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh được rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong DCM để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng mà dầu này hóa rắn khi để yên (3,32g, 94%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{29}ClF_2N_3O_3Si$ $(M+H)^+$ m/z: 484,2; theo thực nghiệm: 484,1.

Bước 2: 3-{[(5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]metyl}-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-4-yl)amino]metyl}benzonitril



Hỗn hợp gồm N-[(4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (110mg, 0,23mmol), 3-(aminometyl)benzonitril (45,0mg, 0,341mmol), paladi axetat (5,1mg, 0,023mmol), (R)-(+)-2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (14mg, 0,023mmol), và xezi cacbonat (220mg, 0,68mmol) trong 1,4-đioxan (3ml, 40mmol) được rút khí, sau đó được nạp nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 150°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{36}F_2N_5O_3Si$ $(M+H)^+$ m/z: 580,3; theo thực nghiệm: 580,2.

Bước 3: 3-[(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl)metyl]benzonitril



Sản phẩm thô thu được từ bước 2 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (5ml, 60mmol), sau đó trietylamin (0,16ml, 1,1mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là bổ sung triphosgen (74mg, 0,25mmol). Huyền phù màu nâu tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và sau đó hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 3ml dung dịch NaOH 1N. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, sau đó được chiết bằng EtOAc. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột được rửa giải bằng 0% đến 50% EtOAc trong hexan để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{34}F_2N_5O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z: 606,2; theo thực nghiệm: 606,3.

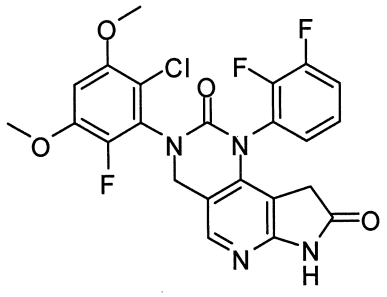
Bước 4: 3-{[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2,8-đioxo-2,3,4,7,8,9-hexahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]metyl}benzonitril

Pyriđini tribromua (160mg, 0,50mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-[(3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl)metyl]benzonitril (60.mg, 0,099mmol) trong rượu isopropylic (5ml, 60mmol) và nước (0,5ml, 30mmol). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở 35°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và kẽm (130mg, 2,0mmol) và axit axetic (0,11ml, 2,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được lọc và rửa bằng (MeOH/DCM. Dịch lọc được cô và cặn được nghiền nhỏ bằng nước và chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc sau đó được rửa bằng nước và sấy khô.

Chất rắn nêu trên được hòa tan trong 2ml DCM, sau đó 2ml TFA được bổ sung vào. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong 5ml MeOH, sau đó etylenđiamin (0,33ml, 5,0mmol) được bổ sung vào. Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{20}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 492,1; theo thực nghiệm: 492,1.

Ví dụ 124

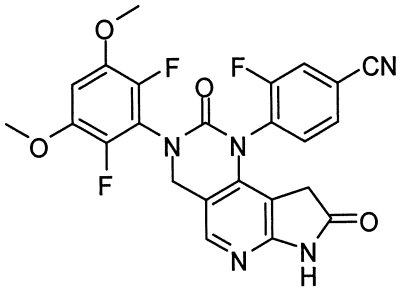
3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2,3-điflorophenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 106 trong đó 2,3-đifloanilin thay thế cho xyclobutylamin ở bước *3*. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{17}ClF_3N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 505,1; theo thực nghiệm: 505,0.

Ví dụ 125

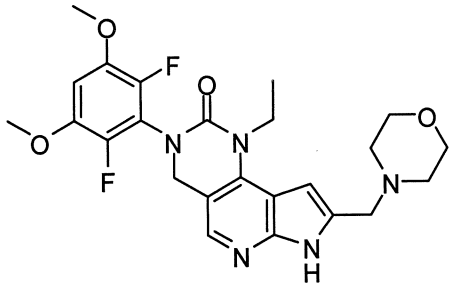
4-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2,8-dioxo-2,3,4,7,8,9-hexahyđro-1H-pyrolo[3', 2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]-3-flobenzonitril



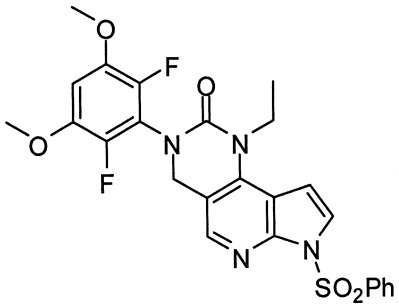
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 123 trong đó 4-amino-3-flobenzonitril thay thế cho 3-(aminometyl)benzonitril ở bước 2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{17}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 496,1; theo thực nghiệm: 496,0.

Ví dụ 126

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

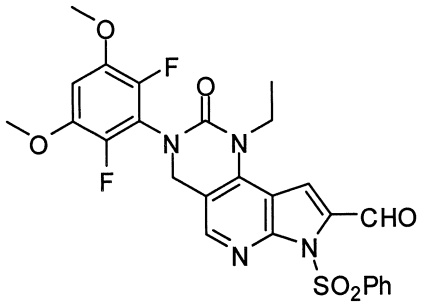


Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



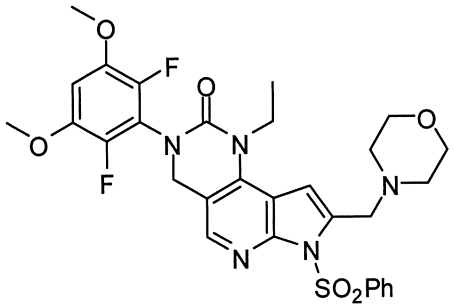
Natri hyđrua (185mg, 4,63mmol, 60% trọng lượng trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 49, bước 3: 900mg, 2,32mmol) trong N,N-đimetylformamit (20ml) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó benzensulfonyl clorua (0,444ml, 3,48mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong thời gian 1,5 giờ tại thời điểm đó LC-MS thể hiện phản ứng hoàn toàn chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và pha loãng bằng nước. Chất kết tủa màu trắng được gom lại bằng cách lọc sau đó được rửa bằng nước và các hexan, sấy khô để thu được sản phẩm mong muốn (1,2g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng mà chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{23}F_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 529,1; theo thực nghiệm: 529,1.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt



Lithi điisopropylamit (1M trong tetrahyđrofuran (THF), 3,48ml, 3,48mmol) vừa mới được điều chế được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (1,75g, 3,31mmol) trong tetrahyđrofuran (80ml) ở -78°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó N,N-đimetylformamit (1,4ml, 18mmol) được bổ sung từ từ vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó được tôi bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh được rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc trong DCM để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,68g, 91%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{23}F_2N_4O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 557,1; theo thực nghiệm: 556,9.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Morpholin (0,95ml, 11mmol), tiếp theo axit axetic (2ml, 30mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt (1,73g, 3,11mmol) trong điclometan (50ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó natri triaxetoxybohyđrua (2,3g, 11mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

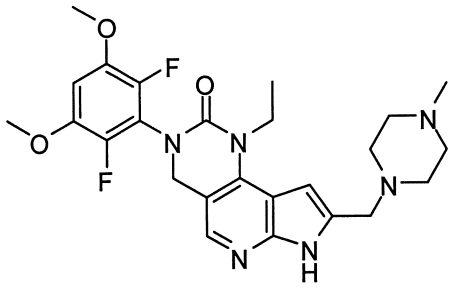
trong thời gian 3 giờ tại thời điểm đó LC-MS thể hiện phản ứng đã hoàn toàn chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa sau đó được chiết bằng etyl axetat (EtOAc). Các dịch chiết hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh được rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc trong DCM để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng rắn màu vàng (1,85g, 95%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{32}F_2N_5O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 628,2; theo thực nghiệm: 628,0.

Bước 4: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Tetra-n-butylamoni florua (1M trong THF, 7,2ml, 7,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (1,5g, 2,4mmol) trong tetrahyđrofuran (40ml). Dung dịch thu được được khuấy ở 50°C trong thời gian 1,5 giờ sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và tôi bằng nước. Hỗn hợp này được chiết bằng điclometan (DCM) và các dịch chiết hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh được rửa giải bằng 0% đến 10% MeOH trong DCM để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng, mà chất rắn này được tinh chế tiếp bằng sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 488,2; theo thực nghiệm: 488,0. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,09 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,05 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,17 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,97 (br, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,65 (br, 2H), 3,37 (br, 2H), 3,15 (br, 2H), 1,37 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 127

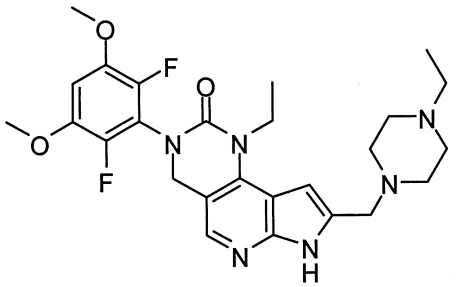
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 126 trong đó 1-metylpiperazin thay thế cho morpholin ở bước 3. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{31}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 501,2; theo thực nghiệm: 501,1.

Ví dụ 128

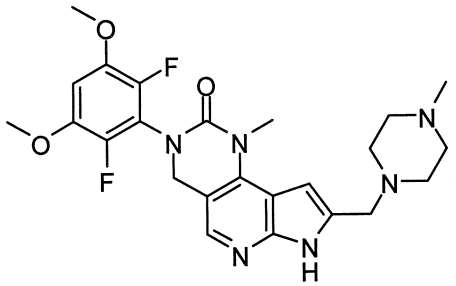
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 126 trong đó 1-etylpiperazin thay thế cho morpholin ở bước 3. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{33}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 515,3; theo thực nghiệm: 515,1.

Ví dụ 129

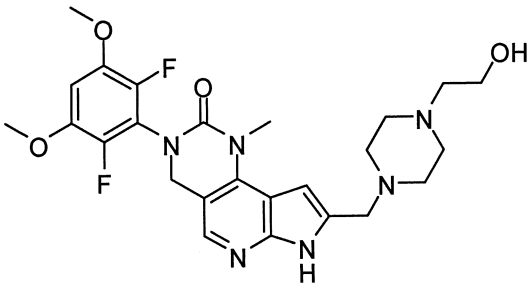
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



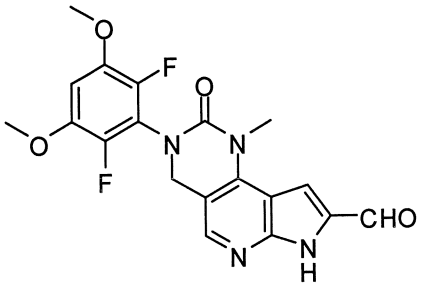
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 126 bắt đầu từ 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt (ví dụ 70, bước 1) và 1-metylpiperazin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{29}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 487,2; theo thực nghiệm: 487,1.

Ví dụ 130

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-{[4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl}-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt



Dung dịch 6,0M kali hyđroxit trong nước (1,54ml, 9,24mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt (ví dụ 70, bước 1: 500mg, 0,9mmol) trong hỗn hợp gồm tetrahyđrofuran (25ml), rượu isopropylic

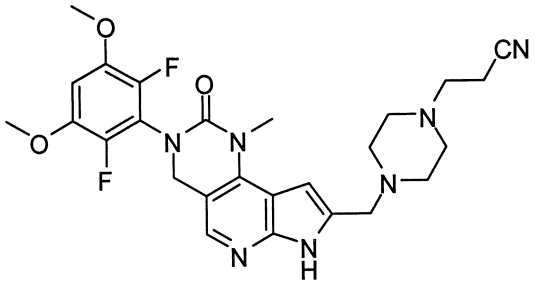
(2,5ml) và nước (2,5ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được làm ấm đến 40°C và khuấy trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và trung hòa bằng dung dịch HCl 1N, sau đó dung dịch NH_4Cl bão hòa được bổ sung vào. Chất kết tủa màu vàng thu được được gom lại bằng cách lọc và làm khô để thu được sản phẩm (350mg, 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt mà chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{19}H_{17}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 403,1; theo thực nghiệm: 402,9.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-{[4-(2-hyđroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl}-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

1-piperazin-etanol (20µl, 0,16mmol), tiếp theo axit axetic (55µl, 0,97mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt (13mg, 0,032mmol) trong metylen clorua (3ml). Huyền phù màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó natri triaxetoxybohyđrua (40. mg, 0,19mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa sau đó được chiết bằng metylen clorua. Các dịch chiết hữu cơ được gom lại sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{31}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 517,2; theo thực nghiệm: 517,1.

Ví dụ 131

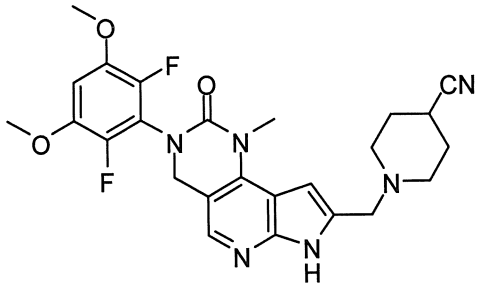
3-(4-{[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[-3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)propannitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 130 trong đó 3-piperazin-1-ylpropannitril thay thế cho 1-piperazin-etanol ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 526,2; theo thực nghiệm: 526,1.

Ví dụ 132

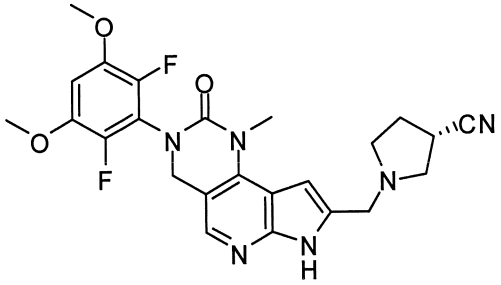
1-{[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[-3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]metyl}piperiđin-4-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 130 trong đó piperiđin-4-carbonitril thay thế cho 1-piperazin-etanol ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{27}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 497,2; theo thực nghiệm: 496,9.

Ví dụ 133

(3S)-1-{[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]metyl}pyroliđin-3-carbonitril

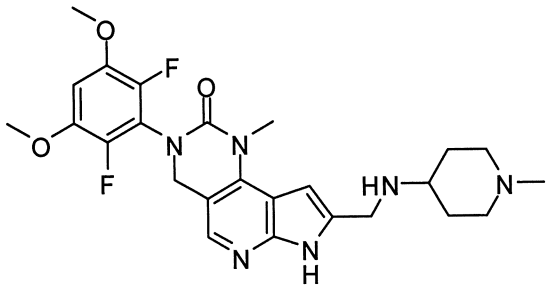


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 130 trong đó (3S)-pyroliđin-3-carbonitril hyđroclorua thay thế cho 1-piperazintanol ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao

áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 483,2; theo thực nghiệm: 483,2.

Ví dụ 134

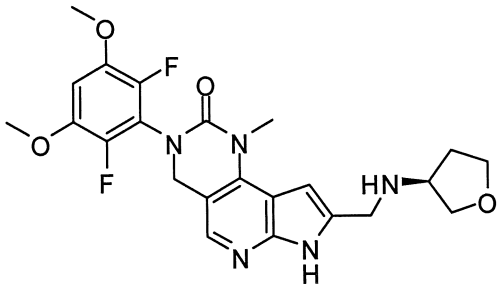
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-{[(1-metylpiperiđin-4-yl)amino]metyl}-1,3,4,7-tetrahyđro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 130 trong đó 1-metylpiperiđin-4-amin thay thế cho 1-piperazin-etanol ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{31}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 501,2; theo thực nghiệm: 501,0.

Ví dụ 135

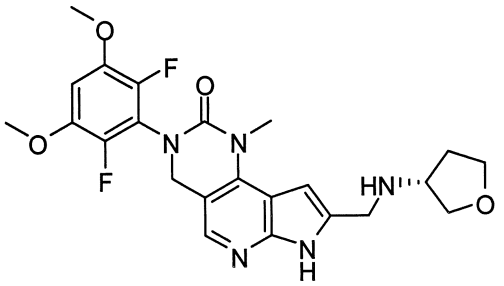
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-{[(3S)-tetrahyđrofuran-3-ylamino]metyl}-1,3,4,7-tetrahyđro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 130 trong đó (3S)-tetrahyđrofuran-3-amin hyđroclorua thay thế cho 1-piperazin-etanol ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{26}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 474,2; theo thực nghiệm: 474,0.

Ví dụ 136

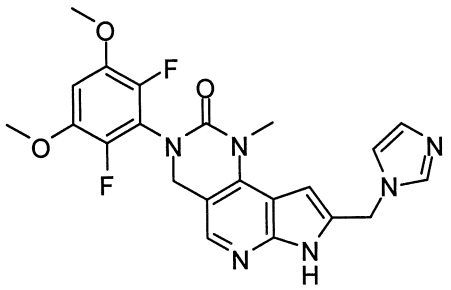
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-{[(3R)-tetrahyđrofuran-3-ylamino]metyl}-1,3,4,7-tetrahyđro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



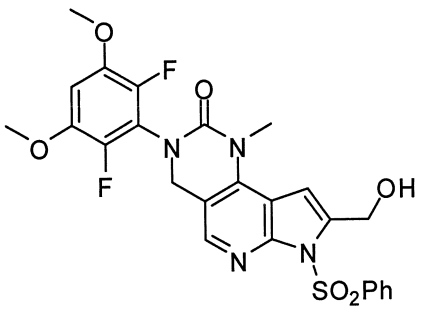
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 130 trong đó (3R)-tetrahyđrofuran-3-amin hyđroclorua thay thế cho 1-piperazin-etanol ở bước 2. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{26}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 474,2; theo thực nghiệm: 474,2.

Ví dụ 137

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(1H-imiđazol-1-ylmetyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



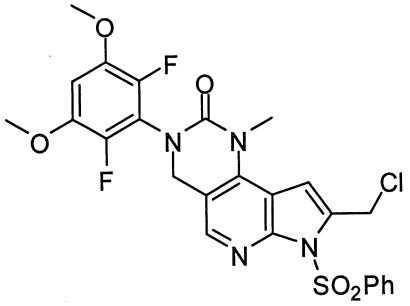
Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(hyđroxymetyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Natri tetrahyđroborat (21mg, 0,56mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt (ví dụ 70, bước

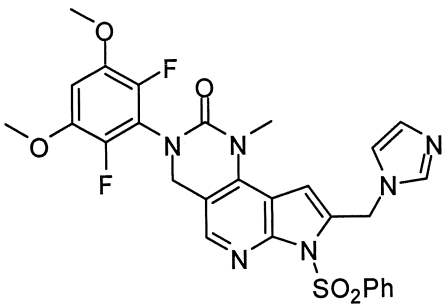
1: 101mg, 0,186mmol) trong tetrahyđrofuran (5ml) được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong thời gian 2 giờ và được tôi bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{23}F_2N_4O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 545,1; theo thực nghiệm: 545,0.

Bước 2: 8-(clometyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Sản phẩm thô thu được từ bước 1 được hòa tan trong metylen clorua (5ml) và làm lạnh đến 0°C, sau đó N,N-điisopropyletylamin (65µl, 0,37mmol) được bổ sung vào, tiếp theo bổ sung metansulfonyl clorua (19µl, 0,24mmol). Hỗn hợp thu được được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{22}ClF_2N_4O_5S$ $(M+H)^+$ m/z: 563,1; theo thực nghiệm: 562,9.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(1H-imiđazol-1-ylmetyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hỗn hợp gồm 8-(clometyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (30.

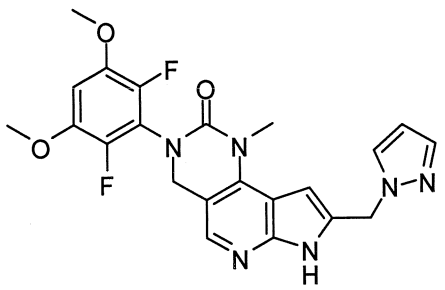
mg, 0,053mmol), 1H-imiđazol (18mg, 0,27mmol) và xezi cacbonat (87mg, 0,27mmol) trong axetonitril (3ml) được khuấy ở 60°C qua đêm tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng hoàn toàn chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng điclometan sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{25}F_2N_6O_5S$ $(M+H)^+$ m/z: 595,2; theo thực nghiệm: 595,2.

Bước 4: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(1H-imiđazol-1-ylmetyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Sản phẩm thô thu được từ bước 3 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (3ml), sau đó dung dịch chứa 1,0M tetra-nbutylamoni florua trong THF (0,27ml, 0,27mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong thời gian 30 phút tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng đã hoàn toàn chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được tôi bằng nước và chiết bằng điclometan. Các dịch chiết hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong MeOH, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 455,2; theo thực nghiệm: 455,1.

Ví dụ 138

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1H-pyrazol-1-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

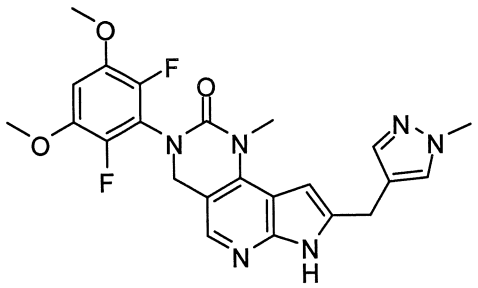


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 137 trong đó 1H-pyrazol thay thế cho 1H-imiđazol và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C ở bước 3. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký

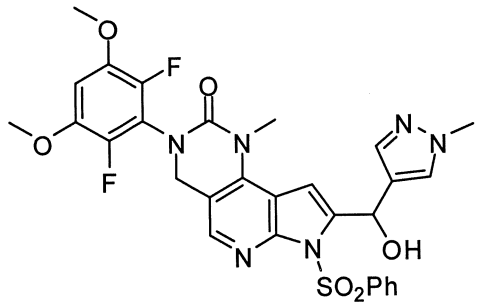
lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 455,2; theo thực nghiệm: 454,9.

Ví dụ 139

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

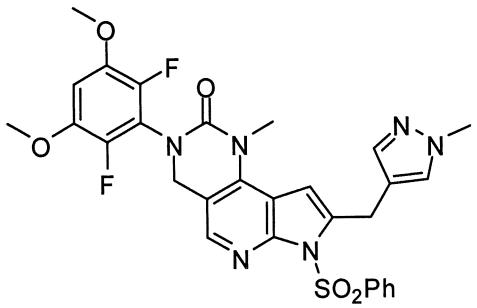


Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[hyđroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Lithi điisopropylamit (0,5M trong THF, 0,3ml, 0,15mmol) vừa mới được điều chế được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (70,0mg, 0,136mmol) trong tetrahyđrofuran (2ml) ở –78°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch chứa 1-metyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt (45mg, 0,41mmol) trong THF (0,5ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó phản ứng được dập tắt bằng nước. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{27}F_2N_6O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 625,2; theo thực nghiệm: 624,9.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



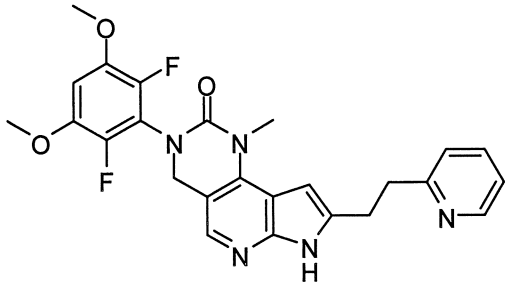
Vật chứa chứa hỗn hợp bao gồm 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[hyđroxy(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (sản phẩm thô thu được từ bước 1: 50mg, 0,08mmol), 2,4-bis(4-metoxyphenyl)-2,4-đithioxo-1,3,2,4-đithiađiphosphetan (32mg, 0,080mmol) và molypđen hexacarbonyl (6mg, 0,02mmol) trong 1,4-đioxan (1ml) được rút khí, sau đó được nạp nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 190°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và tôi bằng nước, sau đó chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{27}F_2N_6O_5S$ $(M+H)^+$ m/z: 609,2; theo thực nghiệm: 609,0.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

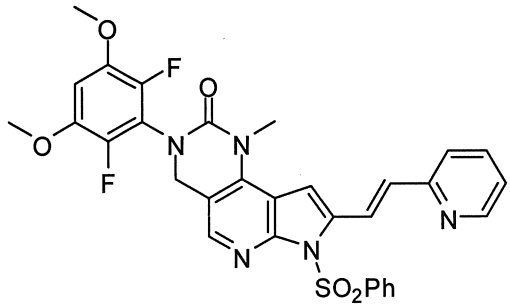
Sản phẩm thô thu được từ bước 2 được hòa tan trong THF (2ml), sau đó dung dịch chứa 1,0M kali tert-butoxit trong THF (0,40ml, 0,40mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được pha loãng bằng MeOH và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{23}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 469,2; theo thực nghiệm: 469,0.

Ví dụ 140

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(2-pyriđin-2-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

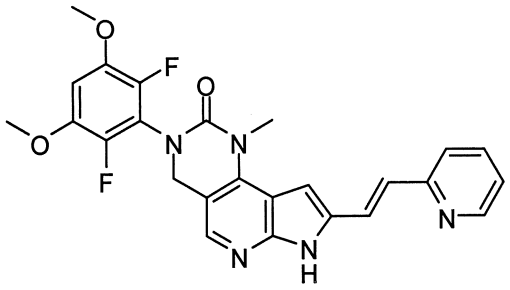


Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenylsulfonyl)-8-[(E)-2-pyriđin-2-ylvinyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Vật chứa chứa hỗn hợp bao gồm 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-7-(phenyl sulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (40,0mg, 0,0674mmol), 2-vinylpyriđin (21mg, 0,20mmol), [1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen] điclopalađi(II) đã được tạo phức với điclometan (theo tỷ lệ 1:1) (3mg, 0,004mmol), và bari hyđroxitoctahyđrat (42mg, 0,13mmol) trong N,N-đimetylformamit (1ml, 20mmol) và một vài giọt nước, được rút khí, sau đó được nạp nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong thời gian 5 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được gom lại sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{26}F_2N_5O_5S$ $(M+H)^+$ m/z: 618,2; theo thực nghiệm: 617,9.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(E)-2-pyriđin-2-ylvinyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



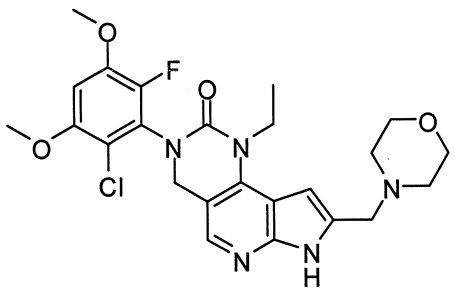
Sản phẩm thô thu được từ bước 1 được hòa tan trong THF (2ml), sau đó dung dịch chứa 1,0M tetra-n-butylamoni florua trong THF (674µl, 0,674mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong thời gian 2 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{22}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 478,2; theo thực nghiệm: 478,1.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(2-pyriđin-2-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Sản phẩm thô thu được từ bước *2* được hòa tan trong MeOH (2ml), sau đó paladi (10% trọng lượng trên than hoạt tính, 30mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường hyđro ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được lọc và cô. Cặn được hòa tan trong MeOH sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{24}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 480,2; theo thực nghiệm: 480,0.

Ví dụ 141

3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

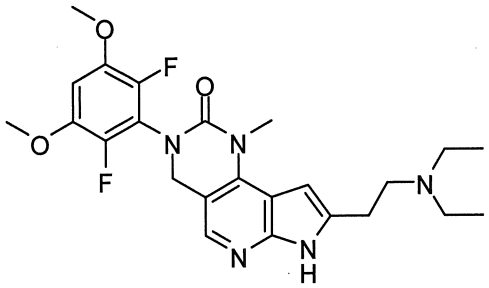


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 126 trong đó 3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-

2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 63, bước 5) thay thế cho 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/H_2O). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{28}ClFN_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 504,2; theo thực nghiệm: 504,0.

Ví dụ 142

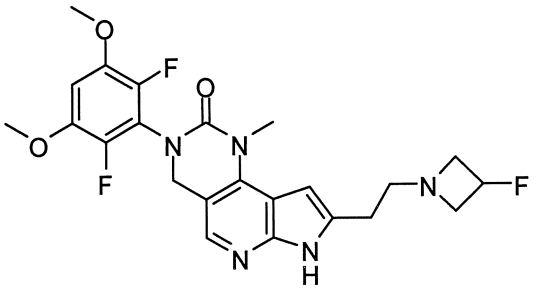
8-[2-(đietylamino)etyl]-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 71 trong đó đietylamin thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước 3. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{30}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 474,2; theo thực nghiệm: 474,0.

Ví dụ 143

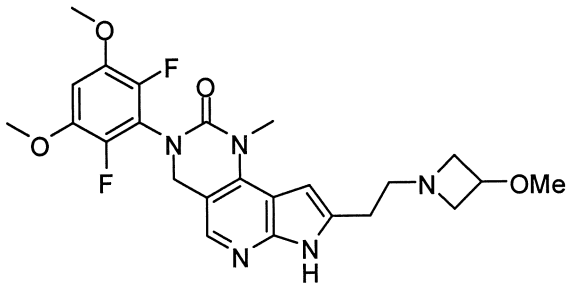
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[2-(3-floazetiđin-1-yl)etyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 71 trong đó 3-floazetiđin hyđroclorua thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước *3*. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{25}F_3N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 476,2; theo thực nghiệm: 476,0.

Ví dụ 144

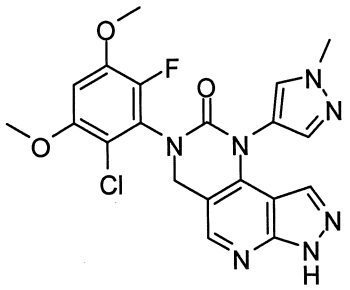
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[2-(3-metoxyazetiđin-1-yl)etyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 71 trong đó 3-metoxy-azetiđin hyđroclorua thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước 3. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 488,2; theo thực nghiệm: 488,0.

Ví dụ 145

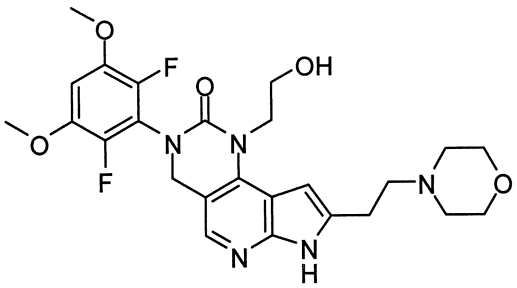
3-(2-clo-6-flo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



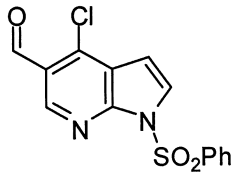
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 101 trong đó 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin thay thế cho xyclopropylamin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{18}ClFN_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 458,1; theo thực nghiệm: 457,9. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 13,56 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,91 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,92 (s, 3H).

Ví dụ 146

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

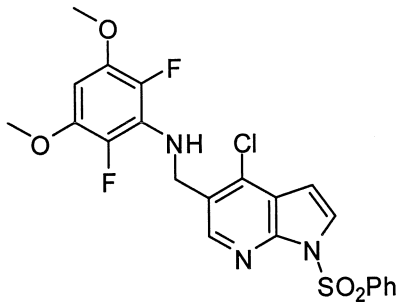


Bước 1: 4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt



4-clo-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt (1,08g, 6,00mmol) và xezi cacbonat (3,91g, 12,0mmol) được hòa tan trong N,N-đimetylformamit (10ml), huyền phù màu vàng nhạt. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, sau đó benzensulfonyl clorua (1,53ml, 12,0mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Sau khi kết thúc việc bổ sung, huyền phù màu trắng-hồng nhạt thu được. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng hoàn toàn chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước. Chất rắn được gom lại bằng cách lọc và rửa bằng nước sau đó được sấy khô để thu được chất rắn màu trắng (1,92g, định lượng), mà chất rắn này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{14}H_{10}ClN_2O_3S$ $(M+H)^+$ m/z: 321,0; theo thực nghiệm: 320,9.

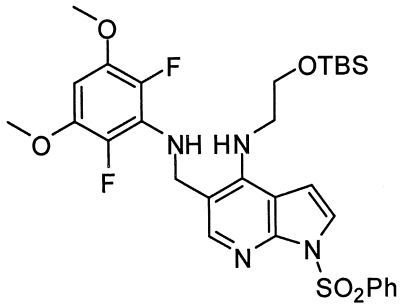
Bước 2: N-{[4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 123, bước 1 trong đó 4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-carbalđehyt thay thế cho 4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-

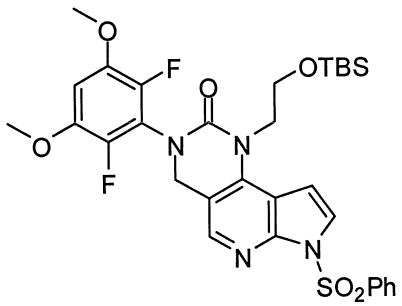
b]pyriđin-5-carbalđehyt. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{19}ClF_2N_3O_4S$ $(M+H)^+$ m/z: 494,1; theo thực nghiệm: 494,1.

Bước 3: N-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-5-{[(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-amino]metyl}-1-(phenylsulfonyl)-1Hpyrolo[2,3-b]pyriđin-4-amin



Vật chứa chứa hỗn hợp bao gồm N-{[4-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl]metyl}-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (480mg, 0,97mmol), 2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etanamin (337mg, 1,92mmol), palađi axetat (22mg, 0,097mmol), (9,9-đimetyl-9H-xanten-4,5-điyl)bis(điphenylphosphin) (56mg, 0,097mmol), và xezi cacbonat (630mg, 1,94mmol) trong toluen (10ml) được loại khí, sau đó được nạp nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 120°C trong thời gian 2 giờ tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng hoàn toàn chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được pha loãng bằng DCM và lọc. Dịch lọc được cô và cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc/DCM để tạo ra sản phẩm mong muốn (625mg, định lượng). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{39}F_2N_4O_5SSi$ $(M+H)^+$ m/z: 633,2; theo thực nghiệm: 633,1.

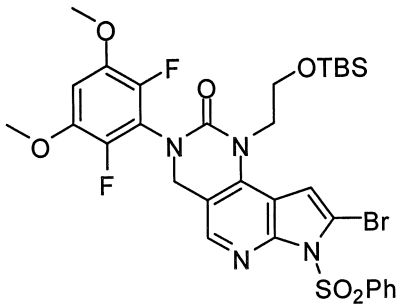
Bước 4: 1-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Sản phẩm thu được từ bước 3 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (10ml), sau đó trietylamin (0,70ml, 5,0mmol) được bổ sung vào, tiếp theo là triphosgen (290mg, 0,97mmol). Huyền phù thu được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút,

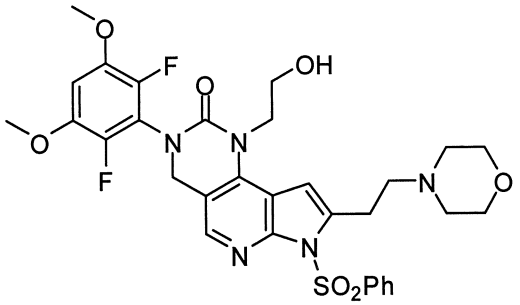
sau đó phản ứng được dập tắt bằng 10ml dung dịch NaOH 1N. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được chiết bằng EtOAc. Phần dịch chiết được gom lại sau đó được rửa bằng nước, nước muối và làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 30% EtOAc/DCM để thu được sản phẩm mong muốn (313mg, 49%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{37}F_2N_4O_6SSi$ $(M+H)^+$ m/z: 659,2; theo thực nghiệm: 659,2.

Bước 5: 8-bromo-1-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Dung dịch lithi điisopropylamin (1M trong THF, 0,5ml, 0,5mmol) vừa mới được điều chế được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (313mg, 0,475mmol) trong tetrahyđrofuran (8ml) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch chứa 1,2-đibromo-1,1,2,2-tetracloetan (155mg, 0,475mmol) trong 1ml THF được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở - 78°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng EtOAc. Phần dịch chiết gom lại sau đó được rửa bằng nước, nước muối sau đó được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc/DCM để thu được sản phẩm mong muốn (320mg, 91%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{36}BrF_2N_4O_6SSi$ $(M+H)^+$ m/z: 737,1; theo thực nghiệm: 736,9.

Bước 6: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



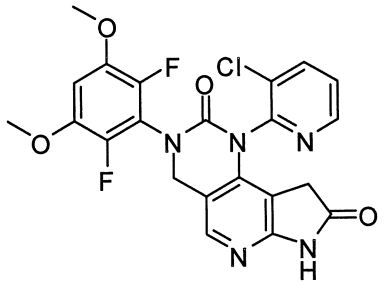
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 71, bước 1 đến 3 bắt đầu với 8-bromo-1-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (sản phẩm thu được từ bước 5) và morpholin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{34}F_2N_5O_7S$ $(M+H)^+$ m/z: 658,2; theo thực nghiệm: 658,2.

Bước 7: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Dung dịch chứa 1,0M tetra-n-butylamoni florua trong THF (120µl, 0,12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (16mg, 0,024mmol) trong tetrahyđrofuran (2ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở 50°C trong thời gian 20 phút tại thời điểm đó LC-MS cho thấy rằng phản ứng hoàn toàn chuyển hóa thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được tôi bằng một vài giọt TFA. Hỗn hợp này được pha loãng bằng MeOH sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm dưới dạng rắn màu trắng. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{30}F_2N_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z: 518,2; theo thực nghiệm: 518,0.

Ví dụ 147

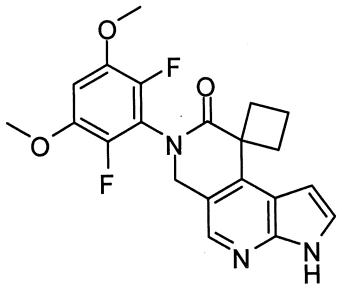
1-(3-clopyriđin-2-yl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahyđro-1H-pyrolo-[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2,8-đion



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 123 trong đó 3-clopyriđin-2-amin thay thế cho 3-(aminometyl)benzonitril ở bước 2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{17}ClF_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 488,1; theo thực nghiệm: 488,1.

Ví dụ 148

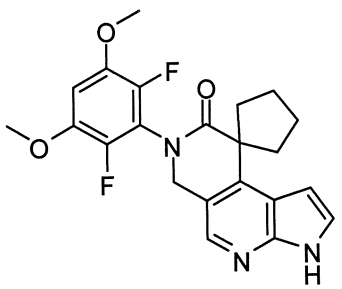
7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6',7'-đihyđrospiro[xyclobutan-1,9'-pyrolo[2,3-c][-2,7]naphthyriđin]-8'(3'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 66 trong đó 1,3-đibromopropan thay thế cho 1-bromo-2-cloetan. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{20}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 400,1; theo thực nghiệm: 400,0.

Ví dụ 149

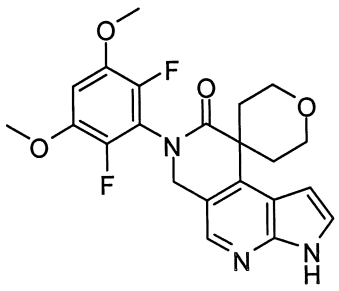
7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-6',7'-đihyđrospiro[xyclopentan-1,9'-pyrolo[2,3-c]-[2,7]naphthyriđin]-8'(3'H)-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 66 trong đó 1,4-đibromobutan thay thế cho 1-bromo-2-cloetan. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{22}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 414,2; theo thực nghiệm: 414,1.

Ví dụ 150

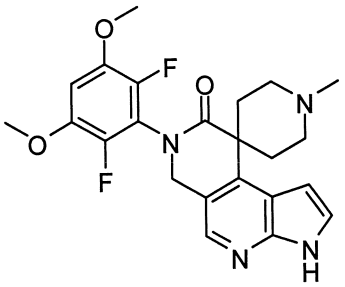
7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2,3,5,6,6',7'-hexahyđrospiro[pyran-4,9'-pyrolo[2,3-c][2,7]naphthyriđin]-8'(3'H)-on



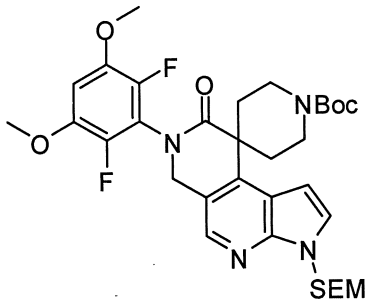
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ *66* trong đó bis(2-brometyl)ete thay thế cho 1-bromo-2-cloetan. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{22}F_2N_3O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 430,2; theo thực nghiệm: 430,0.

Ví dụ 151

7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-6',7'-đihyđrospiro[piperiđin-4,9'-pyrolo[2,3-c][2,7]naphthyriđin]-8'(3'H)-on

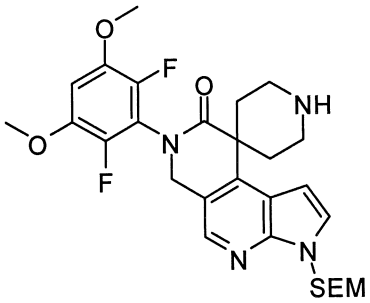


Bước 1: tert-butyl-7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8'-oxo-3'-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-3',6',7',8'-tetrahyđro-1H-spiro[piperiđin-4,9'-pyrolo[2,3-c][2,7]naphtyriđin]-1-carboxylat



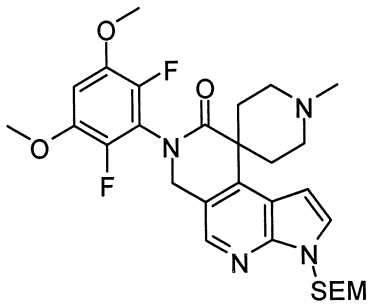
Nitơ được sục qua dung dịch chứa 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (ví dụ 60, bước 2: 50,0mg, 0,102mmol) trong DMF (1,1ml) trong thời gian 10 phút và sau đó xezi cacbonat (100,0mg, 0,31mmol) và tert-butyl-bis(2-cloroetyl)carbamat (0,0742g, 0,306mmol) được bổ sung trong môi trường nitơ và sau đó hỗn hợp này được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và sau đó được cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{33}H_{45}F_2N_4O_6Si$ $(M+H)^+$ m/z: 659,3; theo thực nghiệm: 659,4.

Bước 2: 7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6',7'-đihyđrospiro[piperiđin-4,9'-pyrolo[2,3-c][2,7]naphthyriđin]-8'(3'H)-on



Hyđroclorua (4M trong 1,4-đioxan, 0,5ml, 2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl-7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8'-oxo-3'-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3',6',7',8'-tetrahyđro-1H-spiro[piperiđin-4,9'-pyrolo[2,3-c][2,7]naphtyriđin]-1-carboxylat (95,5mg, 0,145mmol) (sản phẩm thô thu được từ bước 1) trong metylen clorua (0,5ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Sau đó, dung môi này được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{37}F_2N_4O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z: 559,3; theo thực nghiệm: 559,3.

Bước 3: 7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-3'-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6',7'-đihyđrospiro[piperiđin-4,9'-pyrolo[2,3-c][2,7]naphthyriđin]-8'(3'H)-on



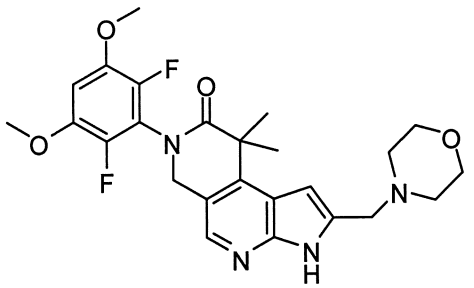
Hỗn hợp bao gồm 7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3'-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] -metyl}-6',7'-đihyđrospiro[piperiđin-4,9'-pyrolo[2,3-c][2,7]naphthyriđin]-8'(3'H)-on (20,0mg, 0,0358mmol) và formalđehyt (9,0M trong nước, 12µl, 0,11mmol) trong metylen clorua (0,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút và sau đó natri triaxetoxybohyđrua (23mg, 0,11mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua và rửa bằng 1N NaOH, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4, lọc và cô để thu được sản phẩm thô mà sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{39}F_2N_4O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z: 573,3; theo thực nghiệm: 573,3.

Bước 4: 7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-6',7'-đihyđrospiro[piperiđin-4,9'-pyrolo[2,3-c] [2,7]naphthyriđin]-8'(3'H)-on

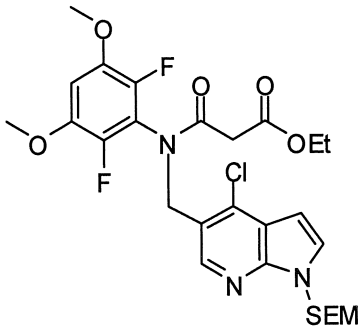
TFA (0,2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 7'-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl) -1-metyl-3'-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-6',7'-đihyđrospiro[piperiđin-4,9'-pyrolo [2,3-c][2,7]naphthyriđin]-8'(3'H)-on (20,0mg, 0,035mmol) trong metylen clorua (0,3ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong metanol (0,3ml) và sau đó etylenđiamin (0,2ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong thời gian 1,5 giờ sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{25}F_2N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 443,2; theo thực nghiệm: 443,2.

Ví dụ 152

7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-(morpholin-4-ylmetyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on

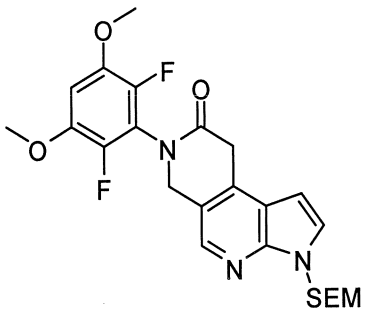


Bước 1: Etyl 3-[[(4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)metyl](2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]-3-oxopropanoat



Hỗn hợp bao gồm N-[(4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-yl)metyl]-2,6-điflo-3,5-đimetoxyanilin (ví dụ 123, bước 1: 1,45g, 3,00mmol) và trietylamin (0,84ml, 6,0mmol) trong etyl malonat (5,0ml, 33mmol) được khuấy ở 165°C trong thời gian 4 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô dưới điều kiện áp suất giảm sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột được rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc/hexan để thu được sản phẩm mong muốn (0,8g, 44%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{35}ClF_2N_3O_6Si$ $(M+H)^+$ m/z: 598,2; theo thực nghiệm: 598,0.

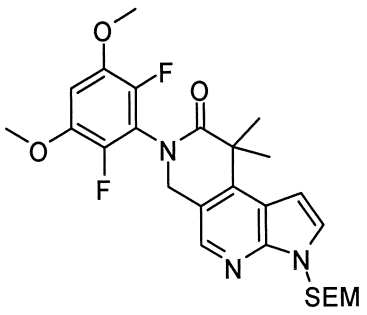
Bước 2: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Natri bis(trimetylsilyl)amit (589mg, 3,21mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 3-[[(4-clo-1-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-1H-pyrolo[2,3-b]pyriđin-5-

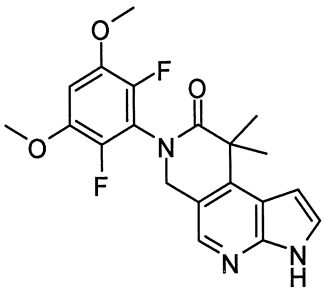
yl)metyl](2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)amino]-3-oxopropanoat (1,60g, 2,68mmol) trong toluen (10ml) và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 15 phút ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Tiếp đó, đibromobis(tri-t-butylphosphino)đipalađi (I) (do Aldrich cung cấp, số thứ tự danh mục #677728: 62mg, 0,080mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được rút khí, sau đó được nạp nitơ ba lần. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 115°C qua đêm. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 sau đó được cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc/hexan để thu được sản phẩm mong muốn (0,81g, 62%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{30}F_2N_3O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z: 490,2; theo thực nghiệm: 490,1.

Bước 3: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



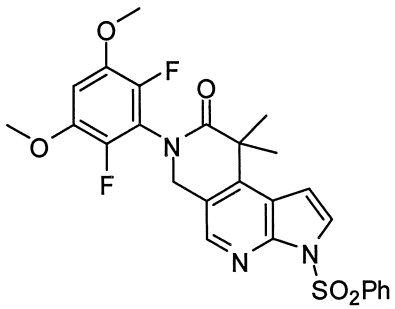
Nitơ được sục qua dung dịch chứa 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (1,00g, 2,04mmol) trong N,N-đimetylformamit (10ml) trong thời gian 20 phút và sau đó xezi cacbonat (2,0g, 6,1mmol) và metyl iođua (509µl, 8,17mmol) được bổ sung trong môi trường nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và sau đó được cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 40% EtOAc/hexan để thu được sản phẩm mong muốn (0,95g, 90%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{34}F_2N_3O_4Si$ $(M+H)^+$ m/z: 518,2; theo thực nghiệm: 518,2.

Bước 4: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Axit trifloaxetic (4ml, 50mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-3-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (1,0g, 1,9mmol) trong metylen clorua (4ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong metanol (6ml) và sau đó etylenđiamin (3ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2,5 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô. Cặn được nghiền nhỏ bằng nước và chất kết tủa được gom bằng cách lọc sau đó được rửa bằng nước và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (0,67g, 90%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{20}F_2N_3O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 388,1; theo thực nghiệm: 388,2.

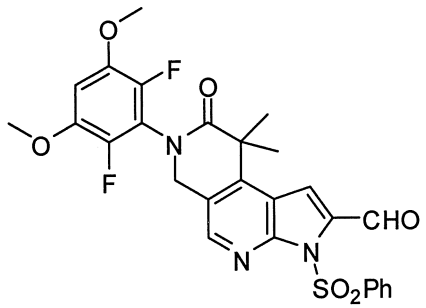
Bước 5: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-3-(phenylsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Natri hyđrua (0,0108g, 0,271mmol) (phân tán 60% NaH trong dầu khoáng) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (0,070g, 0,18mmol) trong đimetylformamit (DMF) (1,0ml) ở 0°C và hỗn hợp thu được được khuấy trong thời gian 15 phút. Tại thời điểm này, benzensulfonyl clorua (25,4µl, 0,199mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở 0°C. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa nước, sau đó được chiết bằng metylen clorua. Tiếp đó, phần chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn

được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel được rửa giải bằng etyl axetat trong DCM (0% đến 10%) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{24}F_2N_3O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 528,1; theo thực nghiệm 528,1.

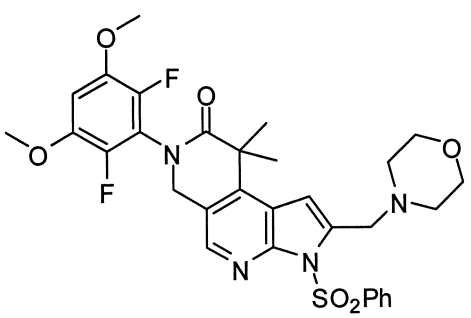
Bước 6: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-8-oxo-3-(phenylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahyđro-3H-pyrolo[2,3-c]-2,7-napthtyriđin-2-carbalđehyt



Lithi điisopropylamit (1M trong THF, 2,3ml, 2,3mmol) vừa mới được điều chế được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-3-(phenylsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (0,80g, 1,5mmol) trong tetrahyđrofuran (4ml) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 0,5 giờ và sau đó N,N-đimetylformamit (0,69ml, 8,9mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng nước và nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4, được lọc và sau đó được cô. Hỗn hợp này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{24}F_2N_3O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 556,1; theo thực nghiệm: 556,0.

Bước 7: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-(morpholin-4-ylmetyl)-3-(phenylsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



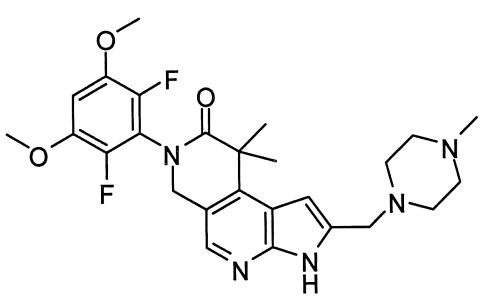
Morpholin (0,47ml, 5,4mmol), tiếp theo axit axetic (0,15ml, 2,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-8-oxo-3-(phenylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahyđro-3H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyriđin-2-carbalđehyt (0,50g, 0,90mmol) trong 1,2-đicloetan (12ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó natri triaxetoxybohyđrua (570mg, 2,7mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua, sau đó được rửa bằng dung dịch NaOH 1N, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 20% EtOAc/DCM để thu được sản phẩm mong muốn (0,40g, 71%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{33}F_2N_4O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 627,2; theo thực nghiệm 627,3.

Bước 8: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-(morpholin-4-ylmetyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on

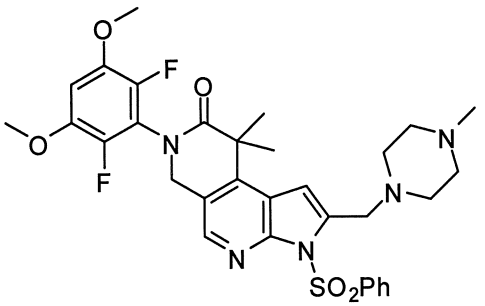
Dung dịch chứa 1,0M tetra-n-butylamoni florua trong THF (4,5ml, 4,5mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-(morpholin-4-ylmetyl)-3-(phenylsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (0,48g, 0,76mmol) trong tetrahyđrofuran (8,0ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và tôi bằng nước. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp HPLC điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{29}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 487,2; theo thực nghiệm: 487,0. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,81 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,06 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,81 (s, 4H), 3,17 (s, 4H), 1,75 (s, 6H).

Ví dụ 153

7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,6,7,9-tetra hyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Bước 1: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3-(phenyl sulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



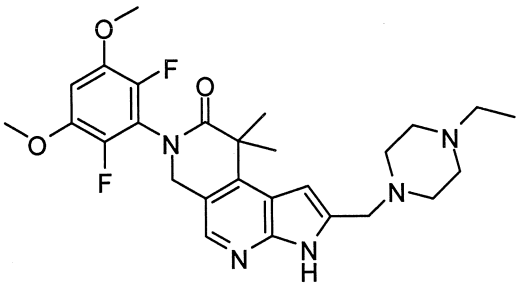
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 152, bước 7 với *N*-metyl piperazin thay thế cho morpholin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{36}F_2N_5O_5S$ $(M+H)^+$ m/z: 640,2; theo thực nghiệm: 640,3.

Bước 2: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on

Dung dịch TBAF 1M trong THF (0,1ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3-(phenylsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (25,0mg) trong THF (1,0ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong thời gian 30 phút, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{32}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 500,2; theo thực nghiệm: 500,0.

Ví dụ 154

7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-9,9-đimetyl-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on

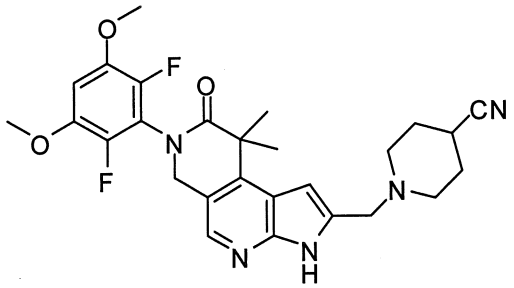


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 153 trong đó *N*-etyl piperazin thay thế cho *N*-metyl piperazin. LC-MS theo

lý thuyết đối với $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 514,3; theo thực nghiệm: 514,0. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 11,92 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,08 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,90 (s, 6H), 3,51 (br, 2H), 3,24 – 3,08 (m, 4H), 3,03 (br, 2H), 2,57 (br, 2H), 1,71 (s, 6H), 1,18 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ví dụ 155

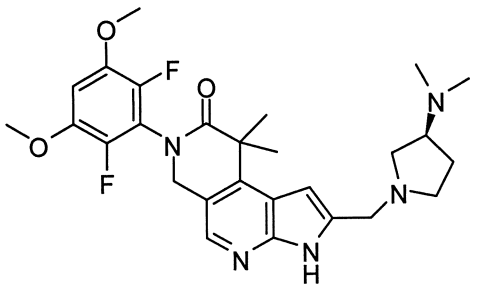
1-{[7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahyđro-3H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-2-yl]metyl}piperiđin-4-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 153 trong đó piperiđin-4-carbonitril thay thế cho *N*-metyl piperazin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{30}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 510,2; theo thực nghiệm: 510,0.

Ví dụ 156

7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-{[(3S)-3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl]metyl}-9,9-đimetyl-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on

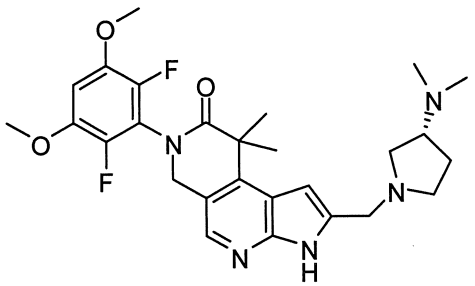


Hợp chất này đã điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 153 trong đó (3S)-N,N-đimetylpyroliđin-3-amin thay thế cho *N*-metyl piperazin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 514,3; theo thực nghiệm: 514,1.

Ví dụ 157

7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-{[(3R)-3-(đimetylamino)pyroliđin-1-yl]metyl}-9,9-

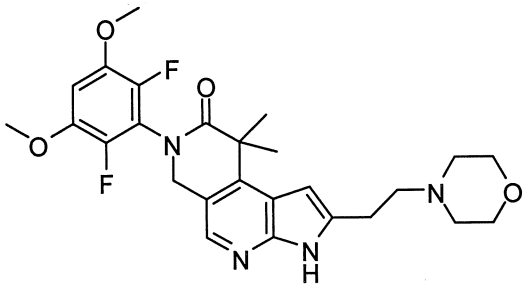
đimetyl-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



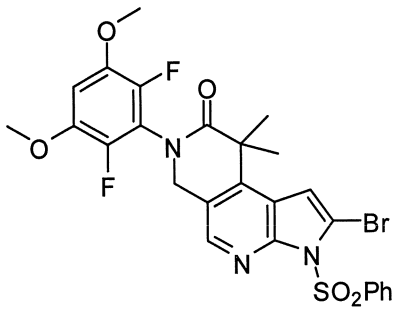
Hợp chất này đã điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 153 trong đó (3R)-N,N-đimetylpyroliđin-3-amin thay thế cho *N*-metyl piperazin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 514,3; theo thực nghiệm: 514,1.

Ví dụ 158

7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-(2-morpholin-4-yletyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



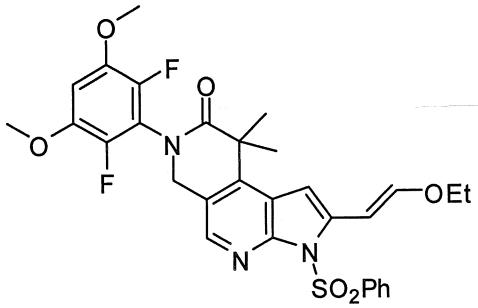
Bước 1: 2-bromo-7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-3-(phenylsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Dung dịch lithi điisopropylamit (1M trong THF, 0,7ml) vừa mới được điều chế được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-3-(phenylsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (ví dụ 152, bước 5: 0,25g, 0,47mmol) trong tetrahyđrofuran (5ml) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch chứa 1,2-đibromo-1,1,

2,2-tetracloetan (0,23g, 0,71mmol) trong THF (1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được tôi bằng nước và nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Phần dịch chiết gom lại được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc/DCM để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{23}BrF_2N_3O_5S$ $(M+H)^+$ m/z: 606,1; theo thực nghiệm: 605,8.

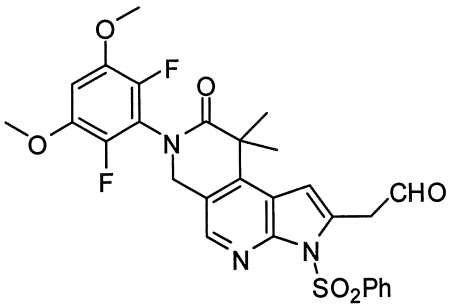
Bước 2: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-[(E)-2-etoxyvinyl]-9,9-đimetyl-3-(phenylsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Điclo(bis{đi-tert-butyl[4-(đimetylamino)phenyl]phosphoranyl})paladi (3,5mg, 0,0049mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm 2-bromo-7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-3-(phenylsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (0,10g, 0,16mmol), 2-[(E)-2-etoxyvinyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan (do Aldrich cung cấp, số danh mục sản phẩm 731528: 0,033g, 0,16mmol) và natri cacbonat (0,035g, 0,33mmol) trong 1,4-đioxan (1ml, 10mmol)/nước (0,2ml, 10mmol). Hỗn hợp này được rút khí, sau đó được nạp lại N_2 ba lần. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C qua đêm, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng DCM. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na2SO4 và cô. Cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng 0% đến 10% EtOAc/DCM để thu được sản phẩm mong muốn.

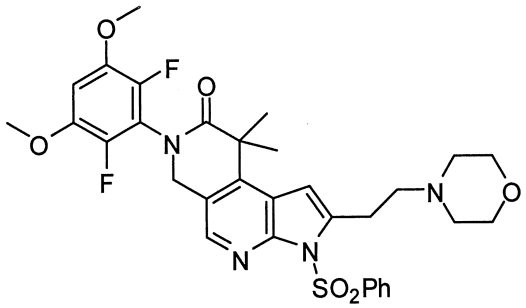
LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{30}F_2N_3O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 598,2; theo thực nghiệm: 598,2.

Bước 3: [7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-8-oxo-3-(phenylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahyđro-3H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-2-yl]axetalđehyt



Sản phẩm thu được từ bước 2 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (1,0ml) và sau đó dung dịch HCl đậm đặc (0,1ml) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng metylen clorua sau đó được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4, được lọc và cô để thu được sản phẩm mà sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{26}F_2N_3O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 570,1; theo thực nghiệm: 570,0.

Bước 4: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-(2-morpholin-4-yletyl)-3-(phenylsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Hỗn hợp bao gồm [7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-8-oxo-3-(phenylsulfonyl)-6,7,8,9-tetrahyđro-3H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-2-yl] axetalđehyt (30,0mg, 0,0527mmol), morpholin (0,06ml, 0,7mmol) và axit axetic (0,030ml) trong metylen clorua (0,8ml, 10mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và sau đó natri triaxetoxybohyđrua (33mg, 0,16mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được pha loãng bằng metylen clorua, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{35}F_2N_4O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 641,2; theo thực nghiệm: 641,0.

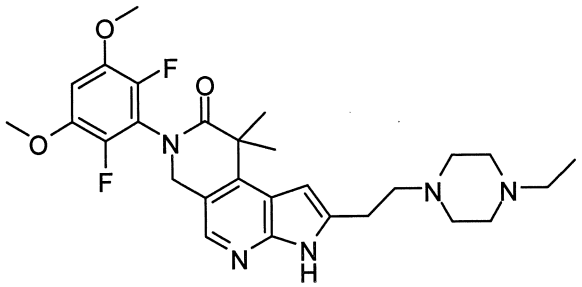
Bước 5: 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-(2-morpholin-4-yletyl)-

3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on

Dung dịch chứa 1M kali t-butoxit trong THF (0,2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-(2-morpholin-4-yletyl)-3-(phenylsulfonyl)-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on (25,0mg) trong THF (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{31}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 501,2; theo thực nghiệm: 501,0.

Ví dụ 159

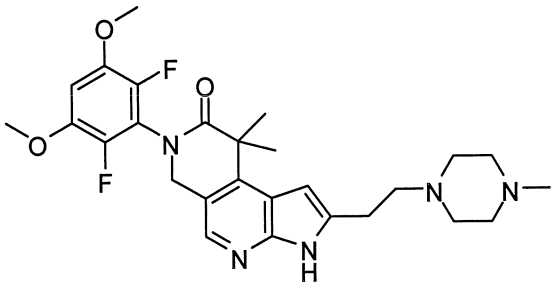
7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl]-9,9-đimetyl-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 158 trong đó *N*-etyl piperazin thay thế cho morpholin ở bước 4. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{36}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 528,3; theo thực nghiệm: 528,0.

Ví dụ 160

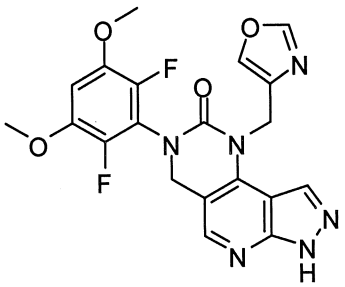
7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-9,9-đimetyl-2-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]-3,6,7,9-tetra hyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 158 trong đó *N*-metyl piperazin thay thế cho morpholin ở bước 4. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{34}F_2N_5O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 514,3; theo thực nghiệm: 514,0.

Ví dụ 161

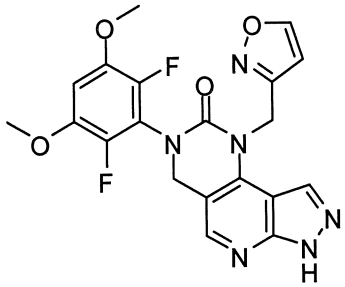
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(1,3-oxazol-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-(1,3-oxazol-4-yl)metanamin hyđroclorua thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{17}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 443,1; theo thực nghiệm: 443,1.

Ví dụ 162

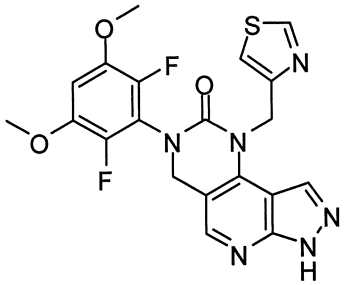
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(isoxazol-3-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-isoxazol-3-ylmetanamin hyđroclorua thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{17}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 443,1; theo thực nghiệm: 443,1.

Ví dụ 163

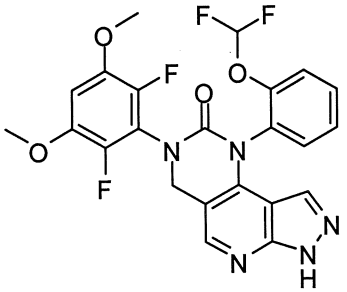
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-(1,3-thiazol-4-yl)metanamin hyđroclorua thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{20}H_{17}F_2N_6O_3S$ $(M+H)^+$ m/z: 459,1; theo thực nghiệm: 459,0.

Ví dụ 164

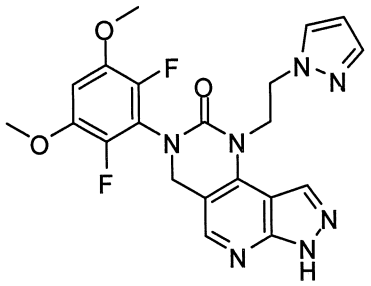
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[2-(điflometoxy)phenyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 2-(điflometoxy)anilin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{18}F_4N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 504,1; theo thực nghiệm: 503,9.

Ví dụ 165

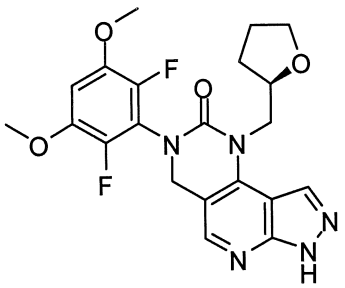
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 2-(1H-pyrazol-1-yl)etanamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 456,2; theo thực nghiệm: 456,0.

Ví dụ 166

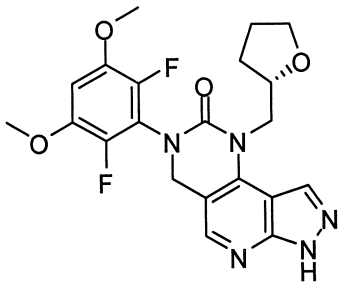
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(2R)-tetrahyđrofuran-2-ylmetyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-[(2R)-tetrahyđrofuran-2-yl]metanamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 446,2; theo thực nghiệm: 445,9.

Ví dụ 167

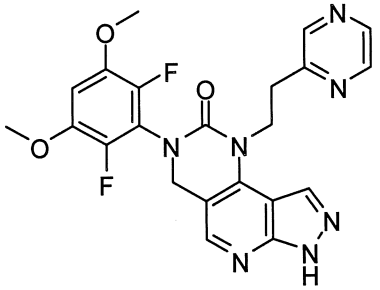
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(2S)-tetrahyđrofuran-2-ylmetyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-[(2S)-tetrahyđrofuran-2-yl]metanamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 446,2; theo thực nghiệm: 446,0.

Ví dụ 168

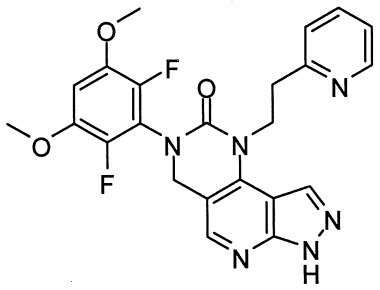
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-pyrazin-2-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 2-pyrazin-2-yletanamin thay thế 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=10, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{20}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 468,2; theo thực nghiệm: 468,0.

Ví dụ 169

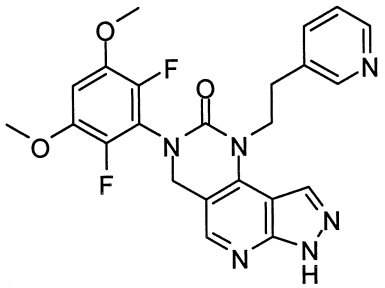
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-pyriđin-2-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 2-pyriđin-etanamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 467,2; theo thực nghiệm: 467,1.

Ví dụ 170

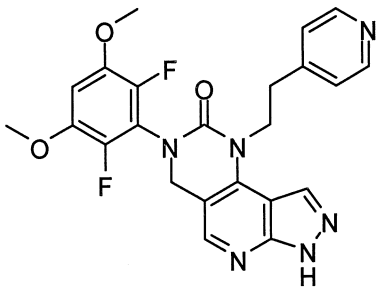
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-pyriđin-3-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 2-pyriđin-3-yletanamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 467,2; theo thực nghiệm: 467,1.

Ví dụ 171

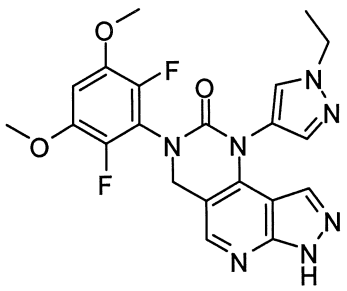
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-pyriđin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 2-pyriđin-4-yletanamin thay thế 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=10, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 467,2; theo thực nghiệm: 467,0.

Ví dụ 172

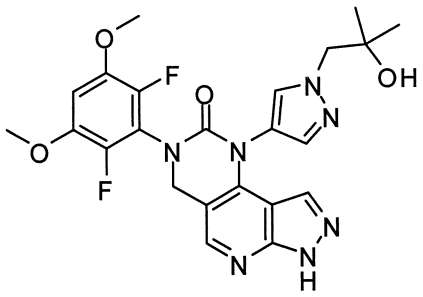
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



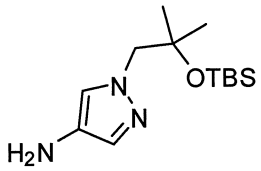
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-etyl-1H-pyrazol-4-amin (Ark Pharm, số thứ tự danh mục # AK-43711) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 456,2; theo thực nghiệm: 456,2.

Ví dụ 173

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[1-(2-hyđroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 1-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-amin



Hỗn hợp gồm 4-nitro-1H-pyrazol (0,50g, 4,4mmol), 2,2-đimetyl-oxiran (1,1ml, 13mmol) và 1,8-điazabixyclo[5.4.0]undec-7-en (1,3ml, 8,8mmol) trong axetonitril (5ml) được khuấy ở 70°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết gom lại được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4, lọc và cô. Cặn được hòa tan trong tetrahyđrofuran (20ml), sau đó tert-butylđimetylsilyl clorua (0,73g, 4,9mmol), 1H-imiđazol (30mg, 0,44mmol) và trietylamin (2,5ml, 18mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết gom lại được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 sau đó được lọc và cô. Cặn được hòa tan trong metanol (30ml), sau đó paladi (10% trọng lượng trên cacbon, 110mg, 0,10mmol) được bổ sung vào. Huyền phù này được khuấy trong môi trường H_2 (quả bóng) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô để thu được sản phẩm mong muốn, mà sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

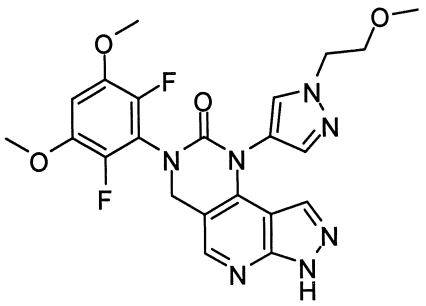
Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[1-(2-hyđroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-amin (sản phẩm thu được từ bước 1) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{24}F_2N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z:

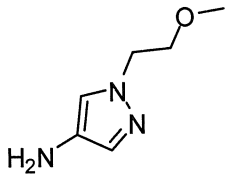
500,2; theo thực nghiệm: 500,0.

Ví dụ 174

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-amin



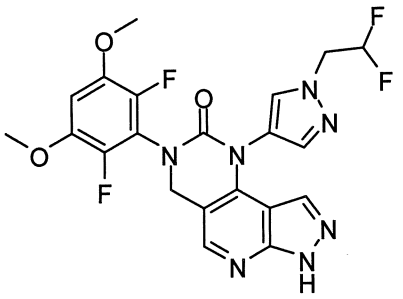
Hỗn hợp gồm 4-nitro-1H-pyrazol (0,5g, 4mmol), etan, 1-bromo-2-metoxy (0,84ml, 8,8mmol), và kali cacbonat (1,2g, 8,8mmol) trong N,N-đimetylformamit (8ml, 100mmol) được khuấy ở 70°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết gom lại được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4, lọc sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong metanol (10ml), sau đó lượng xúc tác paladi (10% trọng lượng trên than hoạt tính) được bổ sung vào. Huyền phù này được khuấy trong môi trường H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được lọc và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

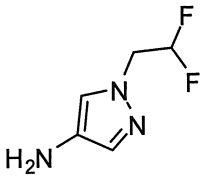
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-amin (sản phẩm thu được từ bước 1) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{22}F_2N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 486,2; theo thực nghiệm: 486,2.

Ví dụ 175

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[1-(2,2-đifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 1-(2,2-đifloetyl)-1H-pyrazol-4-amin



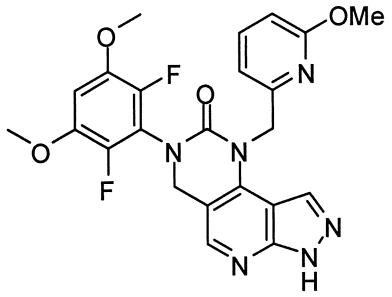
Hỗn hợp gồm 4-nitro-1H-pyrazol (0,25g, 2,2mmol), 1,1-điflo-2-iođoetan (0,23ml, 2,4mmol), và kali cacbonat (0,61g, 4,4mmol) trong axetonitril (8ml, 200mmol) được khuấy ở 70°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được pha loãng bằng nước, sau đó được chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết gom lại được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khan trên Na_2SO_4 sau đó được cô. Cặn được hòa tan trong metanol (8ml), sau đó paladi (10% trọng lượng trên than hoạt tính, 50mg) được bổ sung vào. Huyền phù này được khuấy trong môi trường H_2 (dùng bóng) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được lọc và cô. Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[1-(2,2-đifloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-(2,2-đifloetyl)-1H-pyrazol-4-amin (sản phẩm thu được từ bước 1) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{18}F_4N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 492,1; theo thực nghiệm: 492,0.

Ví dụ 176

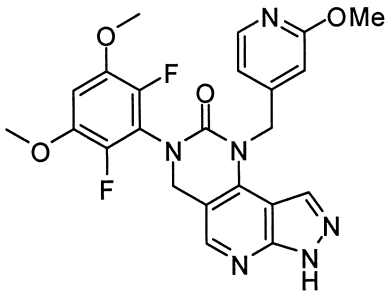
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(6-metoxypyriđin-2-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-(6-metoxypyriđin-2-yl)metanamin (Ark Pharm, số thứ tự danh mục # AK-28243) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 483,2; theo thực nghiệm: 483,0.

Ví dụ 177

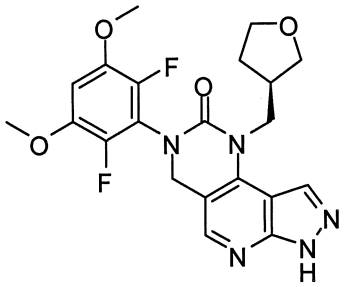
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(2-metoxypyriđin-4-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-(2-metoxypyriđin-4-yl)metanamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{21}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 483,2; theo thực nghiệm: 483,0.

Ví dụ 178

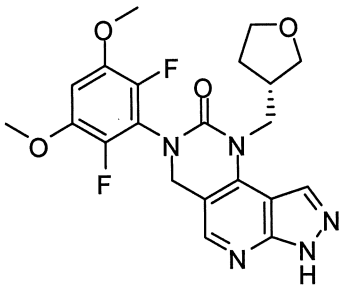
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(3R)-tetrahyđrofuran-3-ylmetyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-[(3R)-tetrahyđrofuran-3-yl]metanamin (AstaTech, số thứ tự danh mục # 68889) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 446,2; theo thực nghiệm: 446,0.

Ví dụ 179

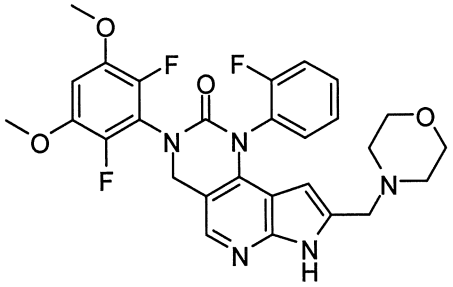
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(3S)-tetrahyđrofuran-3-ylmetyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



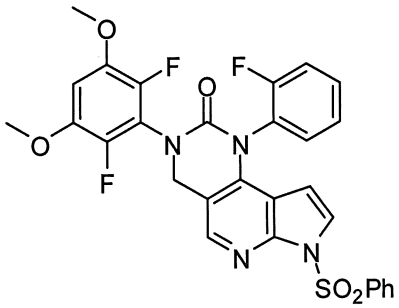
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-[(3S)-tetrahyđrofuran-3-yl]metanamin (AstaTech, số thứ tự danh mục # 68891) thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{22}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 446,2; theo thực nghiệm: 446,0.

Ví dụ 180

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-florophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-florophenyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



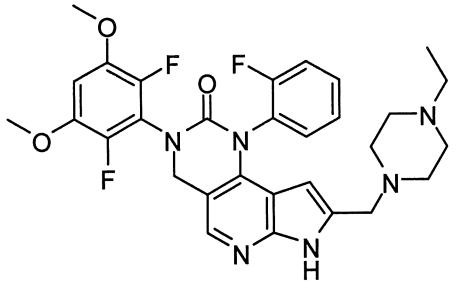
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 146, bước 1 đến 4 với 2-flo-benzenamin thay thế cho 2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etanamin ở bước 3. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{22}F_3N_4O_5S$ $(M+H)^+$ m/z: 595,1; theo thực nghiệm: 595,1.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-florophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 126, bước 2 đến 4 bắt đầu với 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-florophenyl)-7-(phenyl sulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (sản phẩm thu được từ bước 1). Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 554,2; theo thực nghiệm: 553,9.

Ví dụ 181

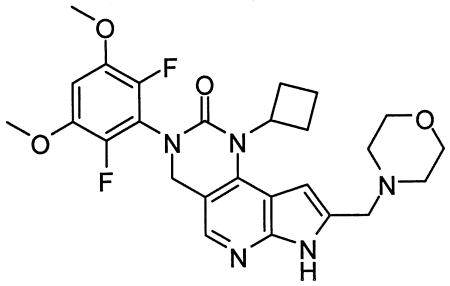
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(2-florophenyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 180 trong đó 1-etylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 581,2; theo thực nghiệm: 581,0.

Ví dụ 182

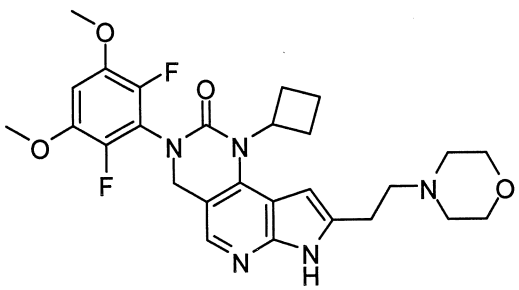
1-xyclobutyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 180 trong đó xyclobutylamin thay thế cho 2-flobenzenamin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{30}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 514,2; theo thực nghiệm: 514,0.

Ví dụ 183

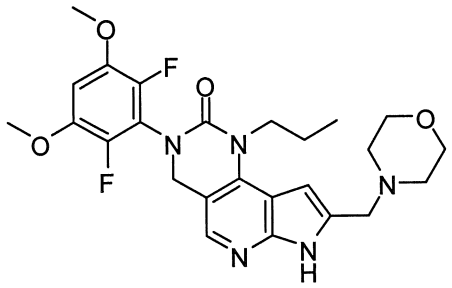
1-xyclobutyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



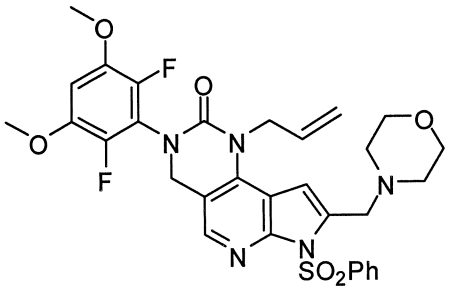
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 146 trong đó xyclobutylamin thay thế cho 2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etanamin ở bước 3. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{32}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 528,2; theo thực nghiệm: 528,0.

Ví dụ 184

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1-propyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

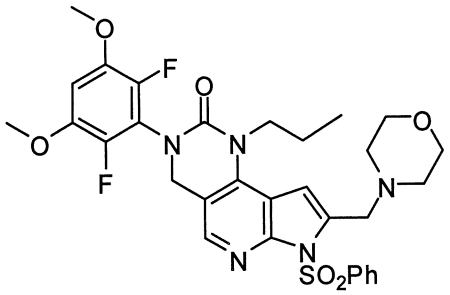


Bước 1: 1-alyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 126, bước 1 đến 3 bắt đầu với 1-alyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (sản phẩm từ ví dụ 44, bước 2). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{32}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 640,2; theo thực nghiệm 640,2.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1-propyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



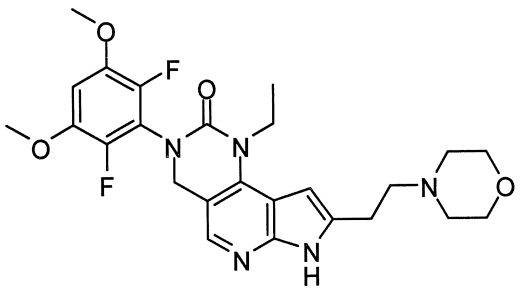
Paladi hyđroxit (20% trọng lượng trên cacbon, 5,0mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-alyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (20,0mg, 0,0313mmol) trong metanol (1,0ml). Hỗn hợp thu được được khuấy trong môi trường hyđro trong thời gian 2 giờ trước khi nó được lọc và cô trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{34}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 642,2; theo thực nghiệm 642,2.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1-propyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

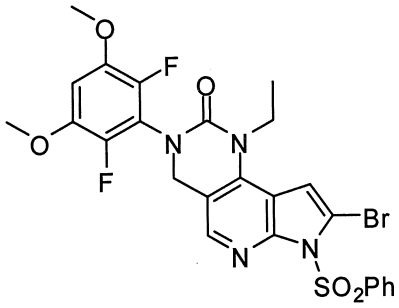
Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp nêu trong ví dụ 126, bước 4 bằng cách sử dụng 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1-propyl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (sản phẩm thu được từ bước 2) làm nguyên liệu ban đầu. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 502,2; theo thực nghiệm 502,2.

Ví dụ 185

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



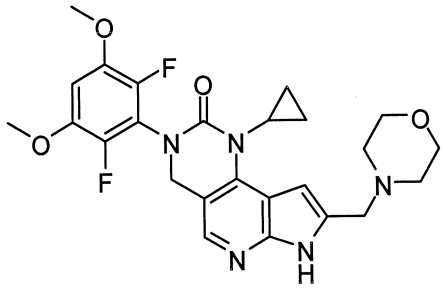
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 39, bước 5 bắt đầu với 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (sản phẩm từ ví dụ 126, bước 1). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{22}BrF_2N_4O_5S$ $[M+H]^+$ m/z: 607,0; theo thực nghiệm 607,0.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 71 bắt đầu với 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (sản phẩm thu được từ bước 1) và morpholin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{30}F_2N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 502,2; theo thực nghiệm 502,0. ^1H NMR (500MHz, DMSO) δ 12,01 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,16 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 4,06 – 3,94 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,73 – 3,61 (m, 2H), 3,58 – 3,43 (m, 4H), 3,25 – 3,07 (m, 4H), 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 186

1-xyclopropyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

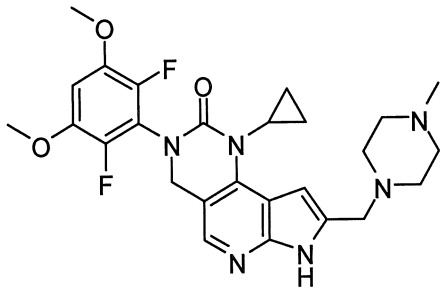


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 180 trong đó xyclopropylamin thay thế cho 2-flobenzenamin. Sản phẩm

được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{28}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 500,2; theo thực nghiệm: 500,0.

Ví dụ 187

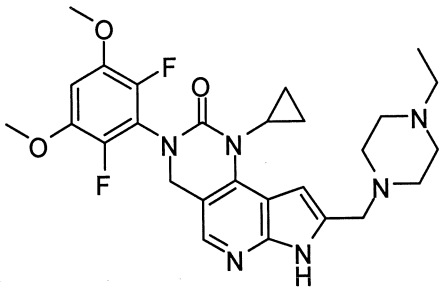
1-xyclopropyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 186 trong đó 1-metylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{31}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 513,2; theo thực nghiệm: 513,0.

Ví dụ 188

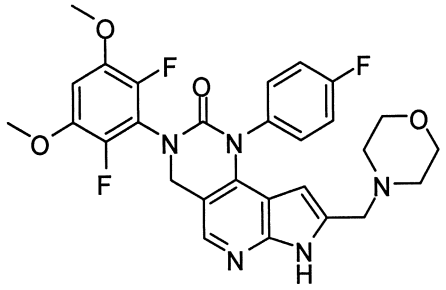
1-xyclopropyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 186 trong đó 1-etylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{33}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 527,3; theo thực nghiệm: 527,1.

Ví dụ 189

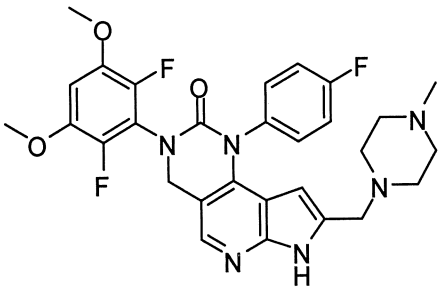
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(4-florophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 180 trong đó p-floanilin thay thế cho 2-flobenzenamin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 554,2; theo thực nghiệm: 554,0.

Ví dụ 190

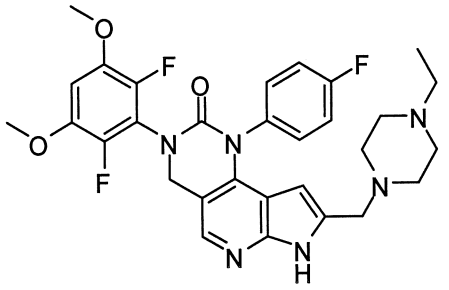
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(4-florophenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 189 trong đó 1-metylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 567,2; theo thực nghiệm: 567,0.

Ví dụ 191

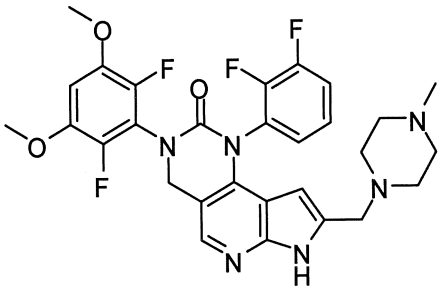
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(4-florophenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 189 trong đó 1-etylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 581,2; theo thực nghiệm: 581,1.

Ví dụ 192

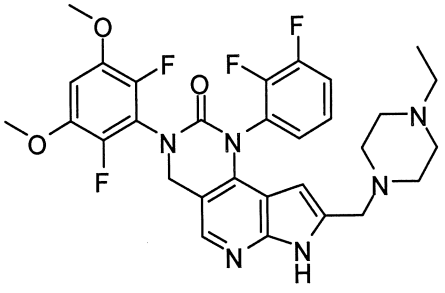
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2,3-điflorophenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 190 trong đó 2,3-difloanilin thay thế cho 4-floanilin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{29}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 585,2; theo thực nghiệm: 585,0.

Ví dụ 193

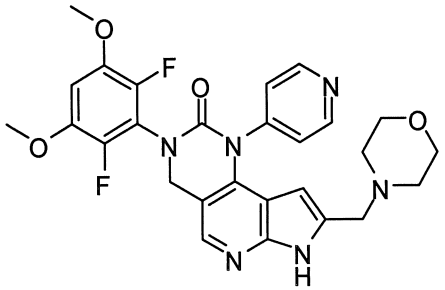
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2,3-điflorophenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 192 trong đó 1-etylpiperazin thay thế cho 1-metylpiperazin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{31}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 599,2; theo thực nghiệm: 599,0.

Ví dụ 194

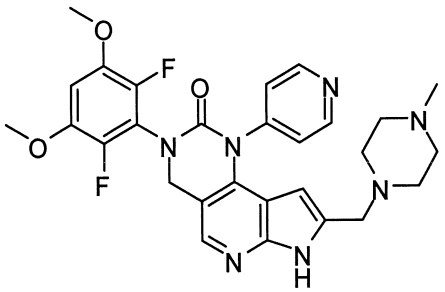
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1-pyriđin-4-yl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 180 trong đó 4-pyriđinamin thay thế cho 2-flobenzenamin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{27}F_2N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 537,2; theo thực nghiệm: 537,0.

Ví dụ 195

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1-pyriđin-4-yl-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

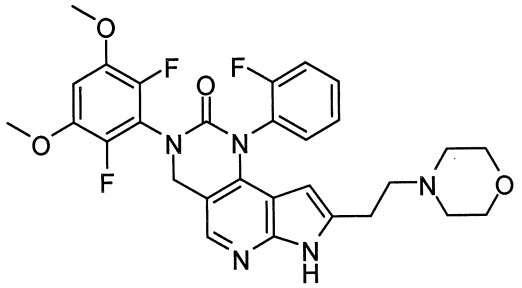


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 194 trong đó 1-metylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước).

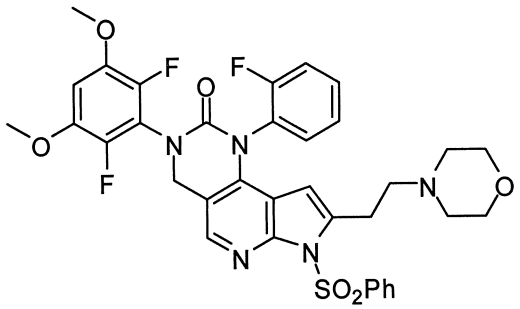
LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{30}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 550,2; theo thực nghiệm: 550,1.

Ví dụ 196

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-florophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-florophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



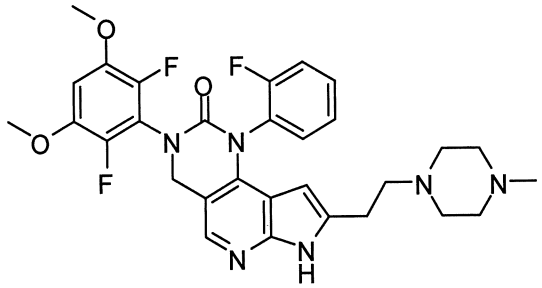
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 146, bước 1 đến 6 trong đó 2-flo-benzenamin thay thế cho 2-{[tert-butyl(-đimetyl)silyl]oxy}etanamin ở bước 3. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{33}F_3N_5O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 708,2; theo thực nghiệm: 708,2.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-florophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Sản phẩm thu được từ bước 1 được hòa tan trong tetrahyđrofuran sau đó kali tert-butoxit (1M trong THF, 5 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó được tôi bằng một vài giọt TFA và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 568,2; theo thực nghiệm: 568,2.

Ví dụ 197

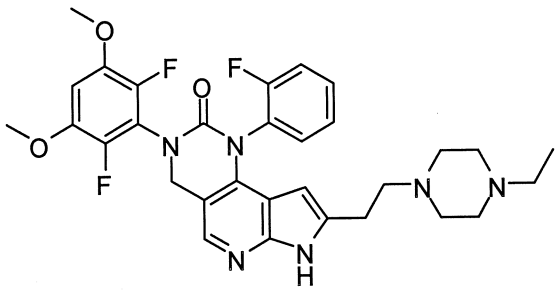
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-florophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 196 trong đó 1-metylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 581,2; theo thực nghiệm: 581,2.

Ví dụ 198

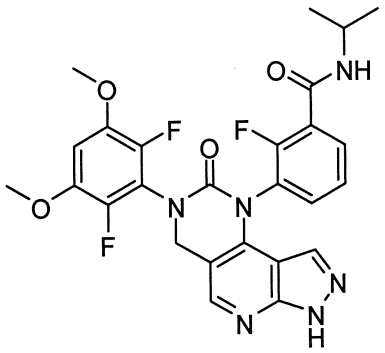
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-florophenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



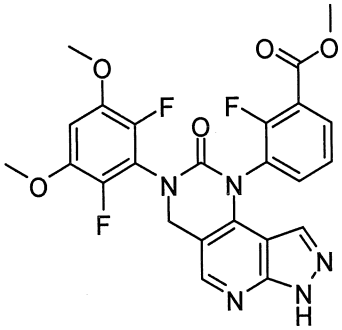
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 196 trong đó 1-etylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{34}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 595,3; theo thực nghiệm: 595,2.

Ví dụ 199

3-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]-2-flo-N-isopropylbenzamit

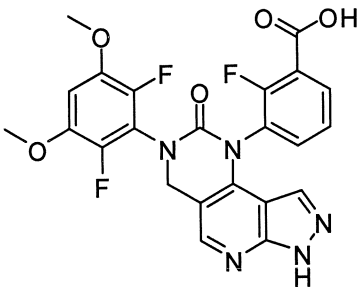


Bước 1: metyl 3-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]-2-flobenzoat



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó metyl 3-amino-2-flobenzoat thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{19}F_3N_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z: 514,1; theo thực nghiệm: 514,0.

Bước 2: Axit 3-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]-2-flobenzoic



Sản phẩm thu được từ bước 1 được hòa tan trong tetrahyđrofuran (10ml) và nước (5ml), sau đó lithi hyđroxit monohyđrat (0,11g, 2,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 50°C qua đêm sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được điều chỉnh đến độ pH= 5 bằng dung dịch nước HCl 2N. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc ba lần. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khan trên $MgSO_4$, được lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu

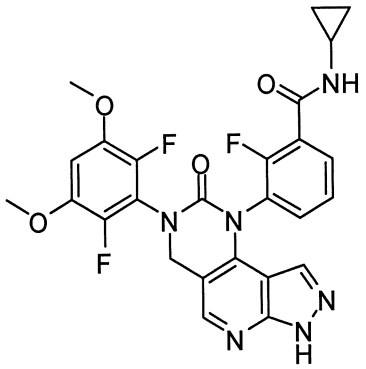
được sản phẩm mong muốn, mà sản phẩm này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{17}F_3N_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z: 500,1; theo thực nghiệm: 499,9.

Bước 3: 3-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]-2-flo-N-isopropylbenzamit

N,N-điisopropyletylamin (9,3µl, 0,054mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit 3-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[4', 3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]-2-flobenzoic (8,9mg, 0,018mmol), 2-propanamin (1,6mg, 0,027mmol) và benzotriazol-1-yloxytris(đimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (8,7mg, 0,020mmol) trong N,N-đimetylformamit (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ và tinh chế bởi HPLC điều chế (độ pH=10, axetonitril/nước) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{24}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 541,2; theo thực nghiệm: 541,0.

Ví dụ 200

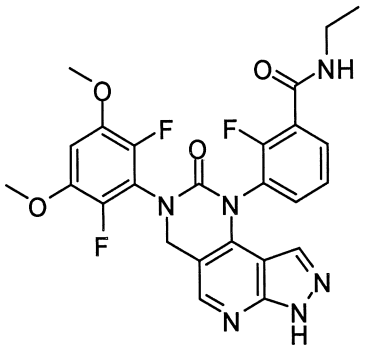
N-xyclopropyl-3-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]-2-flobenzamit



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 199 trong đó xyclopropylamin thay thế cho 2-propanamin ở bước 3. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=10, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{22}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 539,2; theo thực nghiệm: 539,0.

Ví dụ 201

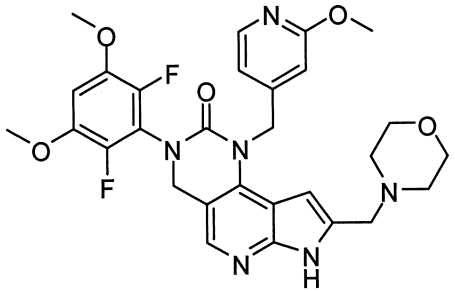
3-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrazolo[4',3':5, 6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-1-yl]-N-etyl-2-flobenzamit



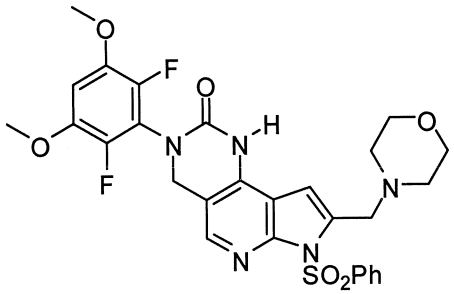
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 199 trong đó etylamin (2,0M trong THF) thay thế cho 2-propanamin ở bước 3. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=10, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{22}F_3N_6O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 527,2; theo thực nghiệm: 527,0.

Ví dụ 202

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(2-metoxypyriđin-4-yl)metyl]-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



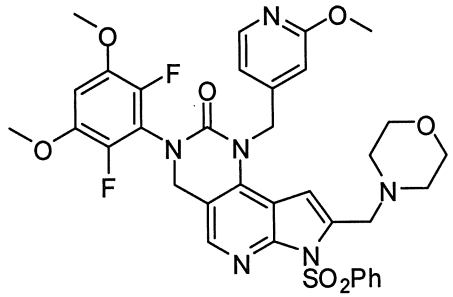
Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



1,4-bis(điphenylphosphino)butan (10,0mg, 0,0227mmol) và tris(đibenzyliđen-axeton)đipalađi(0) (10,0mg, 0,0109mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-alyl-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (18,0mg, 0,028mmol, từ

ví dụ 184, bước 1) trong tetrahyđrofuran (0,6ml) và đimetylamin (0,6ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 90°C qua đêm trước khi nó được cô trong và tinh chế bằng cột để thu được sản phẩm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{28}F_2N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 600,2; theo thực nghiệm 600,1.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(2-metoxypyriđin-4-yl)metyl]-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



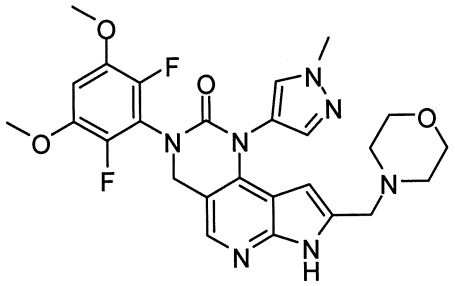
Triphenylphosphin (26,0mg, 0,0991mmol) và đietyl azođicarboxylat (16µl, 0,10mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (10,0mg, 0,0167mmol, từ bước 1), (2-metoxypyriđin-4-yl)metanol (23,2mg, 0,167mmol, mua được từ Ark Pharma, số thứ tự danh mục sản phẩm: AK-28607) trong tetrahyđrofuran (1,0ml, 12mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng MeOH (4,0ml) và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=10) để thu được sản phẩm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{35}H_{35}F_2N_6O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 721,2; theo thực nghiệm 721,0.

Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(2-metoxypyriđin-4-yl)metyl]-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Hợp chất này được tổng hợp theo cùng phương pháp nêu trong ví dụ 126, bước 4 bằng cách sử dụng 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(2-metoxypyriđin-4-yl)metyl]-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (sản phẩm thu được từ bước 2) làm nguyên liệu ban đầu. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{31}F_2N_6O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 581,2; theo thực nghiệm 581,1.

Ví dụ 203

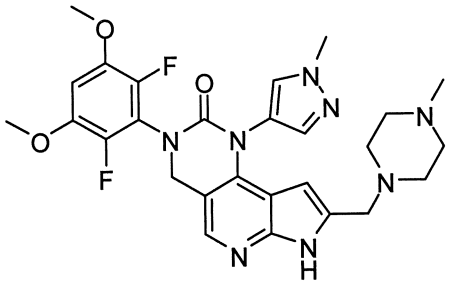
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 180 trong đó 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin (Astatech Inc, số thứ tự danh mục sản phẩm # CL4553) thay thế cho 2-flobenzenamin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{28}F_2N_7O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 540,2; theo thực nghiệm: 540,1.

Ví dụ 204

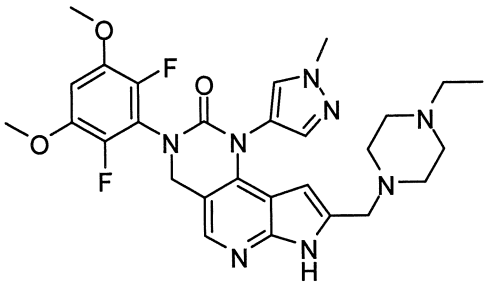
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin -2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 203 trong đó 1-metylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{27}H_{31}F_2N_8O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 553,2; theo thực nghiệm: 553,2.

Ví dụ 205

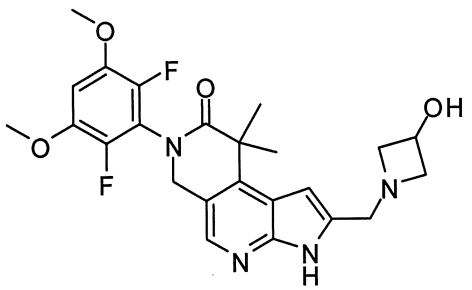
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 203 trong đó 1-etylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{33}F_2N_8O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 567,3; theo thực nghiệm: 567,0.

Ví dụ 206

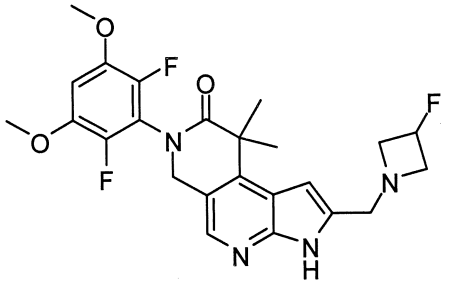
7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-[(3-hyđroxyazetiđin-1-yl)metyl]-9,9-đimetyl-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 152 trong đó azetiđin-3-ol hyđroclorua thay thế cho morpholin ở bước 7. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{27}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 473,2; theo thực nghiệm: 473,1.

Ví dụ 207

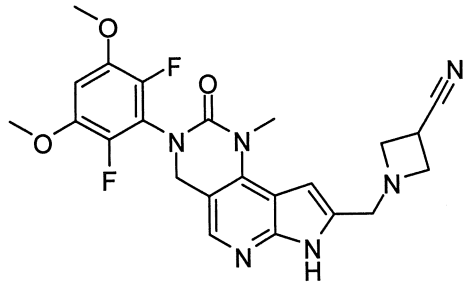
7-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-[(3-floazetiđin-1-yl)metyl]-9,9-đimetyl-3,6,7,9-tetrahyđro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphthyriđin-8-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 152 trong đó 3-floazetiđin hyđroclorua thay thế cho morpholin ở bước 7. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{26}F_3N_4O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 475,2; theo thực nghiệm: 475,0.

Ví dụ 208

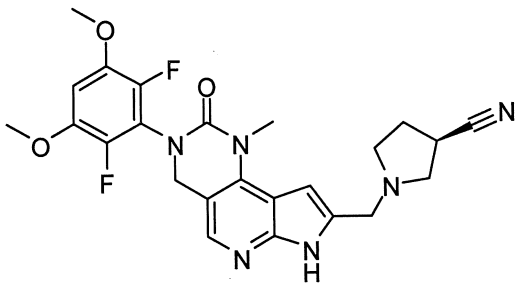
1-{[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]metyl}azetiđin-3-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 70 trong đó azetiđin-3-carbonitril hyđroclorua thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước 2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{23}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 469,2; theo thực nghiệm: 469,0.

Ví dụ 209

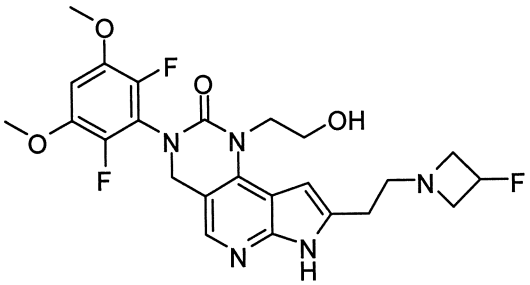
(3R)-1-{[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]metyl}pyroliđin-3-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 70 trong đó (3R)-pyroliđin-3-carbonitril hyđroclorua thay thế cho 1-etylpiperazin ở bước 2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{25}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 483,2; theo thực nghiệm: 483,0.

Ví dụ 210

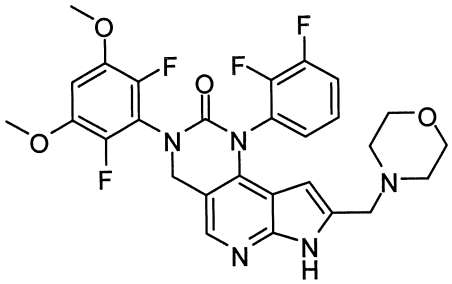
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-8-[2-(3-floazetiđin-1-yl)etyl]-1-(2-hyđroxyetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 146 trong đó 3-floazetiđin hyđroclorua thay thế cho morpholin ở bước 6. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{27}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 506,2; theo thực nghiệm: 506,0.

Ví dụ 211

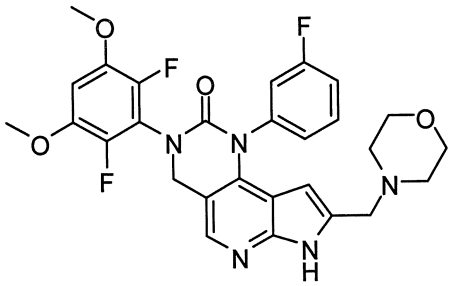
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2,3-điflorophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 192 trong đó morpholin thay thế cho 1-metylpiperazin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{26}F_4N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 572,2; theo thực nghiệm: 571,9.

Ví dụ 212

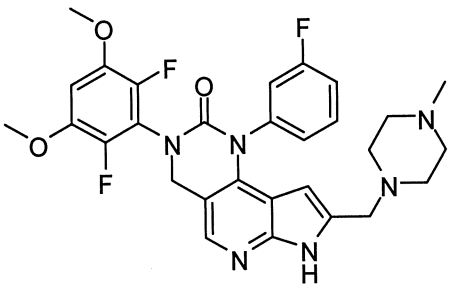
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-florophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 180 trong đó 3-flobenzenamin thay thế cho 2-flobenzenamin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{28}H_{27}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 554,2; theo thực nghiệm: 554,2.

Ví dụ 213

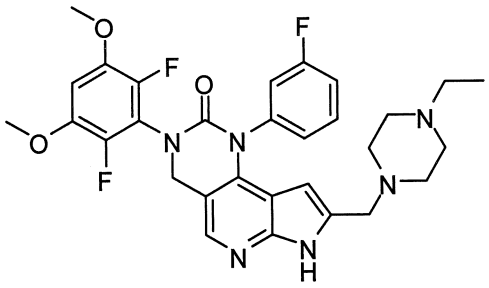
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-florophenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 212 trong đó 1-metylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 567,2; theo thực nghiệm: 567,2.

Ví dụ 214

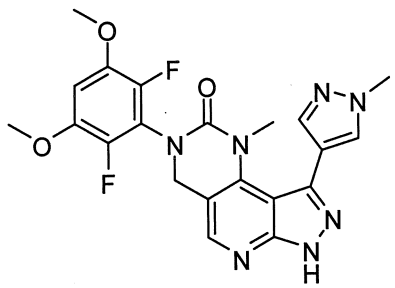
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-florophenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 212 trong đó 1-metylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{30}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 567,2; theo thực nghiệm: 567,2.

Ví dụ 215

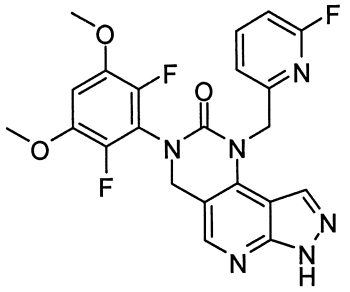
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-metyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 69 trong đó 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol thay thế cho 1-etyl-4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl]piperazin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{20}F_2N_7O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 456,2; theo thực nghiệm: 456,1.

Ví dụ 216

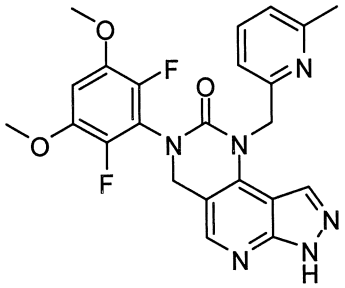
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(6-flopyriđin-2-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-(6-flopyriđin-2-yl)metanamin hyđroclorua thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{22}H_{18}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 471,1; theo thực nghiệm: 471,0.

Ví dụ 217

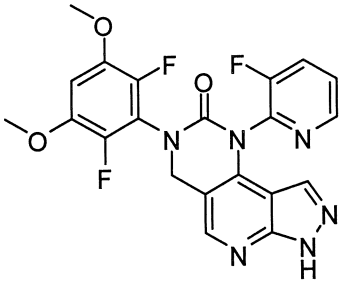
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-[(6-metylpyriđin-2-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 85 trong đó 1-(6-metylpyriđin-2-yl)metanamin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{23}H_{21}F_2N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 467,2; theo thực nghiệm: 466,9.

Ví dụ 218

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-flopyriđin-2-yl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

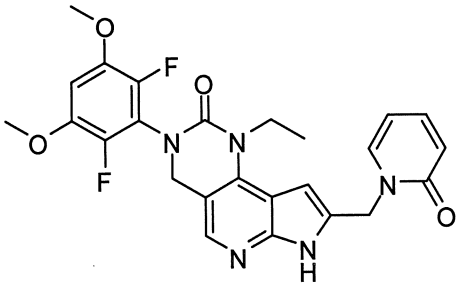


Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu

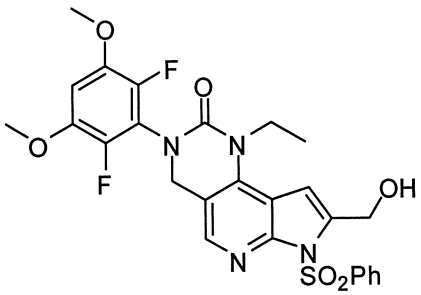
trong ví dụ 85 trong đó 3-flopyriđin-2-amin thay thế cho 1-metyl-1H-pyrazol-4-amin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{21}H_{16}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 457,1; theo thực nghiệm: 457,1.

Ví dụ 219

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(2-oxopyriđin-1(2H)-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Bước 1: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(hyđroxymetyl)-7-(phenylsulfonyl) -1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Natri triaxetoxy-bohyđrua (0,80g, 3,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt (0,60g, 1,1mmol, từ ví dụ 126, bước 2) trong metylen clorua (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (3 x 20ml). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, làm khan trên $MgSO_4$, lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel với MeOH trong DCM (0% đến 5%) để thu được sản phẩm mong muốn (0,40g, 66%). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{25}F_2N_4O_6S$ $(M+H)^+$ m/z: 559,1; theo thực nghiệm: 558,9.

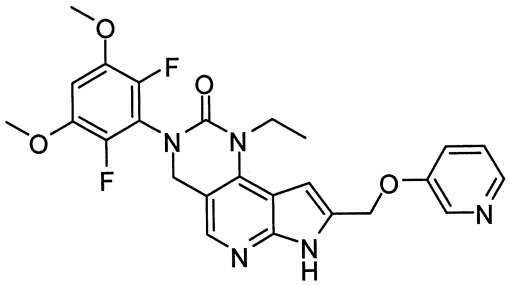
Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(2-oxopyriđin-1(2H)-yl)metyl]-

1,3,4,7-tetra hyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

Triphenylphosphin (21mg, 0,079mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(hyđroxymetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (22mg, 0,039mmol) và 2-hyđroxypyriđin (7,4mg, 0,078mmol) trong tetrahyđrofuran (0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch chứa đietyl azođicarboxylat (12µl, 0,079mmol) trong tetrahyđrofuran (0,3ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch chứa NaOMe trong MeOH (25% trọng lượng, 0,1ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp này được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=10) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 496,2; theo thực nghiệm: 496,0.

Ví dụ 220

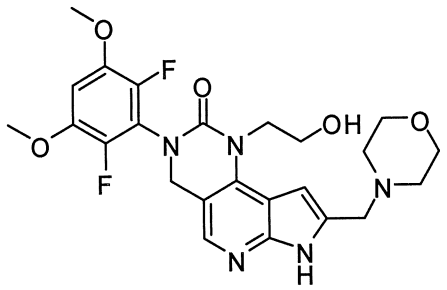
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(pyriđin-3-yloxy)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 219 trong đó 3-pyriđinol thay thế cho 2-hyđroxypyriđin ở bước 2. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{24}F_2N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 496,2; theo thực nghiệm: 496,0.

Ví dụ 221

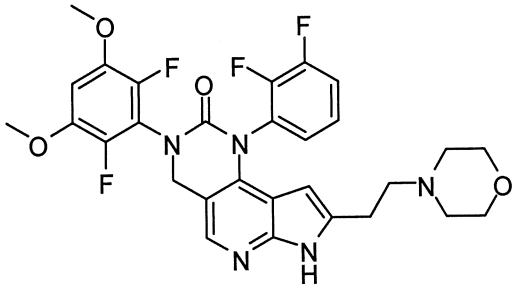
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 126 (bước 2 đến 4) trong đó 1-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 146, bước 4) làm nguyên liệu ban đầu. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{28}F_2N_5O_5$ $(M+H)^+$ m/z: 504,2; theo thực nghiệm: 504,0.

Ví dụ 222

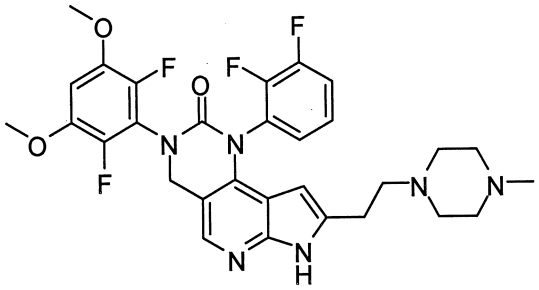
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2,3-điflorophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 196, các bước 1 đến 2 trong đó 2,3-đifloanilin thay thế cho 2-flo-benzenamin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{28}F_4N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 586,2; theo thực nghiệm: 586,0.

Ví dụ 223

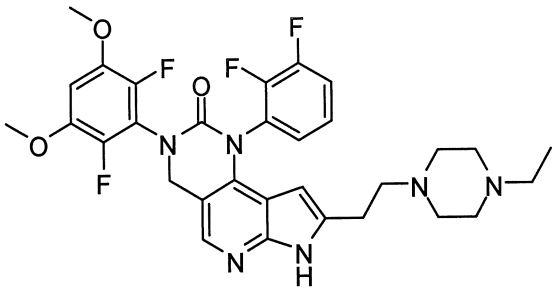
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2,3-điflorophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 222 trong đó 1-metylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{31}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 599,2; theo thực nghiệm: 599,0.

Ví dụ 224

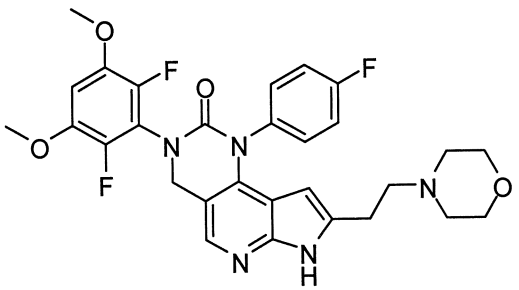
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflorophenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 222 trong đó 1-etylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{33}F_4N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 613,2; theo thực nghiệm: 613,0.

Ví dụ 225

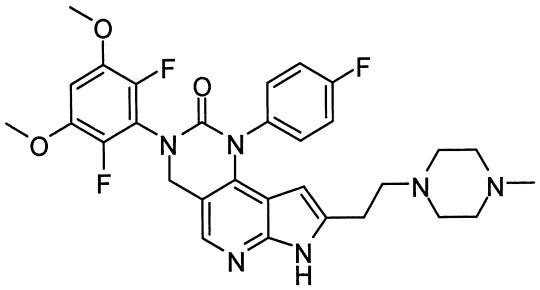
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(4-florophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 196, các bước 1 đến 2 trong đó 4-flo-benzenamin thay thế cho 2-flo-benzenamin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 568,2; theo thực nghiệm: 568,0.

Ví dụ 226

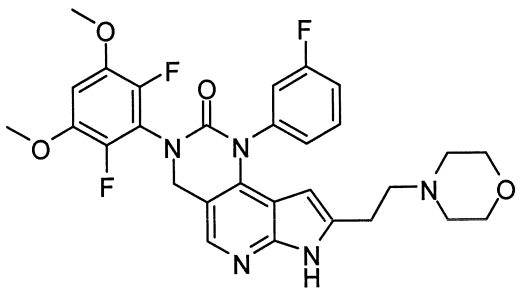
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(4-florophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 225 trong đó 1-metylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 581,2; theo thực nghiệm: 581,0.

Ví dụ 227

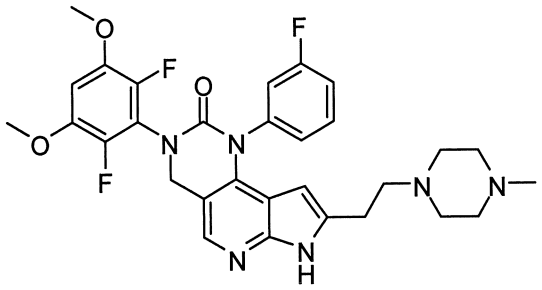
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-florophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 196, các bước 1 đến 2 trong đó 3-flo-benzenamin thay thế cho 2-flo-benzenamin ở bước 1. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{29}H_{29}F_3N_5O_4$ $(M+H)^+$ m/z: 568,2; theo thực nghiệm: 568,0.

Ví dụ 228

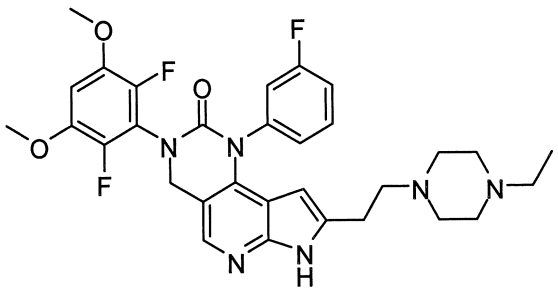
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-florophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 227 trong đó 1-metylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{32}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 581,2; theo thực nghiệm: 581,0.

Ví dụ 229

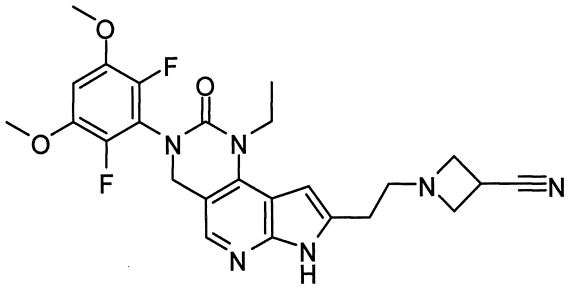
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(3-florophenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 227 trong đó 1-etylpiperazin thay thế cho morpholin. Sản phẩm được tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp điều chế (độ pH=2, axetonitril/nước). LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{31}H_{34}F_3N_6O_3$ $(M+H)^+$ m/z: 595,3; theo thực nghiệm: 595,0.

Ví dụ 230

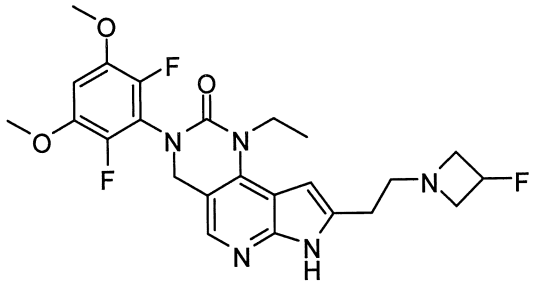
1-{2-[3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[-3',2':5,6] pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-yl]etyl}azetiđin-3-carbonitril



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 71 bắt đầu với 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 185, bước 1) và azetiđin-3-carbonitril hyđroclorua. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{27}F_2N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 497,2; theo thực nghiệm 496,9.

Ví dụ 231

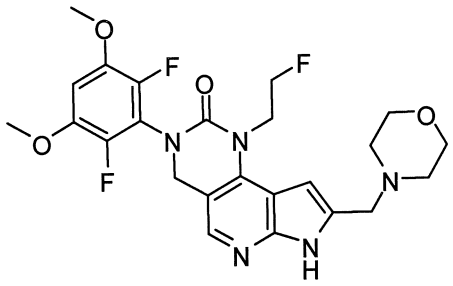
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[2-(3-floazetiđin-1-yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



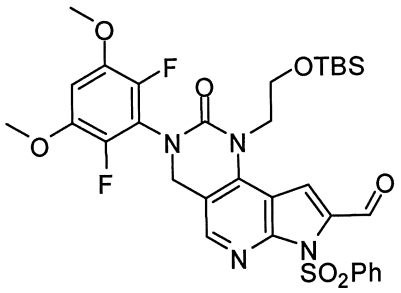
Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 71 bắt đầu với 8-bromo-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-etyl-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (ví dụ 185, bước 1) và 3-floazetiđin hyđroclorua. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{27}F_3N_5O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 490,2; theo thực nghiệm 489,9.

Ví dụ 232

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

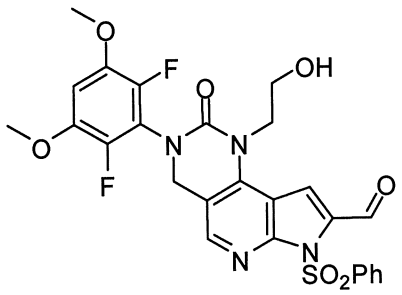


Bước 1: 1-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt



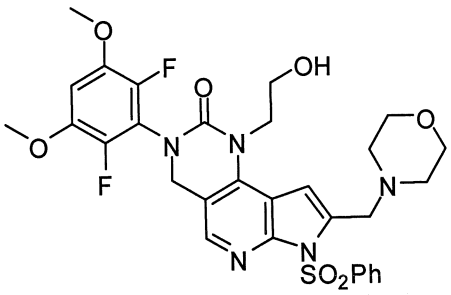
LDA (mới điều chế, 1M trong THF, 1,44ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (456mg, 0,69mmol) (ví dụ 146, bước 4) trong tetrahyđrofuran (10ml) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó N,N-đimetylformamit (0,77ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở -78°C trong thời gian 1 giờ, và sau đó được tôi bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa ở -78°C. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết gom lại được rửa bằng nước và nước muối, làm khan trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (452mg) ở dạng chất rắn màu vàng, mà chất rắn này được sử dụng một cách trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{32}H_{37}F_2N_4O_7SSi$ $[M+H]^+$ m/z: 687,2; theo thực nghiệm 687,2.

Bước 2: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt



Dung dịch chứa 12,0M hyđroclorua trong nước (1,04ml) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-(2-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}etyl)-3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt (430mg, 0,63mmol) trong tetrahyđrofuran (10ml) và nước (2ml). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Các dịch chiết gom lại được rửa bằng nước muối được làm khan trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng cột silicagel rửa giải bằng EtOAc trong DCM (građien: 0% đến 60%) để thu được sản phẩm mong muốn (265mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{26}H_{23}F_2N_4O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 573,1; theo thực nghiệm 572,9.

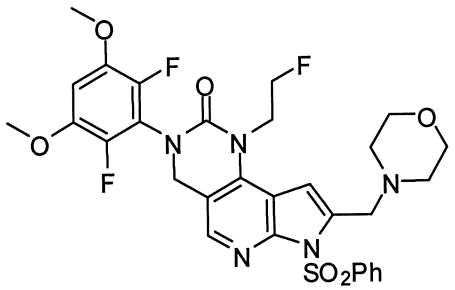
Bước 3: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 110, bước 1 bắt đầu với 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo [4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt và morpholin. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{32}F_2N_5O_7S$ $[M+H]^+$ m/z: 644,2; theo thực nghiệm 644,0.

Bước 4: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-

(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



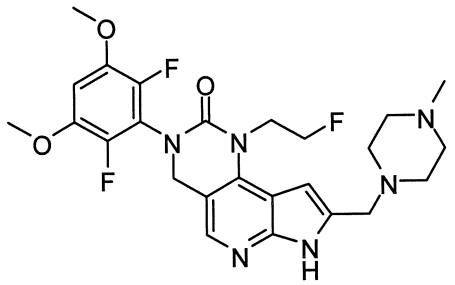
3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (từ bước 3) được hòa tan trong DCM (3ml). Đietylamino lưu huỳnh triflorua (40,0µl, 0,303mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, được tôi bằng nước, và chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khan trên Na_2SO_4, lọc và cô dưới điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế theo phương pháp sắc ký cực nhanh trên cột silicagel với metanol trong DCM (0% đến 10%) để thu được sản phẩm mong muốn. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{30}H_{31}F_3N_5O_6S$ $[M+H]^+$ m/z: 646,2; theo thực nghiệm 646,0.

Bước 5: 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-7-(phenylsulfonyl)-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on (từ bước 4) được hòa tan trong THF (2,0ml), sau đó dung dịch chứa 1,0M TBAF trong THF (0,40ml) được bổ sung vào. Dung dịch thu được được khuấy ở 60°C trong thời gian 1 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch được tôi bằng một vài giọt TFA, pha loãng bằng metanol, và tinh chế theo phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao đảo pha (độ pH=2) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng muối TFA. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{24}H_{27}F_3N_5O_4$ $[M+H]^+$ m/z: 506,2; theo thực nghiệm 506,0.

Ví dụ 233

3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahyđro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-2-on



Hợp chất này được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như nêu trong ví dụ 232 bắt đầu với 3-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-1-(2-hyđroxyetyl)-2-oxo-7-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahyđro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyriđo[4,3-d]pyrimiđin-8-carbalđehyt (ví dụ 232, bước 2) và 1-metyl-piperazin thay thế cho morpholin ở bước *3*. LC-MS theo lý thuyết đối với $C_{25}H_{30}F_3N_6O_3$ $[M+H]^+$ m/z: 519,2; theo thực nghiệm 519,0.

Ví dụ A

Thử nghiệm enzym FGFR

Hiệu lực ức chế của các hợp chất làm ví dụ được xác định theo thực nghiệm enzym mà đo mức độ peptit phosphoryl hóa bằng cách áp dụng phép đo FRET để phát hiện việc tạo ra sản phẩm. Các chất ức chế đã được pha loãng hang loạt trong DMSO và thể tích 0,5µl được chuyển sang các lỗ của đĩa loại 384 lỗ. Đối với FGFR3, thể tích 10µl enzym FGFR3 (do Millipore cung cấp) đã được pha loãng trong dung dịch đệm thử nghiệm (50mM HEPES, 10mM $MgCl_2$, 1mM EGTA, 0,01% Tween-20, 5mM DTT, độ pH=7,5) được bổ sung vào đĩa này và được ủ sơ bộ trong thời gian 5 đến 10 phút. Các đối chứng thích hợp (mẫu rỗng không enzym và enzym không có chất ức chế) được đưa vào đĩa này. Thử nghiệm này được khởi đầu bằng cách bổ sung 10µl dung dịch chứa cơ chất peptit EQEDEPEGDYFEWLE đã được biotinyl hóa (SEQ ID NO: 1) và ATP (nồng độ cuối cùng lần lượt là 500nM và 140µM) trong dung dịch đệm thử nghiệm vào các lỗ. Đĩa này được ủ ở 25°C trong thời gian 1 giờ. Các phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung dung dịch dập tắt phản ứng (50mM Tris, 150mm NaCl, 0,5mg/ml BSA, độ pH=7,8; 30mM EDTA với các chất phản ứng Perkin Elmer Lance ở nồng độ 3,75nM Eu-kháng thể PY20 và 180nM APC-Streptavidin) vào ở nồng độ 10µl/lỗ. Đĩa này được để cân bằng trong thời gian ~1 giờ trước khi quét các lỗ trên đầu đọc đĩa PheraStar (BMG Labtech).

FGFR1 và FGFR2 được đo trong các điều kiện tương đương với các thay đổi dưới đây về nồng độ enzym và nồng độ ATP: FGFR1 lần lượt là 0,02nM và 210μM, và FGFR2 lần lượt là 0,01nM và 100 μM. Các enzyme này đều được mua từ Millipore hoặc Invitrogen.

GraphPad hình lăng trụ được áp dụng để phân tích dữ liệu. Các trị số IC_{50} thu được bằng cách đưa dữ liệu vào phương trình đối với đáp ứng liều hình sich ma với độ dốc thay đổi. Y=đáy + (đỉnh-đáy)/(1+10^((LogIC_{50}-X)*độ dốc đồi)), trong đó X là logarit của nồng độ và Y là đáp ứng. Các hợp chất có IC_{50} bằng 1μM hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính.

Thấy rằng các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế một hoặc nhiều enzym trong số FGFR1, FGFR2, và FGFR3 theo thực nghiệm nêu trên. Dữ liệu IC_{50} được thể hiện dưới đây trong bảng 1. Ký hiệu "+" biểu thị IC_{50} nhỏ hơn 100nM và ký hiệu "++" biểu thị IC_{50} nằm trong khoảng từ 100nM đến 500nM.

Bảng 1

Ví dụ số	FGFR1 IC50 (nM)	FGFR2 IC50 (nM)	FGFR3 IC50 (nM)
1	+	+	+
2	+	+	+
3	+	+	+
4	+	+	+
5	+	+	+
6	+	+	+
7	+	+	+
8	+	+	+
9	+	+	++

10	+	+	+
11	+	+	+
12	+	+	+
13	+	+	+
14	+	+	+
15	+	+	+
16	+	+	+
17	+	+	+
18	+	+	+
19	+	+	+
20	+	+	+
21	+	+	+
22	+	+	+
23	+	+	+
24	+	+	+
25	+	+	+
26	+	+	+
27	+	+	+
28	+	+	+
29	+	+	+

30	+	+	+
31	+	+	+
32	+	+	+
33	+	+	+
34	+	+	+
35	+	+	+
36	+	+	+
37	+	+	+
38	+	+	+
39	+	+	+
40	+	+	+
41	+	+	+
42	+	+	+
43	+	+	+
44	+	+	+
45	+	+	+
46	+	+	+
47	+	+	+
48	+	+	+
49	+	+	+

50	+	+	+
51	+	+	+
52	+	+	+
53	+	+	+
54	+	+	+
55	+	+	+
56	+	+	+
57	+	+	+
58	+	+	+
59	+	+	+
60	+	+	+
61	+	+	+
62	++	++	+
63	+	+	+
64	+	+	+
65	+	+	+
66	+	+	+
67	+	+	+
68	+	+	+
69	+	+	+

70	+	+	+
71	+	+	+
72	+	+	+
73	+	+	+
74	+	+	+
75	+	+	+
76	+	+	+
77	+	+	+
78	+	+	+
79	+	+	+
80	+	+	+
81	+	+	+
82	+	+	+
83	+	+	+
84	+	+	+
85	+	+	+
86	+	+	+
87	+	+	+
88	+	+	+
89	+	+	+

90	+	+	+
91	+	+	+
92	+	+	+
93	+	+	+
94	+	+	+
95	+	+	+
96	+	+	+
97	+	+	+
98	+	+	+
99	+	+	+
100	+	+	+
101	+	+	+
102	+	+	+
103	+	+	+
104	+	+	+
105	+	+	+
106	+	+	+
107	+	+	+
108	+	+	+
109	+	+	+

110	+	+	+
111	+	+	+
112	+	+	+
113	+	+	+
114	+	+	+
115	+	+	+
116	+	+	+
117	+	+	+
118	+	+	+
119	+	+	+
120	+	+	+
121	+	+	+
122	+	+	+
123	+	+	+
124	+	+	+
125	+	+	+
126	+	+	+
127	+	+	+
128	+	+	+
129	+	+	+

130	+	+	+
131	+	+	+
132	+	+	+
133	+	+	+
134	+	+	+
135	+	+	+
136	+	+	+
137	+	+	+
138	+	+	+
139	+	+	+
140	+	+	+
141	+	+	+
142	+	+	+
143	+	+	+
144	+	+	+
145	+	+	+
146	+	+	+
147	+	+	+
148	+	+	+
149	+	+	+

150	+	+	+
151	+	+	+
152	+	+	+
153	+	+	+
154	+	+	+
155	+	+	+
156	+	+	+
157	+	+	+
158	+	+	+
159	+	+	+
160	+	+	+
161	+	+	+
162	+	+	+
163	+	+	+
164	+	+	+
165	+	+	+
166	+	+	+
167	+	+	+
168	+	+	+
169	+	+	+

170	+	+	+
171	+	+	+
172	+	+	+
173	+	+	+
174	+	+	+
175	+	+	+
176	+	+	+
177	+	+	+
178	+	+	+
179	+	+	+
180	+	+	+
181	+	+	+
182	+	+	+
183	+	+	+
184	+	+	+
185	+	+	+
186	+	+	+
187	+	+	+
188	+	+	+
189	+	+	+

190	+	+	+
191	+	+	+
192	+	+	+
193	+	+	+
194	+	+	+
195	+	+	+
196	+	+	+
197	+	+	+
198	+	+	+
199	+	+	+
200	+	+	+
201	+	+	+
202	+	+	+
203	+	+	+
204	+	+	+
205	+	+	+
206	+	+	+
207	+	+	+
208	+	+	+
209	+	+	+

210	+	+	+
211	+	+	+
212	+	+	+
213	+	+	+
214	+	+	+
215	+	+	+
216	+	+	+
217	+	+	+
218	+	+	+
219	+	+	+
220	+	+	+
221	+	+	+
222	+	+	+
223	+	+	+
224	+	+	+
225	+	+	+
226	+	+	+
227	+	+	+
228	+	+	+
229	+	+	+

230	+	+	+
231	+	+	+
232	+	+	+
233	+	+	+

Ví dụ B

Thử nghiệm về mức độ tăng sinh/sống sót của tế bào theo FGFR

Khả năng của các hợp chất làm ví dụ trong việc ức chế sự sinh trưởng của tế bào phụ thuộc vào mức độ phát tín hiệu FGFR để sống sót được đo bằng cách áp dụng thử nghiệm sức sống. Dòng tế bào tái tổ hợp biểu hiện quá mức FGFR3 của người được phát triển bằng cách chuyển nhiễm ổn định các tế bào pro-B Ba/F3 của chuột nhắt (nhận được từ Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) bằng plasmit ghi mã toàn bộ chiều dài người FGFR3. Các tế bào lần lượt được chọn theo tính kháng puromyxin và mức độ tăng sinh với sự có mặt của heparin và FGF1. Một dòng tế bào được phân lập và được xác định tính chất theo biểu hiện chức năng của FGFR3. Dòng Ba/F3-FGFR3 được dùng trong thử nghiệm về sự tăng sinh tế bào, và các hợp chất được sàng lọc theo khả năng của chúng trong việc ức chế sự tăng sinh/sống sót của tế bào. Các tế bào Ba/F3-FGFR3 được cấy vào các đĩa nuôi cấy tế bào màu đen loại 96 lỗ ở mật độ 3500 tế bào/lỗ trong môi trường RPMI1640 chứa 2% FBS, 20µg/ml Heparin và 5ng/ml FGF1. Các tế bào được xử lý bằng 10µl dung dịch chứa các hợp chất nồng độ gấp 10 lần (10X) đã được pha loãng theo bậc (pha loãng bằng môi trường không có huyết thanh từ các chấm chứa 5mM DSMO) đến thể tích cuối cùng là 100µl/lỗ. Sau khi ủ trong thời gian 72 giờ, 100µl chất phản ứng tế bào Titer Glo® (do Promega Corporation cung cấp) mà đo nồng độ ATP trong tế bào được bổ sung vào từng lỗ. Sau 20 phút ủ và lắc, mức độ phát quang được đọc trên đầu đọc đĩa. Các số đọc mức độ phát quang được chuyển hóa thành mức độ ức chế theo phần trăm so với các lỗ đối chứng đã được xử lý bằng DMSO, và các trị số IC_{50} được tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad hình lăng trụ bằng cách đưa dữ liệu vào phương trình đối với sự đáp ứng liều hình sichma có độ dốc thay đổi. Các hợp chất có IC_{50} bằng 10µM hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính. Các dòng tế bào thể hiện

nhiều loại khối u bao gồm KMS-11 (đa u tủy, chuyển dịch FGFR3), RT112 (bệnh ung thư bàng quang, hiện tượng biểu hiện FGFR3 quá mức), KatoIII (bệnh ung thư dạ dày, khuếch đại gen FGFR2), và H-1581 (phổi, khuếch đại gen FGFR1) được dùng trong các thử nghiệm tăng sinh tương tự. Trong một số thử nghiệm, chất phản ứng MTS, chất phản ứng dung dịch tế bào Titer 96® Aqueous One (do Promega Corporation cung cấp) được bổ sung vào đến nồng độ cuối cùng là 333µg/ml trong tế bào Titer Glo và đọc ở bước sóng 490nm/650nm trên đầu đọc đĩa. Các hợp chất có IC_{50} bằng 5µM hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính.

Ví dụ C

Thử nghiệm phosphoryl hóa FGFR trên cơ sở tế bào

Tác dụng ức chế của các hợp chất đối với quá trình phosphoryl hóa FGFR trong các dòng tế bào có liên quan (các dòng tế bào ung thư Ba/F3-FGFR3, KMS-11, RT112, KatoIII, H-1581 và dòng tế bào HUVEC) có thể được đánh giá bằng cách áp dụng thử nghiệm miễn dịch đặc hiệu đối với sự phosphoryl hóa FGFR. Các tế bào được bỏ đói trong môi trường có lượng huyết thanh giảm (0,5%) và không chứa FGF1 trong thời gian 4 giờ đến 18 giờ tùy theo dòng tế bào mà khi đó được xử lý bằng từng chất ức chế trong thời gian 1 giờ đến 4 giờ ở nồng độ khác nhau. Đối với một số dòng tế bào, như Ba/F3-FGFR3 và KMS-11, các tế bào được kích thích bằng Heparin (20µg/ml) và FGF1 (10ng/ml) trong thời gian 10 phút. Chiết phẩm protein từ toàn bộ tế bào được chuẩn bị bằng cách ủ trong dung dịch đệm phân giải với chất ức chế proteaza và chất ức chế phosphataza [50mM HEPES (độ pH=7,5), 150mM NaCl, 1,5mM $MgCl_2$, 10% glyxerol, 1% Triton X-100, 1mM natri orthovanađat, 1mM natri florua, aprotinin (2µg/ml), leupeptin (2µg/ml), pepstatin A (2µg/ml), và phenylmetylsulfonyl florua (1mM)] ở 4°C. Chiết phẩm protein được làm sạch vụn tế bào nhờ ly tâm ở vận tốc 14.000 x g trong thời gian 10 phút và định lượng bằng cách sử dụng chất phản ứng thử nghiệm vi đĩa BCA (axit bicinchoninic) (do Thermo Scientific cung cấp).

Việc phosphoryl hóa thụ thể FGFR trong chiết phẩm protein được xác định bằng cách áp dụng thử nghiệm miễn dịch kể cả thấm tách western, thử nghiệm miễn dịch liên kết enzym (ELISA) hoặc thử nghiệm miễn dịch trên cơ sở hạt (Luminex). Để phát hiện FGFR2 đã được phosphoryl hóa, thử nghiệm ELISA Phospho-FGF R2α của người dùng kit ELISA thương mại là DuoSet IC (do R&D Systems, Minneapolis, MN

cấp) có thể được áp dụng. Để thực hiện thử nghiệm này, các tế bào KatoIII được cấy vào môi trường Iscove's có bổ sung 0,2% FBS (50.000 tế bào/lỗ/100µl) vào các đĩa đã được xử lý để nuôi cấy mô đáy phẳng loại 96 lỗ (do Corning, Corning, NY cung cấp), với sự có mặt hoặc không có mặt của các hợp chất thử nghiệm trong khoảng nồng độ rộng và ủ trong thời gian 4 giờ ở 37°C, 5% CO_2. Thử nghiệm này được dừng bằng cách bổ sung 200µl PBS lạnh vào và ly tâm. Các tế bào đã được rửa được dung giải trong dung dịch đệm phân giải tế bào (do Cell Signaling cung cấp, mã số #9803) với chất ức chế proteaza (Calbiochem, #535140) và PMSF (Sigma, #P7626) trong thời gian 30 phút trên đá ướt. Dịch phân giải tế bào được làm đông lạnh ở -80°C trước khi thử nghiệm phần phân ước bằng kit thử nghiệm ELISA Phospho-FGF R2α của người DuoSet IC. GraphPad hình lăng trụ được áp dụng để phân tích dữ liệu. Trị số IC_{50} thu được bằng cách đưa dữ liệu vào phương trình đối với sự đáp ứng liều lượng hình sichma có độ dốc thay đổi.

Để phát hiện FGFR3 đã được phosphoryl hóa, thử nghiệm miễn dịch trên cơ sở hạt được phát triển. mAb của chuột kháng FBFR3 của người (do R&D Systems cung cấp, số danh mục #MAB7661) được tiếp hợp với các vi cầu Luminex MAGplex, vùng hạt 20 và sử dụng làm kháng thể bẫy. Các tế bào RT-112 được cấy vào các đĩa nuôi cấy mô loại nhiều lỗ và được nuôi cấy đến mức nhập dòng 70%. Các tế bào được rửa bằng PBS và bỏ đói trong RPMI + 0,5% FBS trong thời gian 18 giờ. Các tế bào được xử lý bằng 10µl dung dịch chứa các hợp chất nồng độ gấp 10 lần (10X) đã được pha loãng theo bậc trong thời gian 1 giờ ở 37°C, 5% CO_2 trước khi kích thích bằng FGF1 người ở nồng độ 10ng/ml và Heparin ở nồng độ 20µg/ml trong thời gian 10 phút. Các tế bào được rửa bằng PBS lạnh và được phân giải bằng dung dịch đệm chiết xuất tế bào (do Invitrogen cung cấp) và ly tâm. Các dịch nổi trong được làm đông lạnh ở -80°C cho đến khi phân tích.

Để thực hiện thử nghiệm này, dịch phân giải tế bào được pha loãng theo tỷ lệ 1:10 trong chất pha loãng thử nghiệm và ủ với hạt liên kết với kháng thể bẫy trong đĩa lọc loại 96 lỗ trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trên thiết bị lắc đĩa. Các đĩa được rửa ba lần bằng cách sử dụng nhiều lần và ủ với kháng thể đa dòng của thỏ kháng-phospho-FGF R1 đến 4 (Y653/Y654) (do R&D Systems cung cấp, số tra cứu danh mục # AF3285) trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và lắc. Các đĩa được rửa ba lần. Kháng thể thông báo đã được pha loãng, kháng thể đã tiếp hợp của dê kháng

RPE của thỏ (do Invitrogen cung cấp, số danh mục LHB0002) được bổ sung vào và ủ trong thời gian 30 phút và lắc. Các đĩa được rửa ba lần. Hạt được tạo huyền phù trong dung dịch đệm rửa và lắc ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút và sau đó đọc trên bộ dụng cụ Luminex 200 để đếm 50 hiện tượng trong mỗi mẫu, cài đặt cổng 7500 đến 13500. Dữ liệu được biểu hiện là cường độ phát quang trung bình (mean fluorescence intensity - MFI). MFI của các mẫu đã được xử lý bằng hợp chất chia cho trị số MFI từ các đối chứng DMSO để xác định mức độ ức chế theo phần trăm, và các trị số IC_{50} được tính bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad hình lăng trụ. Các hợp chất có IC_{50} 1µM hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính.

Ví dụ D

Thử nghiệm phát tín hiệu FGFR trên cơ sở tế bào

Việc hoạt hóa FGFR dẫn đến sự phosphoryl hóa các protein Erk. Việc phát hiện được pErk được theo dõi bằng cách áp dụng thử nghiệm Cellu'Erk HTRF (mức độ huỳnh quang đồng đều phân giải theo thời gian) (do CisBio cung cấp) theo quy trình của nhà sản xuất. Các tế bào KMS-11 được cấy vào đĩa loại 96 lỗ ở mật độ 40.000 tế bào/lỗ trong môi trường RPMI với 0,25% FBS và bỏ đói trong thời gian 2 ngày. Môi trường được hút ra và các tế bào được xử lý bằng 30µl dung dịch chứa các hợp chất ở nồng độ 1X đã được pha loãng theo bậc (pha loãng bằng môi trường không chứa huyết thanh từ các chấm 5mM DSMO) đến thể tích cuối cùng 30µl/lỗ và ủ trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các tế bào được kích thích bằng cách bổ sung 10µl Heparin (100µg/ml) và FGF1 (50ng/ml) vào từng lỗ và ủ trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phân giải, phần phân ước chiết phẩm tế bào được chuyển vào các đĩa thể tích thấp loại 384 lỗ, và 4µl chất phát hiện được bổ sung vào, tiếp theo là ủ trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa này được đọc trên dụng cụ PheraStar có cài đặt cho HTRF. Các số đọc về mức độ phát quang đã được chuẩn tắc hóa được chuyển hóa thành mức độ ức chế theo phần trăm so với các lỗ đối chứng đã được xử lý bằng DMSO, và trị số IC_{50} được tính bằng cách áp dụng phần mềm GraphPad hình lăng trụ. Các hợp chất có IC_{50} bằng 1µM hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính.

Ví dụ E

Thử nghiệm kinaza VEGFR2

40µl hỗn hợp phản ứng enzym được cho chạy phản ứng trong các đĩa polystyren màu đen loại 384 lỗ trong thời gian 1 giờ ở 25°C. Các lỗ được chấm 0,8µl hợp chất thử nghiệm trong DMSO. Dung dịch đệm thử nghiệm này chứa 50mM Tris, độ pH=7,5, 0,01% Tween-20, 10mM $MgCl_2$, 1mM EGTA, 5mM DTT, 0,5µM cơ chất peptit EQEDEPEGDYFEWLE (SEQ ID NO: 1) đã được đánh dấu bằng biotin, 1mM ATP, và 0,1nM enzym (chỉ số danh mục Millipore 14-630). Các phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung 20µl dung dịch đệm dập tắt (50mM Tris, pH= 7,8, 150mM NaCl, 0,5mg/ml BSA, 45mM EDTA) cùng với 225nM LANCE Streptavidin Surelight® APC (chỉ số danh mục PerkinElmer CR130-100) và 4,5nM kháng thể kháng phosphotyrosin (PY20) LANCE Eu-W1024 (chỉ số danh mục PerkinElmer AD0067) vào. Sau 20 phút ủ ở nhiệt độ trong phòng, các đĩa này được đọc trên đầu đọc đĩa PheraStar (BMG Labtech). Các trị số IC_{50} có thể được được tính bằng cách áp dụng GraphPad hình lăng trụ nhờ đưa dữ liệu vào phương trình đối với đường cong đáp ứng liều lượng hình sichma có độ dốc thay đổi. Các hợp chất có IC_{50} bằng 1µM hoặc thấp hơn được xem là có hoạt tính.

Ngoài các phương án đã được bộc lộ trong bản mô tả này, các cải biến khác nhau theo sáng chế là rõ ràng đối với mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này từ phần mô tả trên. Các cải biến này đều được dự tính nằm trong phạm vi bảo hộ của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu trích dẫn, bao gồm tất cả các patent, công bố đơn yêu cầu cấp patent, và công bố khác, đã được viện dẫn trong đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế này được đưa vào đây hoàn toàn dưới hình thức viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hỗn hợp của chất ức chế enzym FGFR và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung dùng để điều trị bệnh ung thư trong đó:

a) chất ức chế enzym FGFR được chọn từ:

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-{[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl}1-metyl-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(4-{[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)propannitril;

1-{[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]metyl}piperidin-4-carbonitril;

(3S)-1-{[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro1H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]metyl}pyrolidin-3-carbonitril;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-{[(1-metylpiperidin-4yl)amino]metyl}-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-{[(3S)-tetrahydrofuran-3ylamino]metyl}-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-{[(3R)-tetrahydrofuran-3ylamino]metyl}-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(1H-imidazol-1-ylmetyl)-1-metyl-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1H-pyrazol-1-ylmetyl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(2-pyridin-2-yletyl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2-clo-6-flo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

8-[2-(dietylamino)etyl]-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[2-(3-floazetidin-1-yl)etyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[2-(3-metoxyazetidin-1-yl)etyl]-1-metyl1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2-clo-6-flo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-(3-clopyridin-2-yl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahydro-1Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,8-dion;

7'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6',7'-dihydrospiro[xyclobutan-1,9'pyrolo[2,3-c][2,7]naphtyridin]-8'(3'H)-on;

7'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6',7'-dihydrospiro[xyclopentan-1,9'pyrolo[2,3-c][2,7]naphtyridin]-8'(3'H)-on;

7'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2,3,5,6,6',7'-hexahydrospiro[pyran-4,9'pyrolo[2,3-c][2,7]naphtyridin]-8'(3'H)-on;

7'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-6',7'-dihydrospiro[piperidin-4,9'pyrolo[2,3-c][2,7]naphtyridin]-8'(3'H)-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-9,9-dimetyl-2-(morpholin-4-ylmetyl)-3,6,7,9tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-9,9-dimetyl-2-[(4-metylpiperazin-1yl)metyl]-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-9,9-dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

1-{[7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-9,9-dimetyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-3Hpyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-2-yl]metyl}piperidin-4-carbonitril;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-{[(3S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1yl]metyl}-9,9-dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-{[(3R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1yl]metyl}-9,9-dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-9,9-dimetyl-2-(2-morpholin-4-yletyl)-3,6,7,9tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl]-9,9-dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-9,9-dimetyl-2-[2-(4-metylpiperazin-1yl)etyl]-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(1,3-oxazol-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(isoxazol-3-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[2-(diflometoxy)phenyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-pyrazin-2-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-pyridin-2-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-pyridin-3-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-pyridin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol4-yl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(6-metoxypyridin-2-yl)metyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(2-metoxypyridin-4-yl)metyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(2flophenyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-xyclobutyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-xyclobutyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1-propyl-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-xyclopropyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-xyclopropyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-xyclopropyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(4-flophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3, 4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(4-flophenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(4-flophenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1-pyridin-4-yl-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1-pyridin-4-yl-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-2-flo-N-isopropylbenzamit;

N-xyclopropyl-3-[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-2-flobenzamit;

3-[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-N-etyl-2-flobenzamit;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(2-metoxypyridin-4-yl)metyl]-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-(morpholin-4ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(1-metyl1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin -2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(1-metyl1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl]-9,9dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-[(3-floazetidin-1-yl)metyl]-9,9-dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

1-{[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]metyl}azetidin-3-carbonitril;

(3R)-1-{[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]metyl}pyrolidin-3-carbonitril; 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[2-(3-floazetidin-1-yl)etyl]-1-(2hydroxyetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3, 4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-[(4-metyl piperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-[(4-etyl piperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(6-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(6-metylpyridin-2-yl)metyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flopyridin-2-yl)-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl]1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(pyridin-3-yloxy)metyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(4-flophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(4-flophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-{2-[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]etyl}azetidin-3-carbonitril;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[2-(3-floazetidin-1-yl)etyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; và

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-8-[(4-metylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; hoặc muối dược dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên; và

b) một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung được chọn từ:

i) chất kháng hormon;

ii) chất ức chế hoặc kháng thể kháng EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, hoặc Flt-3 và kháng protein kinaza dung hợp có liên quan đến bệnh ung thư; iii) các chất kháng kinaza PI3; iv) các chất ức chế mTOR;

v) các tác nhân alkyl hóa;

vi) cặp đôi gốc platin; vii) các chất chống trao đổi chất; viii) tác nhân gây độc tế bào; ix) thuốc trị liệu miễn dịch;

x) các trị liệu kháng thể để đồng kích thich các phân tử;

xi) vắc-xin chống ung thư; và

xii) vinblastin, vincristin, vindesin, bleomyxin, dactinomyxin, daunorubixin, doxorubixin, epirubixin, idarubixin, ara-C, paclitaxel, mithramyxin, deoxycoformyxin, mitomyxin-C, Lasparaginaza, interferon, etoposit, hoặc teniposit.

2. Hỗn hợp của chất ức chế enzym FGFR và tác nhân trị liệu bổ sung theo điểm 1, trong đó chất ức chế enzym FGFR là 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin2-on, hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hỗn hợp của chất ức chế enzym FGFR và tác nhân trị liệu bổ sung theo điểm 1, trong đó cặp đôi trên cơ sở platin được chọn từ cisplatin cộng với gemxitabin, carboplatin cộng với gemxitabin, cisplatin cộng với docetaxel, carboplatin cộng với docetaxel, cisplatin cộng với paclitaxel, carboplatin cộng với paclitaxel, cisplatin cộng với pemetrexed, carboplatin cộng với pemetrexed, và gemxitabin cộng với các phần tử liên kết paclitaxel.

4. Hỗn hợp của chất ức chế enzym FGFR và tác nhân trị liệu bổ sung theo điểm 1, trong đó thuốc dùng trong liệu pháp miễn dịch được chọn từ các trị liệu kháng thể để đồng kích thich các phân tử và các kháng thể với xytokin.

5. Hỗn hợp của chất ức chế enzym FGFR và tác nhân hóa trị liệu dùng để điều trị bệnh ung thư trong đó chất ức chế enzym FGFR được chọn từ:

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-{[4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl]metyl}1-metyl-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(4-{[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]metyl}piperazin-1-yl)propannitril;

1-{[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]metyl}piperidin-4-carbonitril;

(3S)-1-{[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro1H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]metyl}pyrolidin-3-carbonitril;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-{[(1-metylpiperidin-4yl)amino]metyl}-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-{[(3S)-tetrahydrofuran-3ylamino]metyl}-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-{[(3R)-tetrahydrofuran-3ylamino]metyl}-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(1H-imidazol-1-ylmetyl)-1-metyl-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(1H-pyrazol-1-ylmetyl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl]1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-8-(2-pyridin-2-yletyl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; 3-(2-clo-6-flo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

8-[2-(dietylamino)etyl]-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[2-(3-floazetidin-1-yl)etyl]-1-metyl-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[2-(3-metoxyazetidin-1-yl)etyl]-1-metyl1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2-clo-6-flo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-(3-clopyridin-2-yl)-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3,4,7,9-tetrahydro-1Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,8-dion;

7'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6',7'-dihydrospiro[xyclobutan-1,9'pyrolo[2,3-c][2,7]naphtyridin]-8'(3'H)-on;

7'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6',7'-dihydrospiro[xyclopentan-1,9'pyrolo[2,3-c][2,7]naphtyridin]-8'(3'H)-on;

7'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2,3,5,6,6',7'-hexahydrospiro[pyran-4,9'pyrolo[2,3-c][2,7]naphtyridin]-8'(3'H)-on;

7'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-6',7'-dihydrospiro[piperidin-4,9'pyrolo[2,3-c][2,7]naphtyridin]-8'(3'H)-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-9,9-dimetyl-2-(morpholin-4-ylmetyl)-3,6,7,9tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-9,9-dimetyl-2-[(4-metylpiperazin-1yl)metyl]-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-9,9-dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

1-{[7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-9,9-dimetyl-8-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-3Hpyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-2-yl]metyl}piperidin-4-carbonitril;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-{[(3S)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1yl]metyl}-9,9-dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-{[(3R)-3-(dimetylamino)pyrolidin-1yl]metyl}-9,9-dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-9,9-dimetyl-2-(2-morpholin-4-yletyl)-3,6,7,9tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-[2-(4-etylpiperazin-1-yl)etyl]-9,9-dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-9,9-dimetyl-2-[2-(4-metylpiperazin-1yl)etyl]-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(1,3-oxazol-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(isoxazol-3-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(1,3-thiazol-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[2-(diflometoxy)phenyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-pyrazin-2-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-pyridin-2-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-pyridin-3-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-pyridin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol4-yl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[1-(2,2-difloetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(6-metoxypyridin-2-yl)metyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(2-metoxypyridin-4-yl)metyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-ylmetyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-ylmetyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(2flophenyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-xyclobutyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-xyclobutyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1-propyl-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-xyclopropyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-xyclopropyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-xyclopropyl-3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(4-flophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3, 4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(4-flophenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(4-flophenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1-pyridin-4-yl-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1-pyridin4-yl-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-flophenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-2-flo-N-isopropylbenzamit;

N-xyclopropyl-3-[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-2-flobenzamit;

3-[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-1-yl]-N-etyl-2-flobenzamit;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(2-metoxypyridin-4-yl)metyl]-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-8-(morpholin-4ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(1-metyl1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin -2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flopyridin-2-yl)-1,3,4,7-tetrahydro-2Hpyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(2-oxopyridin-1(2H)-yl)metyl]1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[(pyridin-3-yloxy)metyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(4-flophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(4-flophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-(2-morpholin-4-yletyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-[2-(4-metylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-[2-(4-etylpiperazin-1yl)etyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

1-{2-[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]etyl}azetidin-3-carbonitril;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-[2-(3-floazetidin-1-yl)etyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[(4-etylpiperazin-1-yl)metyl]-1-(1-metyl1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-[(3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl]-9,9dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

7-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-2-[(3-floazetidin-1-yl)metyl]-9,9-dimetyl-3,6,7,9-tetrahydro-8H-pyrolo[2,3-c]-2,7-naphtyridin-8-on;

1-{[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro-1Hpyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]metyl}azetidin-3-carbonitril;

(3R)-1-{[3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-2-oxo-2,3,4,7-tetrahydro1H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-8-yl]metyl}pyrolidin-3-carbonitril;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-8-[2-(3-floazetidin-1-yl)etyl]-1-(2hydroxyetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2,3-diflophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-[(4-metyl piperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(3-flophenyl)-8-[(4-etyl piperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-metyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(6-flopyridin-2-yl)metyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-[(6-metylpyridin-2-yl)metyl]-1,3,4,7tetrahydro-2H-pyrazolo[4',3':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on;

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-8-(morpholin-4-ylmetyl)1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; và

3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-(2-floetyl)-8-[(4-metylpiperazin-1yl)metyl]-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on; hoặc muối dược dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

6. Hỗn hợp của chất ức chế enzym FGFR và tác nhân hóa trị liệu theo điểm 5, trong đó chất ức chế enzym FGFR là 3-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1-etyl-8-(morpholin4-ylmetyl)-1,3,4,7-tetrahydro-2H-pyrolo[3',2':5,6]pyrido[4,3-d] pyrimidin-2-on, hoặc muối dược dụng của nó.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Incyte Corporation

<120> HỖN HỢP CỦA CHẤT ỨC CHẾ ENZYM GFR DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ

<130> 20443-0257WO1

<160> 1

<170> FastSEQ dùng cho Windows phiên bản 4.0

<210> 1
<211> 15
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> peptit tổng hợp

<400> 1
Glu Gln Glu Asp Glu Pro Glu Gly Asp Tyr Phe Glu Trp Leu Glu
1 5 10 15