



(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)



1-0037650

(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/506; C07D 401/14; C07D 403/14; C07D 413/12; C07D 519/00; C07D 471/10; C07D 498/10; C07D 513/04; A61K 31/437; C07D 413/14

(13) B

(21) 1-2018-05708

(22) 15/05/2018

(86) PCT/KR2018/005516 15/05/2018

(87) WO2018/212534 A1 22/11/2018

(30) 10-2017-0060940 17/05/2017 KR

(45) 27/11/2023 428

(43) 25/08/2020 389ASC

(73) LEGOCHEM BIOSCIENCES, INC. (KR)

(Munpyeongdong) 8-26, Munpyeongseo-ro, Daedeok-gu, Daejeon 34302, Republic of Korea

(72) LEE Dae Yon (KR); CHAE Sang Eun (KR); JUNG Eun Mi (KR); YANG Eun Hye (KR); CHOI Yoon Jeong (KR); CHUNG Chul-Woong (KR); SHIN Ju Hyun (KR); KIM Yun Ki (KR); KWON Hyun Jin (KR); RYU Jeong Hee (KR); BAN Eun Hye (KR); KIM Yong Zu (KR); OH Yeong Soo (KR); CHAE Jeiwook (KR).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) HỢP CHẤT DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ AUTOTAXIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57)

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dùng làm chất ức chế tự độc tố để điều trị và phòng ngừa các tình trạng hoặc rối loạn gây ra bởi sự hoạt hóa autotaxin hoặc nồng độ axit lysophosphatidic tăng, và sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế tự độc tố, và bằng cách ức chế sự sản sinh axit lysophosphatidic, chúng hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn tim mạch, ung thư, rối loạn chuyển hóa, rối loạn chức năng thận, rối loạn chức năng gan, rối loạn do viêm, rối loạn hệ thần kinh, rối loạn hệ hô hấp, bệnh xơ hóa, rối loạn mắt, ứ mật và các dạng ngứa mãn tính khác, hoặc thải ghép cơ quan cấp hoặc mãn tính.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới đóng vai trò làm chất ức chế tự độc tố để điều trị và phòng ngừa các tình trạng hoặc rối loạn do sự hoạt hóa autotaxin hoặc nồng độ axit lysophosphatidic tăng, và còn đề cập đến được phẩm có chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Autotaxin (dưới đây, được viết tắt là ATX) là một enzym chịu trách nhiệm cho sự gia tăng axit lysophosphatidic trong cổ trướng và huyết tương, và nó là enzym tiết quan trọng để biến đổi lysophosphatidylcholine (viết tắt là LPC) thành axit lysophosphatidic (dưới đây, được viết tắt là LPA) ở dạng phân tử truyền tín hiệu có hoạt tính sinh học. ATX còn được gọi là ectonucleotid pyrophosphatase/phosphodiesterase 2 hoặc lysophospholipase D. ATX đóng vai trò trong việc gây ra các tình trạng bệnh bao gồm bệnh xơ hóa, viêm khớp, thoái hóa thần kinh, đau do nguyên nhân thần kinh và bệnh ung thư.

LPA là một lipid có hoạt tính sinh lý có ảnh hưởng đến sự di cư, sự tăng sinh và sự sống sót của các loại tế bào khác nhau. Vì nồng độ LPA trong huyết tương có liên quan chặt chẽ đến hoạt tính của ATX, nên ATX được tin rằng là nguồn cung cấp LPA ngoại bào quan trọng.

Đã chứng minh được rằng, trong các tình trạng bệnh lý, việc ức chế ATX sẽ làm giảm mức LPA. Việc làm giảm mức LPA có thể mang lại lợi ích điều trị đối với rối loạn mà các nhu cầu y tế vẫn chưa được thỏa mãn, bao gồm bệnh ung thư, sự cư trú của tế bào lympho (lymphocyte homing), viêm mãn tính, đau do nguyên nhân thần kinh, rối loạn xơ hóa như bệnh xơ phổi vô căn (IPF), huyết khối, ngứa do ứ mật, hoặc các bệnh tương tự, gây ra, làm trung gian gây ra, và/hoặc đư và ra tương do mức LPA tăng và/hoặc sự hoạt hóa ATX.

Thêm nữa, LPA được phát hiện là có mặt với các nồng độ gia tăng trong huyết tương và dịch cổ trướng ở các bệnh nhân bị ung thư buồng trứng giai đoạn đầu và muộn. Mức LPA gia tăng và sự biểu hiện thay đổi và sự đáp ứng thay đổi của thụ thể đối với LPA có thể là một trong những nguyên nhân gây ra sự khởi phát, tiến triển hoặc hậu quả là bệnh

ung thư buồng trứng. LPA cũng liên quan đến ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, u ác tính, ung thư đầu và cổ, ung thư ruột, ung thư não và ung thư tuyến giáp. LPA đóng vai trò trong sự tăng sinh tế bào khối u và sự xâm nhập của chúng vào các mô lân cận, điều này có thể dẫn đến sự di căn. Các quá trình sinh học và bệnh sinh học này bị chuyển đổi bằng quá trình hoạt hóa các thụ thể liên kết với protein G bởi LPA.

Để điều trị bệnh nhân có khối u, điều mong muốn là làm giảm mức LPA. Điều này có thể đạt được bằng cách ức chế các enzym tham gia vào quá trình sinh tổng hợp LPA, ví dụ, ATX. Autotaxin thuộc họ enzym gồm nucleotit pyrophosphatase và phosphodiesterase là điểm khởi đầu quan trọng trong liệu pháp chống khối u. Đó là bởi vì ATX được biểu hiện ở mức độ gia tăng trong các khối u tác động lên quá trình tăng sinh và xâm nhập của tế bào khối u vào mô lân cận, có thể dẫn đến quá trình di căn.

Cụ thể là khi ATX được biểu hiện trong các khối u và tác động đến sự tăng sinh và thâm nhiễm của tế bào khối u vào mô lân cận, cả hai đều có thể dẫn đến quá trình di căn, ATX là đích để điều trị chống khối u. Hơn nữa, trong quá trình tạo mạch, ATX cùng với các yếu tố tạo mạch khác gây ra sự tạo mạch máu. Sự tạo mạch cung cấp cho khối u các chất dinh dưỡng trong quá trình phát triển khối u. Như vậy, có thể nói rằng sự ức chế quá trình tạo mạch là một điểm khởi đầu quan trọng trong việc điều trị ung thư và khối u.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

WO2010-112116 A1 (07-10-2010)

WO1995-035284 A1 (28-12-1995)

WO2015-144605 A1 (01-10-2015)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Trong các hoàn cảnh như vậy, các tác giả sáng chế phát hiện ra rằng các hợp chất có cấu trúc mới, chưa được nghiên cứu cho đến nay, không chỉ có hoạt tính ức chế tuyệt vời đối với ATX mà còn có thể làm giảm nồng độ của LPA, và như vậy sáng chế được hoàn thành.

Một mục đích của sáng chế này là đề xuất các hợp chất mới đóng vai trò là các chất ức chế tự độc tố để điều trị và phòng ngừa các tình trạng hoặc rối loạn do sự hoạt hóa

autotaxin hoặc nồng độ LPA gia tăng, hoặc tiền dược chất của chúng, hydrat của chúng, solvat của chúng, chất đồng phân của chúng hoặc muối dược dụng của chúng.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất chế phẩm chất ức chế tự độc tố chứa, ở dạng thành phần hữu hiệu, các hợp chất mới nêu trên, hoặc tiền dược chất của chúng, hydrat của chúng, solvat của chúng, chất đồng phân của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

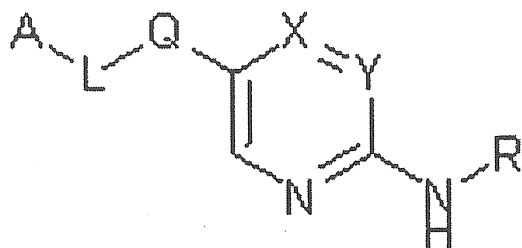
Mục đích khác nữa của sáng chế là đề xuất dược phẩm để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn liên quan đến hoạt tính tự độc tố chứa, ở dạng thành phần hữu hiệu, các hợp chất mới nêu trên, hoặc tiền dược chất của chúng, hydrat của chúng, solvat của chúng, chất đồng phân của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Giải pháp của sáng chế

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức hóa học 1 dưới đây có thể ức chế hiệu quả hoạt tính của ATX, và tiền dược chất của chúng, solvat của chúng, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

[Công thức hóa học 1]



trong đó A, L, Q, X, Y, và R được xác định trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, trong công thức hóa học 1,

X và Y mỗi nhóm độc lập là CR' hoặc N, ngoại trừ các trường hợp mà cả hai nhóm đều là N;

R' là hydro, C1-C10 alkyl, hoặc C6-C12 aryl;

R là indanyl (ví dụ, 2-indanyl), C6-C12 aryl, hoặc C6-C12 aryl-C3-C10 xycloalkenyl;

aralkyl và arxycloalkenyl nêu trên của R ở trên có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ halogen, C1-C10 alkoxy, và C1-C10 alkoxy được thế bằng halo;

A là C2-C12 heteroaryl, C1-C10 alkyl được thế bằng carboxyl, C6-C12 aryl, C6-C12 aryl-

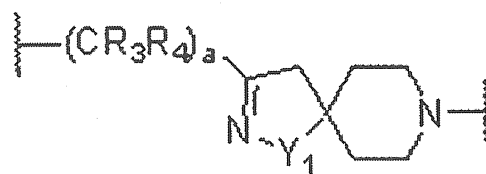
C10 alkyl, C2-C12 heteroxycloalkyl, hoặc NR_1R_2 ;

heteroaryl, aryl, aralkyl, và heteroxycloalkyl nêu trên của A ở trên có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế, mỗi nhóm độc lập được chọn từ hydroxy, carboxyl, carbamoyl, aminosulfonyl, C1-C10 alkylsulfonylamino, C6-C12 arylsulfonylamino, aminosulfonylamino ($-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$), $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ và amino,

R_1 và R_2 mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C1-C10 alkyl được thế bằng carboxyl, hoặc R_1 và R_2 có thể được liên kết với nhau để tạo thành nhân đơn vòng, đa vòng, hoặc vòng xoắn bão hòa hoặc chưa bão hòa;

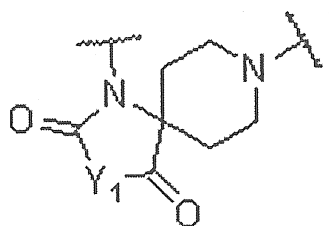
vòng nêu trên được tạo ra như trên có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và có thể chứa liên kết đôi $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$, hoặc $\text{N}=\text{N}$, và CH_2 trong vòng nêu trên được tạo ra như trên có thể được thay thế bằng $\text{C}(=\text{O})$ và cũng có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ hydroxy, carboxyl, carbamoyl, aminosulfonyl, C1-C10 alkylsulfonylamino, C6-C12 arylsulfonylamino, aminosulfonylamino ($-\text{NHSO}_2\text{NH}_2$), hydrazit và amino;

L là liên kết đơn, $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_5\text{R}_6)_b-\text{NH}-(\text{CR}_7\text{R}_8)_c-$, $-\text{NH}-(\text{CR}_7\text{R}_8)_c-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_5\text{R}_6)_b-$, $-\text{C}(=\text{NR}_9)-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a-$, C2-C12 heteroarylen, $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a-$, C2-C12 heteroxycloalkylen-, $-\text{C}_2\text{-C}_{12}$ heteroxycloalkenylen- $(\text{CR}_3\text{R}_4)_a-$, - C2-C12



heteroxycloalkylen- $(\text{CR}_3\text{R}_4)_a(\text{NH})_d-$,

hoặc



R_3 đến R_8 mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C1-C10 alkyl;

R_9 là hydroxy, C1-C10 alkoxy, hoặc mono- hoặc di-C1-C10 alkylamino;

Y_1 là NR_{10} , O, hoặc S;

mỗi R_{10} độc lập là hydro hoặc C1-C10 alkyl;

a là số nguyên bằng từ 1 đến 5;

b và c mỗi chỉ số độc lập là số nguyên bằng từ 0 đến 5;

d là số nguyên bằng 0 hoặc 1;

Q là carbonyl, C2-C12 heteroxycloalkylen, hoặc C2-C12 heteroarylen;

heteroarylen nêu trên của Q ở trên có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế được chọn từ C1-C10 alkyl, C1-C10 alkyl được thế halo, hydroxy C1-C10 alkyl, C3-C10 xycloalkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, carboxyl, $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_e\text{R}_{13}$, $-(\text{CH}_2)_f\text{R}_{14}$, và $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{15}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl nêu trên có thể còn được thế tiếp bằng $\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, halogen hoặc carboxyl;

R_{11} và R_{12} mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C10 alkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, hoặc C3-C10 xycloalkyl;

e và f mỗi chỉ số độc lập là số nguyên bằng từ 0 đến 5;

R_{13} là hydro, C1-C10 alkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroxycloalkyl, hoặc carboxyl, trong đó aryl và heteroxycloalkyl nêu trên của R_{13} ở trên có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế được chọn từ C1-C10 alkyl, C1-C10 alkyl được thế halo, và carboxy;

R_{14} và R_{15} mỗi nhóm độc lập là C2-C12 heteroxycloalkyl, trong đó heteroxycloalkyl nêu trên của R_{14} và R_{15} có thể là vòng đơn, vòng ngưng tụ, hoặc vòng xoắn bão hòa hoặc chưa bão hòa và cũng có thể còn được thế bằng $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$, hoặc CH_2 trong vòng này có thể được thay thế bằng $\text{C}(=\text{O})$ và cũng có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế được chọn từ halogen, C1-C10 alkyl, C1-C10 alkyl được thế halo, và C6-C12 aryl; và

heteroaryl, heteroarylen, heteroxycloalkylen, heteroxycloalkenylen, và heteroxycloalkyl nêu trên chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Ngoài ra, theo sự khẳng định về hoạt tính ức chế ATX tuyệt vời của hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1 ở trên, sáng chế cũng đề xuất chế phẩm chất ức chế tự độc tố chứa, ở dạng thành phần hữu hiệu, hợp chất có công thức hóa học 1 ở trên, hoặc tiền dược chất của chúng, solvat của chúng, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Ngoài ra, sáng chế cũng còn đề xuất dược phẩm để phòng ngừa và điều trị rối loạn liên quan đến hoạt tính tự độc tố chứa, ở dạng thành phần hữu hiệu, hợp chất có công thức hóa học 1 ở trên, hoặc tiền dược chất của chúng, hydrat của chúng, solvat của chúng, chất đồng phân của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Các hiệu quả có lợi của sáng chế

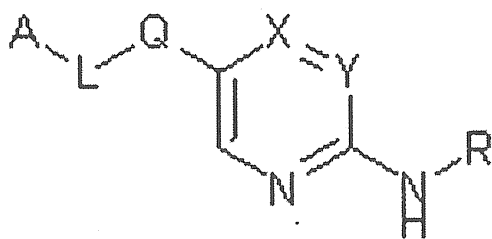
Bởi vì các hợp chất theo sáng chế là hợp chất mới có hoạt tính ức chế rất cao đối với ATX và đồng thời ức chế sự sản xuất LPA, chúng có thể được sử dụng một cách hiệu quả làm tác nhân hữu hiệu để phòng ngừa và điều trị rối loạn do ATX gây ra, ví dụ, rối loạn tim mạch, ung thư, rối loạn chuyển hóa, rối loạn chức năng thận, rối loạn chức năng gan, rối loạn do viêm, rối loạn hệ thần kinh, rối loạn hệ hô hấp, bệnh xơ hóa, rối loạn mắt, ứ mật và các dạng ngứa mãn tính khác, hoặc thải ghép cơ quan cấp hoặc mãn tính.

Mô tả chi tiết phương án thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được giải thích cụ thể hơn. Đối với các thuật ngữ kỹ thuật và thuật ngữ khoa học theo đó được sử dụng, nếu không có định nghĩa nào khác, chúng có nghĩa như thường được hiểu bởi người có kiến thức chung trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế thuộc về, và các giải thích về các chức năng và cấu trúc đã biết, một cách không cần thiết có thể gây khó hiểu về ý tưởng của sáng chế, được bỏ qua trong phần mô tả được đề xuất dưới đây.

Sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1 dưới đây, và tiền dược chất của chúng, solvat của chúng, chất đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối được dụng của chúng.

[Công thức hóa học 1]



trong đó A, L, Q, X, Y, và R được xác định trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, trong công thức hóa học 1,

X và Y mỗi nhóm độc lập là CR' hoặc N, ngoại trừ các trường hợp mà cả hai nhóm đều là N;

R' là hydro, C1-C10 alkyl, hoặc C6-C12 aryl;

R là indanyl (ví dụ, 2-indanyl), C6-C12 arC1-C10 alkyl, hoặc C6-C12 arC3-C10 xycloalkenyl;

aralkyl và arxycloalkenyl nêu trên của R ở trên có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc

nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế được chọn từ halogen, C1-C10 alkoxy, và C1-C10 alkoxy được thế bằng halo;

A là C2-C12 heteroaryl, C1-C10 alkyl được thế bằng carboxyl, C6-C12 aryl, C6-C12 arC1-C10 alkyl, C2-C12 heterocycloalkyl, hoặc NR_1R_2 ;

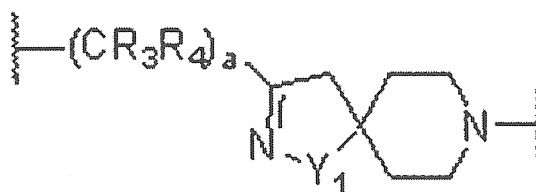
heteroaryl, aryl, aralkyl, và heterocycloalkyl nêu trên của A ở trên có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế được chọn từ hydroxy, carboxyl, carbamoyl, aminosulfonyl, C1-C10 alkylsulfonylamino, C6-C12 arylsulfonylamino, aminosulfonylamino ($-\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}_2$), $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{OH}$ và amino,

R_1 và R_2 mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C1-C10 alkyl được thế bằng carboxyl, hoặc

R_1 và R_2 có thể được liên kết với nhau để tạo thành nhân đơn vòng, đa vòng, hoặc vòng xoắn bão hòa hoặc chưa bão hòa;

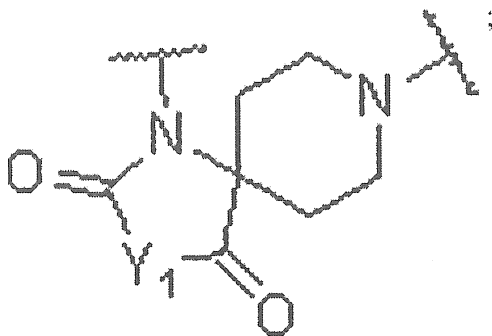
vòng nêu trên được tạo ra như trên có thể chứa một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh và có thể chứa liên kết đôi $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$, hoặc $\text{N}=\text{N}$, và CH_2 trong vòng nêu trên được tạo ra như trên có thể được thay thế bằng $\text{C}(=\text{O})$ và cũng có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế được chọn từ hydroxy, carboxyl, carbamoyl, aminosulfonyl, C1-C10 alkylsulfonylamino, C6-C12 arylsulfonylamino, aminosulfonylamino ($-\text{NH}\text{SO}_2\text{NH}_2$), hydrazit và amino;

L là liên kết đơn, $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a-$, $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_5\text{R}_6)_b\text{NH}-(\text{CR}_7\text{R}_8)_c-$, $-\text{NH}-(\text{CR}_7\text{R}_8)_c-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}_5\text{R}_6)_b-$, $-\text{C}(=\text{NR}_9)-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a-$, C2-C12 heteroarylen, $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a\text{C2-C12 heterocycloalkylen-}$, $-\text{C2-C12 heterocycloalkenylen-}(\text{CR}_3\text{R}_4)_a-$, - C2-C12



heterocycloalkylen- $(\text{CR}_3\text{R}_4)_a(\text{NH})_d-$,

hoặc



R₃ đến R₈ mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C1-C10 alkyl;

R₉ là hydroxy, C1-C10 alkoxy, hoặc mono- hoặc di-C1-C10 alkylamino;

Y₁ là NR₁₀, O, hoặc S;

mỗi R₁₀ độc lập là hydro hoặc C1-C10 alkyl;

a là số nguyên bằng từ 1 đến 5;

b và c mỗi chỉ số độc lập là số nguyên bằng từ 0 đến 5;

d là số nguyên bằng 0 hoặc 1;

Q là carbonyl, C2-C12 heteroxycloalkylen, hoặc C2-C12 heteroarylen;

heteroarylen nêu trên của Q ở trên có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế được chọn từ C1-C10 alkyl, C1-C10 alkyl được thế halo, hydroxy C1-C10 alkyl, C3-C10 xycloalkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, carboxyl, NR₁₁R₁₂, -O(CH₂)_eR₁₃, -(CH₂)_fR₁₄, và -C(=O)R₁₅, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl nêu trên có thể còn được thế tiếp bằng NR₁₁R₁₂, halogen hoặc carboxyl;

R₁₁ và R₁₂ mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C10 alkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, hoặc C3-C10 xycloalkyl;

e và f mỗi chỉ số độc lập là số nguyên bằng từ 0 đến 5;

R₁₃ là hydro, C1-C10 alkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroxycloalkyl, hoặc carboxyl, trong đó aryl và heteroxycloalkyl nêu trên của R₁₃ ở trên có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế được chọn từ C1-C10 alkyl, C1-C10 alkyl được thế halo, và carboxy;

R₁₄ và R₁₅ mỗi nhóm độc lập là C2-C12 heteroxycloalkyl, trong đó heteroxycloalkyl nêu trên của R₁₄ và R₁₅ có thể là vòng đơn, vòng ngưng tụ, hoặc vòng xoắn bão hòa hoặc chưa bão hòa và cũng có thể còn được thế bằng -C(=O)CH₂OH, hoặc CH₂ trong vòng này có thể được thay thế bằng C(=O) và cũng có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, hoặc 3) nhóm thế được chọn từ halogen, C1-C10 alkyl, C1-C10 alkyl được thế halo, và

C6-C12 aryl; và

heteroaryl, heteroarylen, heteroxycloalkylen, heteroxycloalkenylen, và heteroxycloalkyl nêu trên chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh).

Hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế ức chế sự sản xuất LPA trên cơ sở hoạt tính ức chế rất cao đối với ATX. Như vậy, hợp chất này hữu ích làm tác nhân trị bệnh và tác nhân phòng bệnh cho rối loạn do ATX gây ra, ví dụ, rối loạn chức năng thận, rối loạn chức năng gan, rối loạn gây viêm, rối loạn hệ thần kinh, rối loạn do xơ hóa, và các bệnh thải ghép cơ quan cấp hoặc mãn tính.

Một số nhóm biến trong Công thức 1 ở đây là các gốc hóa trị hai. Ví dụ, "L" được liên kết với cả A và Q trong Công thức 1; và "Q" được liên kết với cả L và nhân thơm. Để tránh nghi ngờ, như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, gốc hóa trị hai có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua một trong hai điểm gắn. Để minh họa, ví dụ, khi L được cho là $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a\text{C}(=\text{O})-$, như được ghi bên trái điểm gắn của L, tức là, đơn vị CR_3R_4 , có thể được liên kết với nhóm A hoặc Q, trong khi theo đó nguyên tử cacbon của đơn vị $\text{C}(=\text{O})$ có thể được liên kết với nhóm Q hoặc A còn lại. Tuy nhiên, theo bất kỳ phương án nào được mô tả trong bản mô tả này, điểm gắn bên trái như được vẽ hoặc ghi của gốc hóa trị hai của L có thể được liên kết với nhóm biến "A" trong công thức bất kỳ trong bản mô tả này và điểm gắn bên phải như được vẽ hoặc ghi của gốc hóa trị hai của L có thể được liên kết với nhóm biến "Q" trong công thức bất kỳ trong bản mô tả này. Và theo bất kỳ phương án nào được mô tả trong bản mô tả này, điểm gắn bên trái như được vẽ hoặc ghi của gốc hóa trị hai của Q có thể được liên kết với nhóm biến "L" trong công thức bất kỳ trong bản mô tả này.

Trong các định nghĩa khác nhau trong bản mô tả này, ký hiệu "-" có thể được sử dụng trước và sau gốc hóa trị hai, chỉ ra các điểm nối của nó. Ví dụ, gốc hóa trị hai "C2-C12 heteroxycloalkylen" có thể được sử dụng trong định nghĩa như là $-(\text{CR}_3\text{R}_4)_a\text{-C2-C12 heteroxycloalkylen-}$, phải được hiểu là một trong hai điểm nối C2-C12 heteroxycloalkylen được nối với đơn vị CR_3R_4 , trong khi điểm nối khác được nối với phần còn lại của cấu trúc này. Các cách diễn tả tương tự khác phải được hiểu tương tự. Cũng vậy, người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này cần hiểu rằng gốc hóa trị hai sẽ có hai điểm gắn bất kể ký hiệu "-" được sử dụng hay không.

Theo các phương án khác nhau trong bản mô tả này, ký hiệu "Cx-Cy" hoặc "Cx-y" có thể được sử dụng để chỉ số nguyên tử cacbon trong định nghĩa này. Ví dụ, C1-C10

(hoặc C1-10) alkyl là alkyl có 1-10 nguyên tử cacbon. Ngoài ra, C0 là không có nguyên tử cacbon nào, C1 là một cacbon, và v.v...

Theo các phương án khác nhau trong bản mô tả này, alkyl, alkoxy, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkylen, xycloalkenylen, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylen, heteroxycloalkenyl, heteroxycloalkenylen, aryl, arylen, heteroaryl hoặc heteralen, v.v... có thể được mô tả là "tùy ý được thế," chỉ nhóm tương ứng không được thế hoặc được thế tiếp bằng một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) nhóm thế được chọn một cách độc lập. Nếu được thế, trừ khi có quy định khác, các nhóm thế có thể được chọn từ nhóm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halo, C₁-C₂₀ alkyl, —CF₃, —NH₂, —N(C₁-C₆alkyl)₂, —NO₂, oxo, —CN, —N₃, —OH, —O(C₁-C₆alkyl), C₃-C₁₀ xycloalkyl, C₂-C₆alkenyl, C₂-C₆alkynyl, (C₀-C₆alkyl) S(O)₀₋₂—, aryl-S(O)₀₋₂—, (C₀-C₆alkyl)S(O)₀₋₂(C₀-C₆alkyl)-, (C₀-C₆alkyl)C(O)NH—, H₂N—C(NH)—, —O(C₁-C₆ alkyl)CF₃, (C₀-C₆ alkyl)C(O)—, (C₀-C₆alkyl)OC(O)—, (C₀-C₆alkyl)O(C₁-C₆alkyl)-, (C₀-C₆alkyl)C(O)₁₋₂(C₀-C₆alkyl)-, (C₁-C₆alkyl)OC(O)NH—, aryl, aralkyl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, halo-aryl, halo-aralkyl, halo-dị vòng và halo-heteroxycloalkyl.

Trừ khi có tuyên bố rõ ràng ngược lại, tất cả các khoảng được trích dẫn trong bản mô tả này được bao gồm. Ví dụ, vòng heteroaryl được mô tả có chứa từ "0 đến 3 nguyên tử khác loại" có nghĩa là vòng này có thể chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại. Nó cũng được hiểu rằng khoảng bất kỳ được trích dẫn ở đây bao gồm trong phạm vi của nó tất cả các phạm vi phụ trong phạm vi đó. Các dạng oxy hóa của các dị nguyên N và S cũng bao gồm trong phạm vi của nó các khoảng nhỏ nằm trong khoảng đó. Các dạng oxy hóa của các nguyên tử khác loại N và S cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Khi nhóm biến bất kỳ (ví dụ, R^h) xuất hiện nhiều hơn một lần trong cấu trúc bất kỳ hoặc trong công thức 1 hoặc trong công thức bất kỳ khác thể hiện và mô tả các hợp chất theo sáng chế, định nghĩa về nhóm này ở mỗi lần xuất hiện là độc lập với định nghĩa của nó ở lần những lần xuất hiện khác. Các dạng kết hợp của các nhóm thế và/hoặc các nhóm biến là được phép nếu các dạng kết hợp này tạo ra các hợp chất ổn định.

Trừ khi có quy định rõ ràng là ngược lại, sự thế bởi một nhóm thế đã được nêu tên là được phép trên nguyên tử bất kỳ với điều kiện sự thế như vậy là khả thi về mặt hóa học và tạo ra hợp chất ổn định. Hợp chất "ổn định" là hợp chất có thể được điều chế và tách và có cấu trúc và tính chất duy trì hoặc có thể được duy trì về cơ bản không bị biến đổi trong một khoảng thời gian đủ để cho phép sử dụng hợp chất cho các mục đích được

mô tả trong bản mô tả này (ví dụ dụ, điều trị hoặc điều trị dự phòng cho đối tượng).

Thuật ngữ "alkyl" trong sáng chế có nghĩa là gốc hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc nhánh hóa trị một chỉ bao gồm các nguyên tử cacbon và hydro, và có thể chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, và tốt hơn là từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon (ví dụ, 1 đến 4 nguyên tử cacbon). Các ví dụ về gốc alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, t-butyl, pentyl, và hexyl, nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm này.

Thuật ngữ "aryl" trong sáng chế có nghĩa là gốc hữu cơ được dẫn xuất từ các hydrocacbon thơm bằng cách loại bỏ một hydro, và thuật ngữ này bao gồm hệ vòng đơn hoặc vòng ngưng tụ một cách thích hợp chứa từ 4 đến 7, tốt hơn là 5 hoặc 6 nguyên tử vòng trong mỗi vòng, và cũng là loại trong đó nhiều nhóm aryl được nối với nhau thông qua một liên kết đơn. Ví dụ cụ thể của chúng bao gồm phenyl, naphtyl, biphenyl, anthryl, indenyl và florenyl, nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm này.

Alkyl được thế bằng carboxyl như được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkyl được xác định trong bản mô tả này được thế bằng một hoặc nhiều nhóm cacboxyl, ví dụ, 1 nhóm cacboxyl.

Alkyl được thế bằng hydroxy như được sử dụng ở đây chỉ nhóm alkyl được được xác định trong bản mô tả được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxyl, ví dụ, 1 hoặc 2 nhóm hydroxyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" trong sáng chế có nghĩa là nhóm aryl bao gồm, ở dạng nguyên tử khung vòng thơm, từ 1 đến 4 nguyên tử loại khác được chọn từ N, O và S, trong đó phần còn lại của các nguyên tử khung vòng thơm là các nguyên tử cacbon. Đó là heteroaryl đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl đa vòng được dung hợp với một hoặc nhiều vòng benzen, và có thể bão hòa một phần. Hơn nữa, cũng được bao gồm trong định nghĩa về heteroaryl theo sáng chế là một loại trong đó một hoặc nhiều heteroaryl được liên kết với nhau thông qua liên kết đơn. Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm pyrol, quinolin, isoquinolin, pyridin, pyrimidin, oxazol, thiazol, thiadiazol, triazol, imidazol, benzimidazol, isoxazol, benzisoxazol, thiophen, benzothiophen, furan và benzofuran, nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm này.

Thuật ngữ "halo" trong sáng chế là nguyên tố trong nhóm halogen và các ví dụ của chúng bao gồm flo, clo, brom và iot.

Nhóm được thế halo dùng để chỉ nhóm tương ứng được thế bằng một hoặc nhiều halogen, ví dụ, được thế bằng 1, 2 hoặc 3 flo. Ví dụ, alkyl được thế halo (hoặc halo alkyl)

như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến nhóm alkyl được xác định ở đây được thế bằng một hoặc nhiều halogen, ví dụ, được thế bằng 1, 2, hoặc 3 flo. Tương tự, alkoxy được thế halo như được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến nhóm alkoxy được xác định ở đây được thế bằng một hoặc nhiều halogen, ví dụ, được thế bằng 1, 2 hoặc 3 flo.

Thuật ngữ "xycloalkyl" trong sáng chế có nghĩa là gốc vòng cacbon bão hòa hóa trị một có chứa một hoặc nhiều vòng, và có thể có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, và tốt hơn là từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl, nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm này.

Thuật ngữ "alkoxy" trong sáng chế có nghĩa là gốc -O-alkyl, và nhóm này có thể có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, và tốt hơn là từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon. Ở đây, thuật ngữ 'alkyl' là như được xác định ở trên. Các ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm metoxy, etoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, và t-butoxy, nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm này.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" trong sáng chế có nghĩa là gốc hóa trị một của dị vòng không thơm mà có chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, trong đó dị vòng không thơm bao gồm tất cả các loại cấu trúc vòng như vòng đơn và đa vòng, bao gồm vòng đơn, vòng ngưng tụ (ví dụ, vòng đôi ngưng tụ), và vòng xoắn (ví dụ, vòng đôi bao gồm vòng xoắn) bão hòa hoặc không bão hòa, và trong trường hợp cấu trúc đa vòng, các vòng này có thể liên kết với nhau thông qua một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và/hoặc nguyên tử cacbon. Các ví dụ về gốc heteroxycloalkyl có thể bao gồm gốc hóa trị một của dị vòng không thơm như aziridin, pyrrolidin, azetidin, piperidin, tetrahydropyridin, piperazin, morpholin, thiomorpholin, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan, octahydropyrol[3,4-c]pyrol. 2,7-diazaspiro[4.4]nonan, hoặc 2-azaspiro[4.4]nonan.

Thuật ngữ "heteroxycloalkenyl" trong sáng chế có nghĩa là gốc hóa trị một của dị vòng không thơm mà có chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, và S, và bao gồm một hoặc nhiều liên kết đôi, và thuật ngữ này bao gồm tất cả các loại cấu trúc vòng như vòng đơn và đa vòng, bao gồm vòng đơn, vòng ngưng tụ, và một vòng xoắn không bão hòa, và trong trường hợp của cấu trúc đa vòng, các vòng có thể liên kết với nhau thông qua một hoặc nhiều nguyên tử khác loại và/hoặc nguyên tử cacbon.

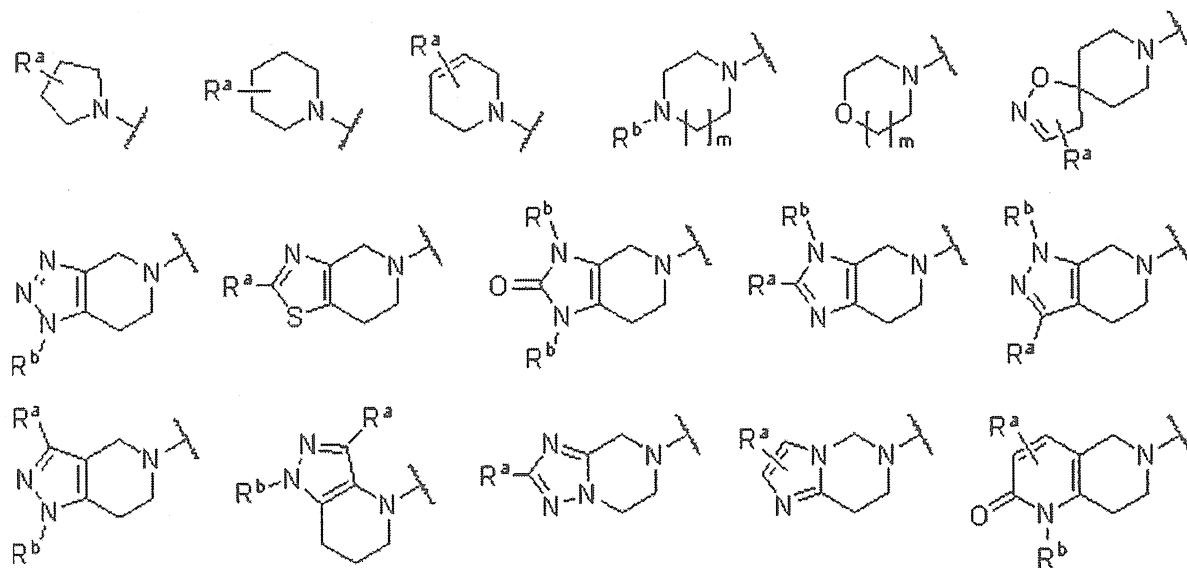
Thuật ngữ "xycloalkenyl" trong sáng chế có nghĩa là một gốc vòng cacbon hóa trị một không bão hòa bao gồm một hoặc nhiều vòng, và nó có thể có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, và tốt hơn là từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể về nhóm này bao

gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, và xyclohexenyl, nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm này.

Các thuật ngữ "arylen" và "heteroarylen" trong sáng chế có nghĩa là gốc hóa trị hai của vòng thơm và gốc hóa trị hai của dị vòng thơm, tương ứng.

Các thuật ngữ "heteroxycloalkylen" và "heteroxycycloalkenylen" trong sáng chế có nghĩa là gốc hóa trị hai của dị vòng bão hòa và gốc hóa trị hai của dị vòng không bão hòa, tương ứng.

Theo một số phương án, A là NR_1R_2 . Trong một số phương án, R_1 , R_2 , và nguyên tử nitơ mà chúng được gắn vào, tạo thành nhân dị vòng đơn hoặc đa vòng được thể một cách tùy ý (ví dụ, vòng có từ 5-14 cạnh). Như được sử dụng ở đây, nhân đa vòng có thể bao gồm hệ vòng chứa hai vòng được ngưng tụ với nhau thông qua hai nguyên tử dùng chung, và hệ vòng chứa hai vòng chỉ chung nhau một nguyên tử cacbon đơn lẻ, tức là tạo thành vòng xoắn. Đối với các hợp chất theo một ví dụ của sáng chế, vòng mà được tạo thành khi R_1 và R_2 được liên kết với nhau là vòng đơn, đa vòng, hoặc vòng xoắn bão hòa hoặc không bão hòa, và có thể tốt hơn là vòng được chọn từ các cấu trúc dưới đây:

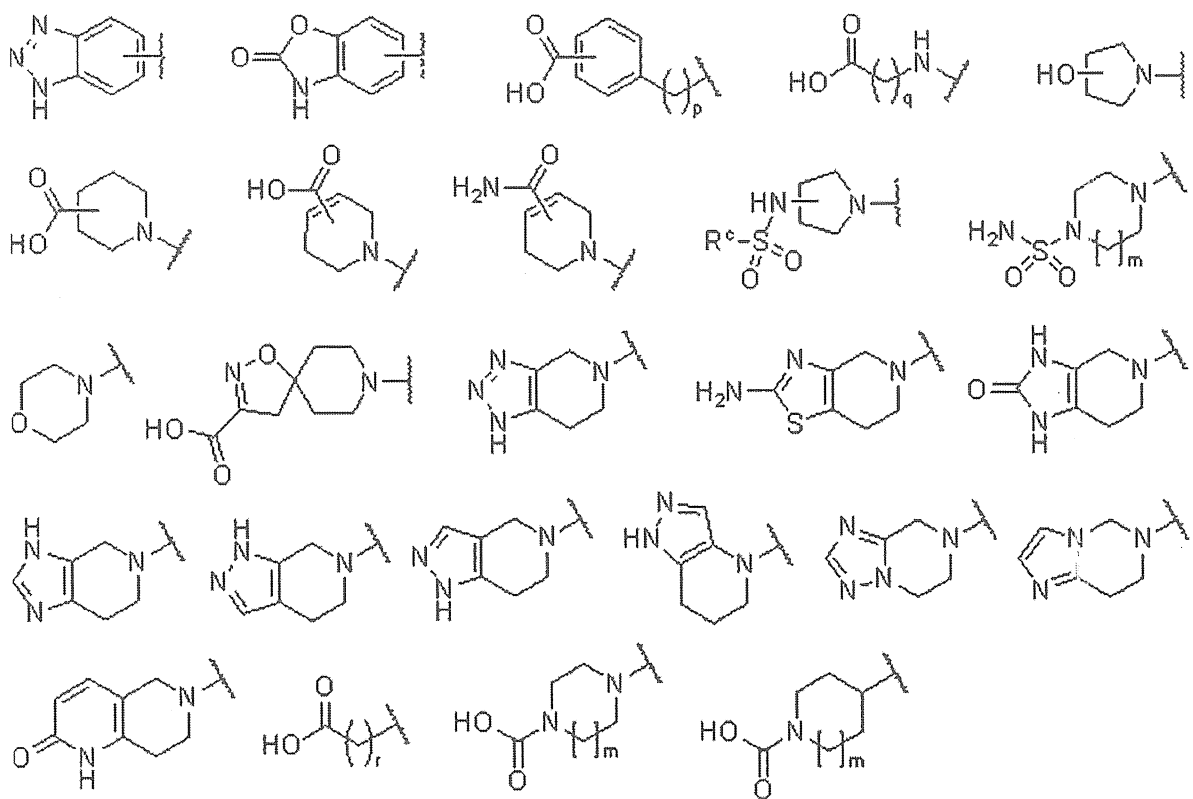


trong đó R^a là hydro, hydroxy, carboxyl, carbamoyl, C1-C10 alkylsulfonamino, aminosulfonamino. ($-NHSO_2NH_2$), hoặc amino;

R^b là hydro, carboxyl, hoặc aminosulfonyl; và

m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2.

Đối với các hợp chất theo một ví dụ của sáng chế, A ở trên có thể được chọn từ các cấu trúc dưới đây.



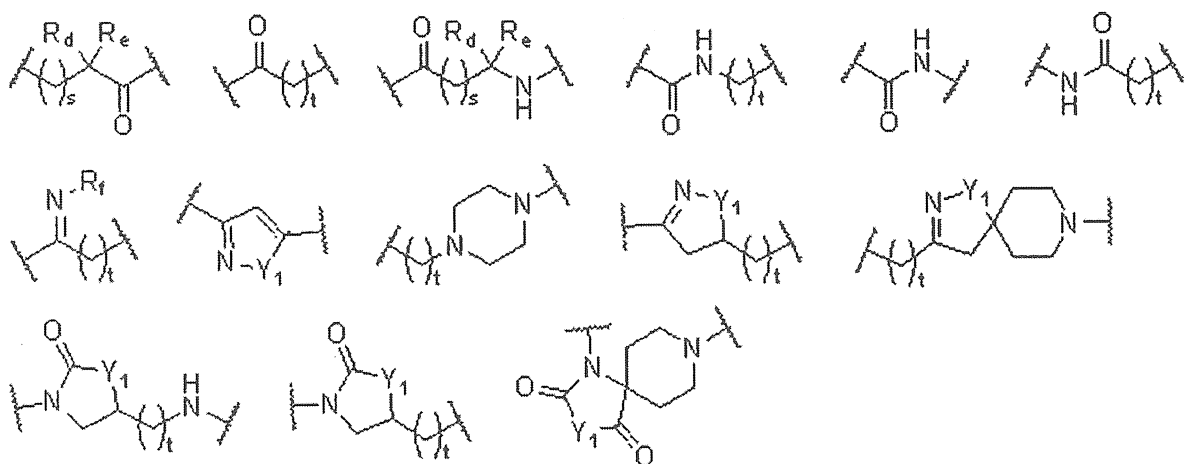
trong đó R^c là C1-C7 alkyl hoặc amino;

p là số nguyên bằng từ 0 đến 5;

q và r mỗi chỉ số độc lập là số nguyên từ 1 đến 5; và

m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2 (ví dụ, 1).

Đối với các hợp chất theo một ví dụ của sáng chế, L ở trên có thể là liên kết đơn hoặc được chọn từ các cấu trúc dưới đây:



trong đó R^d và R^e mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^f là hydroxy, C1-C7 alkoxy, hoặc mono- hoặc di-C1-C7 alkylamino;

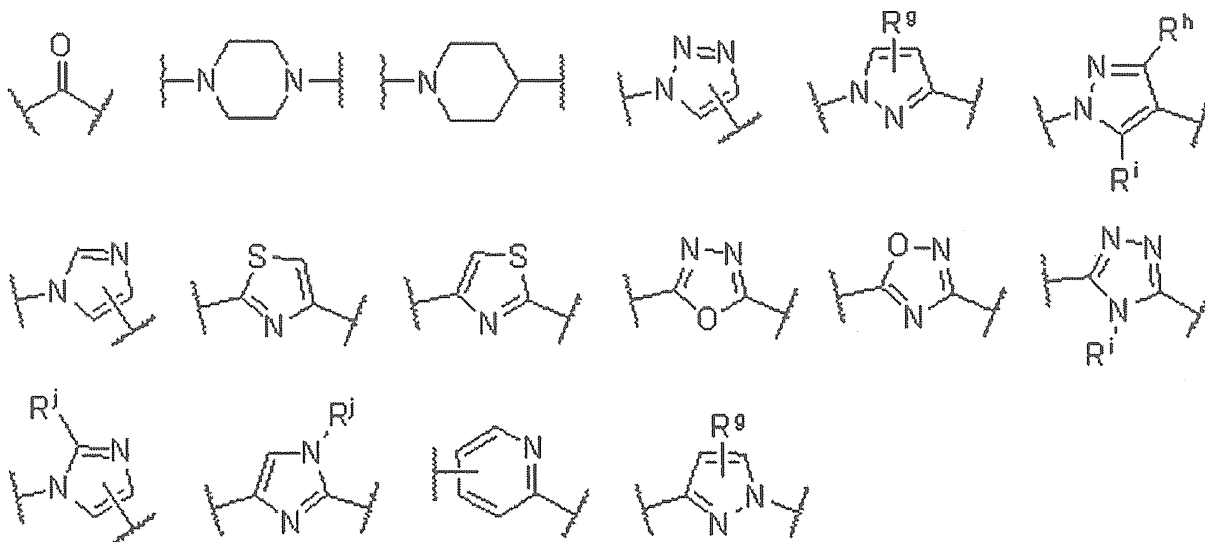
Y_1 là NR_{10} , O, hoặc S;

Mỗi R_{10} độc lập là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

s là số nguyên bằng từ 0 đến 3; và

t là số nguyên bằng từ 1 đến 3.

Đối với các hợp chất theo một ví dụ của sáng chế, Q ở trên có thể được chọn từ các cấu trúc dưới đây.



trong đó R^g là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^h là hydro, hydroxy, $NR_{11}R_{12}$, C1-C7 alkoxy, C1-C7 alkyl, hydroxy C1-C7 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, carboxyl, $-O(CH_2)_eR_{13}$, $-(CH_2)_fR_{14}$, hoặc $-C(=O)R_{15}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl nêu trên của R^h có thể còn được thế bằng $NR_{11}R_{12}$ hoặc carboxyl;

R_{11} và R_{12} mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, hoặc C3-C7 xycloalkyl;

R_{13} là C6-C12 aryl, C3-C9 heteroxycloalkyl, hoặc carboxyl, trong đó aryl và heteroxycloalkyl nêu trên của R_{13} có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế bằng halo, và carboxyl;

R_{14} và R_{15} mỗi nhóm độc lập là C3-C9 heteroxycloalkyl, trong đó heteroxycloalkyl nêu trên của R_{14} và R_{15} có thể là vòng đơn, vòng ngưng tụ, hoặc vòng xoắn bão hòa hoặc chưa bão hòa, hoặc CH_2 trong vòng này có thể được thay thế bằng $C(=O)$, và heteroxycloalkyl nêu trên của R_{14} và R_{15} có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, C1-C10 alkyl, C1-C10 alkyl được thế bằng halo, và C6-C12 aryl;

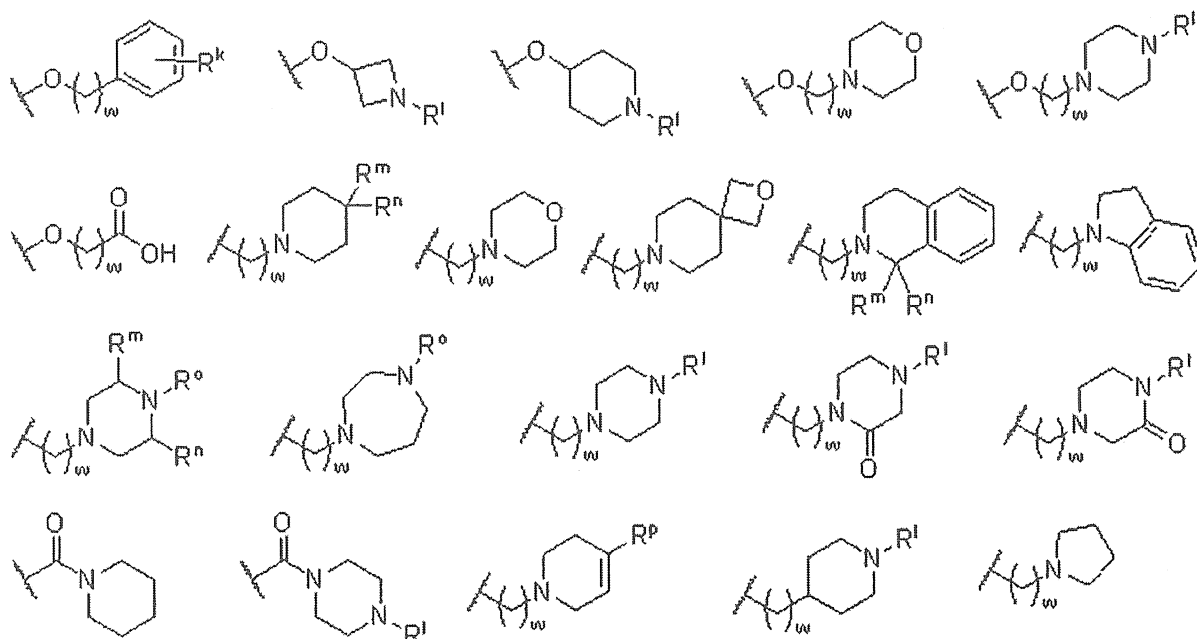
R^i là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc C1-C7 alkyl được thế bằng halo;

R^j là hydro, C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế bằng halo, C3-C7 xycloalkyl, hoặc C6-C12 aryl;

e là số nguyên bằng từ 0 đến 3; và

f là số nguyên bằng từ 0 đến 3.

Đối với các hợp chất theo một ví dụ của sáng chế, R^h ở trên tốt hơn nữa có thể là hydro, hydroxy, $NR_{11}R_{12}$, C1-C7 alkoxy, C1-C7 alkyl, hydroxy C1-C7 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, hoặc carboxyl, hoặc được chọn từ các cấu trúc dưới đây.



trong đó R_{11} và R_{12} mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, C6-C12 aryl, hoặc C3-C7 xycloalkyl

R^k là hydro hoặc carboxyl;

R^l là hydro, C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế bằng halo, hoặc carboxyl;

R^m và R^n mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, halogen, hoặc carboxyl;

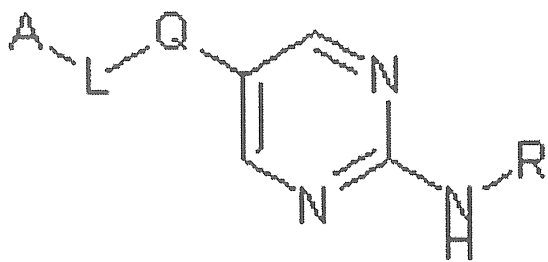
R^o là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^p là C6-C12 aryl; và

w là số nguyên bằng từ 0 đến 3.

Đối với các hợp chất theo một ví dụ của sáng chế, các hợp chất này tốt hơn nữa là có thể được biểu diễn bằng công thức hóa học 2:

[Công thức hóa học 2]

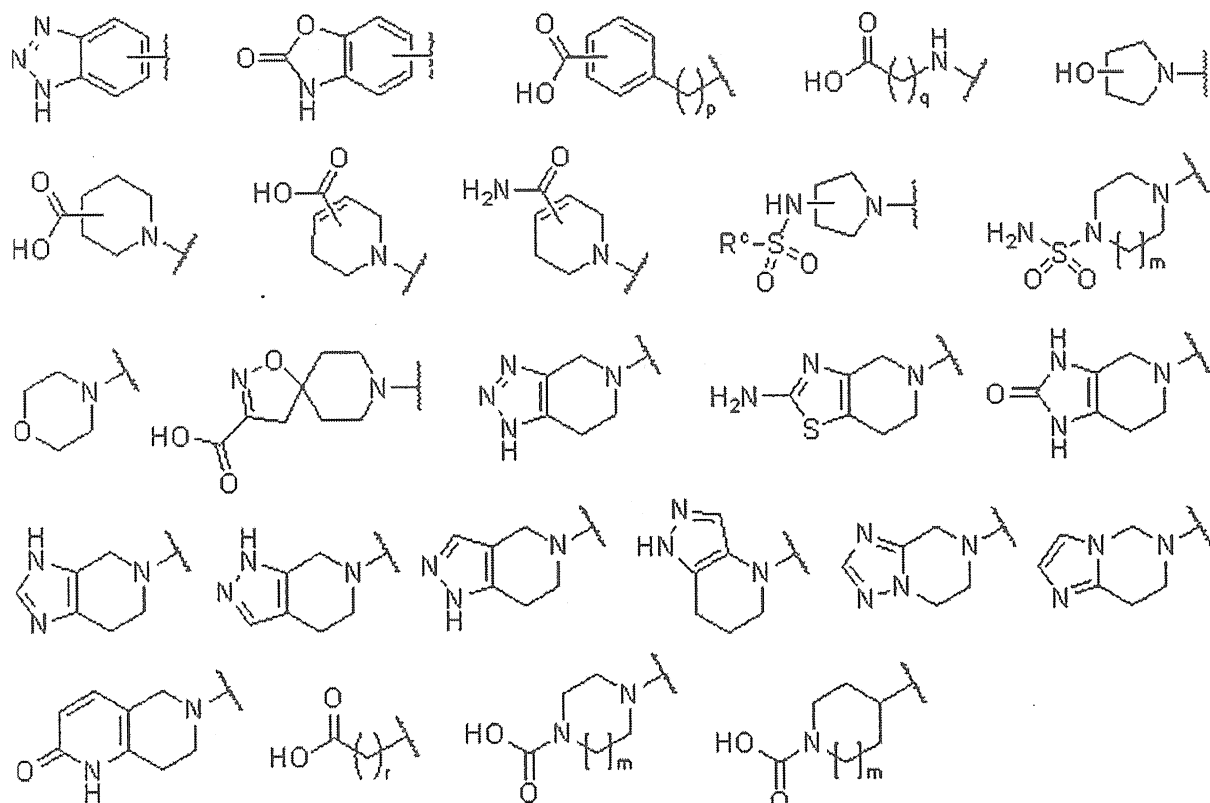


trong đó A, L, Q, và R được xác định trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, trong công thức hóa học 2,

R là indanyl (ví dụ, 2-indanyl), C1-C7 alkoxybenzyl được thế bằng halo, hoặc C6-C12 aryl C5-C7 xycloalkenyl được thế bằng halo;

A được chọn từ các cấu trúc dưới đây;



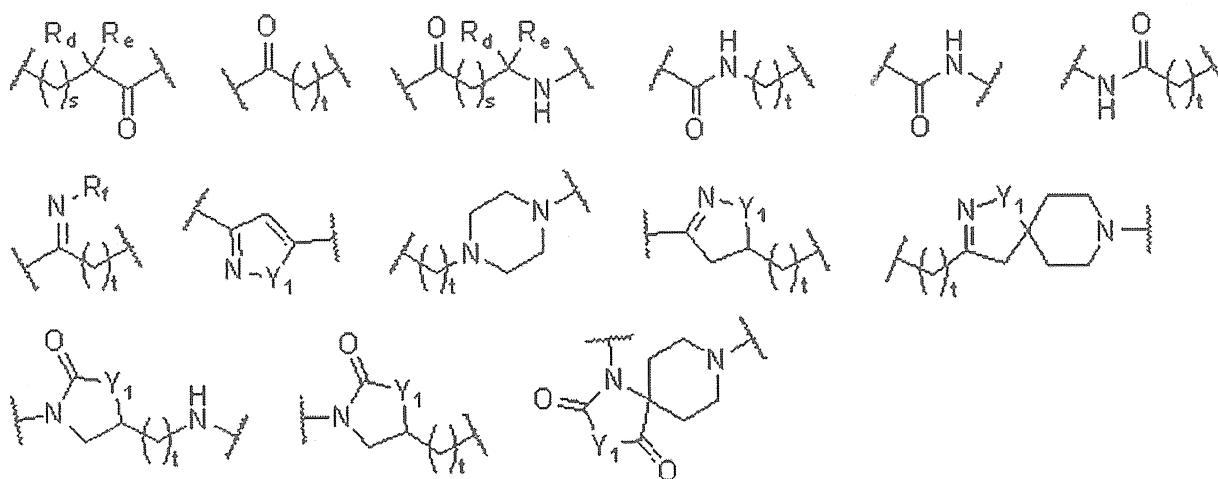
R^c là C1-C7 alkyl hoặc amino;

p là số nguyên bằng từ 0 đến 5;

q và r mỗi chỉ số độc lập là số nguyên từ 1 đến 5;

m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2;

L là liên kết đơn hoặc được chọn từ các cấu trúc dưới đây;



R^d và R^e mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^f là hydroxy, C1-C7 alkoxy, hoặc mono- hoặc di-C1-C7 alkylamino;

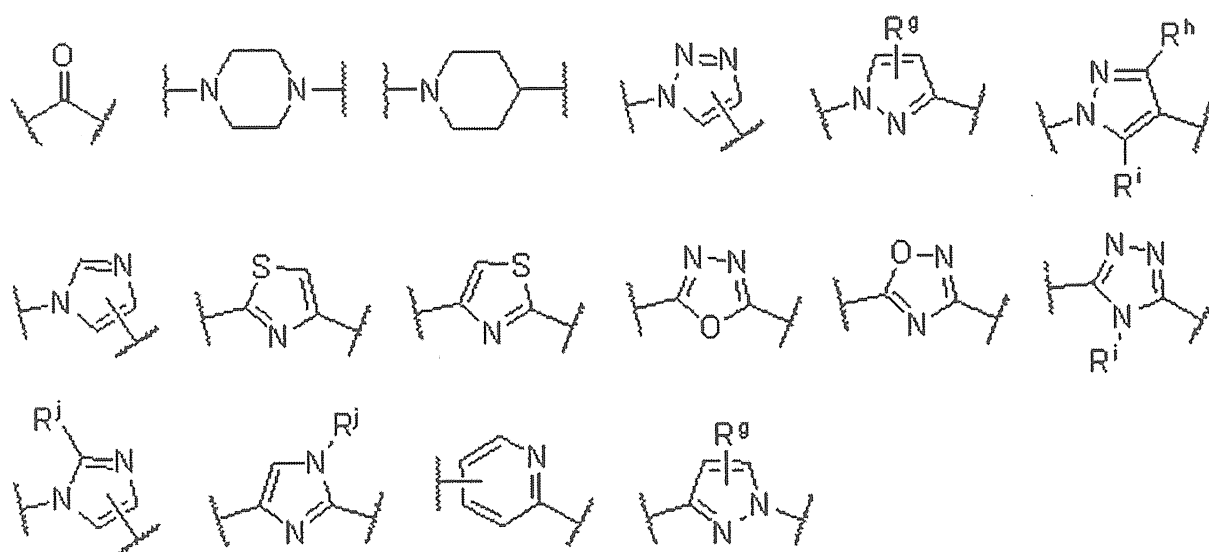
Y_1 là NR_{10} , O, hoặc S;

mỗi R_{10} độc lập là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

s là số nguyên bằng từ 0 đến 3;

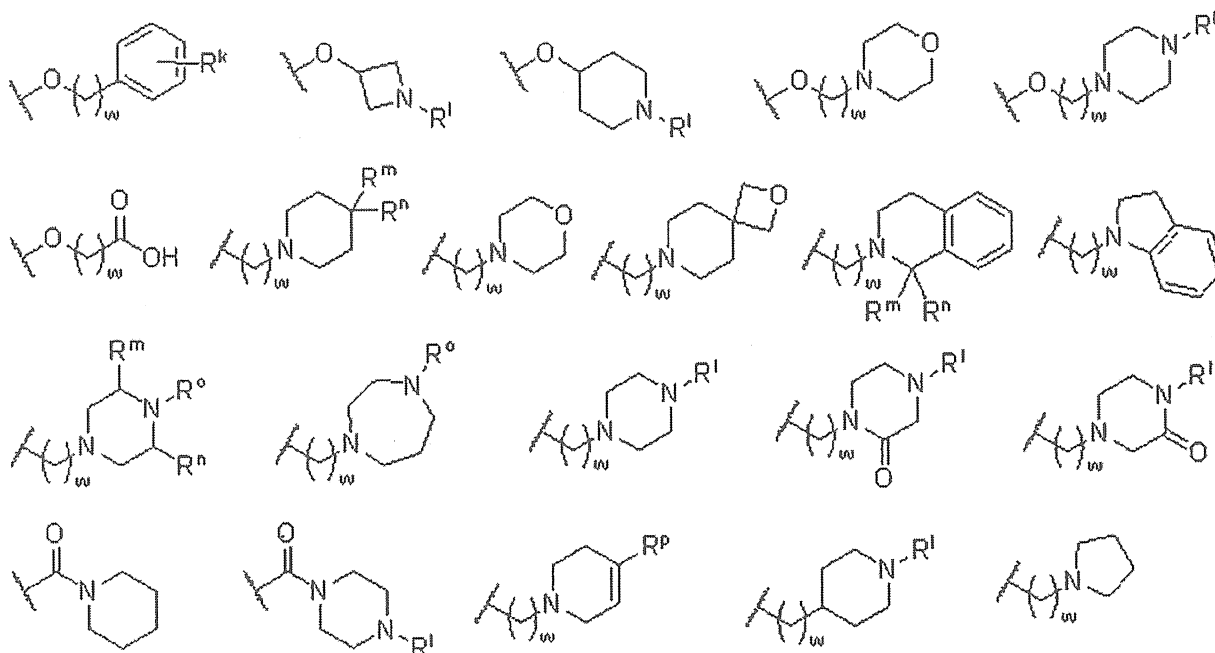
t là số nguyên bằng từ 1 đến 3;

Q được chọn từ các cấu trúc dưới đây;



R^g là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^h là hydro, hydroxy, $NR_{11}R_{12}$, C1-C7 alkoxy, C1-C7 alkyl, hydroxy C1-C7 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, hoặc carboxyl, hoặc được chọn từ các cấu trúc dưới đây;



alkyl, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl nêu trên của R^h có thể còn được thế bằng $NR_{11}R_{12}$ hoặc carboxyl;

R^i là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc C1-C7 alkyl được thế bằng halo;

R^j là hydro, C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế bằng halo, C3-C7 xycloalkyl, hoặc C6-C12 aryl;

R_{11} và R_{12} mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, C6-C12 aryl, hoặc C3-C7 xycloalkyl;

R^k là hydro hoặc carboxyl;

R^l là hydro, C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế bằng halo, hoặc carboxyl;

R^m và R^n mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, halogen, hoặc carboxyl;

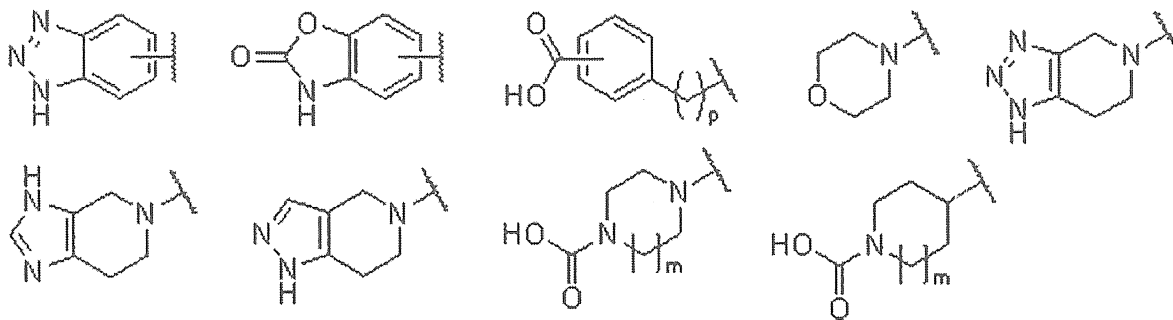
R^o là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^p là C6-C12 aryl; và

w là số nguyên bằng từ 0 đến 3).

Đối với các hợp chất theo một ví dụ của sáng chế, tốt hơn nữa là nhóm R nêu trên là indanyl (ví dụ, 2-indanyl) hoặc C1-C7 alkoxybenzyl được thế bằng halo;

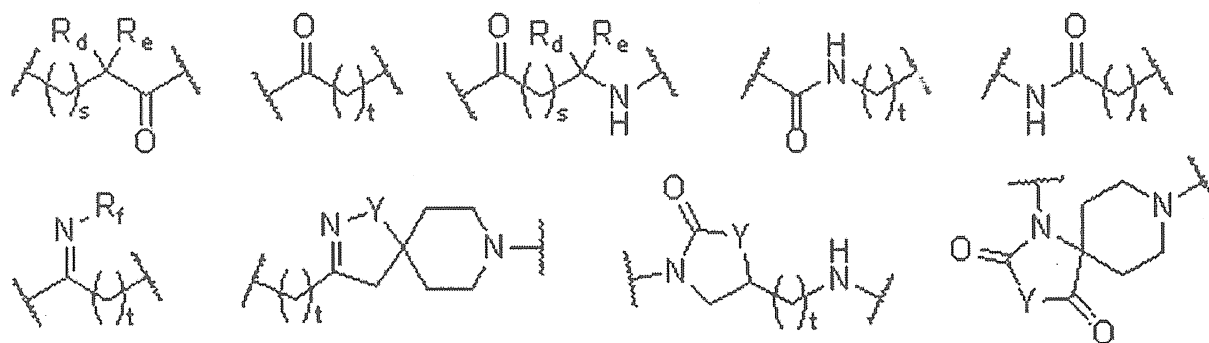
A được chọn từ các cấu trúc dưới đây;



p là số nguyên bằng từ 1 đến 5;

m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2;

L là liên kết đơn hoặc được chọn từ các cấu trúc dưới đây;

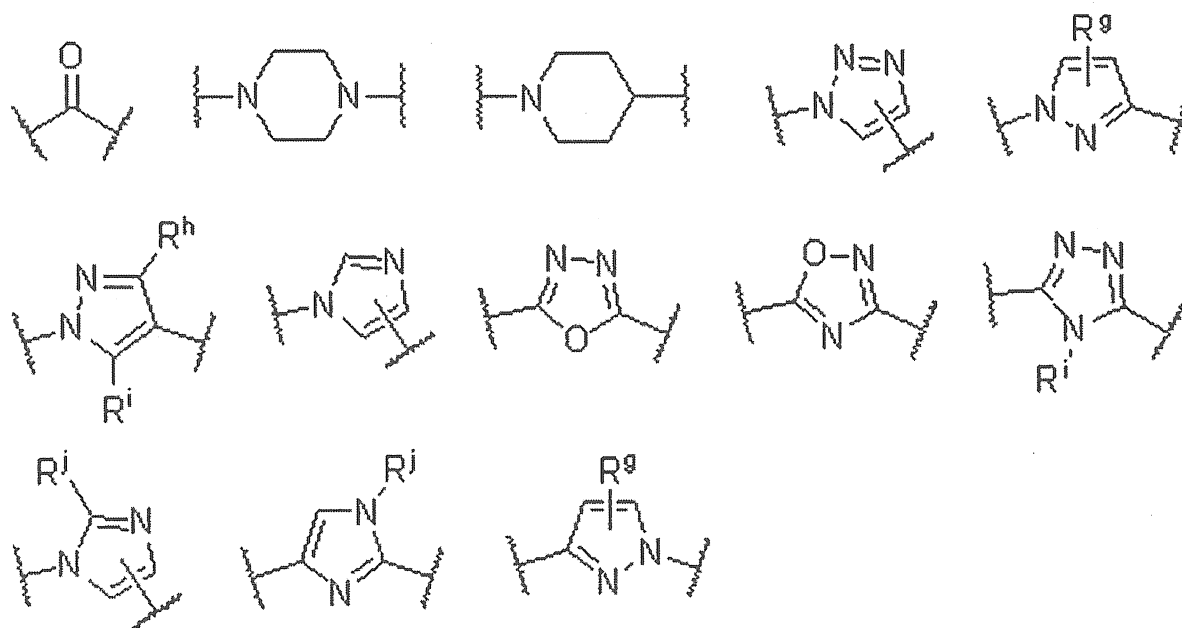


R^d và R^e mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl;

s là số nguyên bằng từ 0 đến 3;

t là số nguyên bằng từ 1 đến 3;

Q được chọn từ các cấu trúc dưới đây;

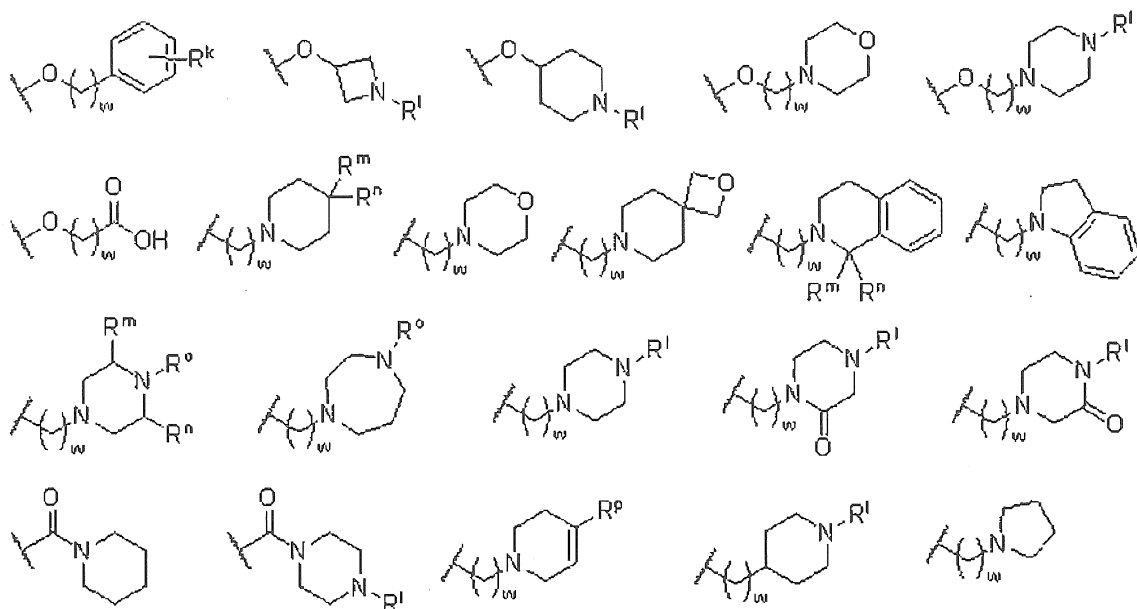


R^g là hydro, C1-C7 alkyl;

R^i là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc C1-C7 alkyl được thế bằng halo;

R^j là hydro, C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế bằng halo, C3-C7 xycloalkyl, hoặc C6-C12 aryl;

R^h là hydro, hydroxy, $NR_{11}R_{12}$, C1-C7 alkoxy, C1-C7 alkyl, hydroxy C1-C7 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, hoặc carboxyl, hoặc được chọn từ các cấu trúc dưới đây;



R_{11} và R_{12} mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, C6-C12 aryl, hoặc C3-C7 xycloalkyl;

R^k là hydro hoặc carboxyl;

R^l là hydro, C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế bằng halo, hoặc carboxyl;

R^m và R^n mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc halogen;

R^o là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

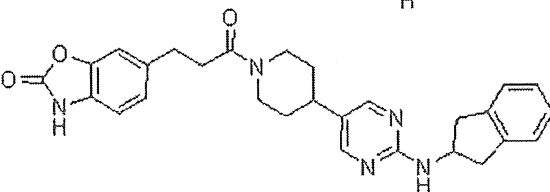
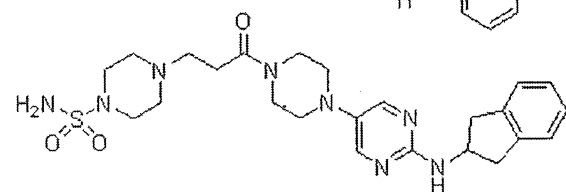
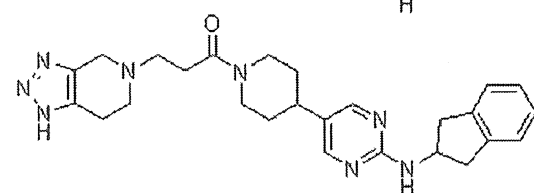
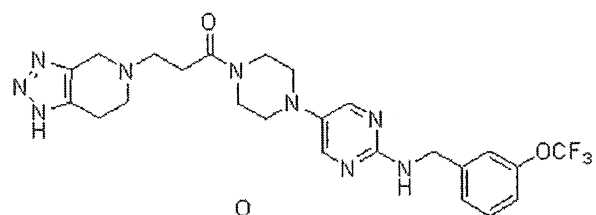
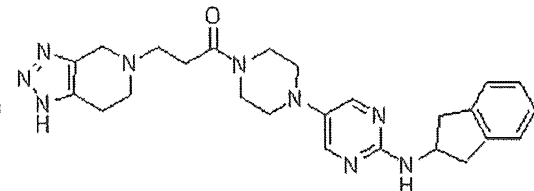
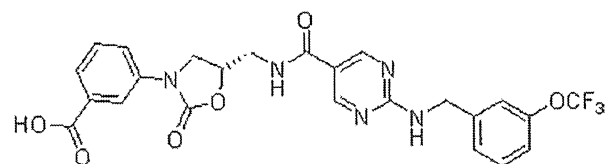
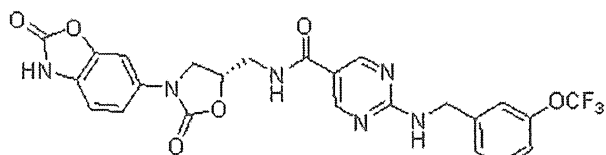
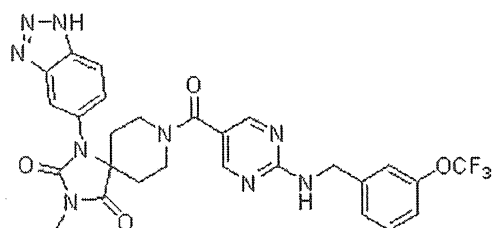
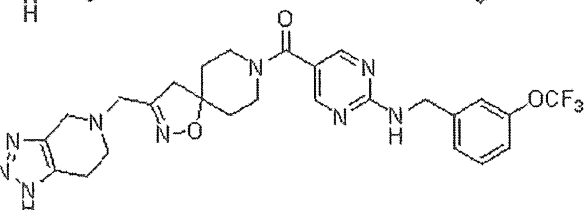
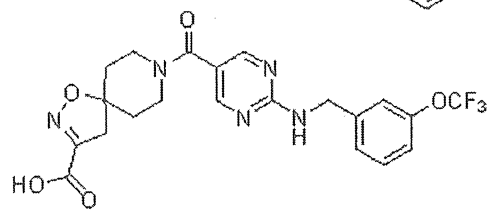
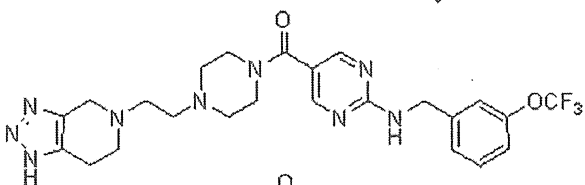
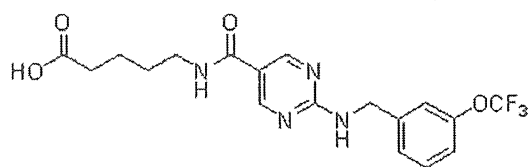
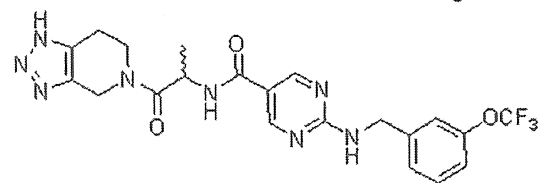
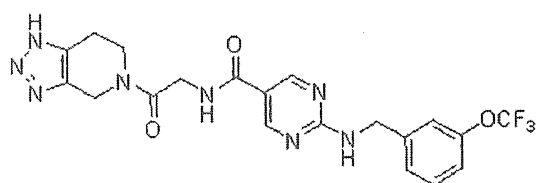
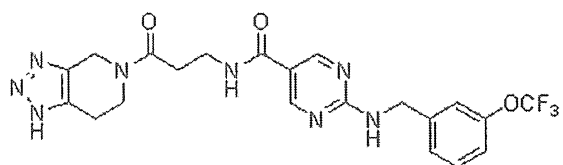
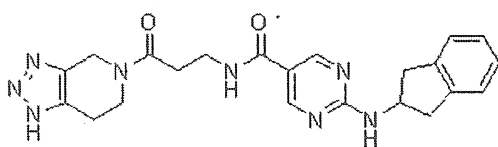
R^p là C6-C12 aryl; và

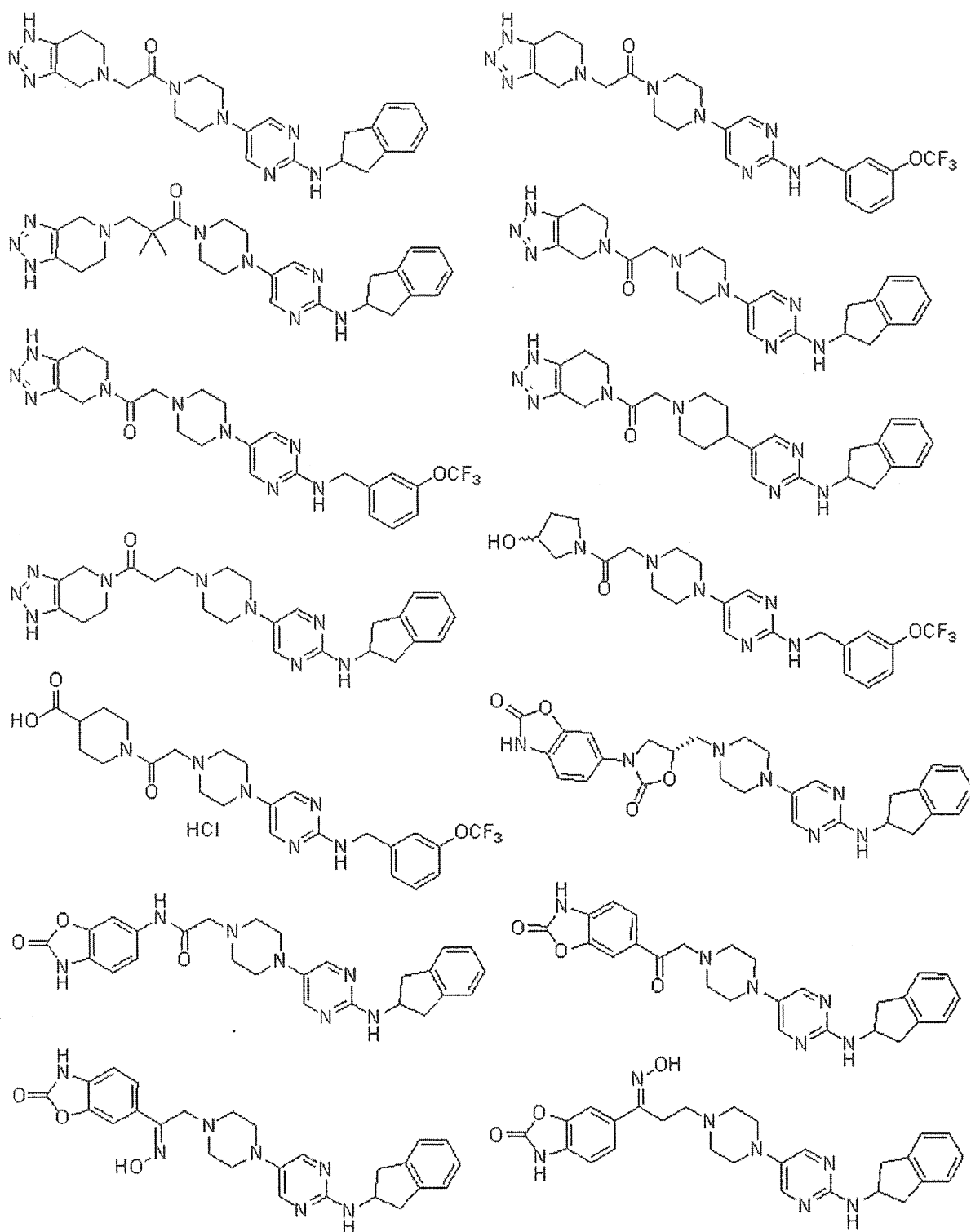
w có thể là số nguyên bằng từ 0 đến 3.

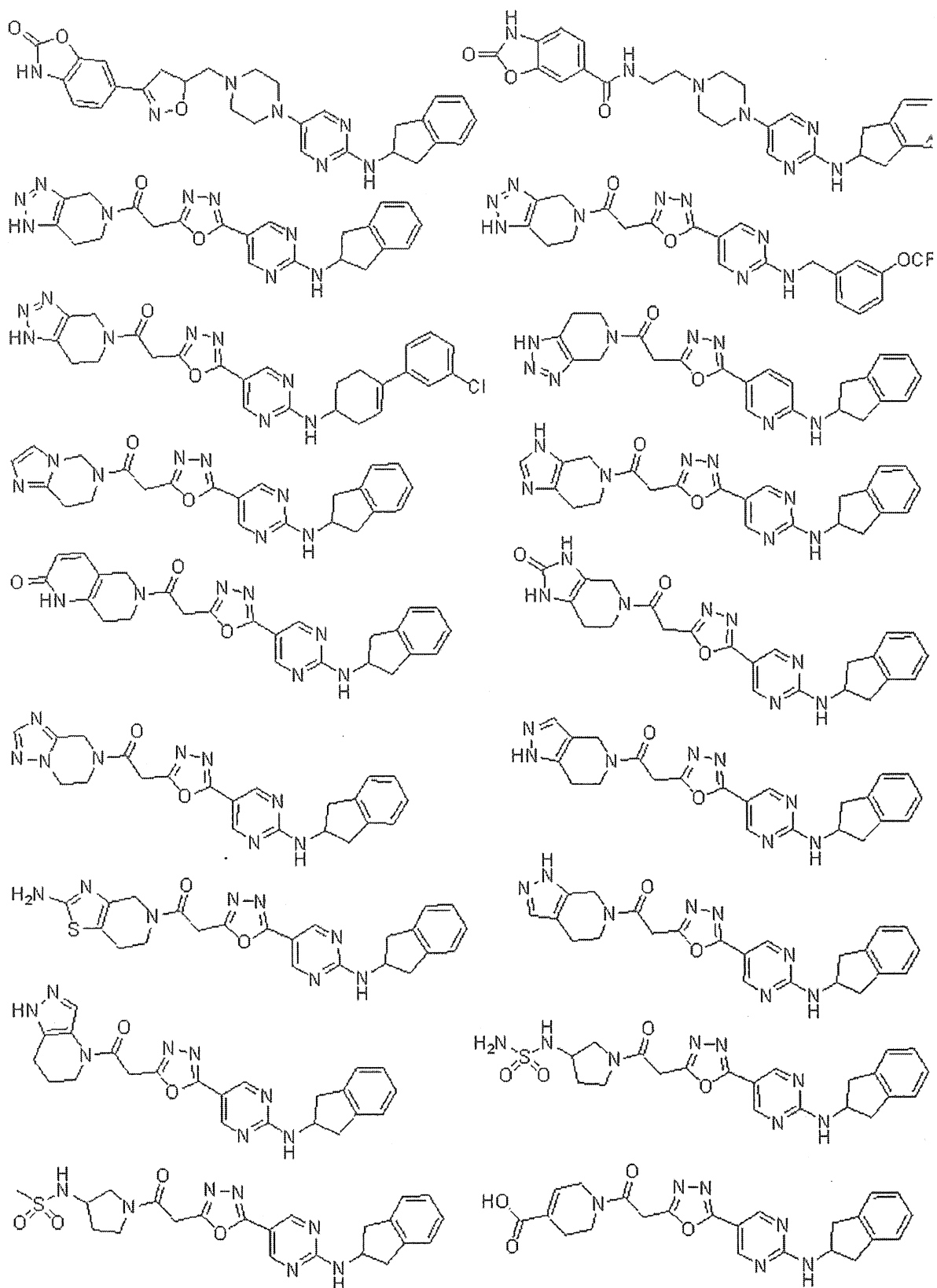
Đối với các hợp chất theo một ví dụ của sáng chế, tốt hơn nữa là nhóm R nêu

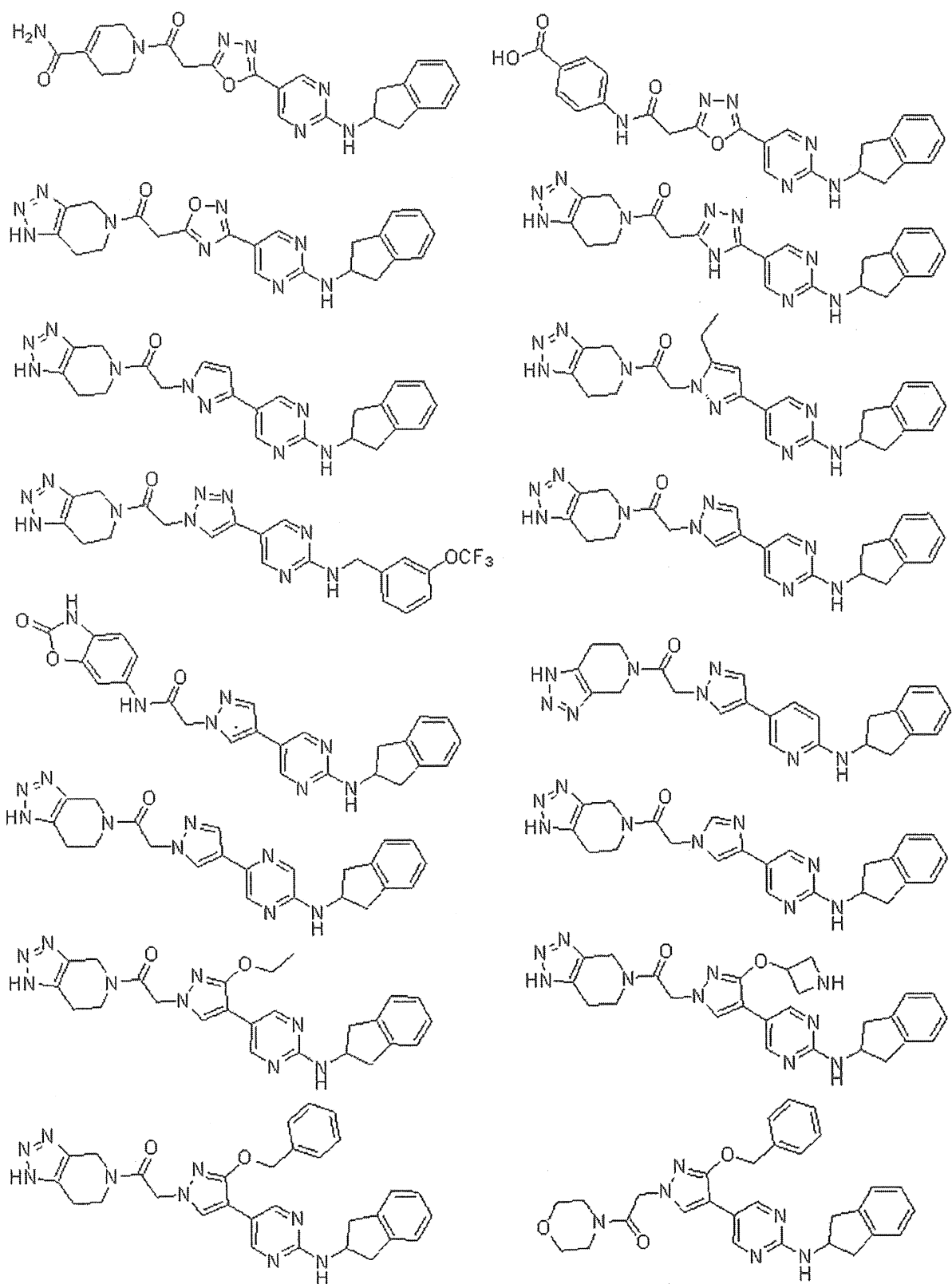
trên là indanyl, tốt hơn nữa là, 2-indanyl, tức là,

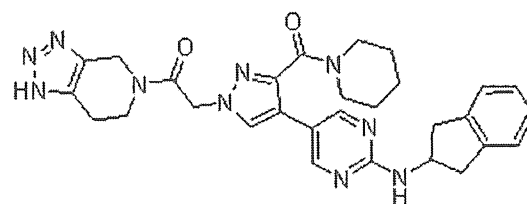
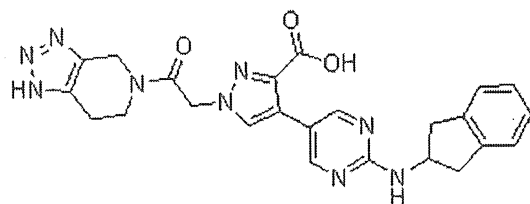
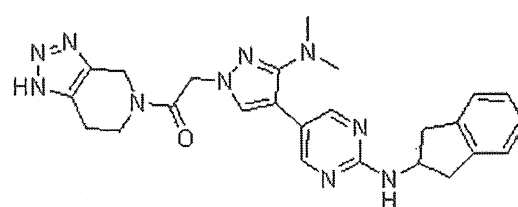
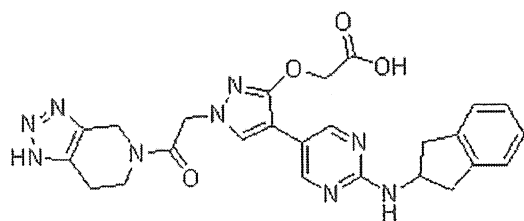
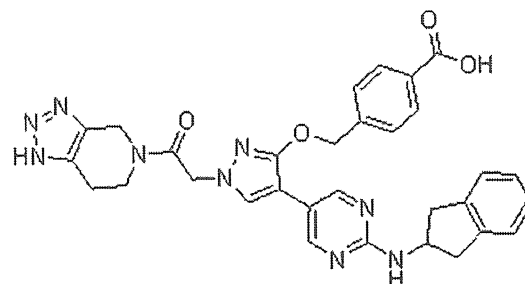
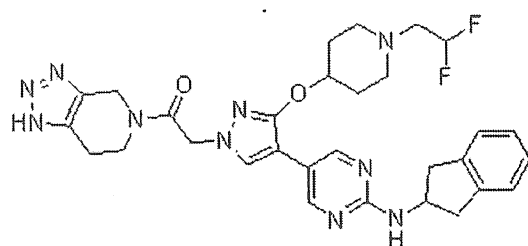
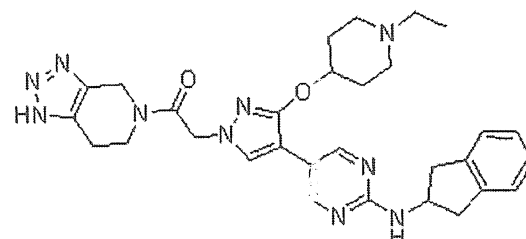
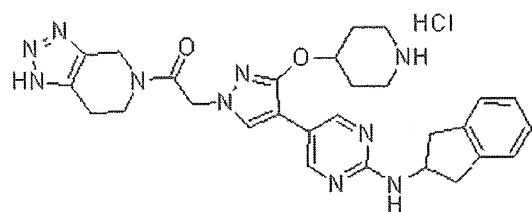
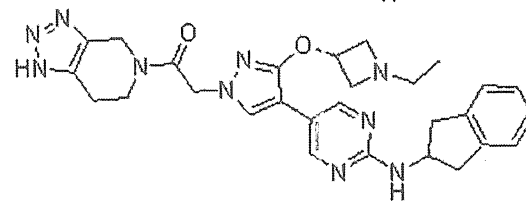
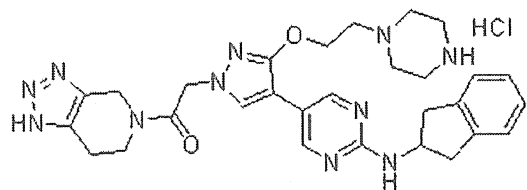
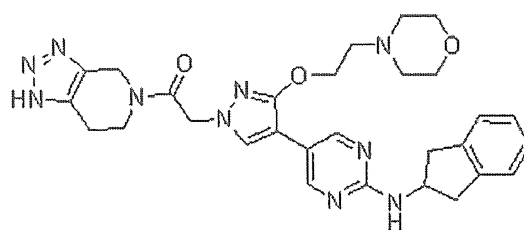
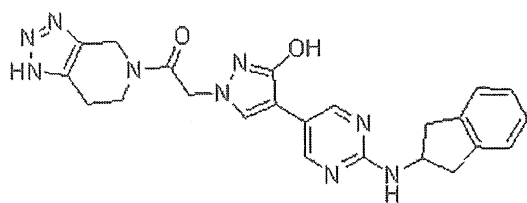
Đối với các hợp chất theo một ví dụ của sáng chế, các hợp chất này có thể đặc biệt được chọn từ các cấu trúc dưới đây, nhưng không bị giới hạn ở các cấu trúc này.

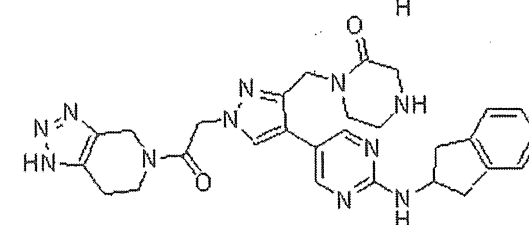
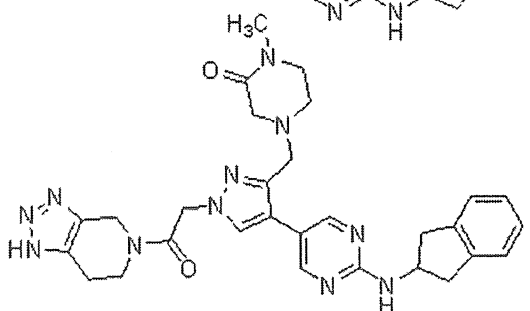
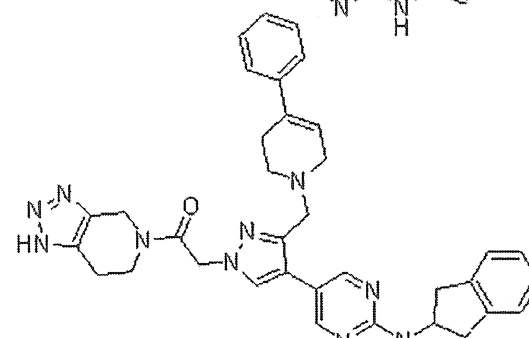
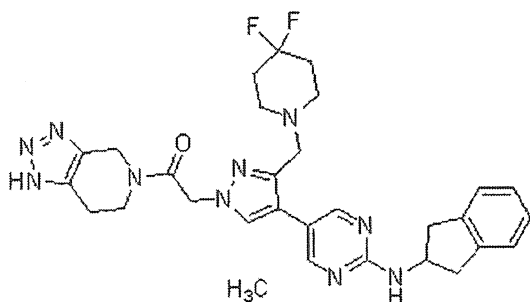
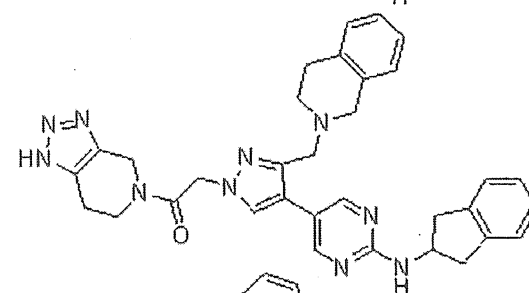
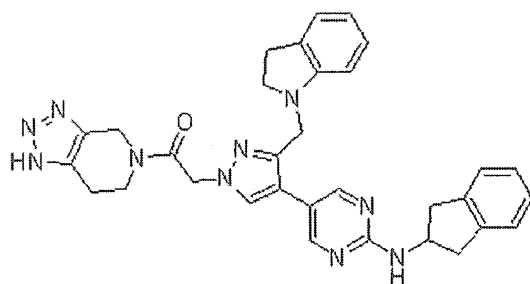
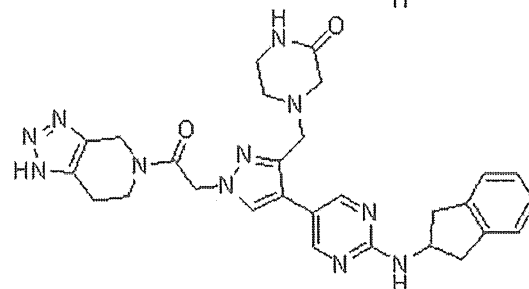
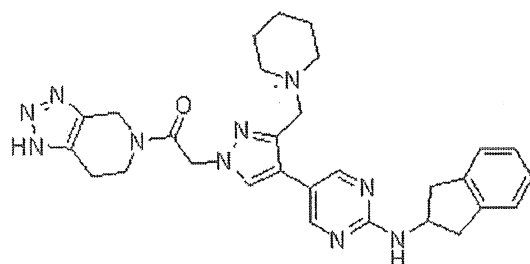
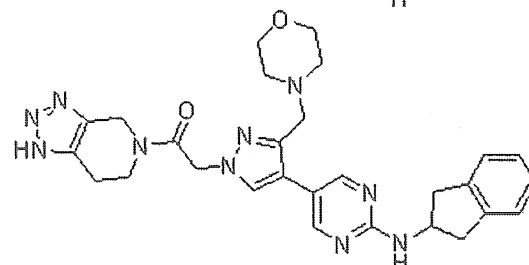
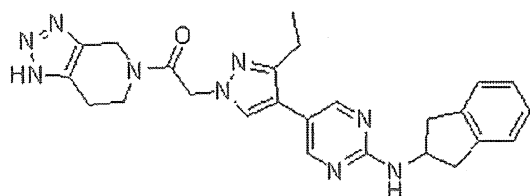
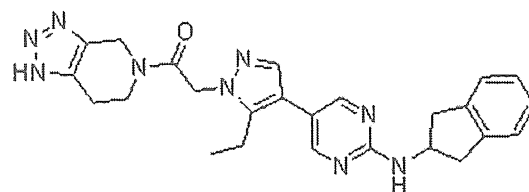
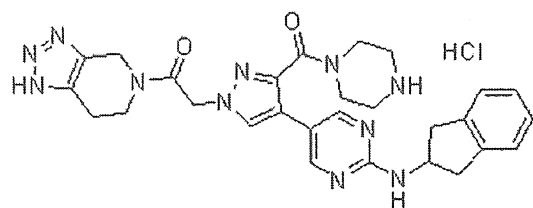


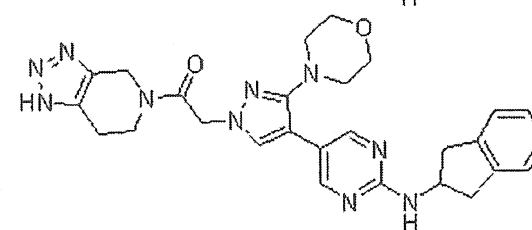
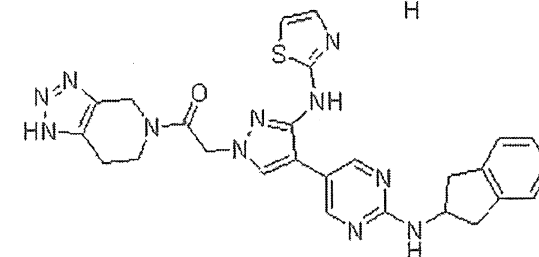
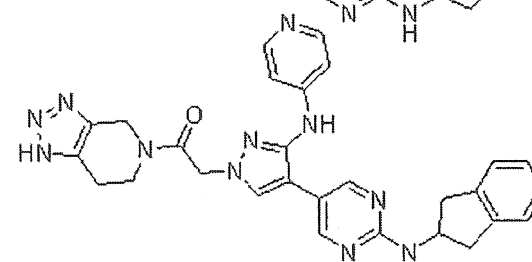
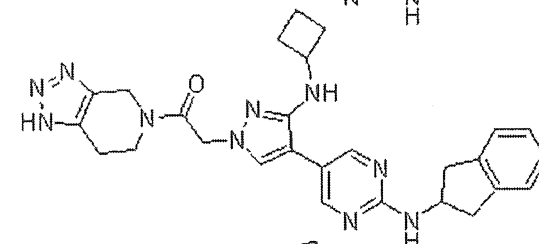
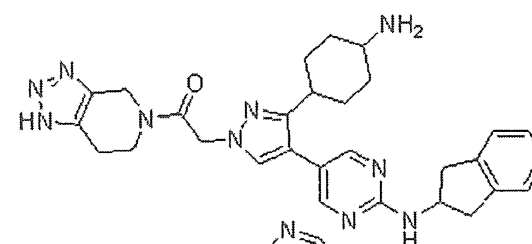
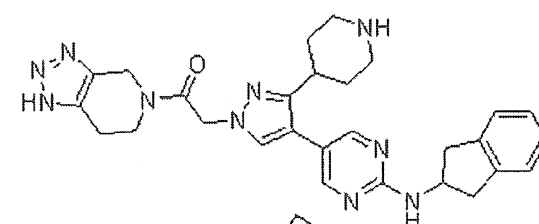
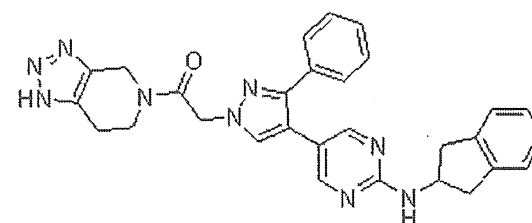
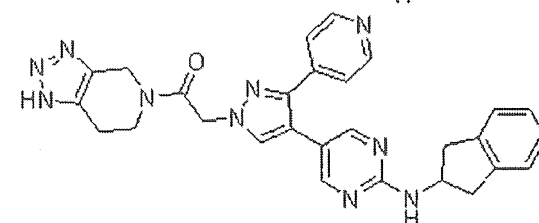
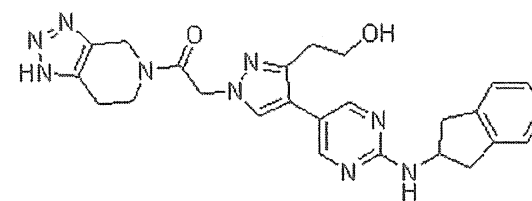
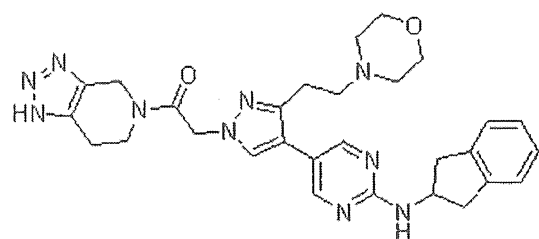
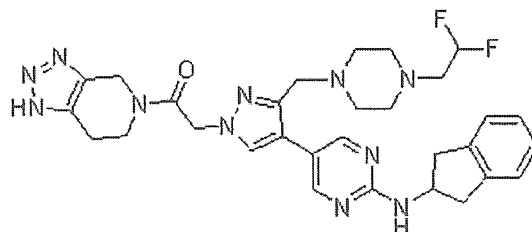
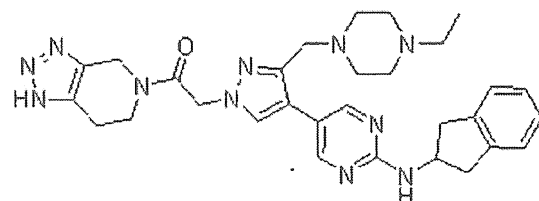
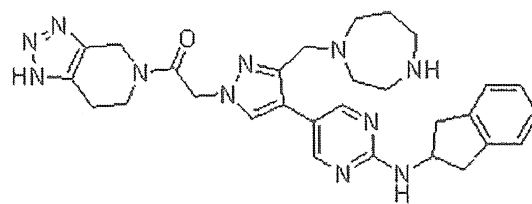
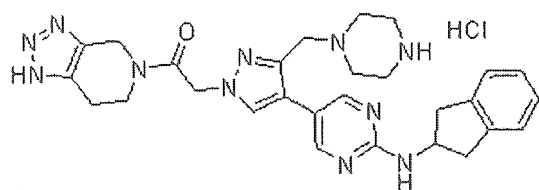


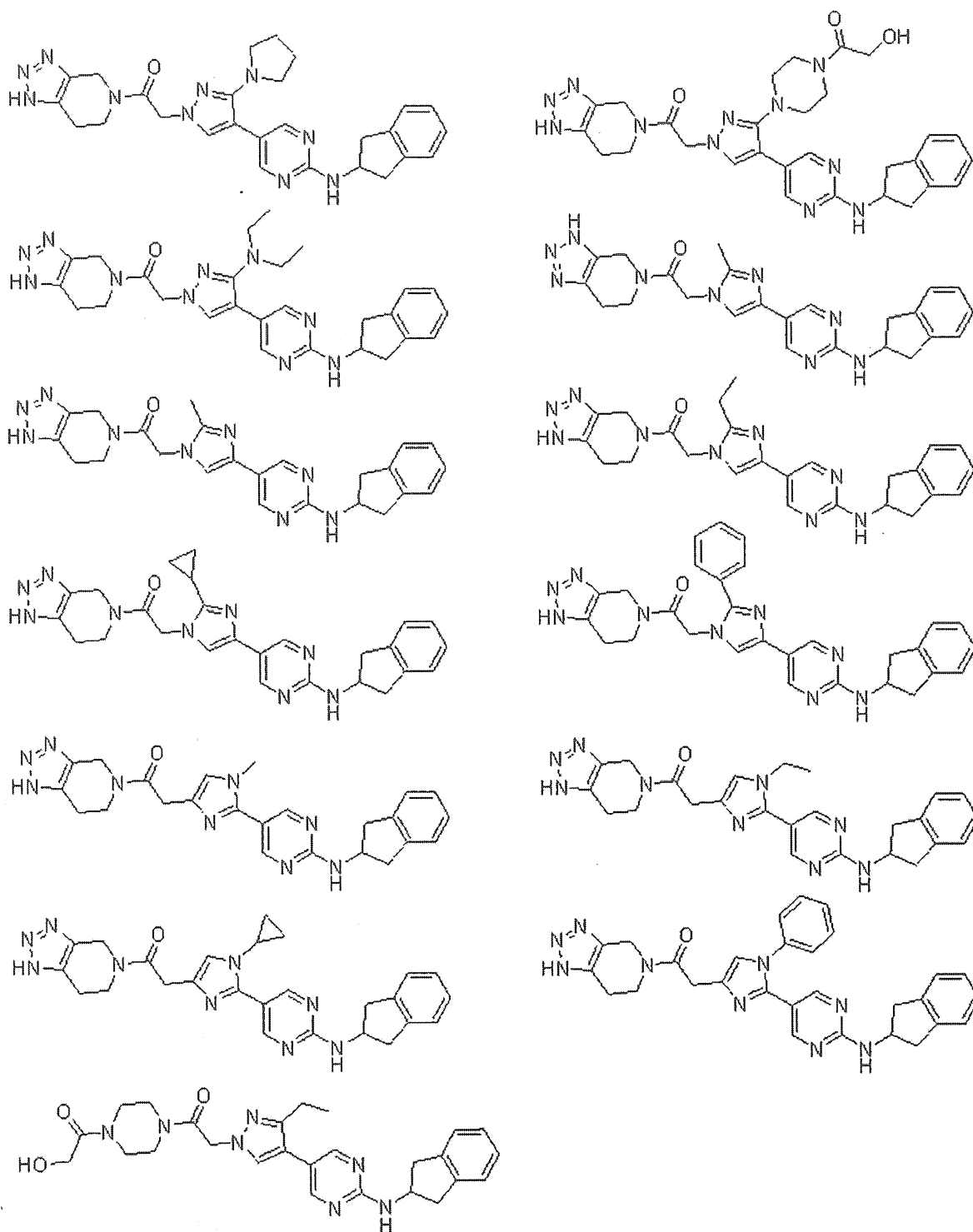


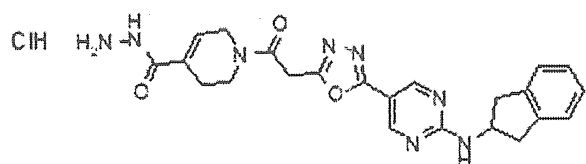
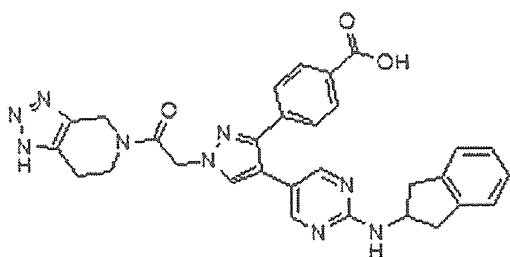
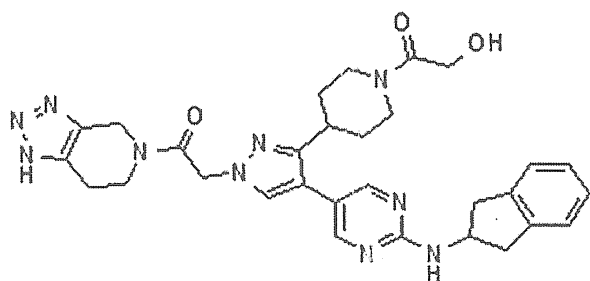
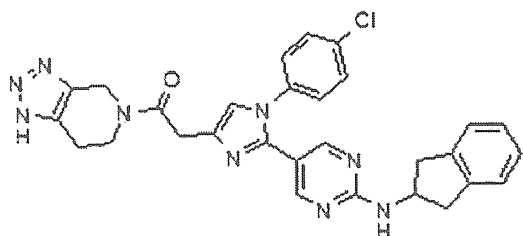
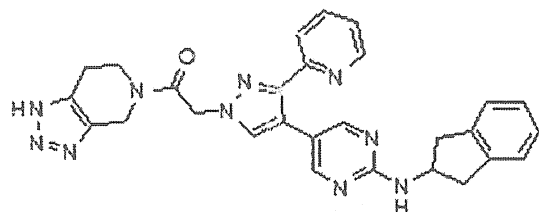
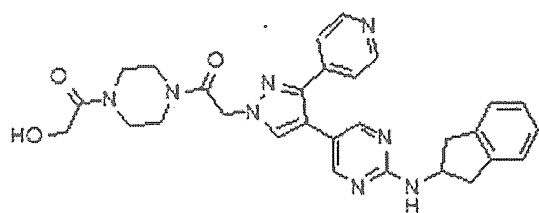












Bởi vì các hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1 theo sáng chế có thể được sử dụng sau khi chúng được điều chế dưới dạng tiền dược chất, hydrat, solvat, hoặc muối dược dụng để được tăng mức hấp thụ *in vivo* hoặc tăng độ hòa tan, tiền dược chất, hydrat, solvat và muối dược dụng này cũng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, bởi vì các hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1 có thể có cacbon bất đối xứng, các chất đồng phân lập thể của chúng cũng có mặt và các chất đồng phân lập thể này cũng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Trong các hợp chất của công thức chung 1, các nguyên tử có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng vị phong phú trong tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử có thể được làm giàu nhân tạo dưới dạng một đồng vị cụ thể có cùng số nguyên tử, nhưng khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối được tìm thấy phổ biến trong tự nhiên. Sáng chế được xác định là bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của các hợp chất có công thức chung 1. Ví dụ, các dạng đồng vị hydro khác nhau của (H) bao gồm proti (^1H) và đơteri (^2H hoặc D). Proti là đồng vị hydro phổ biến được tìm thấy trong tự nhiên. Việc làm giàu đơteri có mang lại các lợi ích điều trị nhất định, như tăng thời gian bán thải *in vivo* hoặc giảm các yêu cầu về liều lượng, hoặc có thể tạo ra hợp chất hữu ích làm hợp chất chuẩn để xác định đặc điểm của các mẫu sinh học. Các hợp chất làm giàu chất đồng vị trong công thức chung 1 có thể được điều chế mà không cần phải thực hiện các thí nghiệm vượt quá mức thông thường, nhờ các kỹ thuật thông thường được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ hoặc nhờ các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả trong phần Sơ đồ và Ví dụ thực hiện sáng chế trong bản mô tả này bằng cách sử dụng các chất trung gian và/hoặc thuốc thử được làm giàu chất đồng vị thích hợp.

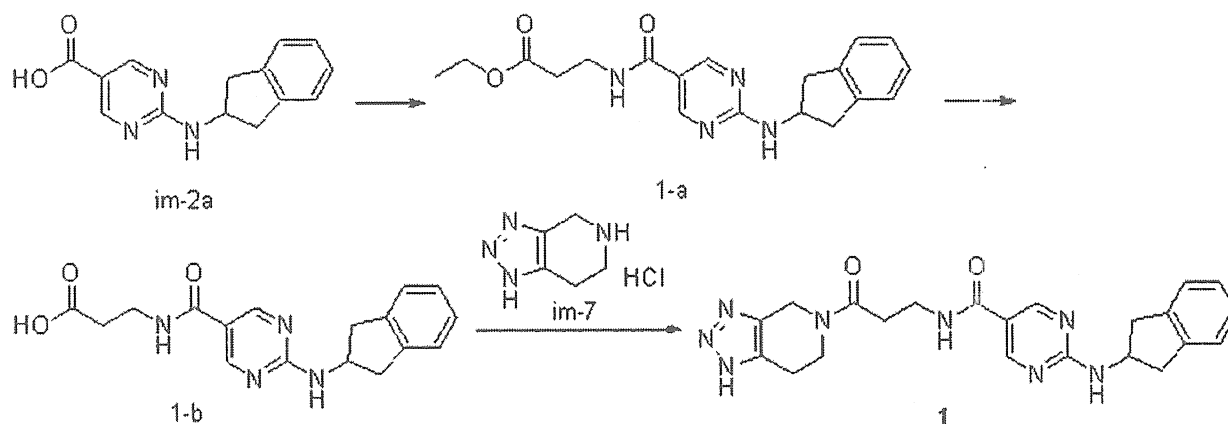
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ thừa nhận rằng một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các chất hỗn biến. Đối với mục đích này, sáng chế chỉ dẫn đến hợp chất có công thức 1 là chỉ dẫn đến chính các hợp chất này, hoặc đến một chất hỗn biến bất kỳ của nó, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất hỗn biến.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế các hợp chất có công thức hóa học 1.

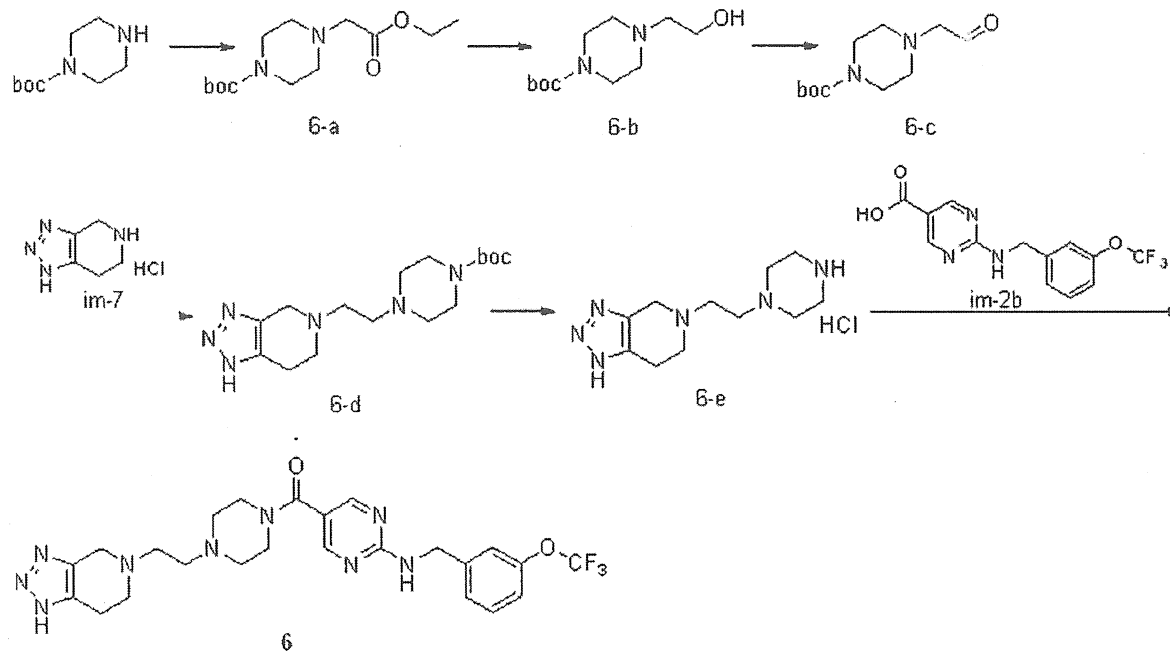
Là phương pháp điều chế các hợp chất có công thức hóa học 1, các sơ đồ phản ứng từ 1 đến 11 có được minh họa dưới dạng ví dụ, nhưng phương pháp điều chế các hợp chất của công thức học 1 theo sáng chế không bị giới hạn bởi các phương pháp điều chế

dưới đây. Các sơ đồ phản ứng từ 1 đến 11 dưới đây chỉ là các ví dụ điển hình, và rõ ràng là, tùy thuộc vào nhóm thế cụ thể, chúng có thể dễ dàng được thay đổi bởi người có kỹ năng trong lĩnh vực này.

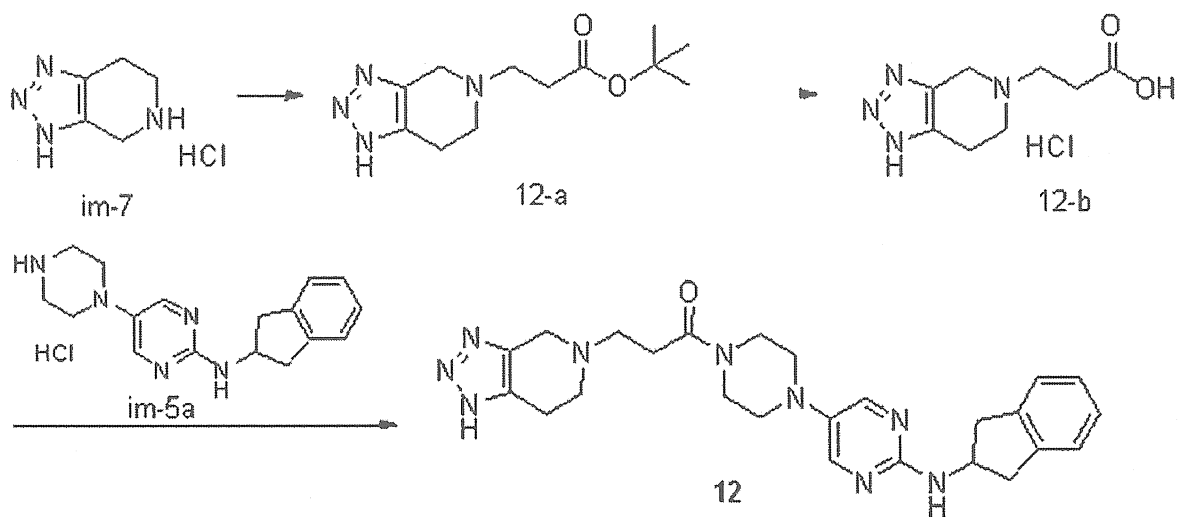
[Sơ đồ Phản ứng 1]



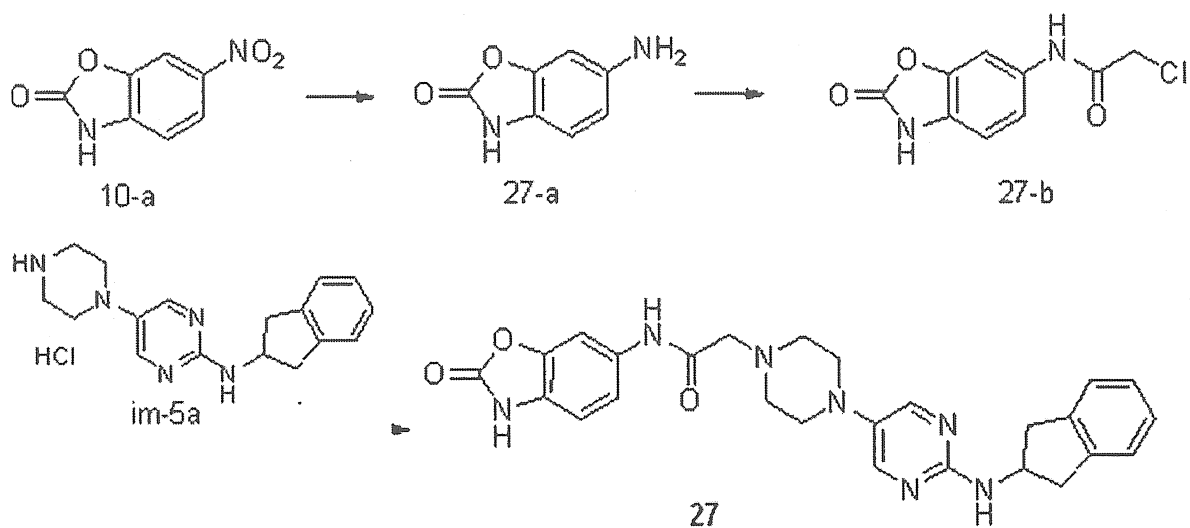
[Sơ đồ Phản ứng 2]



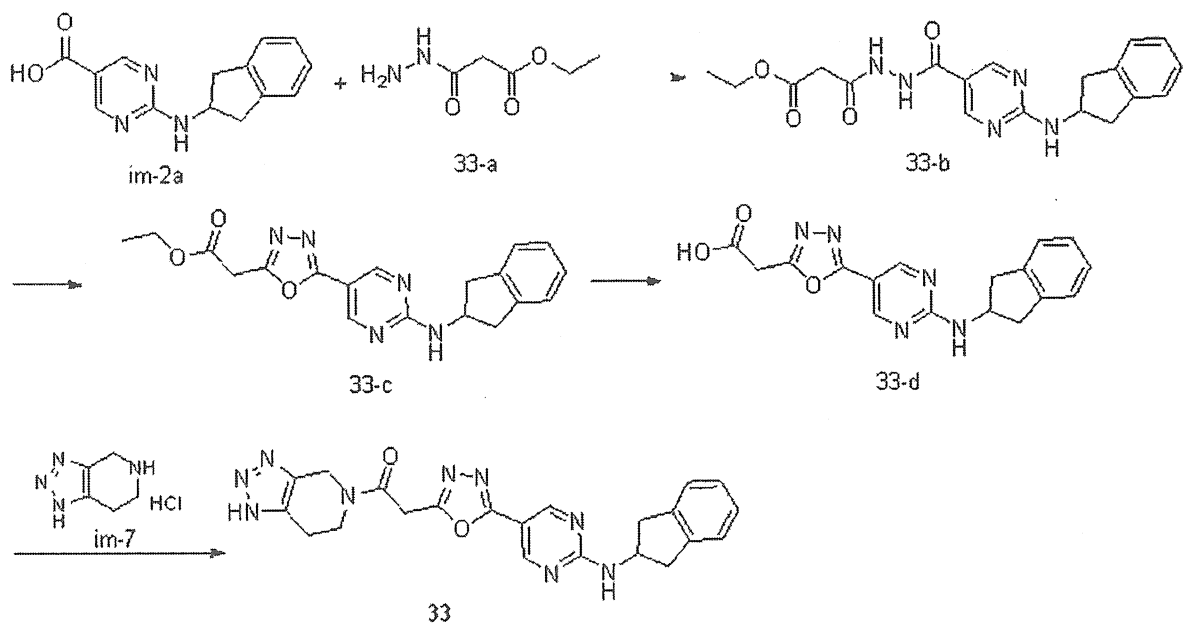
[Sơ đồ Phản ứng 3]



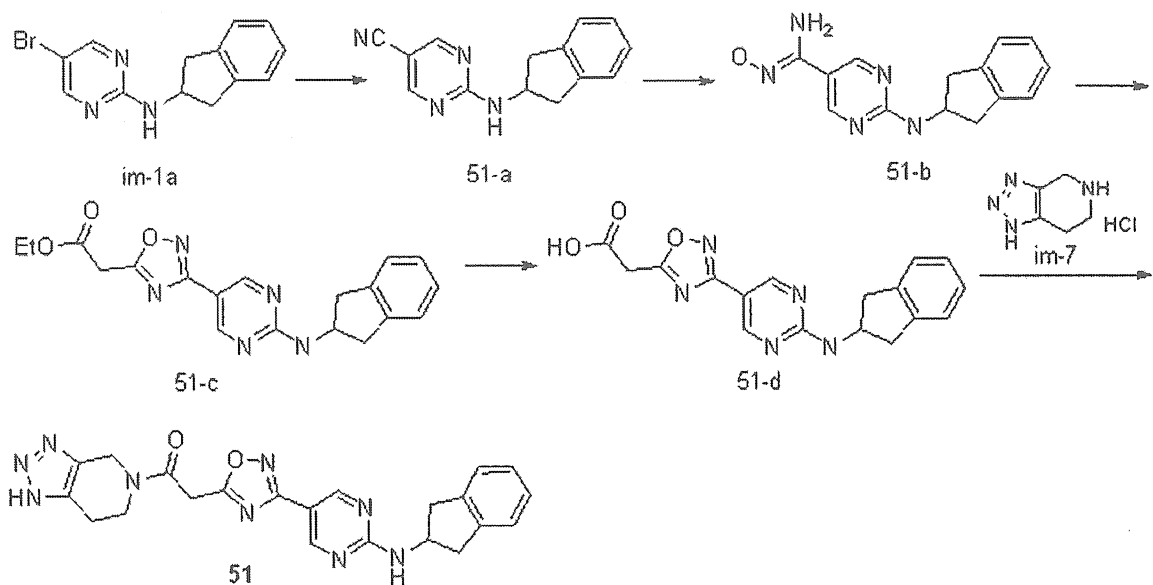
[Sơ đồ Phản ứng 4]



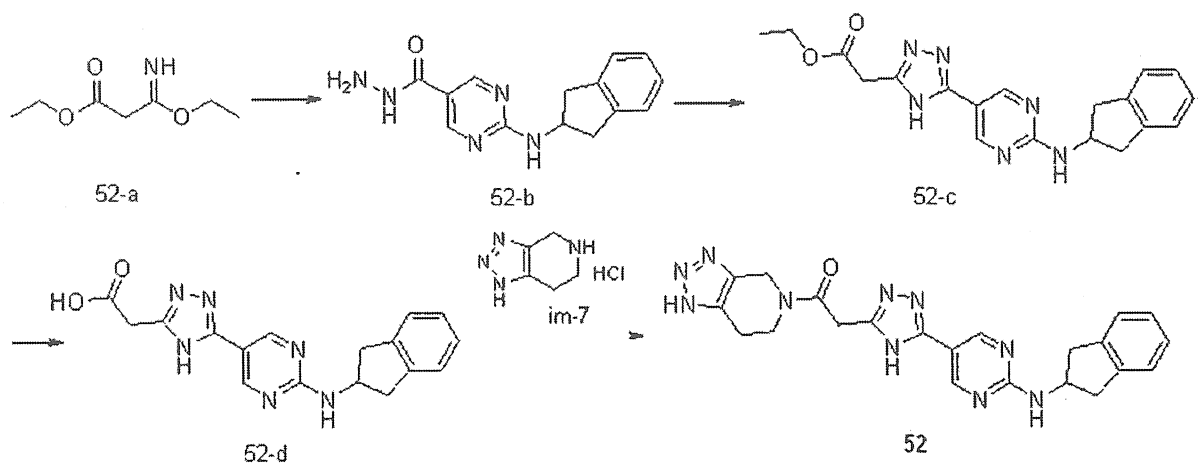
[Sơ đồ Phản ứng 5]



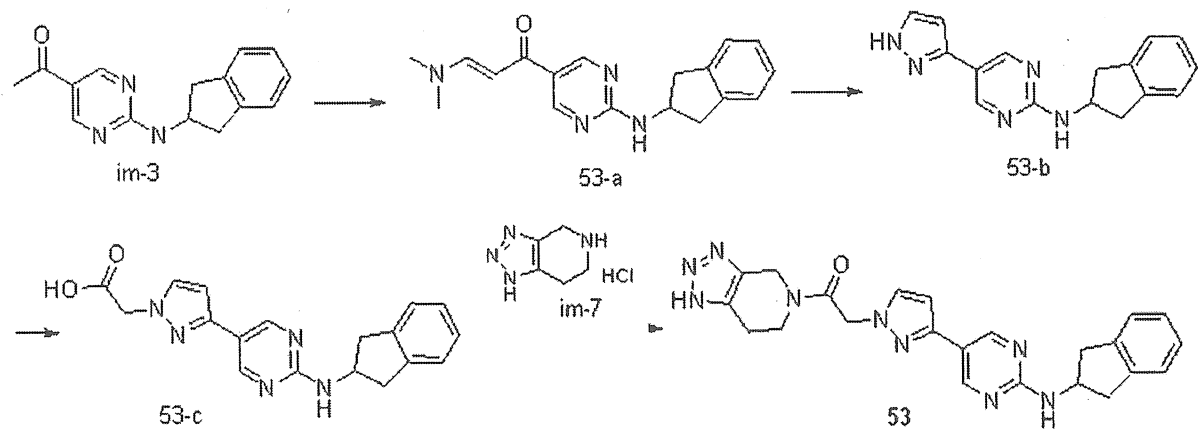
[Sơ đồ Phản ứng 6]



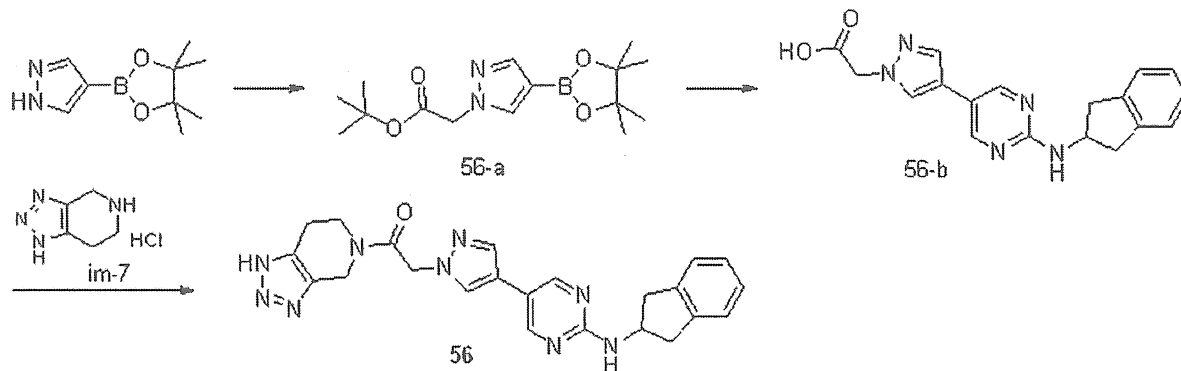
[Sơ đồ Phản ứng 7]



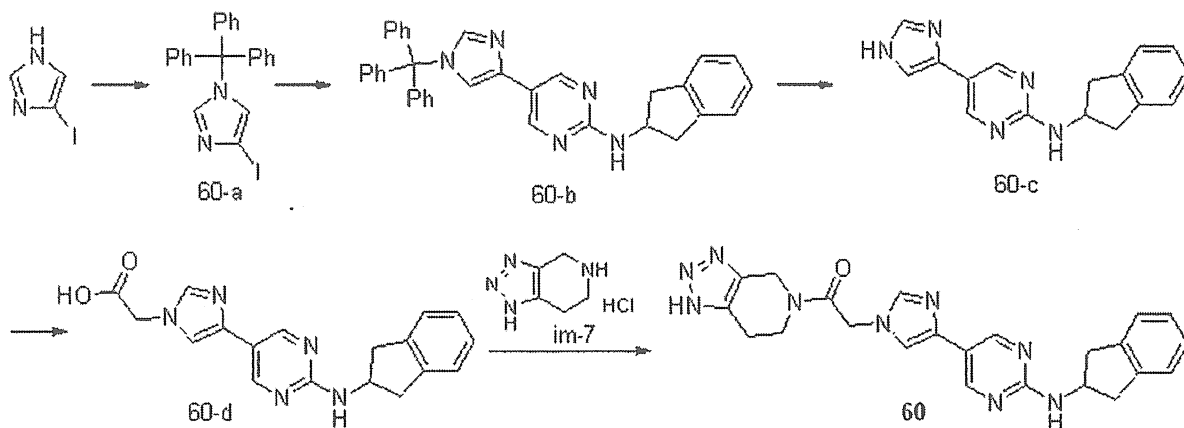
[Sơ đồ Phản ứng 8]



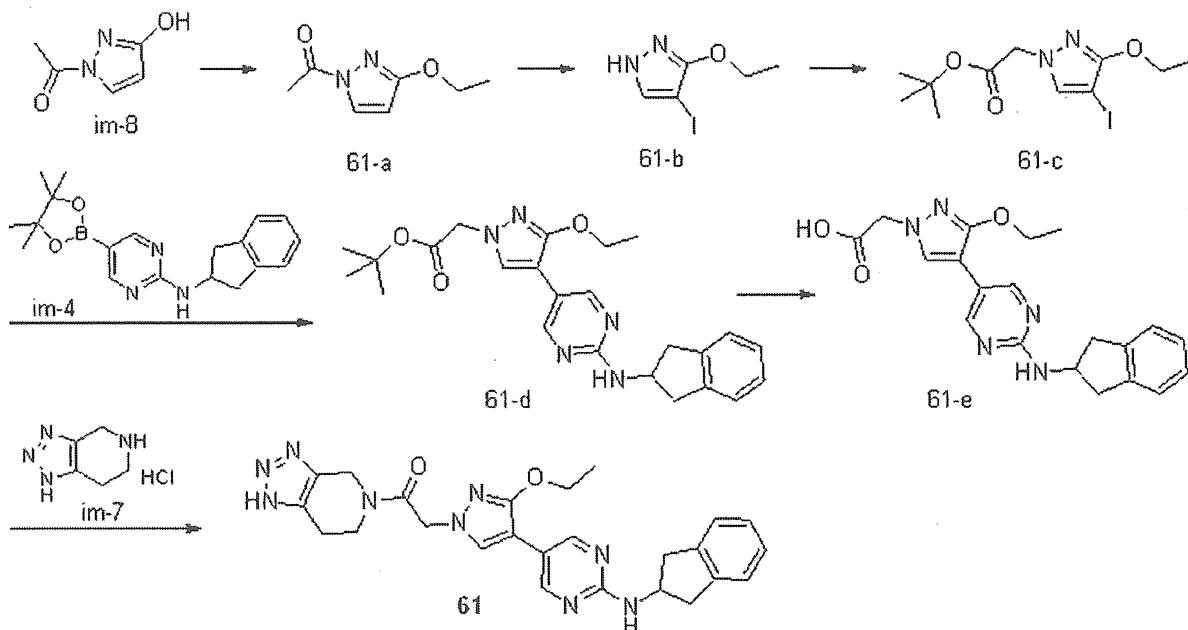
[Sơ đồ Phản ứng 9]



[Sơ đồ Phản ứng 10]



[Sơ đồ Phản ứng 11]



[240]

Do kết quả của xét nghiệm sinh hóa và xét nghiệm dược lý học, các hợp chất có công thức hóa học 1 theo sáng chế này được phát hiện là có tác dụng biểu hiện hoạt tính ức chế tuyệt hảo đối với ATX và cũng hạ thấp nồng độ LPA một cách đồng thời, và vì vậy, chúng có thể biểu hiện tác dụng trị liệu và tác dụng phòng bệnh đối với các tình trạng hoặc

rối loạn do sự hoạt hóa ATX hoặc nồng độ LPA tăng gây ra.

Thuật ngữ “muối được dùng” có nghĩa là muối của hợp chất mà không gây ra sự kích ứng nghiêm trọng đối với sinh vật mà được cho dùng hợp chất này và không làm xấu đi hoạt tính sinh học và các thuộc tính vật lý của hợp chất. Các thuật ngữ “hydrat”, “solvat”, “chất đồng phân”, và “tiền được chất” cũng có nghĩa tương tự như được định nghĩa ở đây. Muối được dùng bao gồm các muối cộng axit không độc, chứa anion được dùng được tạo ra bằng các axit, ví dụ, các axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit bromhydric, axit hydriodic, và các axit tương tự, các axit carboxylic hữu cơ như axit tartaric, axit formic, axit xitric, axit axetic, axit tricloaxetic, axit trifloaxetic, axit gluconic, axit benzoic, axit lactic, axit fumaric, axit maleic, axit salixylic, và các axit tương tự, và các axit sulfonic như axit metan sulfonic, axit etan sulfonic, axit benzen sulfonic, axit p-toluen sulfonic, và các axit tương tự. Các ví dụ về muối được dùng dùng cho axit carboxylic bao gồm các muối kim loại hoặc các muối kim loại kiềm thổ của lithi, natri, kali, canxi, magie, và các chất tương tự, các muối axit amin như lysin, arginin, guanidin, và các chất tương tự, và các muối hữu cơ như di-xyclohexylamin, N-metyl-D-glucamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, dietanolamin, cholin, trietylamin, và các chất tương tự. Hợp chất có công thức hóa học 1 có thể được chuyển hóa thành muối của nó bằng cách sử dụng phương pháp thông thường.

Thuật ngữ “hydrat” được dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế này hoặc muối của nó mà chứa lượng theo tỷ lệ hoặc lượng không theo tỷ lệ của nước được liên kết vào đó bằng lực phân tử không cộng hóa trị.

Thuật ngữ “solvat” được dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế này hoặc muối của nó mà chứa lượng theo tỷ lệ hoặc lượng không theo tỷ lệ của dung môi được liên kết vào đó bằng lực phân tử không cộng hóa trị. Ở khía cạnh này, các dung môi ưu tiên có thể là dung môi dễ bay hơi, dung môi không độc hại, và/hoặc các dung môi mà thích hợp cho phương thức cho con người dùng.

Thuật ngữ “chất đồng phân” được dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế này hoặc muối của nó mà có cùng một công thức hóa học hoặc công thức phân tử nhưng khác nhau về mặt cấu trúc hoặc về mặt hóa học lập thể. Các chất đồng phân như vậy bao gồm các chất đồng phân cấu trúc như chất đồng phân hõ biến và các chất tương tự, chất đồng phân R hoặc chất đồng phân S có tâm carbon không đối xứng, và các chất đồng phân lập thể như

các chất đồng phân hình học (trans và cis) và các chất tương tự. Tất cả các chất đồng phân và hỗn hợp của chúng cũng được bao quát trong phạm vi của sáng chế này.

Thuật ngữ “tiền dược chất” được dùng để chỉ một chất mà được chuyển hóa thành thuốc gốc ở sinh vật sống. Trong một số trường hợp, các tiền dược chất thường được sử dụng bởi vì phương thức cho dùng dễ dàng hơn các thuốc gốc. Ví dụ, các tiền dược chất có độ sinh khả dụng khi được cho dùng bằng đường miệng, trong khi đó các thuốc gốc có thể không có. Ngoài ra, tiền dược chất có thể có độ hòa tan được cải thiện trong dược phẩm khi so sánh với thuốc gốc. Ví dụ, ở sinh vật sống, tiền dược chất có thể là este có thể thủy phân được của hợp chất theo sáng chế này hoặc muối được dùng của nó. Trong vai trò là một ví dụ khác, tiền dược chất có thể là peptit ngắn (polyaxit amin) có một nhóm axit được liên kết vào đó mà được chuyển hóa sao cho peptit này để lộ vị trí có hoạt tính.

Các thuật ngữ khác như được sử dụng trong bản mô tả này có thể được giải nghĩa như thường được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan mà sáng chế này thuộc về.

Các loại tiền dược chất khác nhau là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan, và có thể thực hiện việc tham chiếu đến các tài liệu chuyên ngành sau đây, ví dụ: a) Tài liệu chuyên ngành [Design of Prodrugs, biên tập bởi H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) và Methods in Enzymology, Vol.42, p.309-396, biên tập bởi K. Widder, et al. (Academic press, 1985)]; b) Tài liệu chuyên ngành [A Textbook of Drug Design and Development, biên tập bởi Krogsgaard-Larsen và H. Bundgaard, Chương 5 “Design and Application of Prodrugs”, bởi H. Bundgaard p. 113-191 (1991)]; c) Tài liệu chuyên ngành [H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)]; d) Tài liệu chuyên ngành [H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988)]; và e) Tài liệu chuyên ngành [N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)].

Tiền dược chất như vậy chủ yếu được sử dụng khi độ hòa tan là tương đối thấp hoặc độ hấp thụ là thấp. Sự chuyển hóa thành các tiền dược chất có thể dẫn đến sự cải thiện của sự hấp thụ, quá trình phân bố, quá trình biến dưỡng và bài tiết (ADME) và biên dạng PK, ngoài sự tăng về độ hòa tan và sự hấp thụ ra.

Ngoài ra, sáng chế này đề xuất chế phẩm chất ức chế ATX chứa, trong vai trò là thành phần hữu hiệu, hợp chất có công thức hóa học 1 ở trên, hoặc tiền dược chất của nó, hydrat của nó, solvat của nó, chất đồng phân của nó, hoặc muối được dùng của nó.

Ngoài ra, sáng chế này đề xuất được phẩm dùng cho việc phòng bệnh hoặc điều trị rối loạn liên quan đến hoạt tính tự độc tố chứa, trong vai trò là thành phần hữu hiệu, hợp chất có công thức hóa học 1 ở trên, hoặc tiền dược chất của nó, hydrat của nó, solvat của nó, chất đồng phân của nó, hoặc muối dược dụng của nó, và ngoài ra, còn chứa chất mang dược dụng, chất pha loãng, tá dược, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Như được mô tả ở trên, hợp chất có công thức hóa học 1 ở trên, tiền dược chất của nó, solvat của nó, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó biểu hiện hoạt tính ức chế rất cao đối với ATX và còn ức chế một cách đồng thời quá trình sản xuất LPA, và vì vậy, dược phẩm chứa chúng trong vai trò là thành phần hữu hiệu có thể được sử dụng, mà không có tác dụng phụ bất kỳ, trong vai trò là tác nhân trị liệu có hiệu quả và chất phòng bệnh dùng cho rối loạn do ATX làm trung gian, ví dụ, rối loạn thận, rối loạn gan, rối loạn viêm, rối loạn hệ thần kinh, rối loạn hệ hô hấp, rối loạn mạch và rối loạn tim mạch, bệnh xơ hóa, ung thư, rối loạn mắt, tình trạng chuyển hóa, úm mật và các dạng bệnh ngứa mạn tính khác, hoặc chúng đào thải miếng ghép cơ quan cấp tính hoặc mạn tính.

Rối loạn tim mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hội chứng mạch vành cấp tính, bệnh tim mạch vành, nhồi máu cơ tim, cao huyết áp động mạch và cao huyết áp phổi, chứng loạn nhịp tim như bệnh rung tâm nhĩ, đột quy và dạng hư hại mạch khác.

Ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, u trung biểu mô, u thần kinh đệm, ung thư biểu mô gan, và ung thư dạ dày.

Rối loạn thận bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, suy thận cấp tính và bệnh thận mạn tính có hoặc không có chứng tăng protein niệu (bao gồm cả bệnh thận giai đoạn cuối (end stage renal disease-ESRD)). Theo kiểu chi tiết hơn, rối loạn thận bao gồm mức thanh thải creatinin giảm và tốc độ lọc tiểu cầu thận giảm, chứng tăng albumin niệu vi lượng, chứng tăng albumin niệu và chứng tăng protein niệu, xơ cứng tiểu cầu thận có sự giãn nở của cơ chất tế bào gian mạch dạng lưới có hoặc không có tình trạng tăng tế bào quá mức đáng kể (cụ thể là bệnh thận do đái tháo đường và bệnh tích tụ dạng tinh bột), chứng huyết khối tập trung của các mao quản tiểu cầu thận (cụ thể là các bệnh mao mạch huyết khối), hoại tử dạng tơ máu toàn thể, tổn thương do thiếu máu cục bộ, xơ cứng thận ác tính (như tình trạng co rút do thiếu máu cục bộ, dòng máu thận giảm và bệnh động mạch thận), tình trạng sưng và tăng sinh của tế bào trong mao quản (nội mô và gian mạch) và/hoặc tế bào

ngoài mao quản (hình lưới liềm) giống trong các thực thể của bệnh viêm thận tiểu cầu thận, xơ cứng tiểu cầu thận tập trung theo phân đoạn, bệnh thận IgA, các bệnh viêm mạch/các bệnh toàn thân cũng như chứng đào thải miếng ghép thận cấp tính và mạn tính.

Theo một ví dụ của sáng chế này, rối loạn thận được chọn lựa từ nhóm gồm suy thận cấp tính, bệnh thận mạn tính, bệnh thận do đái tháo đường, chứng đào thải miếng ghép thận cấp tính, và bệnh thận dị ghép mạn tính.

Rối loạn gan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xơ gan, sung huyết gan, bệnh gan ứ mật bao gồm cả bệnh ngứa, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu và chứng đào thải miếng ghép gan cấp tính và mạn tính.

Theo một ví dụ của sáng chế này, rối loạn gan là chứng đào thải miếng ghép gan cấp tính và mạn tính.

Rối loạn viêm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm da cơ địa, viêm khớp, viêm khớp xương, xơ cứng rải rác, lupus ban đỏ toàn thân cũng như các bệnh khí đạo viêm như chứng xơ hóa phổi vô căn (idiopathic pulmonary fibrosis-IPF), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), hoặc hen suyễn phế quản mạn tính.

Theo một ví dụ của sáng chế này, rối loạn viêm được chọn lựa từ viêm khớp, viêm da cơ địa, và hen suyễn.

Rối loạn của hệ thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đau do bệnh thần kinh, tâm thần phân liệt, viêm thần kinh (ví dụ, tăng sinh tế bào thần kinh đệm dạng sao), các bệnh dây thần kinh tự chủ (đái tháo đường) và/hoặc ngoại vi và các bệnh tương tự.

Theo một ví dụ của sáng chế này, rối loạn của hệ thần kinh là đau do bệnh thần kinh.

Rối loạn hệ hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh phổi nhu mô lan tỏa khác có các dạng bệnh căn học khác nhau bao gồm cả chứng xơ hóa do thuốc trị liệu có tính gây bệnh kích thích, chứng xơ hóa do kích thích từ môi trường và/hoặc nghề nghiệp, các bệnh toàn thân và các bệnh viêm mạch, các bệnh u hạt (bệnh u hạt phần thịt, viêm phổi do tính quá mẫn cảm), bệnh mạch collagen, chứng tích tụ protein phế nang, bệnh tạo u hạt tế bào Langerhans, tăng sinh cơ trơn mạch bạch huyết, các bệnh di truyền (Hội chứng Hermansky-Pudlak, xơ cứng củ, u xơ thần kinh, rối loạn tích trữ chuyển hóa, bệnh phổi kẽ có tính gia đình), chứng xơ hóa do bức xạ kích thích, bệnh nhiễm bụi silic phổi, chứng xơ

hóa phổi do amiăng kích thích hoặc hội chứng suy hô hấp cấp tính (acute respiratory distress syndrome-ARDS).

Bệnh xơ hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng xơ hóa cơ tim và chứng xơ hóa mạch, chứng xơ hóa thận, chứng xơ hóa gan, chứng xơ hóa phổi, chứng xơ hóa da, xơ cứng bì và viêm màng bụng đóng nang. Ngoài ra, bệnh xơ hóa này là chứng xơ hóa ống-kẽ thận hoặc xơ cứng tiểu cầu thận, hoặc chứng nhiễm mỡ gan không do rượu, chứng xơ hóa gan, xơ gan, hoặc chứng xơ hóa phổi vô căn.

Theo một ví dụ của sáng chế này, bệnh xơ hóa này được chọn lựa từ viêm màng bụng đóng nang, chứng xơ hóa phổi vô căn, chứng nhiễm mỡ gan không do rượu, chứng xơ hóa gan, và xơ gan.

Rối loạn mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh võng mạc tăng sinh và bệnh võng mạc không tăng sinh (đái tháo đường), tình trạng thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (AMD) khô và ướt, chứng phù điểm vàng, tình trạng tắc tĩnh mạch/động mạch trung tâm, tổn thương do chấn thương, bệnh cườm nước và các bệnh tương tự.

Thuật ngữ “dược phẩm” có nghĩa là hỗn hợp của hợp chất theo sáng chế này và các hợp phần hóa học khác như chất pha loãng hoặc chất mang. Dược phẩm này tạo thuận lợi cho phương thức cho sinh vật sống dùng hợp chất. Các kỹ thuật khác nhau là có mặt dùng cho phương thức cho dùng các hợp chất. Các ví dụ về các kỹ thuật cho dùng khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương thức dùng qua đường miệng, phương pháp tiêm, phương thức cho dùng sol khí, phương thức cho dùng ngoài đường tiêu hóa, và phương thức cho dùng cục bộ. Có thể thu được dược phẩm này thông qua phản ứng với một axit như axit clohydric, axit bromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salixylic, hoặc các axit tương tự.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu về mặt trị liệu” có nghĩa là lượng hữu hiệu của thành phần có hoạt tính của hợp chất dùng cho phương thức cho dùng để giảm bớt hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của các rối loạn được điều trị bằng chế phẩm hoặc để trì hoãn sự khởi đầu của các triệu chứng hoặc dấu hiệu lâm sàng của các bệnh cần thiết cho việc phòng ngừa. Vì vậy, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu có nghĩa là lượng mà có tác dụng là: (1) đẩy lùi tốc độ tiến triển của các rối loạn, (2) ức chế sự tiến triển thêm của các rối loạn đến một mức độ nào đó, và/hoặc (3) giảm bớt (tốt hơn, nếu, loại bỏ) một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến các rối loạn đến một mức độ nào đó. Lượng hữu hiệu về mặt trị liệu

có thể được xác định bằng thử nghiệm thông qua việc thử nghiệm hợp chất trong hệ thống mô hình in vivo và in vitro đã biết dùng cho các rối loạn cần thiết cho việc điều trị.

Thuật ngữ “chất mang” được định nghĩa là hợp chất mà tạo thuận lợi cho quá trình phân phối hợp chất vào các tế bào hoặc mô. Ví dụ, dimetyl sulfoxit (DMSO) là chất mang thường được sử dụng mà tạo thuận lợi cho quá trình đưa nhiều hợp chất hữu cơ vào các tế bào hoặc mô của sinh vật sống.

Thuật ngữ “chất pha loãng” được định nghĩa là hợp chất mà làm ổn định dạng có hoạt tính về mặt sinh học của hợp chất đích và được pha loãng trong nước được sử dụng để hòa tan hợp chất. Các muối được hòa tan trong dung dịch đệm được sử dụng làm chất pha loãng trong lĩnh vực kỹ thuật này. Dung dịch đệm thường được sử dụng là dung dịch muối được đệm phosphat bởi vì nó bắt chước trạng thái muối của dung dịch của người. Các muối dung dịch đệm có thể kiểm soát độ pH của dung dịch ở nồng độ thấp và vì vậy, chất pha loãng được đệm hiếm khi cải biến hoạt tính sinh học của hợp chất.

Có thể cho đối tượng bệnh dùng một mình các hợp chất được sử dụng trong bản mô tả này, hoặc cho đối tượng bệnh dùng các hợp chất được sử dụng trong bản mô tả này ở dạng được phẩm được điều chế bằng cách trộn hợp chất này với các thành phần có hoạt tính khác hoặc với chất mang hoặc tá dược thích hợp như trong liệu pháp kết hợp. Các kỹ thuật dùng để tạo dạng chế phẩm và cho dùng hợp chất theo đơn này có thể được tìm thấy trong “Remington's Pharmaceutical Sciences”, Mack Publishing Co., Easton, PA, xuất bản lần thứ 18, 1990.

Dược phẩm theo sáng chế này có thể được điều chế theo phương thức đã biết bằng các phương pháp như phương pháp trộn, hòa tan, phương pháp tạo hạt, phương pháp tạo viên bao đường, phương pháp nghiền ẩm, phương pháp nhũ hóa, phương pháp đóng nang, phương pháp sấy bắt, hoặc phương pháp làm khô lạnh thông thường.

Do vậy, các dược phẩm để sử dụng theo sáng chế này có thể được điều chế theo phương thức thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng bao gồm cả các tá dược hoặc các chất phụ trợ mà tạo thuận lợi cho quá trình chế biến các hợp chất có hoạt tính thành dạng chế phẩm vì mục đích sử dụng dược. Việc tạo dạng chế phẩm đúng đắn là phụ thuộc vào đường dùng được chọn lựa. Các kỹ thuật, chất mang và tá dược đã biết rõ thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng như được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences được mô tả ở trên. Hợp chất có công

thức hóa học 1 theo sáng chế này có thể được tạo dạng chế phẩm thành chế phẩm dùng để tiêm, chế phẩm dùng cho phương thức dùng qua đường miệng, hoặc các chế phẩm tương tự theo ứng dụng được dự định.

Đối với phương pháp tiêm, các thành phần theo sáng chế này có thể được tạo dạng chế phẩm với dung dịch lỏng, tốt hơn, nếu là với dung dịch đậm có thể chấp nhận được về mặt sinh lý như dung dịch Hank, dung dịch Ringer, hoặc dung dịch đậm muối sinh lý. Đối với phương thức cho dùng xuyên qua niêm mạc, các chất không xâm lấn thích hợp cho hàng rào mà các thành phần di chuyển qua đó được sử dụng trong dạng chế phẩm. Các chất không xâm lấn như vậy thường là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan.

Đối với phương thức dùng qua đường miệng, các hợp chất có thể được tạo dạng chế phẩm bằng cách kết hợp các hợp chất có hoạt tính với các chất mang có thể chấp nhận được về mặt trị liệu đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan. Các chất mang như vậy giúp cho các hợp chất theo sáng chế này tạo dạng chế phẩm được ở dạng viên nén, viên tròn, bột, hạt, viên bao đường, viên nang, chất lỏng, gel, xi rô, các chất sền sệt, huyền phù, và các chất tương tự. Viên nang, viên nén, viên tròn, bột, và hạt là được ưu tiên và, cụ thể là, viên nang và viên nén có thể được sử dụng. Tốt hơn, nếu viên nén và viên tròn được điều chế với dạng bao tan ở ruột. Có thể thu được được phẩm để sử dụng qua đường miệng bằng cách trộn một hoặc nhiều tá dược với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, tùy ý xay hỗn hợp thu được, và chế biến hỗn hợp của hạt, sau khi bổ sung các chất phụ trợ thích hợp, nếu mong muốn, để thu được viên nén hoặc lõi viên bao đường. Các tá dược thích hợp bao gồm, cụ thể là, chất độn đầy như lactoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; các chất liệu trên cơ sở xenluloza như tinh bột ngô, tinh bột lúa mì, tinh bột lúa gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gôm tragacan, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl- xenluloza, natri carboxymetyl xenluloza, và/hoặc polyvinylpyrrolidon (PVP). Nếu mong muốn, có thể bổ sung chất gây rắn như polyvinyl pyrrolidon được liên kết ngang, aga, hoặc axit alginic hoặc muối của nó như natri alginat, chất làm trơn như magie stearat, và các chất mang như chất kết dính và các chất tương tự.

Các dược phẩm mà có thể được cho dùng bằng đường miệng bao gồm viên nang đẩy-lấp khí được làm bằng gelatin, cũng như viên nang được bịt kín, mềm được làm bằng gelatin và chất dẻo hóa, như glycol hoặc sorbitol. Viên nang đẩy-lấp khí có thể chứa các thành phần có hoạt tính ở dạng hỗn hợp với chất độn đầy như lactoza, chất kết dính như

trình bột, và/hoặc chất làm trơn như talc hoặc magie stearat. Trong viên nang mềm, các hợp chất có hoạt tính có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong chất lỏng thích hợp, như dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng. Ngoài ra, chất làm ổn định cũng có thể được lấy vào. Tất cả các dạng chế phẩm dùng cho phương thức dùng qua đường miệng cần phải theo các liều lượng mà thích hợp cho phương thức cho dùng như vậy.

Các hợp chất có thể được tạo dạng chế phẩm dùng cho phương thức cho dùng ngoài đường tiêu hóa bằng phương pháp tiêm, ví dụ, bằng phương pháp tiêm nhanh hoặc phương pháp tiêm truyền liên tục. Dạng chế phẩm dùng cho phương pháp tiêm có thể được bố trí dưới dạng liều đơn vị, ví dụ, trong ống thuốc tiêm hoặc trong vật chứa đa liều, có chất bảo quản được bổ sung. Các chế phẩm có thể mang các dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong chất dẫn dạng dầu hoặc chất dẫn dạng nước, và có thể chứa các chất dùng cho việc tạo dạng chế phẩm như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định, và/hoặc chất phân tán.

Ngoài ra, chúng có thể là dưới dạng bột được làm khô mà được sử dụng sau khi được hòa tan trong nước không có chất gây sốt vô trùng.

Các hợp chất có thể được tạo dạng chế phẩm ở dạng viên thuốc đạn bao gồm chất nền viên thuốc đạn thông thường như bơ cacao hoặc các glyxerit khác, hoặc ở dạng chế phẩm dùng cho phương thức cho dùng qua trực tràng, như dung dịch thụt giữ lại.

Các dược phẩm mà thích hợp cho việc sử dụng trong sáng chế này bao gồm các chế phẩm mà trong đó các thành phần có hoạt tính được chứa theo lượng hữu hiệu để đạt được mục đích được dự định của nó. Cụ thể hơn là, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu có nghĩa là lượng của hợp chất hữu hiệu để kéo dài mức sống thêm của đối tượng cần được điều trị hoặc để phòng ngừa, giảm bớt hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng của các rối loạn. Việc xác định lượng hữu hiệu về mặt trị liệu có thể là trong phạm vi khả năng của người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật liên quan, cụ thể là, về phương diện mô tả chi tiết được đề xuất trong bản mô tả này.

Khi được tạo dạng chế phẩm thành dạng liều đơn vị, thì tốt hơn, nếu hợp chất có công thức hóa học 1 trong vai trò là thành phần có hoạt tính được chứa theo liều lượng đơn vị là xấp xỉ 0,1 mg đến 1.000 mg. Liều lượng của hợp chất có công thức hóa học 1 được xác định theo sự kê đơn của bác sĩ tùy thuộc vào các yếu tố, như thể trọng và độ tuổi của các đối tượng bệnh và các thuộc tính cụ thể và mức độ trầm trọng của các bệnh. Tuy nhiên,

liều lượng cần thiết cho việc điều trị người lớn có thể được cho dùng một lần đến ba lần cho mỗi ngày, tùy thuộc vào tần suất và cường độ của phương thức cho dùng và liều lượng của nó cho mỗi lần cho dùng thường nằm trong khoảng từ khoảng 1 mg đến khoảng 1.000 mg. Khi cho người lớn dùng theo kiểu trong cơ hoặc theo kiểu trong tĩnh mạch, có thể thực hiện việc cho dùng một cách tách biệt một lần đến ba lần cho mỗi ngày và thường lượng đủ là một liều lượng đơn lẻ của nó là khoảng 1 mg đến khoảng 1.000 mg nói chung. Tuy nhiên, đối với một số đối tượng bệnh, liều lượng hằng ngày cao hơn có thể là được ưu tiên.

Dược phẩm theo sáng chế này ức chế hoạt tính của ATX. Theo sáng chế này, các hợp chất có công thức hóa học 1 ở trên có thể ức chế hoạt tính của ATX, đây là yếu tố điều hòa cơ bản của quá trình chuyển hóa LPC thành LPA.

Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng cần đến phương pháp này, bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất theo sáng chế này, hoặc muối dược dụng của nó.

Phương pháp điều trị chứng xơ hóa phổi vô căn (IPF) ở đối tượng cần đến phương pháp này, bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế này, hoặc muối dược dụng của nó.

Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng cần đến phương pháp này, bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế này, hoặc muối dược dụng của nó.

Phương pháp ức chế autotaxin ở đối tượng cần đến phương pháp này, bao gồm việc cho đối tượng này dùng lượng hữu hiệu của một hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế này, hoặc muối dược dụng của nó.

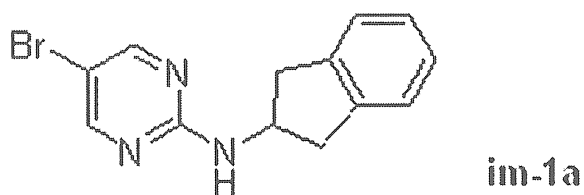
Đối tượng này là người.

Dưới đây trong bản mô tả này, sáng chế này được mô tả chi tiết hơn liên quan đến các ví dụ được ưu tiên. Tuy nhiên, các ví dụ đó được đề xuất chỉ nhằm mục đích minh họa bằng ví dụ sáng chế này và không nên hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế này theo nghĩa bất kỳ, và phạm vi của sáng chế này được xác định chỉ bằng các điểm yêu cầu bảo hộ mà sẽ được mô tả sau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

[Ví dụ điều chế 1-1] Điều chế 5-bromo-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)pyrimidin-2-amin

(hợp chất im-1a)

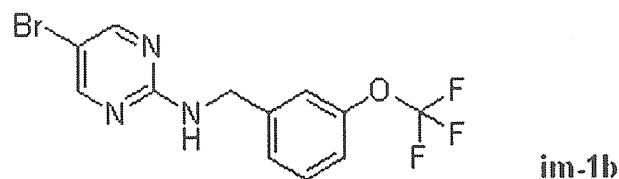


Hòa tan 5-Bromo-2-clopyrimidin (2,0 g, 10,3 mmol), 2-aminoindan (1,6 mL, 12,4 mmol), và N,N-diisopropyletylamin (4,5 mL, 25,8 mmol) trong etanol (10 mL) và khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và lọc, rửa các chất rắn tạo thành bằng etanol (20 mL), và làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục im-1a ở dạng chất rắn màu be (2,2 g, 72%).

MS m/z: 291 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,40(s, 2H), 7,81(d, 1H), 7,22-7,13(m, 4H), 4,56-4,51(m, 1H), 3,23(dd, 2H), 2,88(dd, 2H)

[Ví dụ điều chế 1-2] Điều chế 5-bromo-N-{[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}pyrimidin-2-amin (hợp chất im-1b)

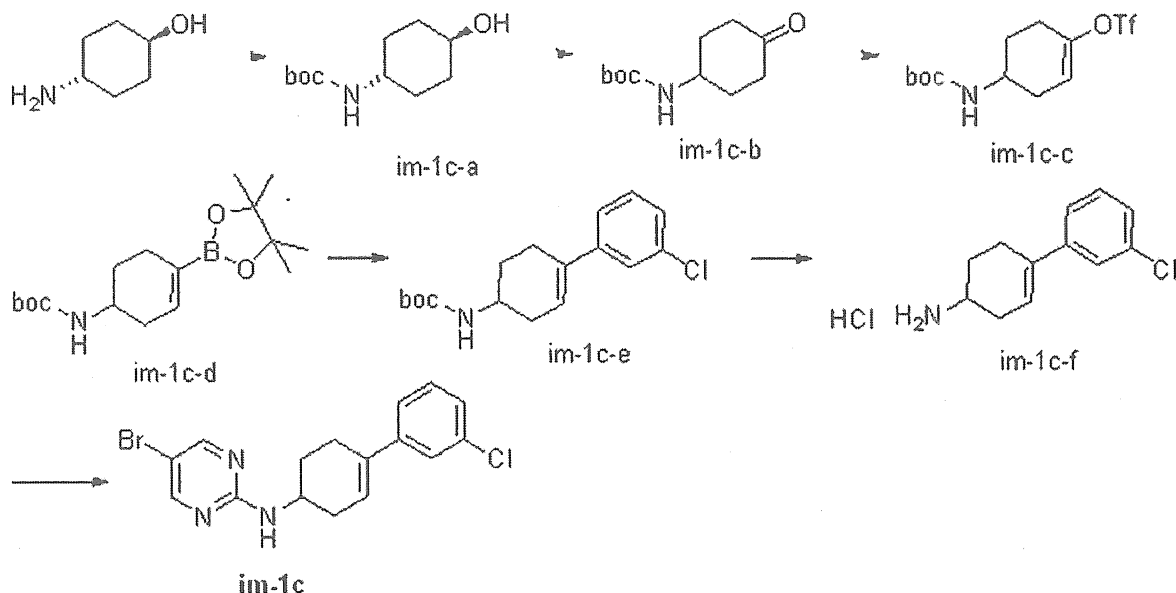


Ngoại trừ việc 3-triflometoxy benzylamin được sử dụng thay cho 2-aminoindan, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ điều chế 1-1 thu được hợp chất nêu tại đề mục im-1b ở dạng chất lỏng màu nâu nhạt.

MS m/z: 349 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,39(s, 2H), 8,11(t, 1H), 7,44(t, 1H), 7,33(d, 1H), 7,25(s, 1H), 7,22(d, 1H), 4,52(d, 2H)

[Ví dụ điều chế 1-3] Điều chế 5-bromo-N-[4-(3-clophenyl)xyclohex-3-en-1-yl]pyrimidin-2-amin (hợp chất im-1c)



(Bước 1) Điều chế *tert*-butyl *N*-(4-hydroxycyclohexyl)carbamate (hợp chất im- 1c-a)

Sau khi hòa tan (1R,4R)-4-aminoxyclohexan-1-ol (15,0 g, 0,13 mol) trong metylen clorua (250 mL), thêm từ từ từng giọt theo thứ tự di-*tert*-butyl dicacbonat (25,6 g, 0,12 mol) đã được pha loãng trong metylen clorua (100 mL) và trietylamin (45,4 mL, 0,33 mol) vào trong điều kiện khuấy ở 0°C, sau đó khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước cất (300 mL) và khuấy trong 10 phút để chấm dứt phản ứng, tiếp đó chiết bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục im-1c-a ở dạng chất rắn màu hồng (24,5 g, 97%).

MS m/z: 216 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 4,35(br, 1H), 3,61(m, 1H), 3,42(m, 1H), 1,99(t, 4H), 1,48-1,31(m, 12 H), 1,21-1,10(m, 2H).

(Bước 2) Điều chế *tert*-butyl *N*-(4-oxocyclohexyl)carbamate (hợp chất im-1c-b)

Thêm từ từ từng giọt theo thứ tự dimetyl sulfoxit (19,8 mL, 0,28 mol) đã được pha loãng trong metylen clorua (100 mL) và hợp chất im-1c-a (20 g, 0,093 mol) đã được pha loãng trong metylen clorua (300 mL) vào dung dịch chứa oxalyl clorua (11,8 mL, 0,14 mol) trong metylen clorua (100 mL) ở -78°C dưới dòng nitơ. Sau khi thêm metylen clorua (300 mL) bổ sung vào, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi thêm từng giọt trietylamin (64,7 mL, 0,46 mol) vào, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Sau khi khuấy trong 2 giờ nữa trong khi nhiệt độ tăng dần đến nhiệt độ trong phòng, chấm dứt phản ứng bằng cách thêm nước cất (100 mL). Chiết hỗn hợp phản ứng bằng metylen clorua, và rửa

lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Xử lý phần cặn bằng n-hexan để tạo ra chất rắn. Lọc chất rắn này và rửa bằng n-hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục im-1c-b về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (20,5 g).

MS m/z: 214 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 4,51 (br, 1H), 3,93(m, 1H), 3,36-2,48(m, 2H), 2,28-2,21(m, 2H), 1,72-1,64(m, 2H), 1,46(s, 9H).

(Bước 3) Điều chế tert-butyl N-[4-(triflometansulfonyloxy)xyclohex-3-en-1-yl]carbamate (hợp chất im-1c-c)

Hòa tan hợp chất im-1c-b (5,0 g, 0,023 mol) được điều chế ở bước trên (Bước 2) trong 250 mL tetrahydrofuran khan. Sau khi làm nguội đến -78°C và khuấy dưới dòng khí nitơ, thêm từng giọt dung dịch kali bis(trimetylsilyl)amit tetrahydrofuran 1 M (35 mL, 0,035 mmol) vào. Sau 20 phút, thêm từng giọt dung dịch đã được pha loãng chứa N-phenyl bis(triflometansulfonamit) (16,7 g, 0,047 mol) trong tetrahydrofuran khan (50 mL) vào sau đó khuấy trong 2 giờ.

Sau khi tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, chấm dứt phản ứng bằng cách thêm nước cất (200 mL) tiếp đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục im-1c-c (4,5 g, 56%).

MS m/z: 346 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 5,70(s, 1H), 4,51(br, 1H), 3,84(m, 1H), 2,60-2,34(m, 2H), 2,12-1,96(m, 2H), 1,84-1,73(m, 1H), 1,45(s, 9H).

(Bước 4) Điều chế tert-butyl N-[4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)xyclohex-3-en-1-yl]carbamate (hợp chất im-1c-d)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất im-1c-c (6,5 g, 0,019 mol), bis(pinacolato)diboron (5,7 g, 0,023 mol), kali axetat (5,5 g, 0,056 mol), và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (4,6 g, 5,6 mmol) trong N,N-dimetylformamit (120 mL) trong 9 giờ ở 90°C dưới dòng nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ khối lượng không tan bằng cách lọc

qua đệm Xelit, và chiết dịch lọc bằng etyl axetat và nước cất. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 5 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục im-1c-d ở dạng chất rắn màu trắng (4,9 g, 81%).

MS m/z: 324 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 6,46(s, 1H), 4,52(br, 1H), 3,77(m, 1H), 2,54-2,43(m, 2H), 2,26-2,18(m, 2H), 1,98-1,81(m, 2H), 1,54-1,41(m, 10 H), 1,26(s, 12H)

(Bước 5) Điều chế tert-butyl N-[4-(3-clophenyl)xyclohex-3-en-1-yl]carbammat (hợp chất im-1c-e)

Thêm lần lượt 3-cloiodobenzen (3,3 g, 0,014 mmol), xesi cacbonat (13,6 g, 0,042 mol), và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (1,61 g, 1,39 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất im-1c-d (4,9 g, 0,015 mol) trong 1,4-dioxan (100 mL). Thêm tiếp nước cất (15 mL) và 1,4-dioxan (50 mL) vào và khuấy hỗn hợp tạo thành trong 5 giờ ở 100°C dưới dòng nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, hạ nhiệt độ xuống đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ khối lượng không tan bằng cách lọc qua đệm Xelit, và chiết dịch lọc bằng etyl axetat và nước cất. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 5 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục im-1c-e ở dạng chất rắn màu vàng (4,1 g, 98%).

MS m/z: 308 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,35(s, 1H), 7,28-7,18(m, 3H), 6,04(m, 1H), 4,57(m, 1H), 3,85(m, 1H), 2,64-2,45(m, 3H), 2,12-1,98(m, 2H), 1,74-1,66(m, 1H), 1,46(s, 9H)

(Bước 6) Muối 4-(3-Clophenyl)xyclohex-3-en-1-amin hydroclorua (hợp chất im-1c-f)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (30 mL) vào dung dịch chứa hợp chất im-1c-e (4,1 g, 0,013 mmol) trong metylen clorua (30 mL) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, và thêm dietyl ete để tạo ra chất rắn. Lọc, rửa chất rắn bằng n-hexan, và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục im-1c-f ở dạng chất rắn màu vàng (3,2 g, 96%).

MS m/z: 208 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,07(br, 3H), 7,45-7,30(m, 4H), 6,14(m, 1H), 3,32-

3,28(m, 1H), 2,60-2,56(m, 1H), 2,32-2,18(m, 4H), 1,80-1,68(m, 1H)

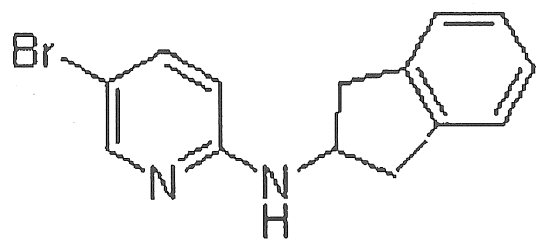
(Bước 7) Điều chế 5-brom-*N*-[4-(3-clophenyl)xyclohex-3-en-1-yl]pyrimidin-2-amin (hợp chất im-1c)

Ngoại trừ việc hợp chất im-1c-f (3,2 g, 0,013 mol) được sử dụng thay cho 2-aminoindan, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ điều chế 1-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục im-1c ở dạng chất rắn màu be (3,6 g, 77%).

MS m/z: 365 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,28(s, 2H), 7,36(s, 1H), 7,28-7,18(m, 3H), 6,08(m, 1H), 5,21-5,19(d, 1H), 4,17(m, 1H), 2,78-2,46(m, 3H), 2,26-2,24(m, 2H), 1,89-1,78(m, 1H)

[Ví dụ điều chế 1-4] Điều chế 5-bromo-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)pyridin-2-amin (hợp chất im-1d)

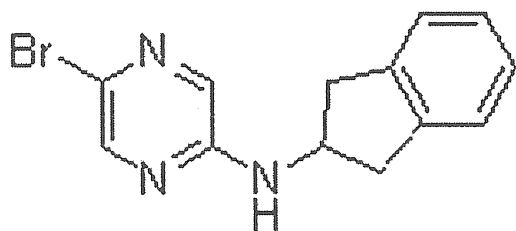


im-1d

Khuấy hỗn hợp gồm 5-bromo-2-flopyridin (1,3 g, 7,5 mmol), 2-aminoindan (1,0 g, 7,5 mmol), và kali cacbonat (1,3 g, 9,0 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 mL) trong 10 giờ ở 140°C. Khi phản ứng hoàn thành, hạ nhiệt độ của hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng 20 mL nước cất, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tái kết tinh phần cặn bằng cách sử dụng metylen clorua và n-hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục im-1d ở dạng chất rắn màu nâu (0,8 g, 38%).

MS m/z: 290 [M+1]⁺

[Ví dụ điều chế 1-5] Điều chế 5-bromo-*N*-(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)pyrazin-2-amin (hợp chất im-1e)

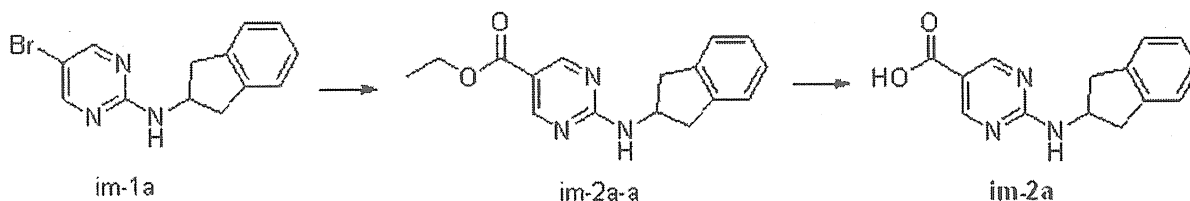


im-1e

Hòa tan 2,5-Dibrompyrazin (1,0 g, 4,3 mmol), 2-aminoindan (0,6 g, 4,5 mmol), và xesi cacbonat (2,2 g, 6,7 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL), khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 80°C. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (60 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cực bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 9 → 3 : 7) thu được hợp chất nêu ở đề mục im-1e ở dạng chất rắn màu nâu (124 mg, 10%).

MS m/z: 291 [M+1]⁺

[Ví dụ điều chế 2-1] Điều chế axit 2-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất im-2a)



(Bước 1) Điều chế etyl 2-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-carboxylat (hợp chất im-2a-a)

Thêm lần lượt paladi (II) axetat (386 mg, 1,72 mmol) 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (1,43 g, 2,58 mmol), và trietylamin (7,2 mL, 0,052 mol) vào dung dịch chứa chất trung gian im-1a (5,0 g, 17,2 mmol) trong ethanol (30 mL) và N,N-dimetylformamit (3 mL), và để hỗn hợp phản ứng này trong 16 giờ ở 75°C trong điều kiện môi trường khí CO. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (100 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cực bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 2 : 8 → 5 : 5) thu được hợp chất nêu ở đề mục im-2a-a ở dạng chất rắn màu vàng (4,1 g, 84%).

MS m/z: 284 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,80(d, 2H), 8,46(d, 1H), 7,23-7,14(m, 4H), 4,70(q, 1H), 4,27 (q, 2 H), 3,28(dd, 2H), 2,92(dd, 2H), 1,29(t, 3H)

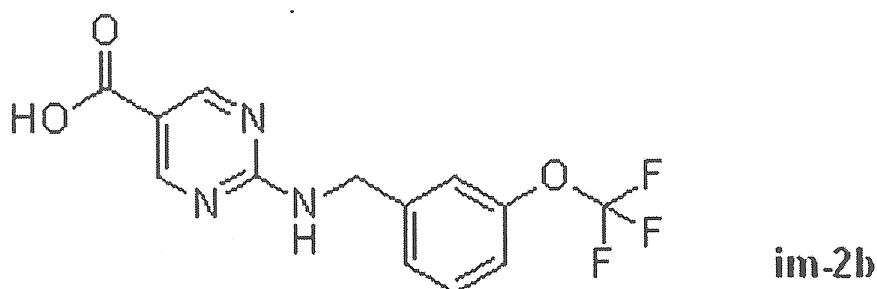
(Bước 2) Điều chế axit 2-[(2,3-dihydro-1*H*-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất im-2a)

Thêm lithi hydroxit (1,8 g, 0,043 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất im-2a-a (2,5 g, 8,6 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) và nước cất (10 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, thêm dung dịch axit clohydric 2N trong nước vào để điều chỉnh độ pH = 2 hoặc thấp hơn, tiếp đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được theo định lượng hợp chất nêu ở đề mục im-2a ở dạng chất rắn màu trắng (2,2 g).

MS m/z: 256 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,77(d, 2H), 8,36(d, 1H), 7,23-7,14 (m, 4H), 4,73-4,67 (m, 1H), 3,27(dd, 2H), 2,92(dd, 2H)

[Ví dụ điều chế 2-2] Điều chế axit 2-([3-(triflometoxy)phenyl]metyl)amino) pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất im-2b)

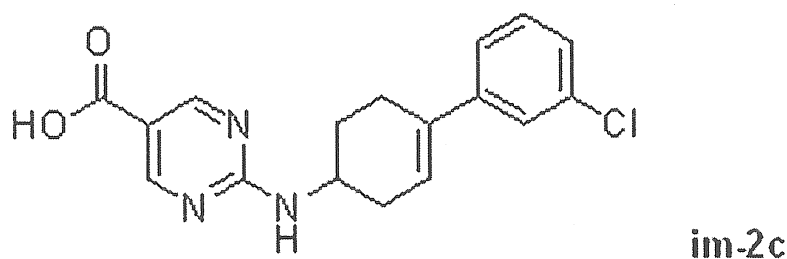


Ngoại trừ việc hợp chất im-1b được sử dụng thay cho hợp chất im-1a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ điều chế 2-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục im-2b.

MS m/z: 314 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,72(s, 2H), 8,59(m, 1H), 7,45(t, 1H), 7,34(d, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,24(d, 1H), 4,62(d, 2H)

[Ví dụ điều chế 2-3] Điều chế axit 2-{[4-(3-clophenyl)xyclohex-3-en-1-yl]amino} pyrimidin-5-carboxylic (hợp chất im-2c)



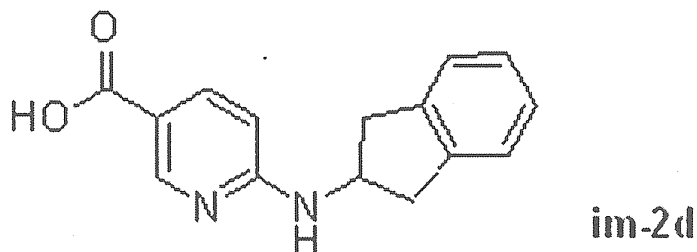
Ngoại trừ việc hợp chất tương ứng im-1c được sử dụng thay cho hợp chất im-1a,

phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ điều chế 2-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục im-2c ở dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z: 330 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 12,73 (br-s, 1H), 8,72(d, 2H), 8,07(d, 1H), 7,46-7,28(m, 4H), 6,18(s, 1H), 4,10(m, 1H), 2,60-2,43(m, 3H), 2,28-2,18(m, 1H), 2,30-2,21(m, 1H), 1,78-1,64(m, 1H)

[Ví dụ điều chế 2-4] Điều chế axit 6-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyridin-3-carboxylic (hợp chất im-2d)

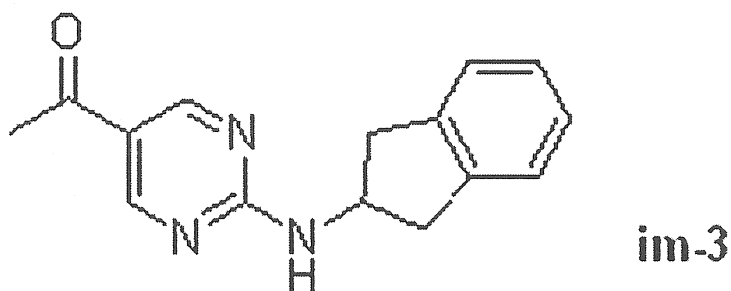


Ngoại trừ việc hợp chất tương ứng im-1d được sử dụng thay cho hợp chất im-1a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ điều chế 2-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục im-2d ở dạng chất rắn màu nâu.

MS m/z: 255 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,71 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 4H), 6,44-6,42 (m, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,93-2,88 (m, 2H),

[Ví dụ điều chế 3] Điều chế 1-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}etan-1-on (hợp chất im-3)

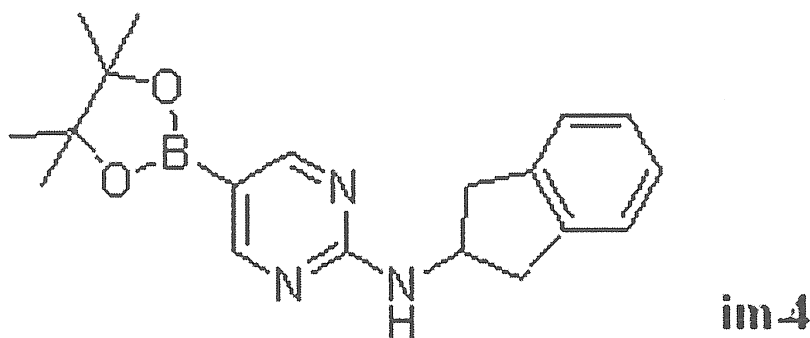


Thêm thiếc tributyl(etoxyvinyl) (0,25 mL, 0,74 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất im-1a (0,2 g, 0,68 mmol) và bis(triphenylphosphin)diclopaladi (II) (30 mg, 0,043 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) trong môi trường khí nitơ, và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở 75°C. Sau khi thêm dung dịch kali florua 2N trong nước để chấm dứt phản ứng, chiết

hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Phân tán phần cặn trong metanol (10 mL) và xử lý bằng dung dịch axit clohydric 2N trong nước (5 mL). Sau khi khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa vào để điều chỉnh độ pH = 7, tiếp đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 9 → 3 : 7) thu được hợp chất nêu ở đề mục im-3 ở dạng chất rắn màu trắng (0,11 g, 63%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz), δ ppm: 8,87(s, 1H), 8,60(s, 1H), 7,27-7,16(m, 4H), 6,85(m, 1H), 4,90(m, 1H), 3,40(dd, 2H), 2,90(m, 2H), 2,44(s, 3H)

[Ví dụ điều chế 4] Điều chế *N*-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất im-4)

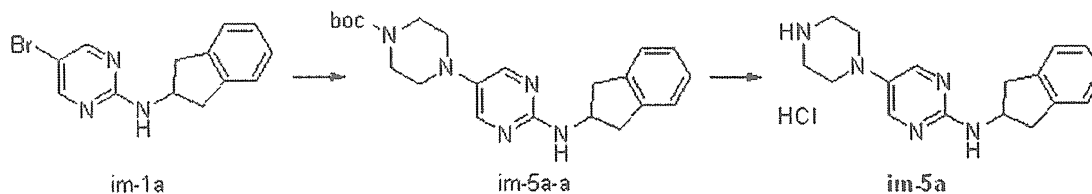


Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất im-1a (4,5 g, 0,015 mol), bis(pinacolato)diboron (5,1 g, 0,020 mol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (1,27 g, 1,55 mmol) và kali axetat (4,6 g, 0,046 mol) trong 1,4-dioxan (36 mL) trong 18 giờ ở 100°C dưới dòng nitor. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và lọc bỏ lượng không tan qua đệm Xelit. Pha loãng dịch lọc bằng nước cất (100 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 15 : 85) thu được hợp chất nêu ở đề mục im-4 ở dạng chất rắn màu trắng (3,7 g, 71%).

MS m/z : 338 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz), δ ppm: 8,58 (s, 2H), 7,24-7,16 (m, 4H), 5,50 (d, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 2H), 2,90-2,85 (m, 2H), 1,33 (s, 12H).

[Ví dụ điều chế 5-1] Điều chế *N*-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-(piperazin-1-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (hợp chất im-5a)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl 4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-carboxylat (hợp chất im-5a-a)

Xôi khí nitơ cho hỗn hợp gồm hợp chất im-1a (0,9 g, 3,1 mmol), 1-tert-butoxycarbonyl piperazin (1,3 g, 6,9 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,22 g, 0,461 mmol), paladi (II) axetat (0,070 g, 0,31 mmol), và natri tert-butoxit (0,92 g, 9,6 mmol) trong toluen (18 mL), và khuấy trong 48 giờ ở 110°C. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và lọc bỏ lượng không tan qua đệm Xelit. Pha loãng dịch lọc bằng nước cất, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1:9 → 1 : 1) thu được hợp chất nêu ở đề mục im-5a-a ở dạng chất rắn màu vàng (0,60 g, 49%).

MS m/z: 396 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,08 (s, 2H), 7,22-7,17 (m, 4H), 5,24(s, 1H), 4,73(m, 1H), 3,58(br, 4H), 3,40-3,36(m, 2H), 2,94(br, 4H), 2,88-2,84(m, 2H), 1,48 (s, 9H)

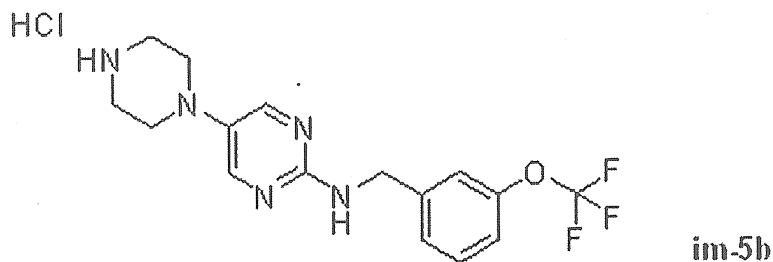
(Bước 2) Điều chế N -(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-(piperazin-1-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (hợp chất im-5a)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (1 mL) vào dung dịch chứa hợp chất im-5a-a (0,60 g, 1,51 mmol) trong metylen clorua (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng, khuấy hỗn hợp này trong 1,5 giờ. Loại bỏ dung môi bằng cách cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục im-5a về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (0,44 g).

MS m/z: 296 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,95 (s, 2H), 7,21-7,13 (m, 4H), 4,56(m, 1H), 3,57(br, 4H), 3,25(m, 2H), 3,22(br, 4H) 2,87 (m, 2H)

[Ví dụ điều chế 5-2] Điều chế 5-(piperazin-1-yl)-N-{[3-(flometoxy)phenyl]metyl}pyrimidin-2-amin hydroclorua (hợp chất im-5b)

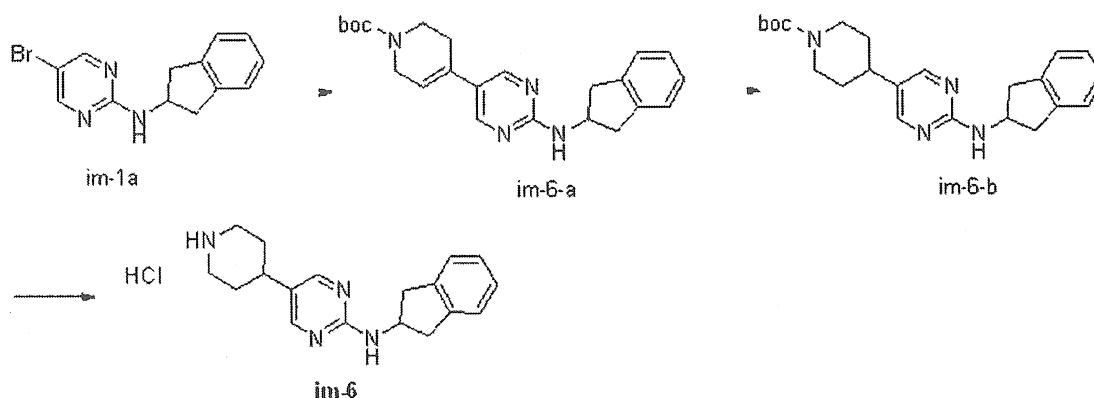


Ngoại trừ việc hợp chất tương ứng im-1b được sử dụng thay cho hợp chất im- 1a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ điều chế 5-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục im-5b ở dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z: 354 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,79(s, 2H), 8,26(s, 2H), 7,66(s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,22(s, 1H), 7,17(d, 1H), 4,46(s, 2H), 3,15(br, 8 H)

[Ví dụ điều chế 6] Điều chế *N*-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-(piperidin-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (hợp chất im-6)



(Bước 1) Điều chế *tert*-butyl 4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (hợp chất im-6-a)

Hòa tan hợp chất im-1a (0,93 g, 3,19 mmol) và pinacol este của axit *N*- *tert*-butoxycarbonyl-1,2,3,5-tetrahydropyridin-4-boric (0,99 g, 3,19 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa 1,4-dioxan (6 mL)/nước cất (2 mL). Sau đó thêm natri cacbonat (1,0 g, 9,6 mmol) và tetrakis (triphenylphosphin)paladi (0) (0,37 g, 0,32 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Xối khí nitơ cho hỗn hợp phản ứng, và khuấy trong 7 giờ ở 80°C, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó loại bỏ khối lượng không tan qua đệm Xelit. Sau đó, pha loãng dịch lọc bằng nước cất và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 3 : 7) thu được hợp chất nêu ở đề mục im-6-a ở dạng chất

rắn màu vàng (0,83 g, 98%).

MS m/z: 393 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,32(s, 2H), 7,26-7,19 (m, 4H), 5,91(s, 1H), 5,37(d, 1H), 4,81- 4,79 (m, 1H), 4,06(s, 2H), 3,63(s, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H), 2,44(s, 2H), 1,49(s, 9H)

(Bước 2) Điều chế *tert*-butyl 4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperidin-1-carboxylat (hợp chất im-6-b)

Thêm Pd/C (10% theo khối lượng, 0,2 g) vào dung dịch chứa hợp chất im-6-a (0,30 g, 0,76 mmol) trong metanol (5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 giờ dưới áp suất khí hydro (1 atm). Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm Xelit. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 3 : 7 → 5 : 5) thu được hợp chất nêu ở đề mục im-6-b ở dạng chất rắn màu vàng (0,17 g, 57%).

MS m/z: 395 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,14(s, 2H), 7,23-7,17 (m, 4H), 5,33(d, 1H), 4,79-4,77 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,39 (dd, 2H), 2,90-2,79 (m, 4H), 2,49 (t, 1H), 1,80(d, 2H), 1,58 (d, 2H), 1,48(s, 9H).

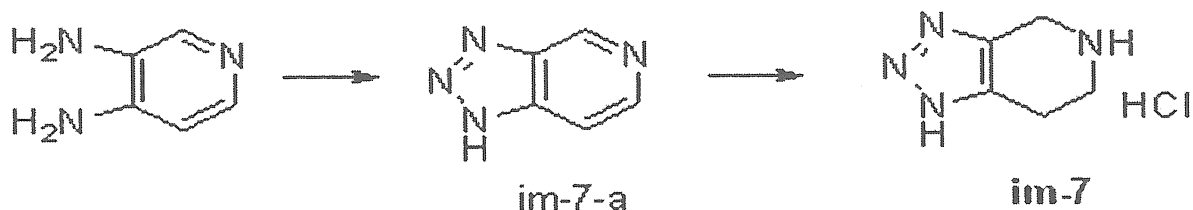
(Bước 3) Điều chế *N*-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-(piperidin-4-yl)pyrimidin-2-amin hydroclorua (hợp chất im-6)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (1 mL) vào dung dịch chứa hợp chất im-6-b (0,17 g, 0,43 mmol) trong metylen clorua (1 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, cô dung môi dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục im-6 về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (0,14 g).

MS m/z: 295 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,81-8,63(m, 2H), 8,27 (s, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,14-7,23 (m, 4H), 4,63-4,60 (m, H), 3,22-3,37 (m, 4H), 2,77-3,01 (m, 4H), 2,68-2,74 (m, 1H), 1,99 (d, 2H), 1,73-1,83 (m, 2H)

[Ví dụ điều chế 7] Điều chế 4H,5H,6H,7H-tetrahydro-1*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*c*]pyridin hydroclorua (hợp chất im-7)



(Bước 1) Điều chế 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin (hợp chất im-7-a)

Thêm từ từ dung dịch chứa natri nitrit (1,9 g, 0,027 mol) trong nước cất (3 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa 3,4-diaminopyridin (2,0 g, 0,048 mol) trong dung dịch axit clohydric 2N trong nước (25 mL), khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Lọc và rửa kết tủa bằng nước cất thu được hợp chất nêu ở đề mục im-7-a ở dạng chất rắn màu vàng (1,96 g, 89%).

MS m/z: 121 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,47 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,89 (d, 1H)

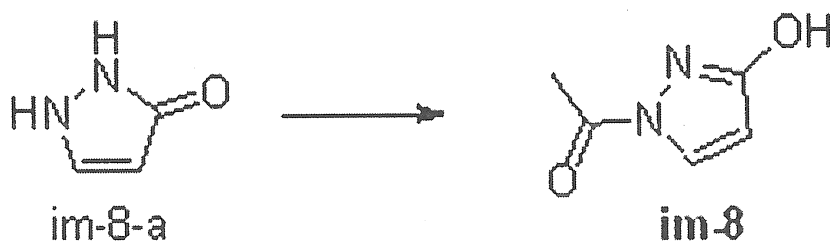
(Bước 2) Điều chế 4H,5H,6H,7H-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin hydroclorua (hợp chất im-7)

Thêm Pd/C (10% theo khối lượng, 2,0 g) và axit clohydric đậm đặc (1 mL) vào dung dịch chứa hợp chất im-7-a (1,0 g, 8,3 mmol) trong metanol (60 mL), cho hỗn hợp này phản ứng trong 7 giờ dưới áp suất khí hydro (75 psi). Sau khi loại bỏ chất xúc tác qua đệm Xelit, cô dịch lọc và làm khô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục im-7 về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (1,38 g).

MS m/z: 125 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 15,04 (s, 1H), 9,78(s, 2H), 4,32(s, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,99(t, 2H)

[Ví dụ điều chế 8] Điều chế 1-(3-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)etan-1-on (hợp chất im-8)



(Bước 1) Điều chế 2,3-dihydro-1H-pyrazol-3-on (hợp chất im-8-a)

Hợp chất nêu ở đề mục im-8-a được tổng hợp theo phương pháp đã được biết rõ (Tetrahedron, 2012, 68(27-28), 5434-5444).

MS m/z: 85 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,61 (brs, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,43 (s, 1H)

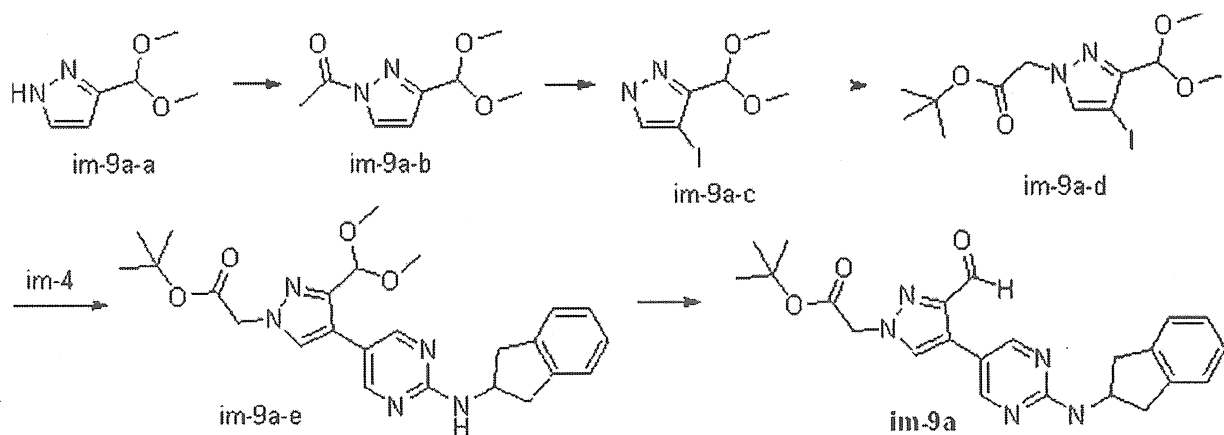
(Bước 2) Điều chế 1-(3-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)etan-1-on (hợp chất im-8)

Thêm anhydrit axetic (3,36 mL, 0,036 mol) vào dung dịch chứa hợp chất im-8-a (2,85 g, 0,034 mol) trong pyridin (6 mL) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi. Thêm dietyl ete (30 mL) vào phần cặn và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thu hồi kết tủa và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục im-8 ở dạng chất rắn màu vàng (3,24 g, 76%).

MS m/z: 127 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 10,99 (brs, 1H), 8,13 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 2,48 (s, 3H)

[Ví dụ điều chế 9-1] Điều chế tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-formyl-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất im-9a)

(Bước 1) Điều chế 3-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol (hợp chất im-9a-a)

Hợp chất nêu ở đề mục im-9a-a được tổng hợp theo phương pháp đã được biết rõ (WO 2007043677).

MS m/z: 143 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,59 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,37 (s, 6H)

(Bước 2) Điều chế 1-[3-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl]etan-1-on (hợp chất im-9a-b)

Bằng cách sử dụng hợp chất im-9a-a (7,6 g, 0,053 mol) thay cho hợp chất im-8-a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 8 thu được hợp chất nêu ở đề mục im-9a-b ở dạng chất lỏng màu vàng (6,6 g, 67%).

MS m/z: 185 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,22 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,45 (s, 1H), 3,42 (s, 6H), 2,72 (s, 3H)

(Bước 3) Điều chế 3-(dimetoxymetyl)-4-iodo-1H-pyrazol (hợp chất im- 9a-c)

Bằng cách sử dụng hợp chất im-9a-b (1,0 g, 5,4 mol) thay cho hợp chất 61-a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục im-9a-c ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt (1,4 g, 99%).

MS m/z: 269 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,62 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 3,37 (s, 6H)

(Bước 4) Điều chế tert-butyl 2-[3-(dimetoxymetyl)-4-iodo-1H-pyrazol-1-yl]axetat (hợp chất im-9a-d)

Bằng cách sử dụng hợp chất im-9a-c (1,4 g, 5,2 mmol) thay cho hợp chất 61-b, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục im-9a-d ở dạng chất rắn màu trắng (1,3 g, 64%).

MS m/z: 383 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,55 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,38 (s, 6H), 1,46 (s, 9H)

(Bước 5) Điều chế tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(dimetoxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất im-9a-e)

Bằng cách sử dụng hợp chất im-9a-d (0,2 g, 0,52 mmol) thay cho hợp chất 61-c, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 4 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục im-9a-e ở dạng chất rắn màu trắng (0,2 g, 84%).

MS m/z: 466 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,45 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 5,53 (d, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,87-4,79 (m, 3H), 3,43 (dd, 2H), 3,37 (s, 6H), 2,91 (dd, 2H), 1,48 (s,

9H)

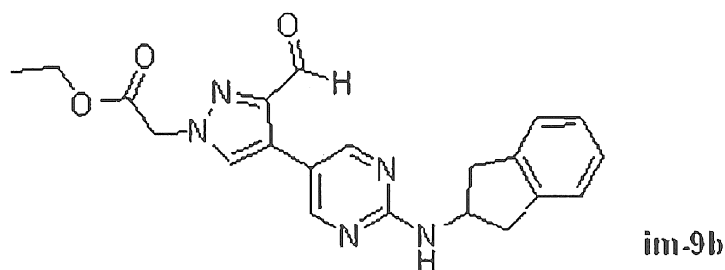
(Bước 6) Điều chế tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-formyl-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất im-9a)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất im-9a-e (0,2 g, 0,44 mmol) trong dung môi hỗn hợp chứa nước cất (1,5 mL) và axit axetic (1,5 mL) trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng ethyl axetat và rửa lần lượt bằng natri hydro cacbonat trong nước bão hòa và nước cất. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục im-9a về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (0,19 g).

MS m/z: 420 $[M+1]^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz), δ ppm: 10,05 (s, 1H), 8,51 (br, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,24-7,15 (m, 4H), 6,05 (d, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,83 (m, 1H), 3,41 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 1,51 (s, 9H)

[Ví dụ điều chế 9-2] Điều chế ethyl 2-(4-(2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-ylamino)pyrimidin-5-yl)-3-formyl-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất im-9b)



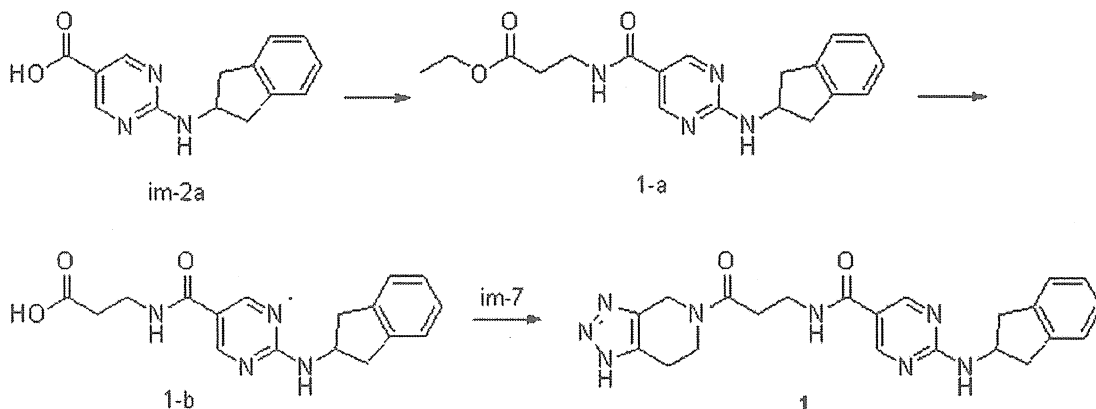
Bằng cách sử dụng ethyl bromoaxetat thay cho tert-butyl bromoaxetat, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 4 đến Bước 6 của Ví dụ điều chế 9-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục im-9b ở dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z: 392 $[M+1]^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz), δ ppm: 9,82 (s, 1H), 8,41 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,25-7,08 (m, 4H), 5,56 (d, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,29-4,12 (m, 2H), 3,44 (dd, 2H), 2,93 (dd, 2H), 1,30 (t, 3H)

Ví dụ thực hiện sáng chế

[Ví dụ 1-1] Điều chế 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-N-(3-oxo-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}propyl)pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất 1)



(Bước 1) Điều chế etyl 3-(2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl)formamido)propanoat (hợp chất 1-a)

Thêm lần lượt etyl 3-aminopropanoat hydroclorua (54 mg, 0,35 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,24 mL, 1,37 mmol) vào dung dịch chứa chất trung gian im-2a (0,10 g, 0,39 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL). Thêm từ từ benzotriazol-1-yl oxy-tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (0,30 g, 0,58 mmol) ở 0°C vào hỗn hợp phản ứng, khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (50 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 8:2 → etyl axetat) thu được hợp chất nêu ở đề mục 1-a ở dạng chất rắn màu trắng (82 mg, 65%).

MS m/z: 355 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,65(br, 2H), 7,24-7,18(m, 4H), 6,66(br, 1H), 5,77(d, 1H), 4,87-4,85(m, 1H), 4,17(q, 2H), 3,70(q, 2H), 3,40(dd, 2H), 2,89(dd, 2H), 2,63(t, 2H), 1,28(t, 3H)

(Bước 2) Điều chế axit 3-(2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl)formamido)propanoic (hợp chất 1-b)

Thêm lithi hydroxit (48 mg, 1,16 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 1-a (82 mg, 0,23 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa tetrahydrofuran (2 mL) và nước cất (1 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, thêm dung dịch axit clohydric 2N trong nước vào để điều chỉnh độ pH = 2 hoặc thấp hơn,

tiếp đó chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 1-b ở dạng chất rắn màu trắng (70 mg, 93%).

MS m/z: 327 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,72 (br, 2H), 8,42(s, 1 H), 8,13(s, 1H), 7,22-7,13(m, 4H), 4,66(q, 1H) 3,48-3,40(m, 2H), 3,25(dd, 2H), 2,89(dd, 2H)

(Bước 3) Điều chế 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-N-(3-oxo-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}propyl)pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất 1)

Thêm từ từ 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimmit (61 mg, 0,32 mmol) ở 0°C vào hỗn hợp gồm hợp chất 1-b (70 mg, 0,21 mmol), hợp chất im-7 (27 mg, 0,17 mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,14 mL, 0,78 mmol), và N,N-dimethylaminopyridin (5 mg, 0,04 mmol) trong N,N-dimethylformamit (2 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (50 mL) và chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (metanol: metylen clorua = 5 : 95 → 7 : 93) thu được hợp chất nêu ở đề mục 1 ở dạng chất rắn màu trắng (4 mg, 5%).

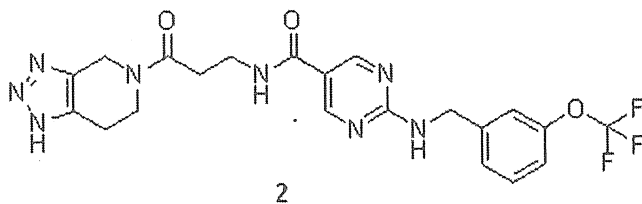
MS m/z: 433 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,69(br, 2H), 8,40-8,36(m, 1H) 8,11-8,09(m, 1 H), 7,21-7,14(m, 4H), 4,67-4,65(m, 3 H), 3,79-3,76(m, 2H), 3,46-3,34(m, 2H), 2,28-3,22(m, 2H), 2,90(dd, 2H), 2,80(s, 2H), 2,74-2,68(m, 2H)

[Ví dụ 1-2 đến Ví dụ 1-5]

Ngoại trừ rằng, thay vì hợp chất im-2a và ethyl 3-aminopropanoat, hợp chất im-2b và este của axit amin tương ứng cho hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 1-1 thu được các hợp chất dưới đây.

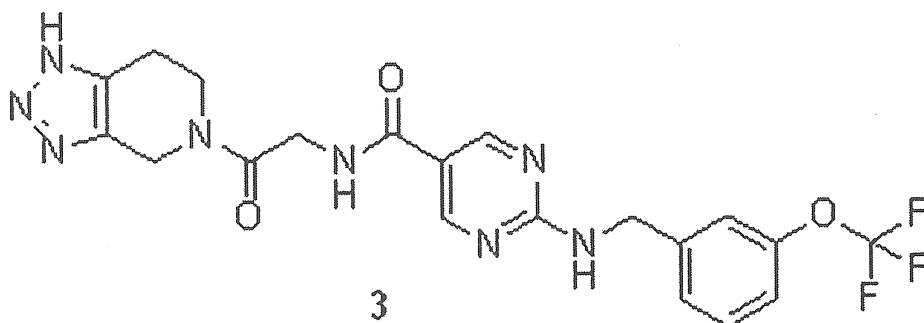
[Ví dụ 1-2] Điều chế N-(3-oxo-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}propyl)-2-([3-(triflometoxy)phenyl]metyl)amino)pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất 2)



MS m/z: 491 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 11,64 (m, 1H), 8,69 (s, 2H), 7,35 (t, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,02 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,96 (t, 1H), 3,77 (q, 3H), 3,47 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,72 (m, 2H)

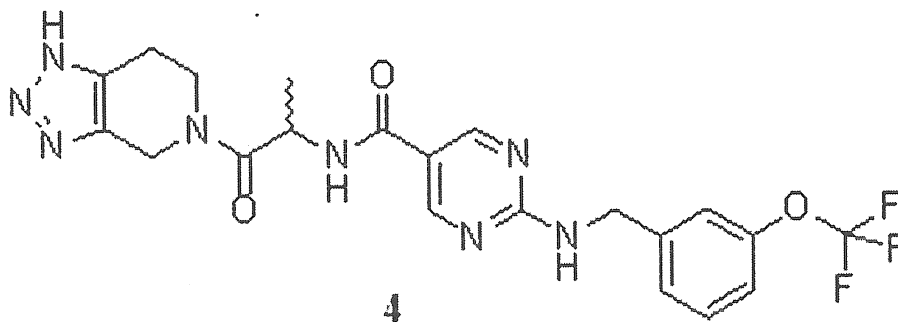
[Ví dụ 1-3] Điều chế *N*-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-2-({[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}amino)pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất 3)



MS m/z: 477 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,73(s, 2H), 8,57-8,54(m, 1H), 8,39(t, 1H), 7,45(t, 1H), 7,34(d, 1H), 7,27(s, 1H), 7,23(d, 1H), 4,67(m, 4H), 4,23-4,17(m, 2H), 3,80(s, 2H), 2,84-2,71(m, 2H)

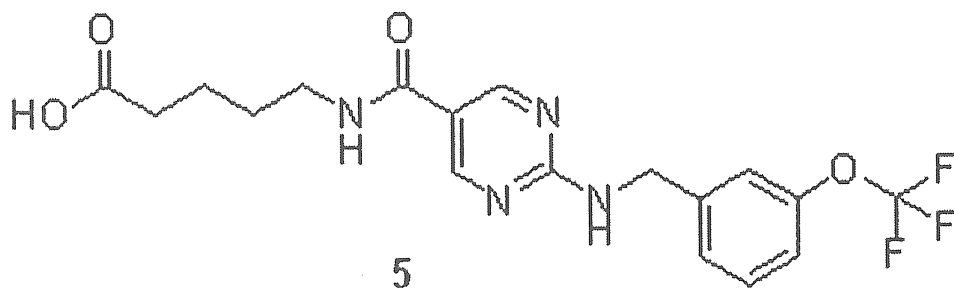
[Ví dụ 1-4] Điều chế *N*-(1-oxo-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}propan-2-yl)-2-({[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}amino)pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất 4)



MS m/z: 491 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,74-8,56(m, 3H), 8,39-8,38(m, 1H), 7,44(t, 1H), 7,34(d, 1H), 7,27(s, 1H), 7,23(d, 1H), 5,04-4,98(m, 1H), 4,86-4,74(m, 2H), 4,60(d, 2H), 4,50(d, 1H), 3,94-3,72(m, 2H), 2,82-2,67(m, 2H), 1,32-1,23(m, 3H)

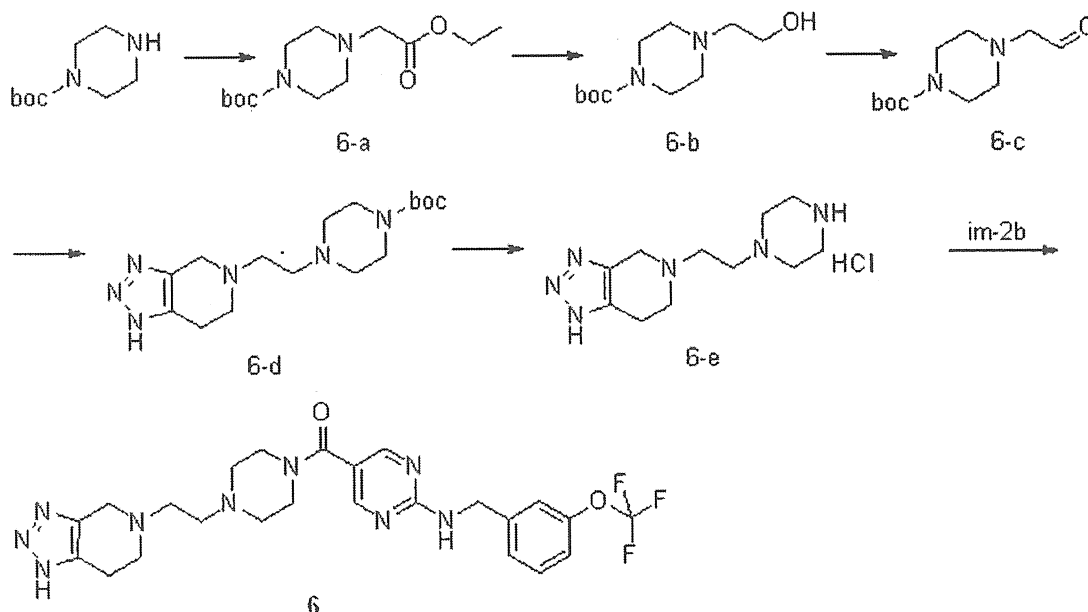
[Ví dụ 1-5] Điều chế axit 5-{[2-([3-(flometoxy)phenyl]metyl)amino]pyridin-5-yl]formamido}pentanoic (hợp chất 5)



MS m/z: 413 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,76 (s, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,69 (d, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,53 (s, 4H), 2,37 (m, 2H), 1,67 (m, 4H)

[Ví dụ 1-6] Điều chế 5-[4-(2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)piperazin-1-carbonyl]-N-{[3-(trifluoromethoxy)phenyl]metyl}pyrimidin-2-amin (hợp chất 6)



(Bước 1) Điều chế *tert*-butyl 4-(2-etoxy-2-oxoetyl)piperazin-1-carboxylat (hợp chất 6-a)

Thêm từ từ lần lượt triethylamin (1,1 g, 0,011 mmol) và etyl bromoaxetat (1,3 g, 8,05 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 1-(*tert*-Butoxycarbonyl)piperazin (1,0 g, 5,37 mmol)

trong axetonitril (15 mL) trong môi trường khí nitơ, khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, thu hồi kết tủa, rửa bằng diethyl ete, và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục 6-a ở dạng chất rắn màu trắng (1,35 g, 92%).

MS m/z: 273 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 4,19 (q, 2H), 3,48 (t, 4H), 3,22 (s, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (t, 3H)

(Bước 2) Điều chế *tert*-butyl 4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-carboxylat (hợp chất 6-b)

Thêm từ từ lithi nhôm hydrua (3,2 g, 0,084 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 6-a (1,35 g, 4,96 mmol) trong tetrahydrofuran khan (15 mL) trong môi trường khí nitơ, khuấy hỗn hợp này trong 24 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chấm dứt phản ứng bằng cách thêm nước cất (5 mL). Sau khi thêm natri hydroxit 15% trong nước (3,2 mL) và metylen clorua (50 mL) vào, khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Loại bỏ khối lượng không tan bằng cách lọc qua đệm Xelit, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu tại đề mục 6-b ở dạng chất lỏng không màu (0,94 g, 82%).

MS m/z: 231 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 3,62 (t, 2H), 3,44 (t, 4H), 2,65 (brs, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,45 (t, 4H), 1,46 (s, 9H)

(Bước 3) Điều chế *tert*-butyl 4-(2-oxoetyl)piperazin-1-carboxylat (hợp chất 6-c)

Thêm từ từ dung dịch chứa dimetyl sulfoxit (0,20 g, 2,60 mmol) trong metylen clorua (1 mL) ở -78°C vào dung dịch chứa oxalyl clorua (165 mg, 1,30 mmol) trong metylen clorua khan (4 mL) trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 10 phút, thêm từ từ dung dịch chứa hợp chất 6-b (0,2 g, 0,87 mmol) trong metylen clorua (2 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi khuấy trong 1 giờ, thêm từ từ tri-etylamin (0,44 g, 4,34 mmol) vào. Tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, và tiếp tục khuấy trong 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (30 mL), và chiết bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 6-c về mặt định lượng ở dạng chất lỏng màu vàng (0,216 g).

MS m/z: 229 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 9,71 (s, 1H), 3,48 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 2,54 (m, 4H), 1,45 (s, 9H)

(Bước 4) Điều chế *tert*-butyl 4-(2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5yl}ethyl)piperazin-1-carboxylat (hợp chất 6-d)

Thêm chất trung gian im-7 (0,14 g, 0,87 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 6-c (0,2 g, 0,87 mmol) trong metylen clorua (10 mL) trong môi trường khí nitơ. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, thêm natri axetoxiborohydrua (0,46 g, 2,17 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 48 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng cách thêm dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa, và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 3 : 97 → 15 : 85) thu được hợp chất nêu ở đề mục 6-d ở dạng chất rắn màu vàng (91 mg, 31%).

MS m/z: 337 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 3,68 (s, 2H), 3,46 (t, 4H), 2,85 (d, 2H), 2,82 (d, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,51 (t, 4H), 1,44 (s, 9H)

(Bước 5) Điều chế 1-(2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5yl}ethyl)piperazin hydroclorua (hợp chất 6-e)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (1 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 6-d (90 mg, 0,27 mmol) trong metylen clorua (3 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi bằng cách cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục 6-e về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu trắng (98 mg).

MS m/z: 237 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,79 (s, 1H), 4,52(s, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,14 (m, 4H), 3,08 (t, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,74 (m, 4H)

(Bước 6) Điều chế 5-[4-(2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}ethyl)piperazin-1-carbonyl]-N-{[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}pyrimidin-2-amin (hợp chất 6)

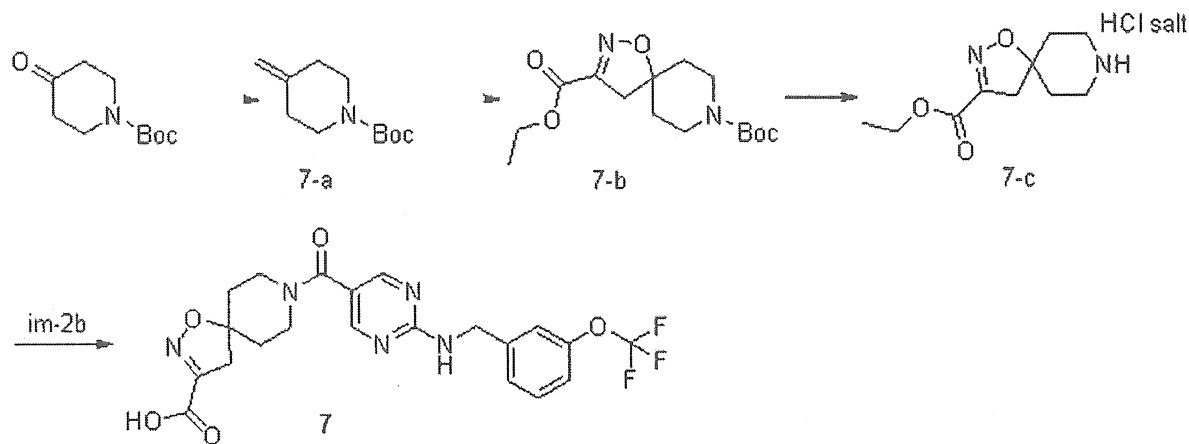
Ngoại trừ rằng, hợp chất 6-e và hợp chất im-2b được sử dụng thay cho hợp chất im-7 và hợp chất 1-b được mô tả trong Ví dụ 1-1 một cách tương ứng, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 1-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 6.

MS m/z: 532 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,44(s, 2H), 7,36(t, 1H), 7,27(d, 1H), 7,19(s, 1H), 7,13

(d, 1H), 5,77 (m, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,66 (m, 6H), 2,61 (t, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,02 (d, 2H), 1,50 (m, 4H)

[Ví dụ 1-7] Điều chế axit 8-[2-([3-(triflometoxy)phenyl]metyl)amino]pyrimidin-5-carbonyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxylic (hợp chất 7)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl-4-metylidenpiperidin-1-carboxylat (hợp chất 7-a)

Thêm từ từ kali tert-butoxit (4,2 g, 0,037 mol) ở 0 °C vào dung dịch chứa metyltriphenyl phosphoni bromua (13,0 g, 0,037 mol) trong tetrahydrofuran khan (100 mL), khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Sau khi làm nguội lại đến 0°C, thêm từ từ 1-(tert-butoxycarbonyl)-4-piperidon (5,0 g, 0,025 mol) đã được pha loãng trong tetrahydrofuran khan (55 mL) vào và khuấy trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (50 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 7-a ở dạng chất lỏng không màu (4,5 g, 90%).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 4,74 (s, 2H), 3,42 (t, 4H), 2,17 (t, 4H), 1,46 (s, 9H)

(Bước 2) Điều chế 8-tert-butyl-3-etyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3,8-dicarboxylat (hợp chất 7-b)

Thêm etyl (2Z)-2-chloro-2-(hydroxyimino)axetat (1,2 g, 7,6 mmol), mà được tổng hợp theo phương pháp đã biết (Tetrahedron Letters, 2011, 52(43), 5656-5658) vào thẻ huyền phù chứa hợp chất 7-a (1,0 g, 5,1 mmol) và natri hydro cacbonat (2,1 g, 0,025 mol) trong etyl axetat (10 mL) ở 0°C, khuấy hỗn hợp này trong 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi

phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước cất (100 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 5 : 95 → 3 : 7) thu được hợp chất nêu ở đề mục 7-b ở dạng chất rắn màu vàng (1,4 g, 93%).

MS m/z: 313 [M+1]⁺

(Bước 3) Điều chế etyl 1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxylat hydroclorua (hợp chất 7-c)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 7-b (0,10 g, 0,32 mmol) trong metylen clorua (2 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi thu được hợp chất nêu ở đề mục 7-c ở dạng chất rắn màu be (80 mg), chất rắn này sau đó được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

MS m/z: 213 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 9,79 (br, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,52-3,24 (m, 4H), 3,07 (s, 2H), 2,38-2,21 (m, 2H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,39 (t, 3H)

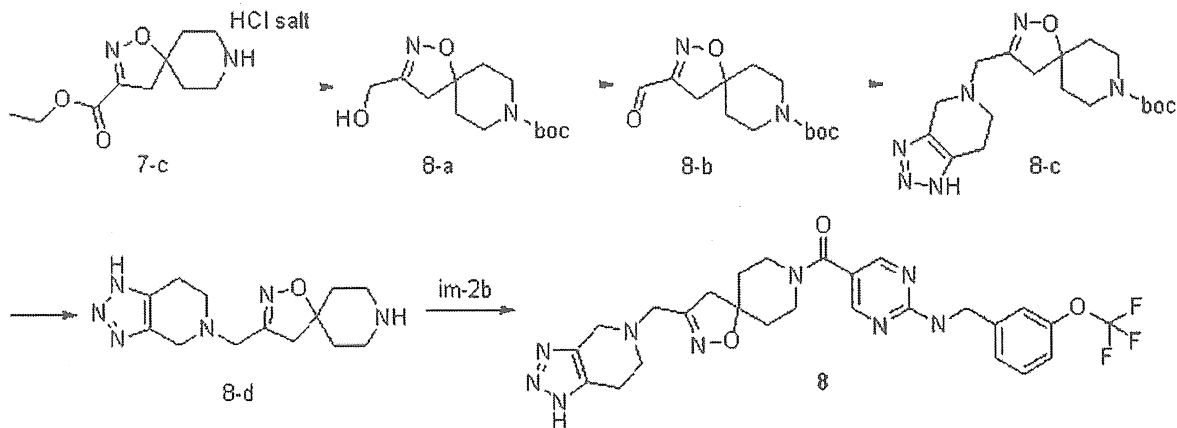
(Bước 4) Điều chế axit 8-[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}amino)pyrimidin-5-carbonyl]-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-3-carboxylic (7)

Ngoại trừ, hợp chất 7-c và hợp chất im-2b được sử dụng thay cho hợp chất im-7 và hợp chất 1-b được mô tả trong Ví dụ 1-1 một cách tương ứng, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 1-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 7.

MS m/z: 480 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz), δ ppm: 13,50 (br, 1H), 8,39 (s, 2H), 8,28 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,32-7,18 (m, 3H), 4,57 (d, 2H), 3,68-3,48 (m, 4H), 3,00 (s, 2H), 1,82-1,72 (m, 4H)

[Ví dụ 1-8] Điều chế 5-(3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-ylmetyl}-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carbonyl)-N-{[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}pyrimidin-2-amin (hợp chất 8)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl-3-(hydroxymetyl)-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carboxylat (hợp chất 8-a)

Thêm natri borohydrua (0,46 g, 0,012 mol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 7-c (1,47 g, 4,70 mmol) trong ethanol (10 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung nước cất (30 mL), và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 8-a ở dạng chất rắn màu trắng (1,25 g, 98%).

MS m/z: 271[M+1]⁺

(Bước 2) Điều chế tert-butyl-3-formyl-1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carboxylat (hợp chất 8-b)

Thêm mangan oxit (II) (8,75 g) vào dung dịch chứa hợp chất 8-a (1,25 g, 4,62 mmol) trong metylen clorua (70 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 23 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ khối lượng không tan bằng cách lọc qua đệm Xelit, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục 8-b ở dạng chất rắn màu xám (0,55 g, 44%).

MS m/z: 269[M+1]⁺

(Bước 3) Điều chế tert-butyl-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-ylmetyl} 1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en-8-carboxylat (hợp chất 8-c)

Bằng cách sử dụng hợp chất 8-b (0,4 g, 1,5 mmol) thay cho 6-C, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 4 của Ví dụ 1-6 thu được hợp chất nêu ở đề mục 8-c ở dạng chất rắn màu trắng (0,31 g, 55%).

MS m/z: 377 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 11,29 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,87 (s, 4H), 2,79 (s, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,65 (t, 2H), 1,46 (s, 9H)

(Bước 4) Điều chế 3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-ylmetyl} 1-oxa-2,8-diazaspiro[4.5]dec-2-en hydroclorua (hợp chất 8-d)

Bằng cách sử dụng hợp chất 8-c (0,31 g, 0,82 mmol) thay cho 6-1, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 1-6 thu được hợp chất nêu ở đề mục 8-d về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu trắng (0,27 g).

MS m/z: 313 [M+1]⁺

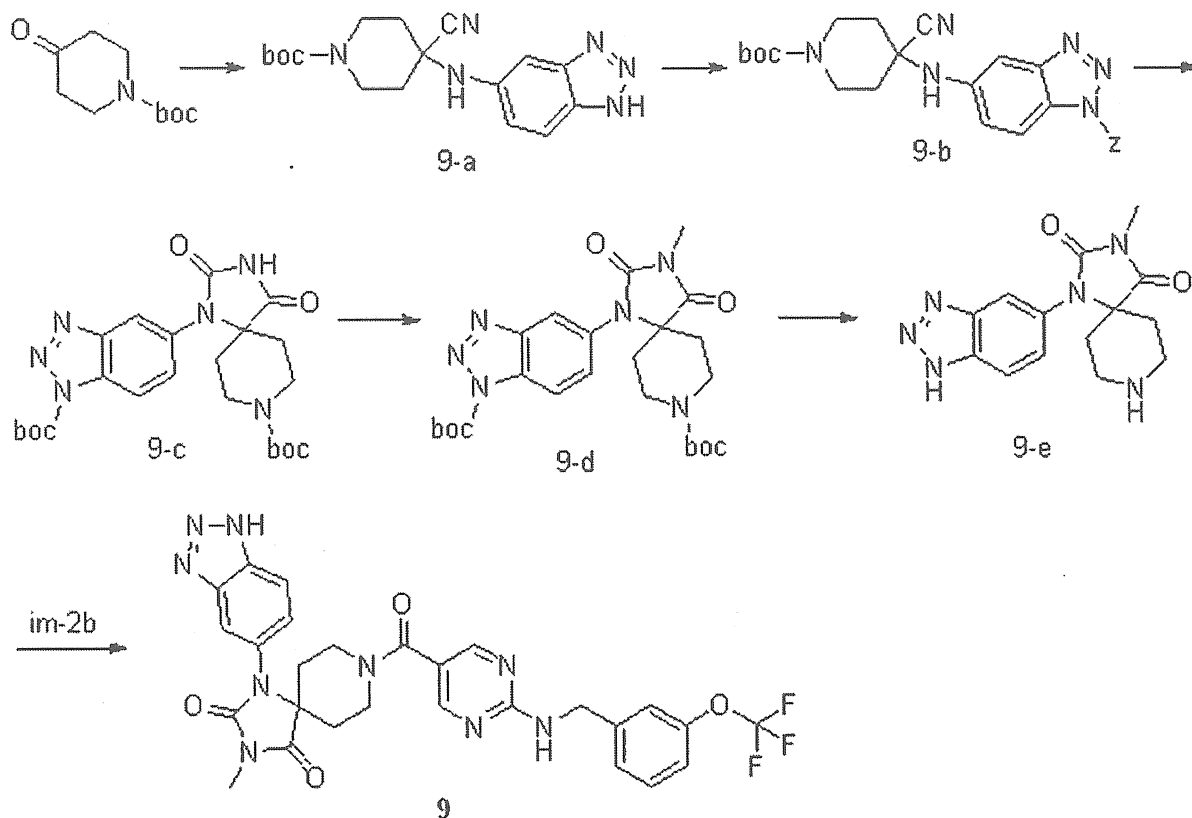
(Bước 5) Điều chế 5-(3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-ylmetyl}-1-oxa-2,8-diazaspiro[4,5]dec-2-en-8-carbonyl)-N-{[3-(triflometoxy)phenyl]metyl} pyrimidin-2-amin (hợp chất 8)

Ngoại trừ việc hợp chất 8-d và hợp chất im-2b được sử dụng một cách tương ứng thay cho hợp chất im-7 và hợp chất 1-b được mô tả trong Ví dụ 1-1, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 1-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 8.

MS m/z: 572 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃ 400MHz), δ ppm: 11,57 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,36 (t, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,85 (t, 1H), 4,71 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,87 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,59 (s, 2H)

[Ví dụ 1-9] Điều chế 1-(1H-1,2,3-benzotrizol-5-yl)-3-metyl-8[2-([3-(triflometoxy)phenyl]metyl)amino]pyrimidin-5-carbonyl]-1,3,8-triazaspiro[4,5]-decan-2,4-dion (hợp chất 9)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl 4-[(1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)amino]-4-xyanopiperidin-1-carboxylat (hợp chất 9-a)

Thêm trimethylsilyl xyanua (0,51 g, 5,12 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa 4-(tert-Butoxycarbonyl)piperidon (0,59 g, 2,96 mmol) và 5-amino-1H-benzotriazol (0,34 g, 2,56 mmol) trong axit axetic (3 mL). Sau đó, sau khi xối khí nitơ, khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 1 → 8 : 2) thu được hợp chất nêu ở đề mục 9-a về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,9 g).

MS m/z: 343 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,84(d, 1H), 7,22(s, 1H), 6,83(d, 1H), 4,34(s, 1H), 4,00(s, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,40(d, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)

(Bước 2) Điều chế benzyl 5-({1-[(tert-butoxy)carbonyl]-4-xyanopiperidin-4-yl}amino)-1H-1,2,3-benzotriazol-1-carboxylat (hợp chất 9-b)

Thêm kali cacbonat (0,84 g, 6,05 mmol) và benzyl cloroformat (0,64 mL, 4,46 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 9-a (0,9 g, 2,6 mmol) trong hỗn hợp dung môi

chứa tetrahydrofuran (5 mL) và nước cất (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (30 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 4 : 6) thu được hợp chất nêu ở đề mục 9-b ở dạng chất rắn màu vàng (1,12 g, 92%).

MS m/z: 477 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,97(d, 1H), 7,64(d, 1H), 7,56(d, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,21-7,18 (dd, 1H), 4,04(br, 2H), 3,29(t, 2H), 2,38(d, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,47(s, 9H)

(Bước 3) Điều chế tert-butyl 1-{1-[(tert-butoxy)carbonyl]-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl}-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (hợp chất 9-c)

Thêm closulfonyl isoxyanat (10 mg, 0,70 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 9-b (315 mg, 0,64 mmol) trong metylen clorua (4 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Thêm dung dịch axit clohydric 2N trong nước (1 mL) và etanol (5 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, loại bỏ dung môi và thêm dung dịch chứa di-tert-butyl dicacbonat (0,37 mL, 1,6 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL) vào hỗn hợp này. Sau khi điều chỉnh độ pH = 9 bằng cách bổ sung dung dịch natri hydroxit 1 N trong nước, khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp bằng nước cất (80 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 1) thu được hợp chất nêu ở đề mục 9-c ở dạng chất rắn màu trắng (240 mg, 75%).

MS m/z: 487 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,26-8,17 (m, 2H), 8,00(d, 1H), 4,66(bs, 2H), 4,10 (br, 1H), 3,50 (br, 2H), 2,03(d, 2H), 1,78 (m, 11H), 1,37 (s, 9H)

(Bước 4) Điều chế tert-butyl 1-{1-[(tert-butoxy)carbonyl]-1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl}-3-metyl-2,4-dioxo-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-8-carboxylat (hợp chất 9-d)

Thêm natri hydrua (11 mg, 0,29 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 9-c (93 mg, 0,19 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 20

phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm nguội lại xuống 0°C, thêm iodometan (0,014 mL, 0,23 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (30 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 1) thu được hợp chất nêu ở đề mục 9-d ở dạng chất rắn màu trắng (73 mg, 77%).

MS m/z: 501 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,22-8,17(m, 1H), 7,99(d, 1H), 7,26(d, 1H), 4,08(br, 2H), 3,56 (br, 2H), 3,15(s, 3H), 1,96(d, 2H), 1,79(m, 11H), 1,38(s, 9H)

(Bước 5) Điều chế 1-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-metyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-2,4-dion (hợp chất 9-e)

Bằng cách sử dụng hợp chất 9-d (73 mg, 0,14 mmol) thay cho hợp chất 6-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 1-6 thu được hợp chất nêu ở đề mục 9-e về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (38 mg, 75%).

MS m/z: 315 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,97(s, 1H), 8,15-7,98 (m, 2H), 7,39(d, 1H), 3,39-3,26 (m, 4H), 2,99(s, 3H), 2,35(d, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H)

(Bước 6) Điều chế 1-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-yl)-3-metyl-8[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}amino)pyrimidin-5-carbonyl]-1,3,8-triazaspiro[4.5]-decan-2,4-dion (hợp chất 9)

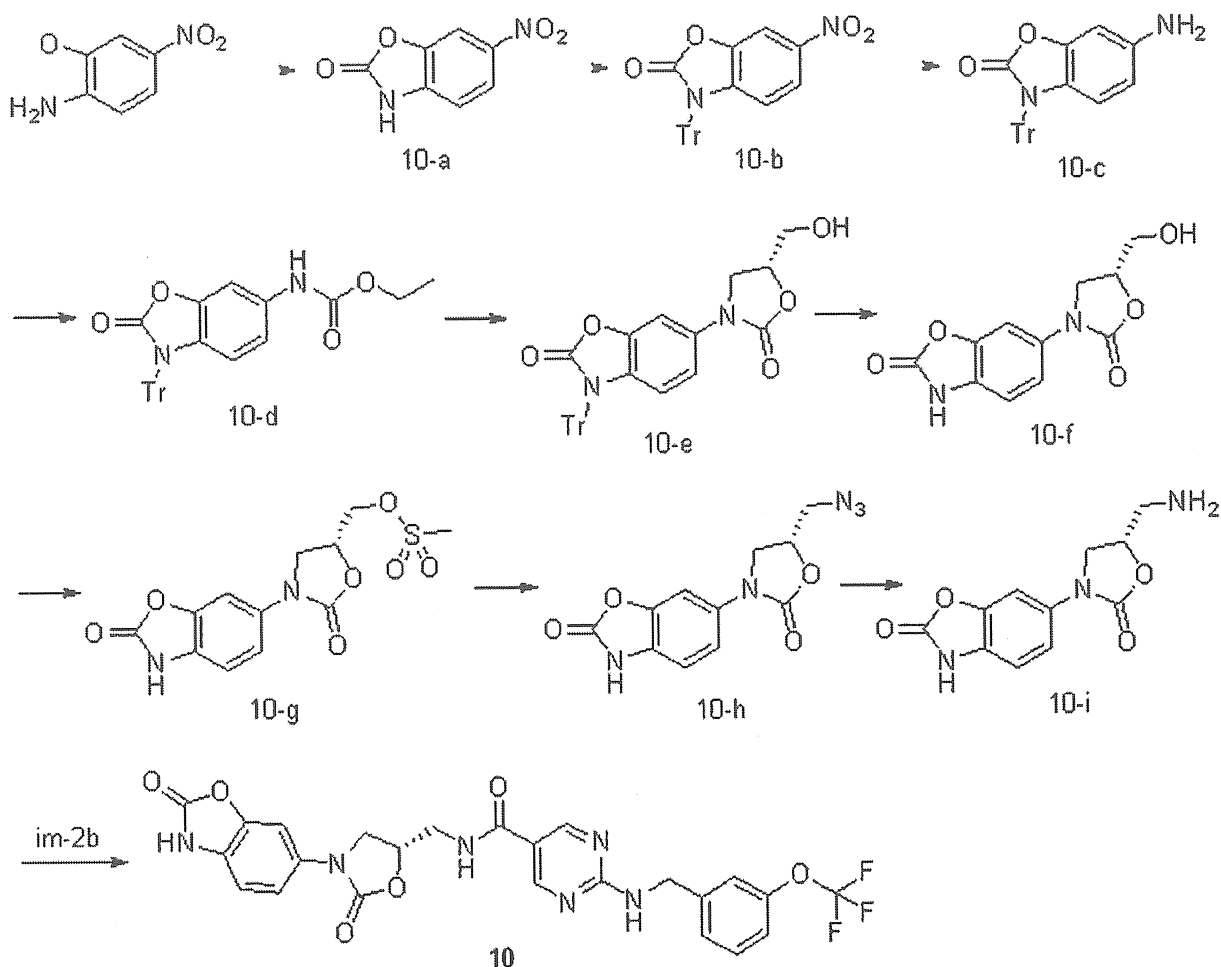
Ngoại trừ rằng, thay cho hợp chất im-7 và hợp chất 1-b được mô tả trong Ví dụ 1-1, hợp chất 9-e và hợp chất im-2b được sử dụng một cách tương ứng, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 1-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 9.

MS m/z: 596[M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,33(s, 2H), 7,72(br, 2H), 7,34(t, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 7,16-7,11 (m, 3H), 5,85(s, 1H), 4,67(d, 2H), 3,89(br, 4H), 3,17(s, 3H), 2,05-1,83 (m, 4H)

[Ví dụ 1-10] Điều chế N-{[(5S)-2-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-1,3-oxazolidin-5-yl]metyl}-2-({[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}amino)pyrimidin-5-

carboxamid (hợp chất 10)



(Bước 1) Điều chế 6-nitro-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 10-a)

Thêm 1,1'-carbonyldiimidazol (3,79 g, 23,35 mmol) vào dung dịch chứa 2-amino-5-nitrophenol (3,0 g, 0,013 mol) trong tetrahydrofuran (50 mL). Sau khi khuấy trong 4 giờ ở 100°C, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 9 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi bằng cách cô dưới áp suất giảm, và pha loãng phần cặn bằng dung dịch axit clohydric 2N trong nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 10-a ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (3,49 g, 99%).

MS m/z: 181 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 12,42 (br, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,14 (dd, 2H), 7,29 (d, 1H)

(Bước 2) Điều chế 6-nitro-3-(triphenylmetyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 10-b)

Thêm lần lượt triethylamin (1,1 mL) và triphenylmetyl clorua (TrCl, 930 mg, 3,33

mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 10-a (0,50 g, 2,8 mmol) trong metylen clorua (20 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 9 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất, và chiết bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô. Xử lý phần cặn bằng dietyl ete, và thu hồi kết tủa, rửa bằng n-hexan thu được hợp chất nêu ở đề mục 10-b về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu be (1,26 g).

MS m/z: 423 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,01 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,45-7,29 (m, 15H), 6,15 (d, 1H)

(Bước 3) Điều chế 6-amino-3-(triphenylmetyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 10-c)

Thêm Pd/C (10% theo khối lượng, 0,63 g) vào dung dịch chứa hợp chất 10-b (1,26 g, 2,78 mmol) trong metanol (20 mL), và khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro (1 atm). Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm Xelit. Sau khi rửa bằng metanol, cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục 10-c về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu be (1,21 g).

MS m/z: 393 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,47-7,21 (m, 15H), 7,12 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 6,13 (dd, 1H), 5,81 (d, 1H), 3,55 (br, 2H)

(Bước 4) Điều chế etyl N-[2-oxo-3-(triphenylmetyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl]carbamate (hợp chất 10-d)

Thêm dung dịch natri cacbonat 1 N trong nước (4,2 mL) và etyl cloroformat (0,32 mL, 3,33 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 10-c (1,21 g, 2,78 mmol) trong metylen clorua (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất, và chiết bằng metylen clorua. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 10-d ở dạng chất rắn màu trắng (0,84 g, 65%).

MS m/z: 465 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,64 (s, 1H), 7,49-7,24 (m, 15H), 6,83 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,09 (m, 2H), 1,21 (t, 3H)

(Bước 5) Điều chế 6-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-3-(triphenylmetyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 10-e)

Thêm từng giọt lithi tert-butoxit 2,2 M (1,54 mL, 3,08 mmol) ở 0 °C vào dung dịch chứa hợp chất 10-d (840 mg, 1,81 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa tetrahydrofuran (4 mL) và N,N-dimetylformamit (2 mL). Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0°C, thêm lần lượt R-(-)-glyxin butyrat (0,4 mL, 2,8 mmol) và metanol (0,08 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi thêm dung dịch amoni clorua trong nước bão hòa để chấm dứt phản ứng, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 55 : 45) thu được hợp chất nêu ở đề mục 10-e ở dạng chất rắn màu hồng (563 mg, 63%).

MS m/z: 493 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,49-7,22 (m, 16H), 6,93 (dd, 1H), 5,99 (d, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 3H), 3,76-3,71 (m, 1H), 1,86 (t, 1H).

(Bước 6) Điều chế 6-[5-(hydroxymetyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 10-f)

Thêm lần lượt anisol (0,2 mL) và axit trifloaxetic (1,5 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 10-e (0,35 g, 0,71 mmol) trong metylen clorua (2 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi bằng cách cô dưới áp suất giảm và thêm dietyl ete vào phần cặn. Thu hồi kết tủa và rửa bằng dietyl ete thu được hợp chất nêu ở đề mục 10-f về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu hồng (0,18 g).

MS m/z: 251 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,66 (br, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,70-4,62 (m, 2H), 4,21 (t, 1H), 3,91 (dd, 1H)

(Bước 7) Điều chế [2-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-1,3-oxazolidin-5-yl]metyl metansulfonat (hợp chất 10-g)

Thêm lần lượt trietylamin (0,15 mL, 1,06 mmol) và metansulfonyl clorua (0,07 mL, 0,85 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 10-f (0,18 g, 0,71 mmol) trong metylen clorua (3 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (20 mL) và chiết bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng nước

cất, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Xử lý phần cặn bằng diethyl ete để tạo ra chất rắn. Thu hồi kết tủa và rửa bằng diethyl ete thu được hợp chất nêu ở đề mục 10-g ở dạng chất rắn màu be (0,21 g, 90%).

MS m/z: 329 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 7,79-7,74(m, 1H), 7,57-7,52(m, 1H), 7,42-7,36(m, 1H), 5,08(m, 1H), 4,72-4,49(m, 2H), 4,23(t, 1H), 3,94(dd, 1H), 3,67(s, 3H)

(Bước 8) Điều chế 6-[5-(azidometyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 10-h)

Thêm natri azit (0,10 g, 1,60 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 10-g (0,21 g, 0,64 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở 90°C. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 1) thu được hợp chất nêu ở đề mục 10-h ở dạng chất rắn màu be (33 mg, 18%).

MS m/z: 276 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,65(br, 1H), 7,60(s, 1H), 7,27(d, 1H), 7,11(d, 1H), 4,88 (m, 1H), 4,14(t, 1H), 3,82-3,64 (m, 3H)

(Bước 9) Điều chế 6-[5-(aminometyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 10-i)

Thêm Pd/C (10% theo khối lượng, 50 mg) vào dung dịch chứa hợp chất 10-h (82 mg, 0,30 mmol) trong metanol (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro (1 atm). Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm Xelit. Sau khi rửa bằng metanol, cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục 10-i ở dạng chất rắn màu be (45 mg, 60%).

MS m/z: 250 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 7,53 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 4,01 (t, 1H), 3,82 (t, 1H), 2,83-2,73 (m, 2H)

(Bước 10) Điều chế N-{[(5S)-2-oxo-3-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-1,3-oxazolidin-5-yl]metyl}-2-({[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}amino)pyrimidin-5-carboxamit (hợp chất 10)

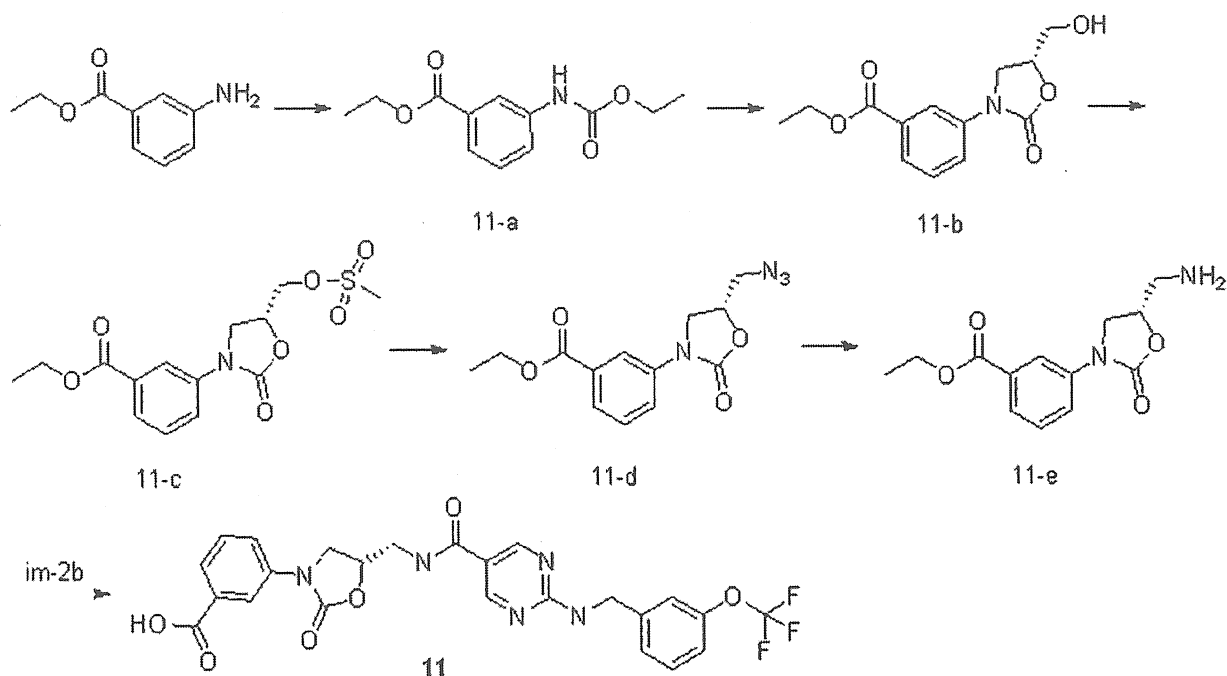
Ngoại trừ, thay cho hợp chất im-7 và hợp chất 1-b được mô tả trong Ví dụ 1-1, hợp chất 10-i và hợp chất im-2b được sử dụng một cách tương ứng, phản ứng được tiến hành

theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 1-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 10.

MS m/z: 545 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,62 (m, 1H), 8,67-8,67 (m, 3H), 8,40 (t, 1H), 7,58-7,02 (m, 7H), 4,81 (m, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,15 (t, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,64-3,52 (m, 2H)

[Ví dụ 1-11] Điều chế axit 3-[2-oxo-5-({[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]formamido}methyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]benzoic (hợp chất 11)



(Bước 1) Điều chế ethyl 3-[(etoxycarbonyl)amino]benzoat (hợp chất 11-a)

Bằng cách sử dụng ethyl 3-aminobenzoat (1,0 g, 6,05 mmol) thay cho hợp chất 10-c, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 4 của Ví dụ 1-10 thu được hợp chất nêu ở đề mục 11-a ở dạng chất rắn màu hồng (1,4 g, 98%).

MS m/z: 238 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,92 (s, 1H), 7,78-7,72 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 6,67 (br, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,24 (m, 2H), 1,39 (t, 3H), 1,32 (t, 3H)

(Bước 2) Điều chế ethyl 3-[(5R)-5-(hydroxymetyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzoat (hợp

chất 11-b)

Bằng cách sử dụng hợp chất 11-a (1,0 g, 4,2 mmol), được điều chế ở bước trên (Bước 1), thay cho hợp chất 10-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 1-10 thu được hợp chất nêu ở đề mục 11-b ở dạng chất rắn màu hồng nhạt (0,9 g, 83%).

MS m/z: 266 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,30-8,15 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 5,02 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,38-4,20 (m, 3H), 4,08-3,39 (m, 1H), 2,29 (t, 1H), 1,63 (t, 3H)

(Bước 3) Điều chế etyl 3-[(5R)-5-[(metansulfonyloxy)metyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzoat (hợp chất 11-c)

Bằng cách sử dụng hợp chất 11-b (0,4 g, 1,5 mmol), được điều chế ở bước trên (Bước 2), thay cho hợp chất 10-f, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 7 của Ví dụ 1-10 thu được hợp chất nêu ở đề mục 11-c về mặt định lượng ở dạng chất lỏng màu hồng (0,6 g).

MS m/z: 344 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,02-7,94(m, 2H), 7,84(d, 1H), 7,47(t, 1H), 4,97(m, 1H), 4,56-4,36 (m, 4H), 4,23(t, 1H), 4,02(m, 1H), 3,93(s, 2H), 3,11(s, 3H), 1,40(t, 3H)

(Bước 4) Điều chế etyl 3-[(5R)-5-(azidometyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzoat (hợp chất 11-d)

Bằng cách sử dụng hợp chất 11-c (0,6 g, 1,5 mmol), được điều chế ở bước trên (Bước 3), thay cho hợp chất 10-g, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 8 của Ví dụ 1-10 thu được hợp chất nêu ở đề mục 11-d ở dạng chất rắn màu be (0,2 g, 47%).

MS m/z: 291 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,07-8,04(m, 1H), 7,92(s, 1H), 7,84(d, 1H), 7,47(t, 1H), 4,82(m, 1H), 4,39(m, 2H), 4,16(t, 1H), 3,93(m, 1H), 3,74(dd, 1H), 3,62(dd, 1H), 1,41(t, 3H)

(Bước 5) Điều chế etyl 3-[(5S)-5-(aminometyl)-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]benzoat (hợp chất 11-e)

Bằng cách sử dụng hợp chất 11-d (0,2 g, 0,7 mmol), được điều chế ở bước trên (Bước 4), thay cho hợp chất 10-h, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với

phương thức ở Bước 9 của Ví dụ 1-10 thu được hợp chất nêu ở đề mục 11-e ở dạng chất lỏng màu vàng (0,18 g, 95%).

MS m/z: 265 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,08-8,06(m, 1H), 7,94(s, 1H), 7,81(d, 1H), 7,45(t, 1H), 4,71(m, 1H), 4,38(m, 2H), 4,11(t, 1H), 3,94(m, 1H), 3,18-2,92(m, 2H), 1,40(t, 3H)

(Bước 6) Điều chế axit 3-[2-oxo-5-({[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]formamido}metyl)-1,3-oxazolidin-3-yl]benzoic (hợp chất 11)

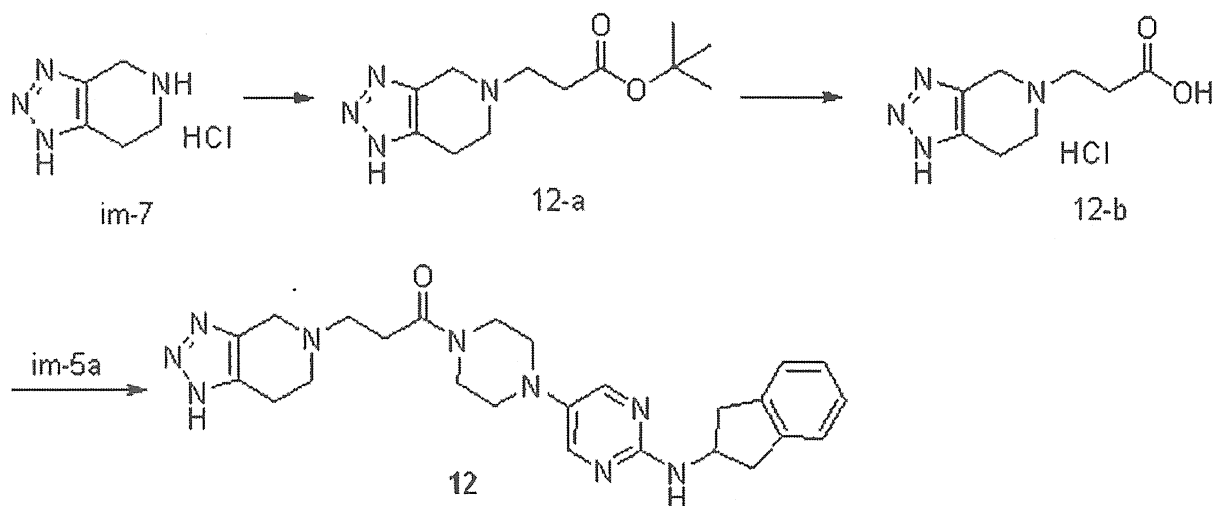
Ngoại trừ, thay cho hợp chất im-7 và hợp chất 1-b được mô tả trong Ví dụ 1-1, hợp chất 11-e và hợp chất im-2b được sử dụng một cách tương ứng, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 1-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 11.

MS m/z: 532 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 13,10(br, 1H), 8,75-8,66(m, 3H), 8,39(t, 1H), 8,14(s, 1H), 7,78-7,66(m, 2H), 7,54-7,41(m, 2H), 7,35-7,19(m, 3H), 4,84(m, 1H), 4,59(d, 2H), 4,21(t, 1H), 3,92(dd, 1H), 3,64-3,59(m, 2H)

[Ví dụ 2]

[Ví dụ 2-1] Điều chế 1-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}propan-1-on (hợp chất 12)



(Bước 1) Điều chế *tert*-butyl 3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}propanoat (hợp chất 12-a)

Thêm *tert*-butyl acrylat (0,1 mL, 0,68 mmol) và trietylamin (0,2 mL, 1,6 mmol) ở

0°C trong môi trường khí nitơ vào dung dịch chứa hợp chất im-7 (0,1 g, 0,62 mmol) trong metylen clorua (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 6 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, cô dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 3 : 97) thu được hợp chất nêu ở đề mục 12-a ở dạng chất lỏng không màu (99 mg, 67%).

MS m/z: 253 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 3,89(s, 2H), 3,41(s, 2H), 3,01(t, 2H), 2,91-2,88(m, 2H), 1,49(s, 9H)

(Bước 2) Điều chế axit 3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}propanoic (hợp chất 12-b)

Thêm từ từ dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (1 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 12-a (99 mg, 0,42 mmol) trong metylen clorua (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi bằng cách cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục 12-b về mặt định lượng ở dạng chất lỏng màu trắng (90 mg).

MS m/z: 197 [M+1]⁺

(Bước 3) 1-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}propan-1-on (hợp chất 12)

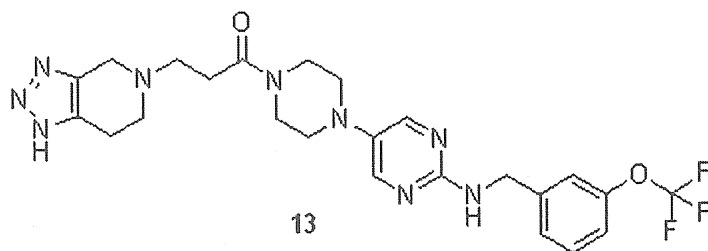
Thêm lần lượt N,N-diisopropyletylamin (0,14 mL, 0,80 mmol) và benzotriazol-1-yl oxy-tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (0,13 g, 0,24 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 12-b (49 mg, 0,21 mmol) và hợp chất im-5a (60 mg, 0,16 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (30 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 5 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục 12 ở dạng chất rắn màu ngà (27 mg, 36%).

MS m/z: 474 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,07(s, 2H), 7,24-7,18 (m, 4H), 5,16(m, 1H), 4,74(m, 1H), 3,84-3,62 (m, 6H), 3,42-3,34 (m, 2H), 3,04-2,82 (m, 12H), 2,82-2,62 (m, 2H)

[Ví dụ 2-2] Điều chế 3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-1-{4-[2-({3(triflometoxy)phenyl}metyl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl}propan-1-on (hợp

chất 13)

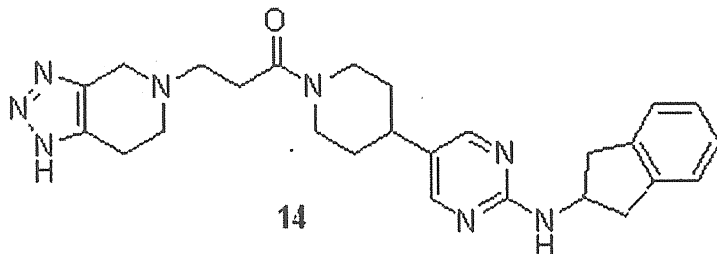


Ngoại trừ việc hợp chất im-5b được sử dụng thay cho hợp chất im-5a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 2-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 13 ở dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z: 532 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,06(s, 2H), 7,34(t, 1H), 7,28(d, 1H), 7,20(s, 1H), 7,12(d, 1H), 5,43 (t, 1H), 4,64(d, 2H), 3,79(br, 2H), 3,75(s, 2H), 3,65(br, 2H), 3,03-2,97(m, 6 H), 2,91-2,87(m, 4H), 2,67 (t, 2H)

[Ví dụ 2-3] Điều chế 1-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperidin-1-yl)-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}propan-1-on (hợp chất 14)

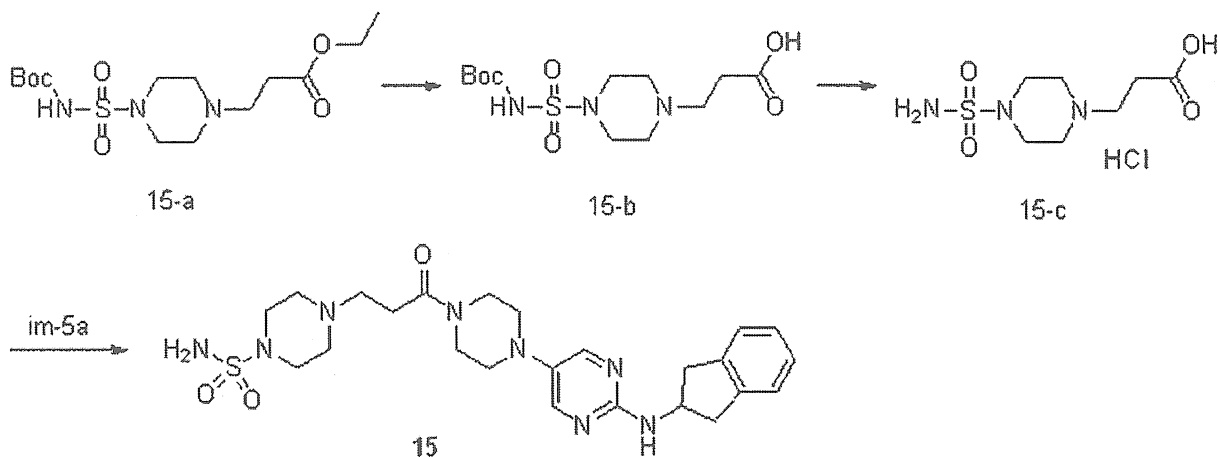


Ngoại trừ việc hợp chất im-6 được sử dụng thay cho hợp chất im-5a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 2-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 14.

MS m/z: 473 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,20(s, 2H), 7,29(d, 1H), 7,29-7,13 (m, 4H), 5,76(s, 1H), 4,58-4,52 (m, 2H), 4,06-4,03(m, 1H), 3,60(s, 2H), 3,25-3,04(m, 3H), 2,89-2,56(m, 12 H), 1,75-1,39(m, 4H)

[Ví dụ 2-4] Điều chế 4-[3-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-3-oxopropyl]piperazin-1-sulfonamit (hợp chất 15)



(Bước 1) Điều chế ethyl 3-[4-({[(tert-butoxy)carbonyl]amino}sulfonyl)piperazin-1-yl]propanoat (hợp chất 15-a)

Thêm lần lượt closulfonyl isoxyanat (0,11 mL, 1,30 mmol) và tert-butanol (0,12 mL, 1,30 mmol) vào metylen clorua (2 mL) ở 0°C, và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ, và làm nguội lại đến 0°C. Thêm từ từ lần lượt dung dịch chứa ethyl este của axit 3-(piperazin-1-yl)propionic (240 mg, 1,082 mmol) trong metylen clorua (3 mL) và triethylamin (0,75 mL, 5,41 mol) vào hỗn hợp phản ứng này, và khuấy hỗn hợp này trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, thêm dung dịch axit clohydric 2N trong nước (20 mL) vào và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (ethyl axetat : n-hexan = 5:5 $\rightarrow$ metanol: metylen clorua = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 15-a ở dạng chất rắn màu vàng (174 mg, 44%).

MS m/z: 366 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 4,72-4,09(m, 2H), 3,43(s, 4H), 2,79-2,52(m, 8H), 1,49(s, 9H), 1,28-1,24(m, 3H)

(Bước 2) Điều chế axit 3-[4-({[(tert-butoxy)carbonyl]amino}sulfonyl)piperazin-1-yl]propanoic (hợp chất 15-b)

Thêm lithi hydroxit (110 mg, 2,63 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 15-a (174 mg, 0,476 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa tetrahydrofuran (2 mL) và nước cất (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi bằng cách cô dưới áp suất giảm, và tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 1 : 9 $\rightarrow$ 2 : 8) thu được hợp chất nêu ở đề mục 15-b ở dạng chất rắn màu trắng (95 mg, 59%).

MS m/z: 338 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 3,17-3,14 (m, 4H), 2,57(t, 2H), 2,43(s, 4H), 2,37(t, 2H)

(Bước 3) Điều chế muối hydroclorua của axit 3-(4-sulfamoylpiperazin-1-yl)propanoic (hợp chất 15-c)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (1 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 15-b (95 mg, 0,28 mmol) trong metylen clorua (1 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, cô dung môi dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục 15-c về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu trắng (72 mg).

MS m/z: 238 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 7,11(s, 2H), 3,65-3,12(m, 10 H), 2,80(t, 2H)

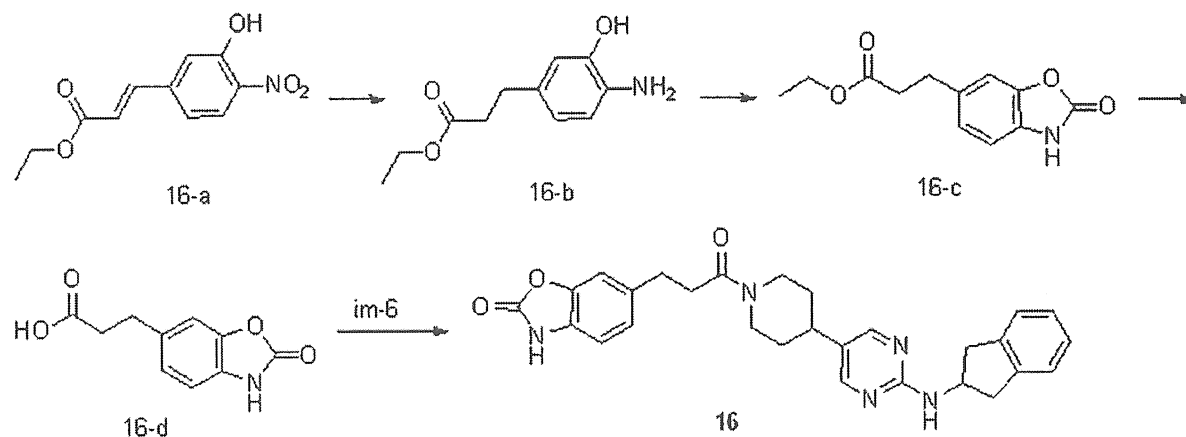
(Bước 4) Điều chế 4-[3-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-3-oxopropyl]piperazin-1-sulfonamit (hợp chất 15)

Ngoại trừ việc hợp chất 15-c được sử dụng thay cho hợp chất 12-b của Ví dụ 2-1, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 2-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 15.

MS m/z: 514 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,15(s, 2H), 7,21-7,12(m, 4H), 7,05(d, 1H), 6,79(s, 2H), 4,54-4,52(m, 1H), 3,59-3,58(m, 4H), 3,22(dd, 2H), 2,97-2,82(m, 12H), 2,58-2,53(m, 4H)

[Ví dụ 2-5] Điều chế 6-[3-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperidin-1-yl)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 16)



(Bước 1) Điều chế etyl (2E)-3-(3-hydroxy-4-nitrophenyl)prop-2-enoat (hợp chất 16-a)

Thêm lần lượt triethyl phosphonoacetat (1,32 mL, 6,59 mmol) và natri etoxit (0,45

g, 6,59 mmol) vào dung dịch chứa 3-hydroxy-4-nitrobenzaldehyt (0,50 g, 2,99 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chấm dứt phản ứng bằng cách thêm dung dịch axit clohydric 2N trong nước (8 mL), và thu hồi kết tủa, rửa bằng nước cất và n-hexan, và làm khô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục 16-a ở dạng chất rắn màu vàng (0,52 g, 74%).

MS m/z: 238 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 10,61 (s, 1H), 8,14-8,12 (d, 1H), 7,63-7,59 (d, 1H), 7,15-7,13 (d, 1H), 6,56-6,52 (d, 1H), 4,29 (m, 2H), 1,35 (t, 3H)

(Bước 2) Điều chế ethyl 3-(4-amino-3-hydroxyphenyl)propanoat (hợp chất 16-b)

Thêm Pd/C (10% theo khối lượng, 1,4 g) vào dung dịch chứa hợp chất 16-a (0,77 g, 3,25 mmol) trong metanol (50 mL) và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ dưới áp suất khí hydro (1 atm). Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm Xelit. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục 16-b ở dạng chất rắn màu xám (0,62 g, 91%).

MS m/z: 210 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,87(br, 1H), 6,51-6,36(m, 3H), 4,36(br, 2H), 4,02(m, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,46(t, 2H), 1,15(t, 3H)

(Bước 3) Điều chế ethyl 3-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)propanoat (hợp chất 16-c)

Thêm 1,1'-carbonyldiimidazol (0,91 g, 5,61 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 16-b (0,70 g, 3,34 mmol) trong tetrahydrofuran (16 mL) đồng thời khuấy, và khuấy hỗn hợp này dưới điều kiện hồi lưu trong 15 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất và chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 16-c ở dạng chất rắn màu hồng (0,74 g, 94%).

MS m/z: 236 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,56(br, 1H), 7,18(s, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 4,03(m, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,62(t, 2H), 1,15(t, 3H)

(Bước 4) Điều chế axit 3-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)propanoic (hợp chất 16-d)

Hòa tan hợp chất 16-c (0,74 g, 3,14 mmol) trong tetrahydrofuran (16 mL), và sau khi thêm dung dịch lithi hydroxit 1N trong nước (15 mL) vào, khuấy hỗn hợp này trong 5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, thêm dung dịch axit clohydric 2N trong nước vào để điều chỉnh độ pH = 2 hoặc thấp hơn. Loại bỏ một nửa lượng dung môi bằng cách cô dưới áp suất giảm, và lọc bỏ chất rắn. Chiết dịch lọc bằng metylen clorua, và rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục 16-d ở dạng chất rắn màu vàng (0,63 g, 97%).

MS m/z: 208 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 12,88-11,02 (m, 2H), 7,18(s, 1H), 7,12-6,94 (m, 2H), 2,82(t, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H),

(Bước 5) Điều chế 6-[3-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperidin-1-yl)-3-oxopropyl]-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 16)

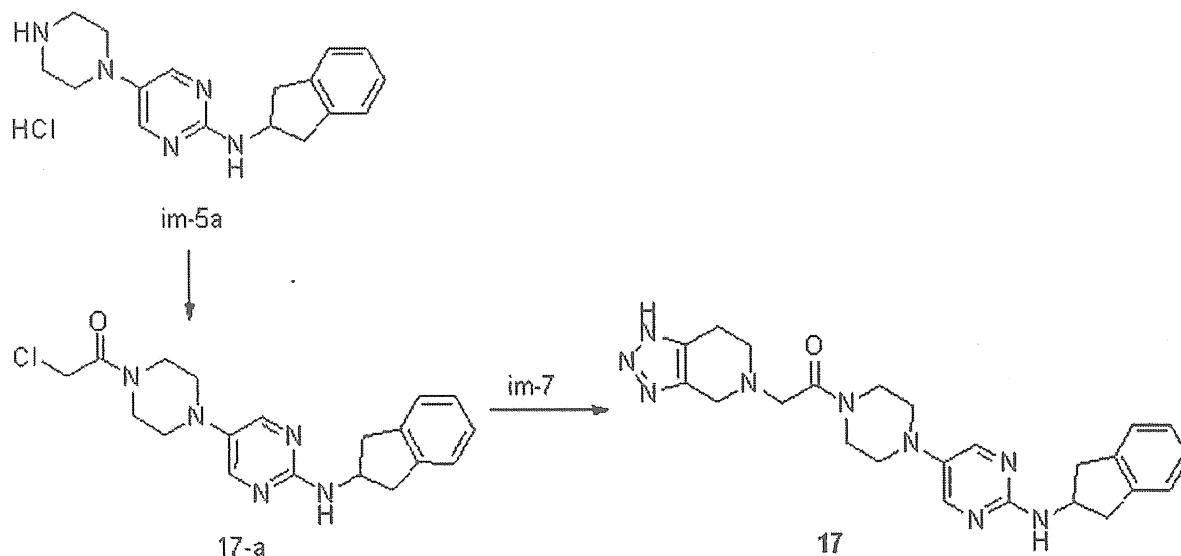
Ngoại trừ việc hợp chất 16-d và hợp chất im-6 được sử dụng thay cho hợp chất 12-b và im-5a được mô tả trong Ví dụ 2-1, một cách tương ứng, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 2-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 16.

MS m/z: 484 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,73 (br, 1H), 8,08(s, 2H), 7,27(s, 1H), 7,22-7,15(m, 4H), 7,07 (s, 1H), 6,94(d, 1H), 6,88(d, 1H), 5,45(d, 1H), 7,83-4,47(m, 2H), 3,93(d, 1H), 3,49(s, 2H), 3,38(dd, 2H), 3,12-2,94 (m, 3H), 2,87(dd, 2H), 2,78-2,52(m, 4H), 2,12-1,74 (m, 4H), 1,54-1,41(m, 1H), 1,34-1,21(m, 1H)

[Ví dụ 3]

[Ví dụ 3-1] Điều chế 1-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-2-{1H,4H, 5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 17)



(Bước 1) Điều chế 2-clo-1-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)etan-1-on (hợp chất 17-a)

Hòa tan hợp chất im-5a (80 mg, 0,22 mmol) trong metylen clorua (3 mL). Trong điều kiện khuấy ở 0°C, thêm lần lượt từng giọt trietylamin (0,1 mL) và cloaxetyl clorua (0,02 mL, 0,24 mmol) vào, sau đó khuấy trong 20 phút ở 0°C. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng 10 mL metanol và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 7 : 3) thu được hợp chất nêu ở đề mục 17-a ở dạng chất rắn màu nâu (74 mg, 91%).

MS m/z: 460 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,09(s, 2H), 7,24-7,14(m, 4H), 5,22-5,19(m, 1H), 4,74(m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,82-3,65(m, 4H), 3,42-3,34(m, 2H), 3,08-2,98(m, 4H), 2,90-2,82(m, 2H).

(Bước 2) Điều chế 1-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 17)

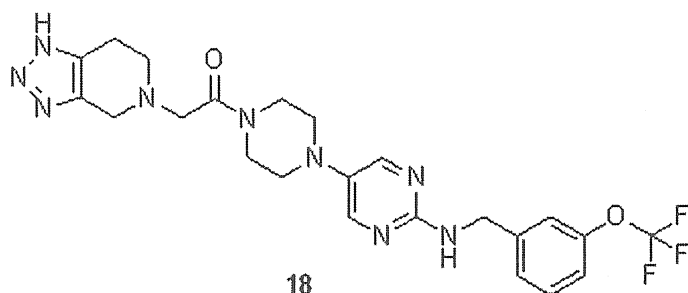
Thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất im-7 (70 mg, 0,44 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,17 mL, 0,98 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 17-a (73 mg, 0,20 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (20 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 6 : 94) thu được hợp chất nêu ở đề mục 17

ở dạng chất rắn màu vàng (36 mg, 40%).

MS m/z: 460 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,39(br, 1H), 8,07(s, 2H), 7,24-7,17(m, 4H), 5,20-5,16(m, 2H), 4,74(m, 1H), 3,82-3,74(m, 6H), 3,50(s, 2H), 3,37(dd, 2H), 3,00-2,82(m, 12H)

[Ví dụ 3-2] Điều chế 2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-1-{4-[2-([3-triflometoxy]phenyl)methyl]amino}pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl}etan-1-on (hợp chất 18)

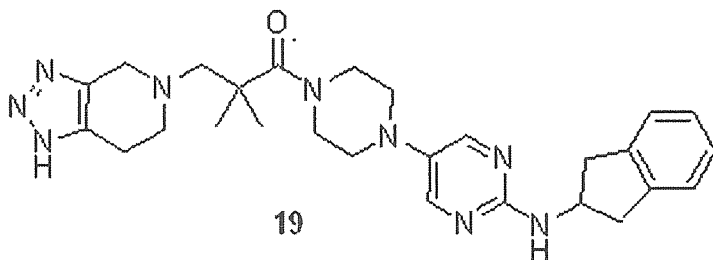


Ngoại trừ việc hợp chất im-5b được sử dụng thay cho hợp chất im-5a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 3-1 thu được hợp chất nêu tại đề mục 18.

MS m/z: 518 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,10(s, 2H), 7,44-7,39(m, 2H), 7,32(d, 1H), 7,24(s, 1H), 7,19(d, 1H), 4,48(d, 2H), 3,65-3,58(m, 6 H), 3,45(s, 2H), 2,93(br, 4 H), 2,81-2,67(m, 4H)

[Ví dụ 3-3] Điều chế 1-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-2,2-dimetyl-3-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}propan-1-on (hợp chất 19)



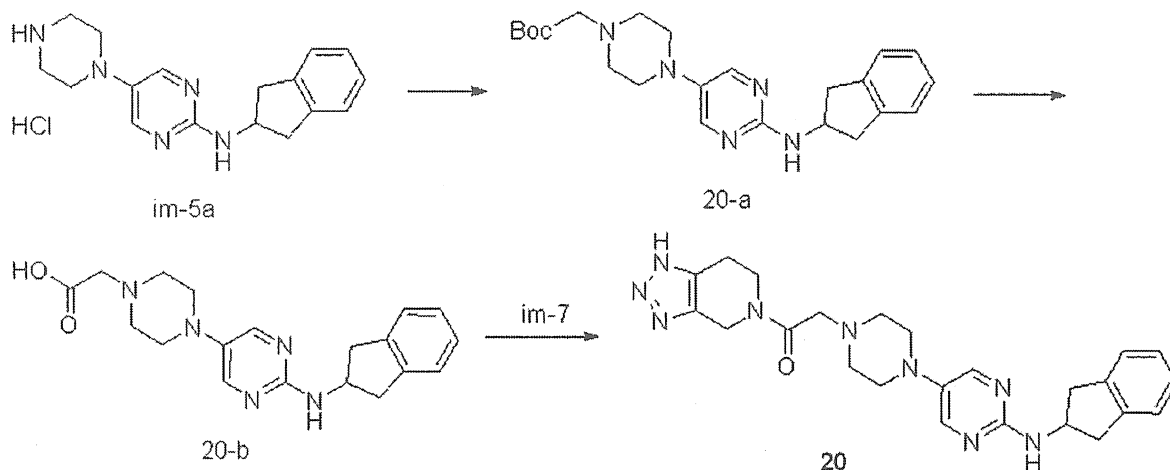
Ngoại trừ việc 3-clopivaloyl clorua được sử dụng thay cho cloaxetyl clorua, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 3-1 thu được hợp

chất nêu ở đề mục 19 ở dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z: 502 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,99(s, 2H), 7,26-7,15(m, 4H), 5,39-5,37(d, 1H), 4,73(m, 1H), 3,84-3,76(m, 6H), 3,41-3,35(dd, 2H), 2,98-2,78(m, 12H), 1,36(s, 6H)

[Ví dụ 4-1] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 20)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)axetat (hợp chất 20-a)

Thêm lần lượt từng giọt trietylamin (0,19 mL, 1,35 mmol) và tert-butyl bromoaxetat (0,06 mL, 0,40 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất im-5a (0,10 g, 0,27 mmol) trong metylen clorua (3 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (20 mL) và chiết bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 4 : 6) thu được hợp chất nêu ở đề mục 20-a ở dạng chất rắn màu be (93 mg, 84%).

MS m/z: 410 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,08(s, 2H), 7,24-7,15(m, 4H), 5,11(d, 1H), 4,72(m, 1H), 3,38(dd, 2H), 3,18(s, 2H), 3,08(t, 4H), 2,86(dd, 2H), 2,75(t, 4H), 1,48(s, 9H)

(Bước 2) Điều chế axit 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)axetic (hợp chất 20-b)

Thêm axit trifloaxetic (2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 20-a (93 mg, 0,22 mmol)

trong metylen clorua (2 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, cô dung môi dưới áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục 20-b về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (130 mg).

MS m/z: 354 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,18(s, 2H), 7,20-7,11(m, 4H), 4,84-3,92(m, 7H), 3,59-3,29(m, 4H), 3,21(dd, 2H), 2,84(dd, 2H)

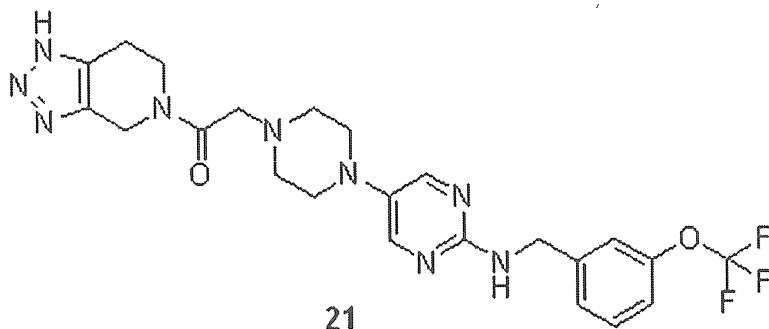
(Bước 3) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 20)

Thêm từ từ lần lượt N,N-diisopropyletylamin (0,19 mL, 1,10 mmol) và benzotriazol-1-yl oxy-tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (172 mg, 0,33 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 20-b (130 mg, 0,22 mmol) và hợp chất im-7 (71 mg, 0,44 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (50 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (metanol: metylen clorua = 5 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục 20 ở dạng chất rắn màu trắng (12 mg, 12%).

MS m/z: 460 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,07(d, 2H), 7,23-7,15(m, 4H), 5,28-5,26(m, 1H), 4,86(d, 2H), 4,72 (m, 1H), 3,92(m, 2H), 3,41-3,34(m, 4H), 3,08-3,02(m, 2H), 3,00-2,82(m, 6H), 2,74-2,62(m, 4H)

[Ví dụ 4-2] Điều chế 1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-2-(4-[2-([3-(triflometoxy)phenyl]metyl)amino]pyrimidin-5-yl)piperazin-1-yl)etan-1-on (hợp chất 21)

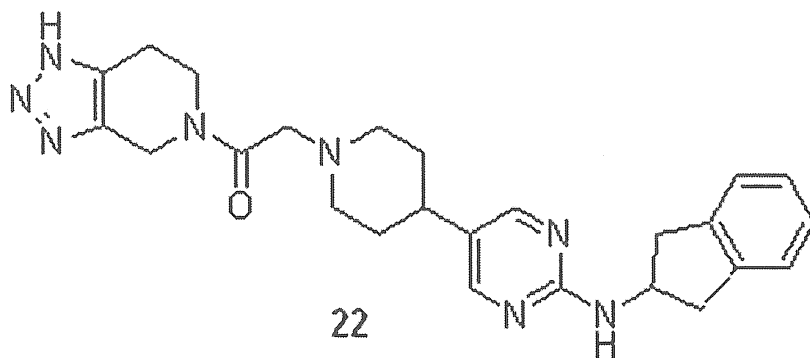


Ngoại trừ việc hợp chất im-5b được sử dụng thay cho hợp chất im-5a của Ví dụ 4-1, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 4-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 21.

MS m/z: 518 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 11,49(s, 1H), 8,08(d, 2H), 7,33(t, 1H), 7,20(s, 1H), 7,11(d, 1H), 5,24 (br, 1H), 4,89(d, 2H), 4,64(d, 2H), 3,96-3,90(m, 2H), 3,40(d, 2H), 3,06-2,88(m, 6H), 2,70-2,66(m, 4H)

[Ví dụ 4-3] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperidin-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 22)

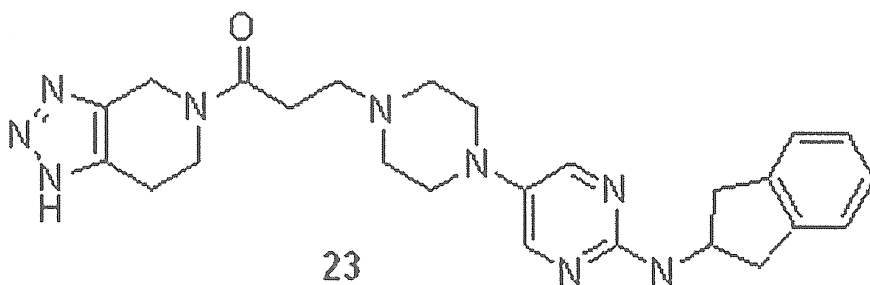


Ngoại trừ việc hợp chất im-6 được sử dụng thay cho hợp chất im-5a của Ví dụ 4-1, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 4-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 22.

MS m/z: 459 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,21(d, 2H), 7,29-7,27(m, 1H), 7,14-7,12(m, 4H), 4,83-4,54(m, 3H), 3,85-3,78(m, 2H), 3,28-3,19(m, 4H), 2,83-2,82(m, 5H), 2,70-2,67(m, 1H), 2,13-2,08(m, 2H), 1,74-1,45(m, 4H)

[Ví dụ 4-4] Điều chế 3-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperidin-1-yl)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}propan-1-on (hợp chất 23)

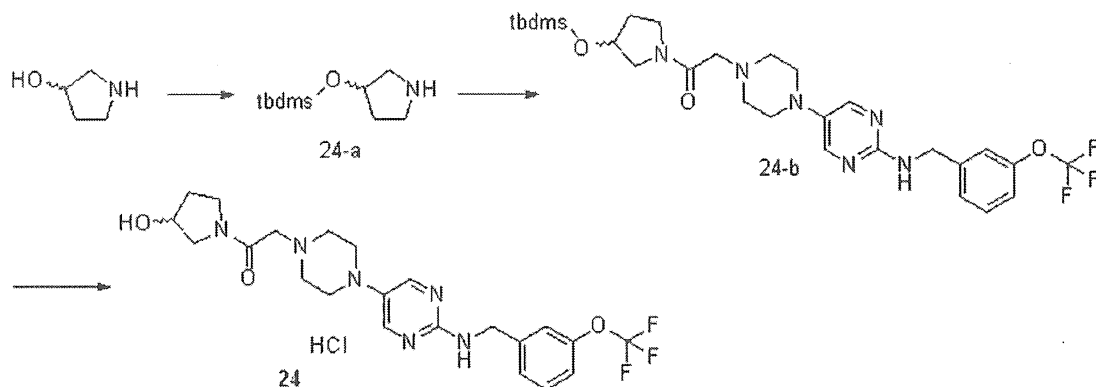


Ngoại trừ việc etyl bromopropionat được sử dụng thay cho tert-butyl bromoacetat của Ví dụ 4-1, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 4-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 23.

MS m/z: 474 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,07(s, 2H), 7,22-7,15(m, 4H), 5,19(m, 1H), 4,80-4,71(m, 3H), 3,95-3,77(m, 2H), 3,41-3,35(m, 2H), 3,06-3,02(m, 4H), 2,89-2,83(m, 6H), 2,73-2,71(m, 6H)

[Ví dụ 4-5] Điều chế 1-(3-hydroxypyrolidin-1-yl)-2-{4-[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]piperazin-1-yl}etan-1-on hydroclorua (hợp chất 24)



(Bước 1) Điều chế 3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]pyrrolidin (hợp chất 24-a)

Thêm lần lượt imidazol (0,23 g, 3,45 mmol) và tert-butyldimethylsilyl clorua (0,26 g, 1,72 mmol) vào dung dịch chứa DL-3-Pyrrolidinol (0,10 g, 1,15 mmol) trong metylen clorua (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, thêm dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa vào và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 24-a ở dạng chất lỏng dạng thô màu nâu (0,25 g, thô).

MS m/z: 202 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 4,34(s, 1H), 3,14-3,08(m, 1H), 2,84-2,77(m, 3H),

1,91-1,82(m, 1H), 1,67-1,65(m, 1H), 0,88(s, 9H), 0,06(s, 6H)

(Bước 2) Điều chế 1-{3-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]pyrrolidin-1-yl}-2-(4-[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]piperazin-1-yl}etan-1-on (hợp chất 24-b)

Ngoại trừ việc hợp chất 24-a (36 mg, 0,18 mmol) được sử dụng thay cho hợp chất im-7 của Ví dụ 4-2, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 4-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 24-b ở dạng chất rắn màu vàng (45 mg).

MS m/z: 595 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,07(s, 2H), 7,34(t, 1H), 2,28(d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,11(d, 1H), 5,32(t, 1H), 4,64(d, 2H), 4,45-4,39(m, 2H), 3,71-3,41(m, 4H), 3,21(d, 2H), 3,07(s, 4H), 2,72(s, 4H), 1,99-1,86(m, 2H), 0,88(s, 9H), 0,08(s, 6H)

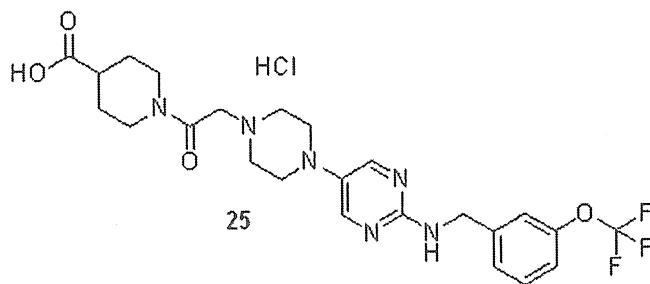
(Bước 3) Điều chế 1-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)-2-{4-[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]piperazin-1-yl}etan-1-on hydroclorua (hợp chất 24)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (1 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 24-b (45 mg, mmol) trong metylen clorua (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat. Thu hồi và rửa kết tủa thu được hợp chất nêu ở đề mục 24 ở dạng chất rắn màu vàng (20 mg, hiệu suất của phản ứng hai bước: 43%).

MS m/z: 481 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 10,02(s, 1H), 8,14(s, 2H), 7,56(s, 1H), 7,40(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,22(s, 1H), 7,18(s, 1H), 4,47(s, 2H), 4,35-4,13(m, 4H), 3,22-2,99(m, 4H), 1,92-1,70(m, 2H)

[Ví dụ 4-6] Điều chế muối hydroclorua của axit 1-(2-{4-[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]methyl}amino)pyrimidin-5-yl]piperazin-1-yl}axetyl)piperidin-4-carboxylic (hợp chất 25)



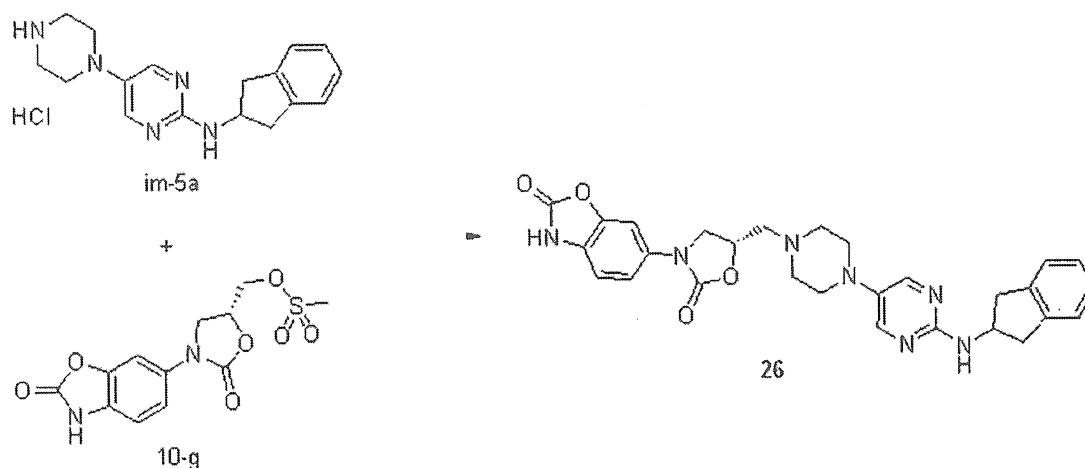
Ngoại trừ việc metyl isonipecotat được sử dụng thay cho hợp chất im-7, phản ứng

được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 4-2, tiếp đó phản ứng như theo Ví dụ 1-1 (Bước 2) thu được hợp chất nêu ở đề mục 25 ở dạng chất rắn màu vàng.

MS m/z: 523 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,08(s, 2H), 7,41(t, 1H), 7,35-7,30(m, 2H), 7,24(s, 1H), 7,18(d, 1H), 4,48(d, 2H), 4,18(d, 1H), 3,97(d, 1H), 3,37-3,03(m, 7H) 2,96(s, 4H), 2,71(t, 1H), 2,42-2,33(m, 1H), 1,80(s, 2H), 1,52-1,49(m, 1H), 1,35-1,32(m, 1H).

[Ví dụ 5-1] Điều chế 6-[(5S)-5-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)methyl]-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl]-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 26)

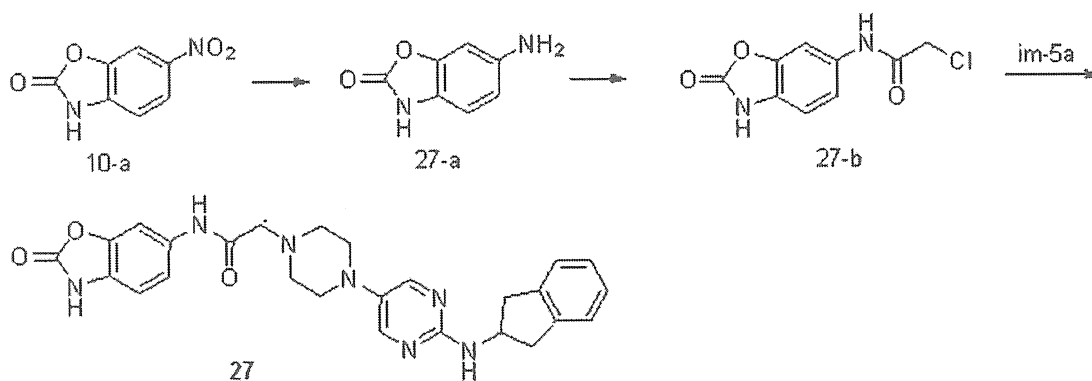


Thêm N,N-diisopropyletylamin (0,17 mL, 0,94 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất im-5a (0,14 g, 0,38 mmol) và hợp chất 10-g (63 mg, 0,19 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở 80°C. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (20 mL), và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 7 : 93) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (5 mg, 5%).

MS m/z: 528 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,69(s, 1H), 10,21(s, 1H), 8,20(s, 2H), 7,61(s, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,22-7,12(m, 4H), 5,24(m, 1H), 4,54(m, 1H), 4,24(m, 1H), 3,83(m, 2H), 3,78-3,48(m, 4H), 3,25-3,20(m, 3H), 3,16-2,91(m, 4H), 2,86(dd, 2H)

[Ví dụ 5-2] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)axetamit (hợp chất 27)



(Bước 1) Điều chế 6-amino-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 27-a)

Ngoại trừ việc hợp chất 10-a (3,4 g, 0,019 mol) được sử dụng thay cho hợp chất 10-b, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 1-10 thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (2,68 g, 95%).

MS m/z: 151 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 10,98(br, 1H), 6,69-6,67(m, 1H), 6,44(d, 1H), 6,30(dd, 1H), 4,89 (br, 2H)

(Bước 2) Điều chế 2-clo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)axetamit (hợp chất 27-b)

Thêm từ từ dung dịch chứa cloaxetyl clorua (0,3 mL, 3,7 mmol) trong metylen clorua (5 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 27-a (0,50 g, 3,33 mmol) trong metylen clorua (16 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, cô dung môi xuống còn 1/2 dưới áp suất giảm. Sau khi thêm nước cất (15 mL), khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Thu hồi kết tủa, rửa bằng metanol, và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục 27-b ở dạng chất rắn màu nâu (0,27 g, 36%).

MS m/z: 227 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,57(br, 1H), 10,3(s, 1H), 7,65(d, 1H), 7,24(dd, 1H), 7,05(d, 1H), 4,24(s, 2H)

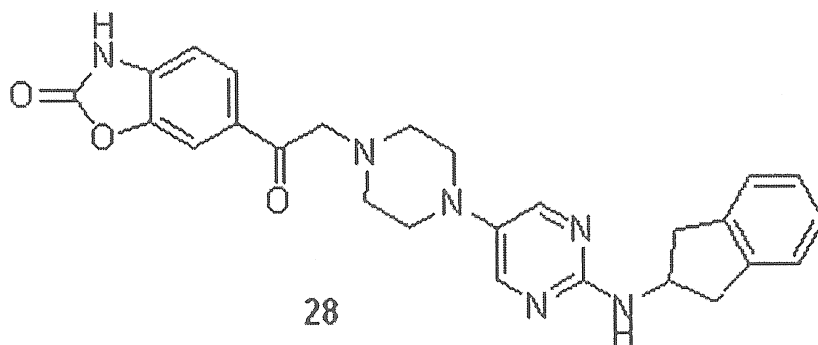
(Bước 3) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)axetamit (hợp chất 27)

Ngoại trừ việc hợp chất 27-b (40 mg, 0,16 mmol) được sử dụng thay cho hợp chất 10-g, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 5-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 27 ở dạng chất rắn màu nâu (32 mg, 62%).

MS m/z: 486 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,69 (br, 1H), 10,21 (br, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,26-7,12 (m, 6H), 5,24 (br, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 3,83 (t, 2H), 3,61 (m, 4H), 3,42-3,32 (m, 1H), 3,22 (dd, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,86 (dd, 2H)

[Ví dụ 5-3] Điều chế 6-[2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)axetyl]-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 28)

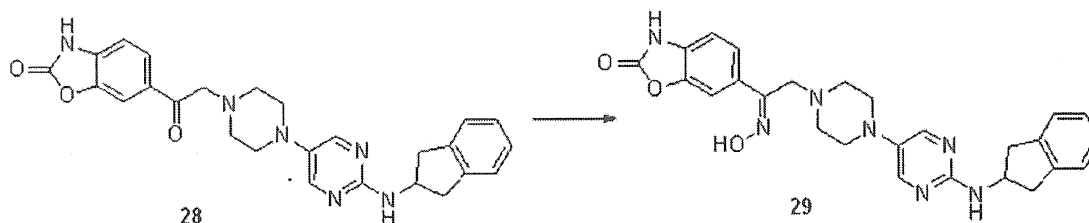


Bằng cách sử dụng 6-(2-cloaxetyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (50 mg, 0,24 mmol) thay cho hợp chất 10-g, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 5-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 28 ở dạng chất rắn màu vàng (21 mg, 19%).

MS m/z: 471 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 12,07(br, 1H), 8,12(s, 2H), 7,90(t, 1H), 7,21-7,11(m, 5H), 6,96 (d, 1H), 4,52(m, 1H), 3,87(s, 2H), 3,22(dd, 2H), 2,99(m, 4H), 2,84(dd, 2H), 2,66(m, 4H)

[Ví dụ 5-4] Điều chế 6-[(1E)-2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-1-(hydroxyimino)etyl]-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 29)



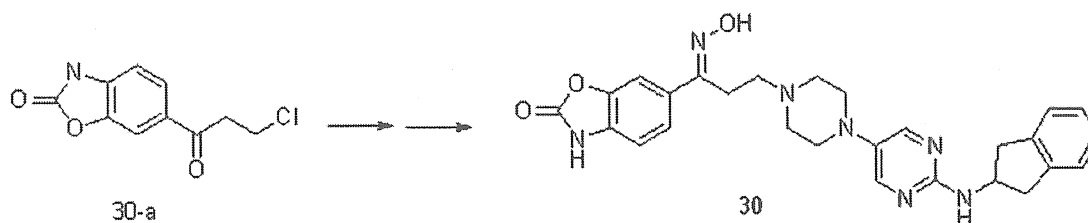
Thêm lần lượt hydroxylamin hydroclorua (18 mg, 0,22 mmol) và natri axetat (44 mg, 0,63 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 28 (15 mg, 0,032 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa metylen clorua (1 mL) và etanol (4 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 7 giờ ở 80°C. Làm nguội lại hỗn hợp này lại đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 14 giờ. Khi

phản ứng hoàn thành, cô dung môi dưới áp suất giảm, và tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 5 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục 29 ở dạng chất rắn màu vàng (7 mg, 44%).

MS m/z: 486 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,39(s, 1H), 8,09(s, 2H), 7,62(s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,11-7,20 (m, 4H), 7,06 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,68 (s, 2H), 3,20 (dd, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,83(dd, 2H), 2,56 (m, 4H)

[Ví dụ 5-5] Điều chế 6-[(1E)-3-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-1-(hydroxyimino)propyl]-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 30)



(Bước 1) Điều chế 6-(3-clopropanoyl)-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 30-a)

Hợp chất nêu ở đề mục 30-a được tổng hợp theo phương pháp đã được biết rõ (WO 2008148449).

MS m/z: 226 [M+1]⁺

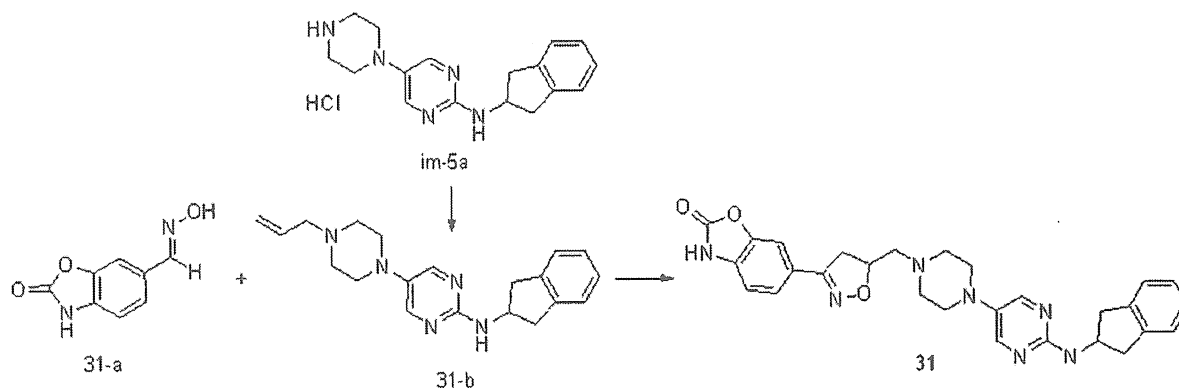
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 12,10(s, 1H), 7,86-7,93(m, 2H), 7,24(d, 1H), 4,00 (t, 2H), 3,54(t, 2H).

(Bước 2) Điều chế 6-[(1E)-3-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-1-(hydroxyimino)propyl]-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 30)

Bằng cách sử dụng hợp chất 30-a (81 mg, 0,36 mmol), phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 5-3 tiếp đó là Ví dụ 5-4 thu được hợp chất nêu ở đề mục 30 (3 mg, 2%).

MS m/z: 500 [M+1]⁺

[Ví dụ 5-6] Điều chế 6-{5-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)metyl]-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl}-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 31)



(Bước 1) Điều chế 6-[(1E)-(hydroxyimino)metyl]-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 31-a)

Hợp chất nêu ở đề mục 31-a được tổng hợp theo phương pháp đã được biết rõ (WO 2002050070).

MS m/z: 179 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,79(br, 1H), 11,34(s, 1H), 8,13(s, 1H), 7,48(s, 1H), 7,37(d, 1H), 7,10(d, 1H)

(Bước 2) Điều chế N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[4-(prop-2-en-1-yl)piperazin-1-yl]pyrimidin-2-amin (hợp chất 31-b)

Thêm từ từ N,N-diisopropyletylamin (0,35 mL, 2,03 mmol) và allyl bromua (0,05 mL, 0,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất im-5a (0,15 g, 0,41 mmol) trong N,N-dimetylformamit (4 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (20 mL), và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol : metylen clorua = 7 : 93) thu được hợp chất nêu ở đề mục 31-b ở dạng chất rắn màu nâu sẫm (41 mg, 30%).

MS m/z: 336 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,09(s, 2H), 7,22-7,15(m, 4H), 5,88(m, 1H), 5,27-5,10(m, 3H), 4,73 (m, 1H), 3,38(dd, 2H), 3,09-3,02(m, 6H), 2,86(dd, 2H), 2,68-2,59(m, 4H)

(Bước 3) 6-{5-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)metyl]-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl}-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-2-on (hợp chất 31)

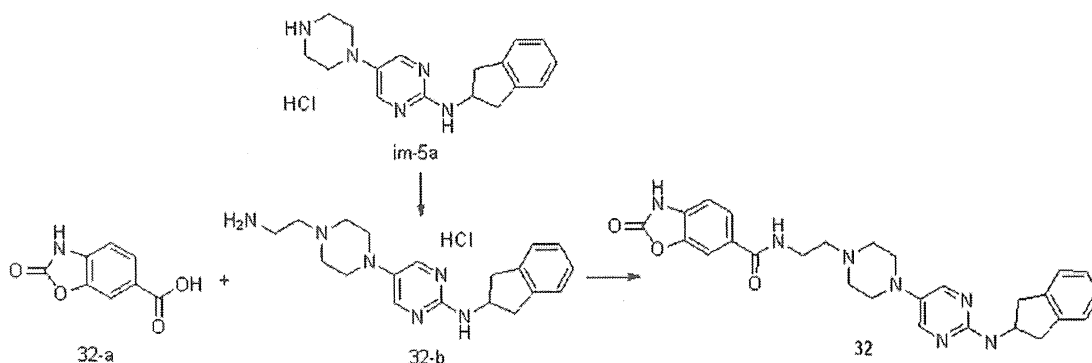
Thêm N-closucxinimit (0,083 g, 0,62 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 31-a (0,10

g, 0,56 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1,5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi thêm lần lượt hợp chất 31-b (40 mg, 0,12 mmol) và natri hydro cacbonat (50 mg, 0,60 mmol), khuấy hỗn hợp phản ứng trong 9 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (50 mL), và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 5 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục 31 ở dạng chất rắn màu nâu sẫm (17 mg, 28%).

MSm/z: 512 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz), δ ppm: 11,06(br, 1H), 8,12(s, 2H), 7,57(s, 1H), 7,47(d, 1H), 7,22-7,11 (m, 5H), 6,83(d, 1H), 4,89(m, 1H), 4,52(m, 1H), 3,53-3,46(m, 1H), 3,28-3,17(m, 3H), 2,98(m, 4H), 2,85 (dd, 2H), 2,70-2,54(m, 6H)

[Ví dụ 5-7] Điều chế N-[2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-carboxamit (hợp chất 32)



(Bước 1) Điều chế axit 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-carboxylic (hợp chất 32-a)

Thêm từng giọt metyl cloroformat (0,8 mL, 9,8 mmol) ở 40°C vào dung dịch chứa axit 4-amino-3-hydroxybenzoic (1 g, 6,5 mmol) và kali cacbonat (1,4 g, 10,5 mmol) trong nước cất (8 mL), và tăng nhiệt độ lên đến 80°C sau đó khuấy trong 12 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó xử lý bằng dung dịch axit clohydric 2N trong nước để điều chỉnh độ pH = 2 hoặc thấp hơn. Thu hồi kết tủa, rửa bằng nước lạnh, và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục 32-a ở dạng chất rắn màu nâu (0,66 mg, 57%).

MS m/z: 180,1, [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 7,63(d, 1H), 7,53(s, 1H), 6,93(d, 1H)

(Bước 2) Điều chế 5-[4-(2-aminoethyl)piperazin-1-yl]-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất 32-b)

Thêm ---- vào dung dịch chứa hợp chất im-5a (40,46 g, 1,4 mmol) và tert-butyl N-(2-oxoethyl)carbamit (0,2 g, 1,3 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, thêm natri triaxetoxyl borohydrua (0,53 g, 2,5 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Sau khi thêm nước cất (50 mL) vào để chấm dứt phản ứng, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (metanol: metylen clorua = 1 : 9) thu được chất rắn màu vàng. Sau đó, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 1-3 (Bước 6) thu được hợp chất nêu ở đề mục 32-b ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,1 g, 23%).

MS m/z: 339 [M+1]⁺

¹H NMR (D₂O, 400MHz), δ ppm: 8,31(s, 2H), 7,34-7,25(m, 4H), 4,65(m, 1H), 3,58-3,36(m, 14H), 3,01-2,96(m, 2H)

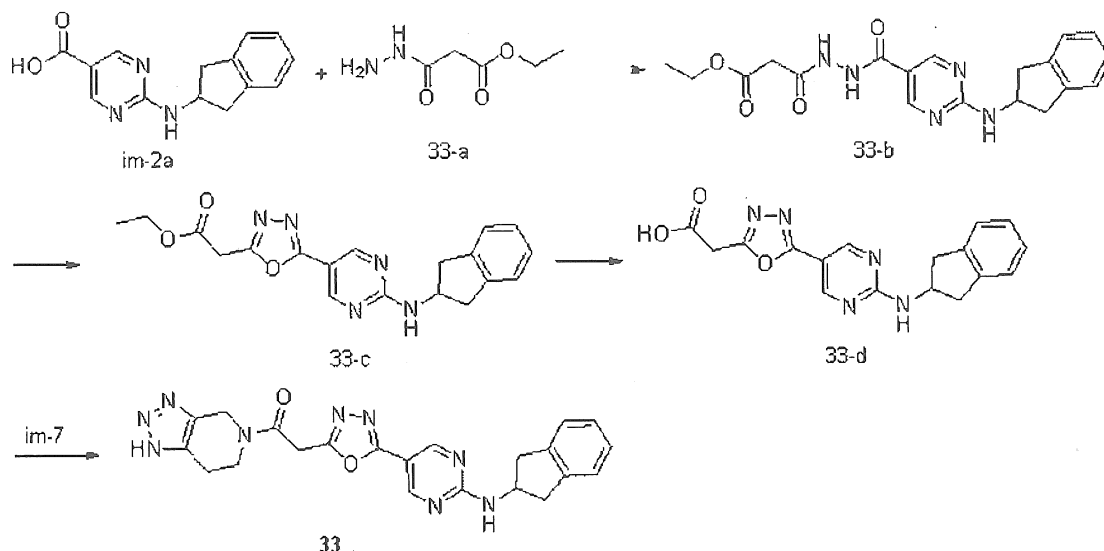
(Bước 3) Điều chế N-[2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}piperazin-1-yl)-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-carboxamit (hợp chất 32)

Ngoại trừ việc hợp chất 32-a (0,1 g, 0,6 mmol) và hợp chất 32-b (0,11 g, 0,30 mmol) được sử dụng thay cho hợp chất 12-b và hợp chất im-5a một cách tương ứng, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 2-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 32 ở dạng chất rắn màu vàng (64 mg, 44%).

MS m/z: 500 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,38(m, 1H), 8,12(s, 2H), 7,72-7,68(m, 2H), 7,19-7,12(m, 4H), 6,95(d, 1H), 4,55-4,49(m, 1H), 3,41-3,38(m, 2H), 3,24-3,18(m, 2H), 2,98(br, 4H), 2,87-2,82(m, 2H), 2,57(br, 4H), 2,54(m, 2H)

[Ví dụ 6-1] Điều chế 2-(5-(2-((2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino)pyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(1,4,6,7-tetrahydro-5H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)etan-1-on (hợp chất 33)



(Bước 1) Điều chế ethyl 2-(hydrazinyl)axetat (hợp chất 33-a)

Hợp chất nêu ở đề mục 33-a được tổng hợp theo phương pháp đã được biết rõ (European Journal of Medicinal Chemistry, 2008, 43(3), 584-594).

MS m/z: 147 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,14(br, 1H), 4,21(m, 2H), 3,35(s, 2H), 1,30 (t, 3H)

(Bước 2) Điều chế ethyl 3-({2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}formohydrazido)-3-oxopropanoat (hợp chất 33-b)

Thêm từ từ lần lượt hợp chất 33-a (1,9 g, 13,1 mmol), N,N-diisopropyletylamin (4,6 mL, 26,2 mmol), và benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (6,8 g, 13,1 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất im-2a (2,2 g, 8,7 mmol) trong N,N-dimetylformamit (30 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 14 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (30 mL) và chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Xử lý phần cặn bằng metylen clorua để tạo ra chất rắn, chất rắn này sau đó được lọc và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục 33-b ở dạng chất rắn màu trắng (1,4 g, 43%).

MS m/z: 384 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆ 400MHz), δ ppm: 10,47(s, 1H), 10,17(s, 1H), 8,79(d, 2H), 8,26(d, 2H), 7,23-7,14 (m, 4H), 4,42(q, 1H), 3,35(s, 2H), 3,27(dd, 1H), 2,91(dd, 2H), 1,18(t, 3H)

(Bước 3) Điều chế ethyl 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetat (hợp chất 33-c)

Thêm metyl N-(trietylammonisulfonyl)carbammat (0,16 g, 0,55 mmol) ở 0°C vào

dung dịch chứa hợp chất 33-b (0,17 g, 0,46 mmol) trong tetrahydrofuran khan (50 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 70°C trong môi trường khí nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (80 mL), và chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (metanol: ethyl axetat = 3 : 7) thu được hợp chất nêu ở đề mục 33-c ở dạng chất rắn màu vàng (0,12 g, 75%).

MS m/z: 366[M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,94(d, 2H), 7,25-7,19(m, 4H), 5,80(d, 1H), 4,90(q, 1H), 4,02(s, 1H), 3,44(dd, 2H), 2,93(dd, 2H), 1,28(t, 3H)

(Bước 4) Điều chế axit 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetic (hợp chất 33-d)

Thêm lithi hydroxit (0,072 g, 1,72 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 33-c (0,12 g, 0,35 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa tetrahydrofuran (4 mL) và nước cất (2 mL), khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, xử lý hỗn hợp này bằng dung dịch axit clohydric 2N trong nước để điều chỉnh độ pH = 2 hoặc thấp hơn, tiếp đó chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 33-d ở dạng chất rắn màu vàng (0,11 g, 95%).

MS m/z: 338 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,87(d, 2H), 8,45(d, 2H), 7,24-7,14(m, 4H), 4,71(q, 1H), 4,12(s, 1H), 3,29(dd, 2H), 2,96(dd, 2H)

(Bước 5) Điều chế 2-(5-(2-((2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino)pyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-(1,4,6,7-tetrahydro-5H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl)etan-1-on (hợp chất 33)

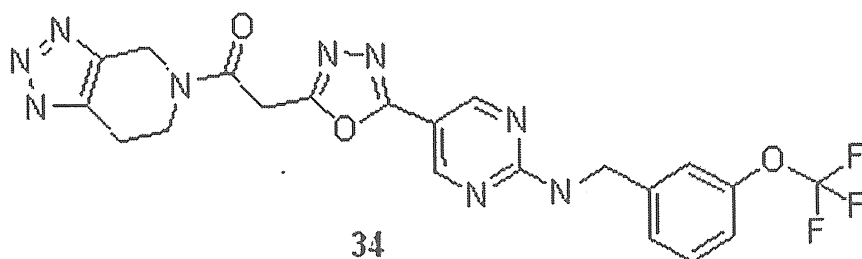
Thêm từ từ N,N-diisopropyletylamin (0,33 mL, 1,9 mmol) và benzotriazol-1-yl-oxy-tripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat (0,43 g, 0,82 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 33-d (0,19 g, 0,55 mmol) và hợp chất im-7 (0,18 g, 1,09 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (20 mL) và chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 5 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục 33 ở dạng chất rắn màu trắng

(0,065 g, 27%).

MS m/z: 444 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,85-8,79(m, 2H), 8,43(d, 1H), 7,24-7,14(m, 4H), 4,81-4,68(m, 3H), 4,44(d, 2H), 3,85-3,83(m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,00-2,91 (m, 3H), 2,76-2,73 (m, 1H)

[Ví dụ 6-2] Điều chế 1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-2-{5-[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}etan-1-on (hợp chất 34)

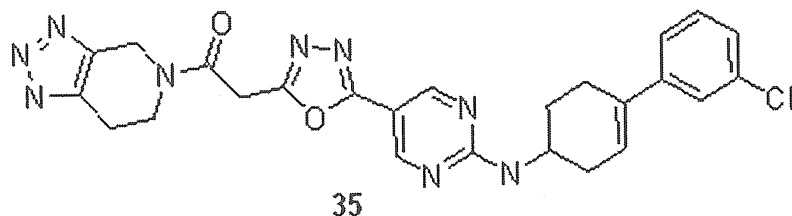


Bằng cách sử dụng hợp chất im-2b thay cho hợp chất im-2a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 34.

MS m/z: 502 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,85-8,78(m, 2H), 8,65(t, 1H), 7,48-7,21(m, 4H), 4,82-4,62(m, 4H), 4,42(d, 2H), 3,88-3,79(m, 2H), 2,84-2,72(m, 2H)

[Ví dụ 6-3] Điều chế 2-[5-(2-{[4-(3-clophenyl)xyclohex-3-en-1-yl]amino}pyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 35)

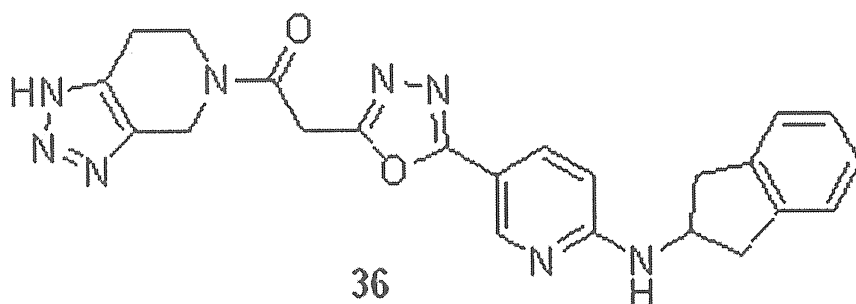


Bằng cách sử dụng hợp chất im-2c thay cho hợp chất im-2a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 35.

MS m/z: 518 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,84-8,78(m, 2H), 8,13(d, 1H), 7,46-7,26(m, 4H), 6,19(m, 1H), 4,69(d, 2H), 4,42(d, 2H), 4,11(m, 1H), 3,88-3,80(m, 2H), 2,92-2,72(m, 2H), 2,62-2,51(m, 3H), 2,32-2,22(m, 1H), 2,12-2,02(m, 1H), 1,80-1,68(m, 1H)

[Ví dụ 6-4] Điều chế 2-(5-{6-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyridin-3-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 36)

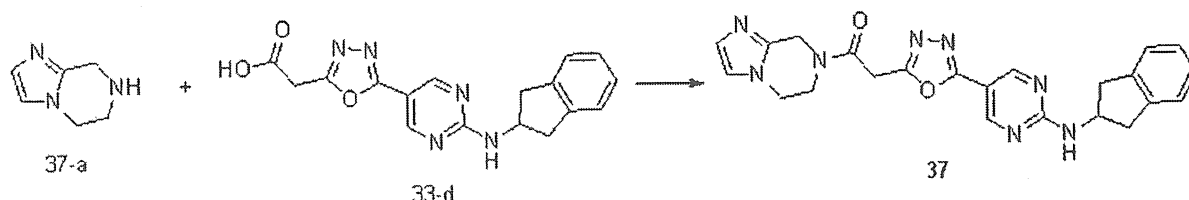


Bằng cách sử dụng hợp chất im-2d thay cho hợp chất im-2a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 38.

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,54(d, 1H), 7,84-7,79(m, 1H), 7,67(d, 1H), 7,21-7,12(m, 4H), 6,60(d, 1H), 4,78(s, 1H), 4,65(s, 2H), 4,38-4,34(m, 2H), 3,82-3,81(m, 2H), 3,29-3,25(m, 2H), 2,87-2,71 (m, 4H)

[Ví dụ 6-5] Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-c]pyrimidin-6-yl}etan-1-on (hợp chất 37)



(Bước 1) Điều chế 5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pyrazin (hợp chất 37-a)

Theo phương pháp đã được biết rõ (US2004/220189 A1 và US2008/153843 A1), chất trung gian 5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pyrazin (hợp chất 37-a) được tổng hợp.

MS m/z: 124 [M+1]⁺

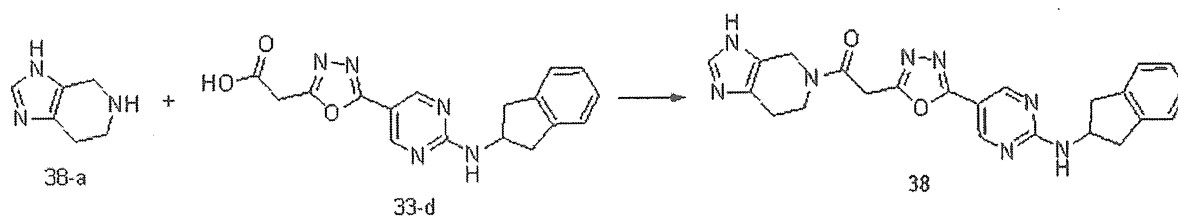
(Bước 2) Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-c]pyrimidin-6-yl}etan-1-on (hợp chất 37)

Bằng cách sử dụng hợp chất 37-a thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 37.

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,91(d, 2H), 7,25-7,18(m, 4H), 7,07(d, 2H), 6,91(d, 2H), 5,89-5,87 (m, 1H), 4,92-4,88(m 3H), 4,17-4,07(m, 4H), 3,42(dd, 2H), 2,92(dd, 2H)

[Ví dụ 6-6] Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 38)



(Bước 1) Điều chế 3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin (hợp chất 38-a)

Theo phương pháp đã được biết rõ (Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, 18(11), 3359-3363). Chất trung gian 3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin (hợp chất 38-a) được tổng hợp.

MS m/z: 124 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 10,10(br, 2H), 9,01(s, 1H), 4,27(s, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 2,92(s, 2H)

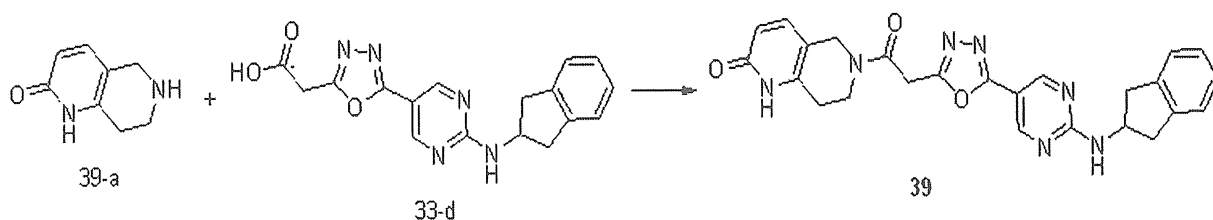
(Bước 2) Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 38)

Bằng cách sử dụng hợp chất 38-a thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 38.

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,90(d, 2H), 7,54(d, 1H), 7,25-7,17(m, 4H), 5,92(t, 1H), 4,90-4,84(m, 1H), 4,69-4,63(m, 2H), 4,16(d, 2H), 3,97-3,86(m, 2H), 3,49(s, 2H), 3,41(dd, 2H), 2,92(dd, 2H), 2,80-2,74(m, 2H)

[Ví dụ 6-7] Điều chế 6-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]-1,2,5,6,7,8-hexahydro-1,6-naphthyridin-2-on (hợp chất 39)



(Bước 1) Điều chế 3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin (hợp chất 39-a)

Chất trung gian 1,2,5,6,7,8-hexahydro-1,6-naphthiridin-2-on (hợp chất 39-a) được tổng hợp theo phương pháp đã được biết rõ (WO 2009121812).

MS m/z: 151 [M+1]⁺

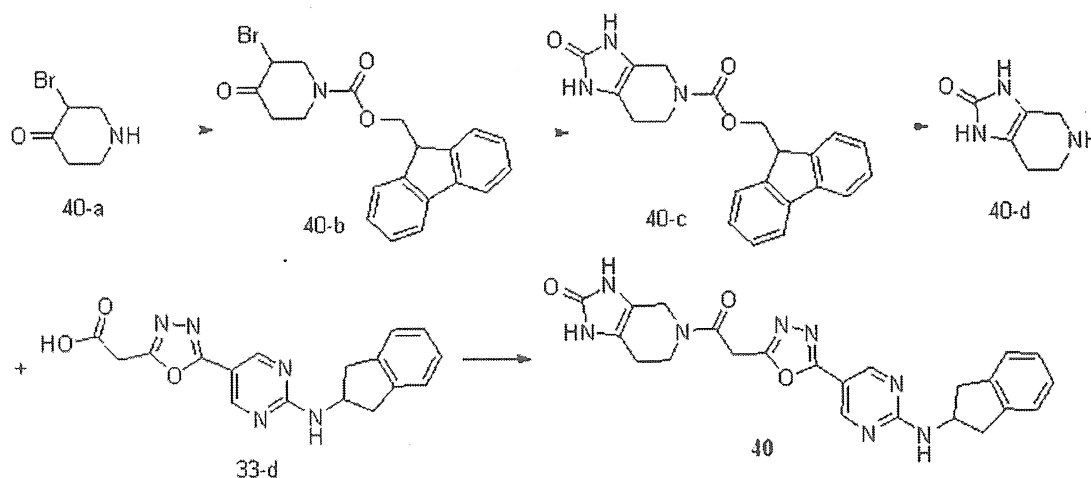
6-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]-1,2,5,6,7,8-hexahydro-1,6-naphthyridin-2-on (hợp chất 39)

Bằng cách sử dụng hợp chất 39-a thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 39.

MS m/z: 470 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,57(s, 1H), 8,85-8,79(m, 2H), 8,44-8,42(m, 1H), 7,30-7,14 (m, 5H), 6,23-6,18 (m, 1H) 4,73-4,68(m, 1H), 4,47-4,33(m, 4H), 3,75-3,70(m, 2H), 3,29-3,22(m, 2H), 2,93(dd, 2H), 2,71-2,60(m, 1H), 2,50(m, 1H)

[Ví dụ 6-8] Điều chế 5-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on (hợp chất 40)



(Bước 1) Điều chế 3-bromo-piperidin-4-on hydrobromua (hợp chất 40-a)

Hợp chất nêu ở đề mục (40-a) được tổng hợp theo phương pháp đã được biết rõ (Journal of Medicinal Chemistry, 2010, 53(19), 7107-7118),.

MS m/z: 179 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,23(br, 2H), 5,06-5,03(m, 1H), 4,00-3,95(m, 1H), 3,71-3,49(m, 3H), 2,84-2,76(m, 2H)

(Bước 2) Điều chế 9H-floren-9-ylmetyl-3-bromo-4-oxopiperidin-1-carboxylat (hợp chất 40-b)

Thêm từ từ lần lượt natri cacbonat (3,2 g, 0,030 mol) và 9-florenylmetoxycarbonyl clorua (2,6 g, 0,010 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 40-a (2,6 g, 0,010 mol) trong dung môi hỗn hợp chứa nước cất (3 mL) và 1,4-dioxan (20 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (30 mL), và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục 40-b ở dạng chất rắn màu trắng (2,7 g, 69%).

MS m/z: 401 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,78 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,42-7,30 (m, 4H), 4,79-4,54 (m, 2H), 4,26 (t, 1H), 3,96-3,52 (m, 4H), 2,96-2,74 (m, 1H), 2,39-2,18 (m, 1H)

(Bước 3) Điều chế 9H-floren-9-ylmetyl 2-oxo-1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-5-carboxylat (hợp chất 40-c)

Thêm nước amoniac 30% (0,64 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 40-b (0,60 g, 1,50 mmol) và ure (0,55 mg, 8,99 mmol) trong axit axetic (2,6 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ ở 100°C. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (50 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (metanol : metylen clorua = 5 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục 40-c ở dạng chất rắn màu vàng (0,22 g, 40%).

MS m/z: 362 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 9,86-9,64(m, 2H), 7,78-7,64(m, 2H), 7,54-7,24(m, 6H), 4,51-4,36 (m, 2H), 4,30-4,12(m, 3H), 3,72-3,56(m, 2H), 2,42-2,30(m, 2H)

(Bước 4) Điều chế 1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on (hợp chất 40-d)

Hòa tan hợp chất 40-c (0,22 g, 0,60 mmol) trong tetrahydrofuran (25 mL). Sau khi thêm từ từ piperidin (5 mL) vào, khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm, và xử lý phần cặn bằng diethyl ete để tạo ra chất rắn. Thu hồi kết tủa, rửa bằng diethyl ete, và sau đó làm khô thu được hợp chất nêu tại đề mục 40-d ở dạng chất rắn màu be (77 mg).

MS m/z: 140 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,43(d, 2H), 3,42-3,33(m, 2H), 2,83(t, 2H), 2,17(m, 2H)

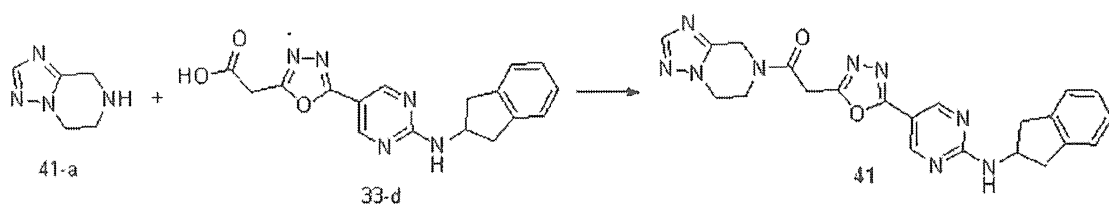
(Bước 5) Điều chế 5-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)acetyl]-1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on (hợp chất 40)

Bằng cách sử dụng hợp chất 40-d thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 40.

MS m/z: 459 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,78-9,61(m, 2H), 8,89-8,76(m, 2H), 8,42(d, 2H), 7,26-7,12(m, 4H), 4,71(m, 1H), 4,38-4,32(m, 2H), 4,24(d, 2H), 3,76-3,71(m, 2H), 3,27(m, 2H), 2,94(dd, 2H), 2,44-2,28(m, 2H)

[Ví dụ 6-9] Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7-yl}etan-1-on (hợp chất 41)



(Bước 1) Điều chế 3H,4H,5H,6H,7H-imidazo[4,5-c]pyridin (hợp chất 41-a)

Chất trung gian 5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin (hợp chất 41-a) được tổng hợp theo phương pháp đã được biết rõ (Journal of Medicinal Chemistry, 2014, 57(9), 3687-3706).

MS m/z: 125 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 7,86(s, 1H), 4,02(t, 2H), 3,90(s, 2H), 3,11(m, 2H), 2,82(br, 1H)

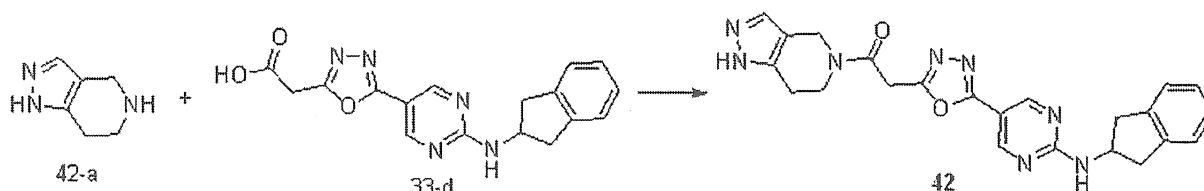
(Bước 2) Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7-yl}etan-1-on (hợp chất 41)

Bằng cách sử dụng hợp chất 41-a thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 41.

MS m/z: 444 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,88-8,81(m, 2H), 7,95(d, 1H), 7,28-7,20(m, 4H), 5,84-5,79(m, 1H), 4,98(s, 2H), 4,91(m, 1H), 4,39-4,29(m, 2H), 4,24-4,14(m, 4H), 3,44(dd, 2H), 2,94(dd, 2H)

[Ví dụ 6-10] Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 42)



(Bước 1) Điều chế muối 1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[4,3-c]pyridin hydro clorua (hợp chất 42-a)

Muối 1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[4,3-c]pyridin hydro clorua (hợp chất 42-a) được tổng hợp theo phương pháp đã được biết rõ (US 20070232600887).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,39(br, 2H), 7,57(s, 1H), 4,10(m, 2H), 3,35(m, 2H), 2,90(t, 2H).

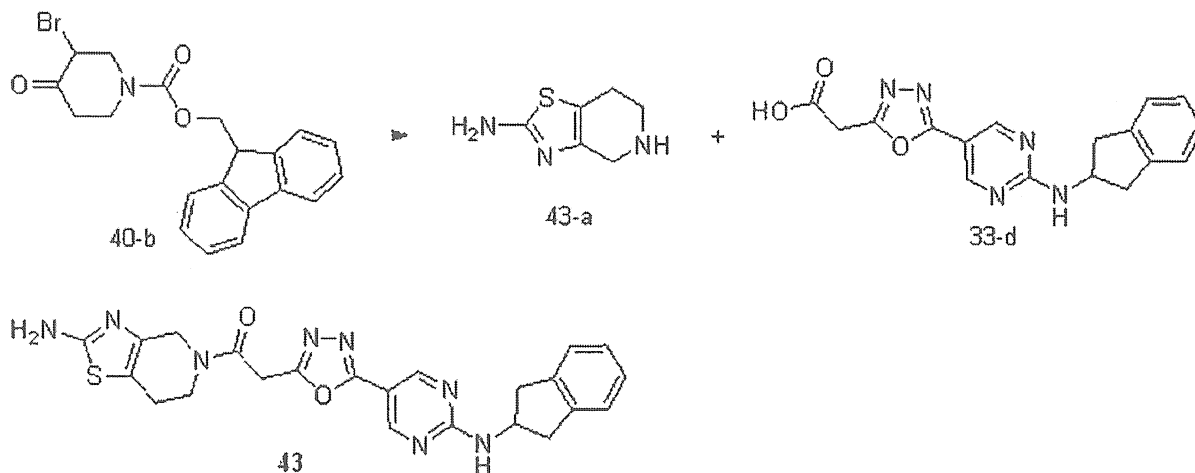
(Bước 2) Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 42)

Bằng cách sử dụng hợp chất 42-a thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 42.

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz). δ ppm: 12,54(br, 1H), 8,86-8,78(m, 2H), 8,42(d, 2H), 7,24-7,14(m, 4H), 4,70(m, 1H), 4,64-4,46(m, 2H), 4,36(d, 2H), 3,82-3,74(m, 2H), 3,29(dd, 2H), 2,94(dd, 2H), 2,84-2,62(m, 2H)

[Ví dụ 6-11] Điều chế 1-{2-amino-4H,5H,6H,7H-[1,3]thiazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etan-1-on (hợp chất 43)



(Bước 1) Tổng hợp 4H,5H,6H,7H-[1,3]thiazolo[4,5-c]pyridin-2-amin dihydrobromua (hợp chất 43-a)

Thêm thioure (0,21 g, 2,7 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 40-b (0,7 g, 2,7 mmol) trong etanol (7 mL), và khuấy hỗn hợp này dưới điều kiện hồi lưu trong 9 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, lọc bỏ chất rắn và rửa bằng etanol. Cô dịch lọc, và lọc lại chất rắn thu được. Thu hồi chất rắn này và làm khô, thu được hợp chất nêu ở đề mục 43-a ở dạng chất rắn màu hồng (0,46 g, 53%), chất rắn này sau đó được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

MS m/z: 155,9 [M+1]⁺

(Bước 2) Điều chế 1-{2-amino-4H,5H,6H,7H-[1,3]thiazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}-2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etan-1-on (hợp chất 43)

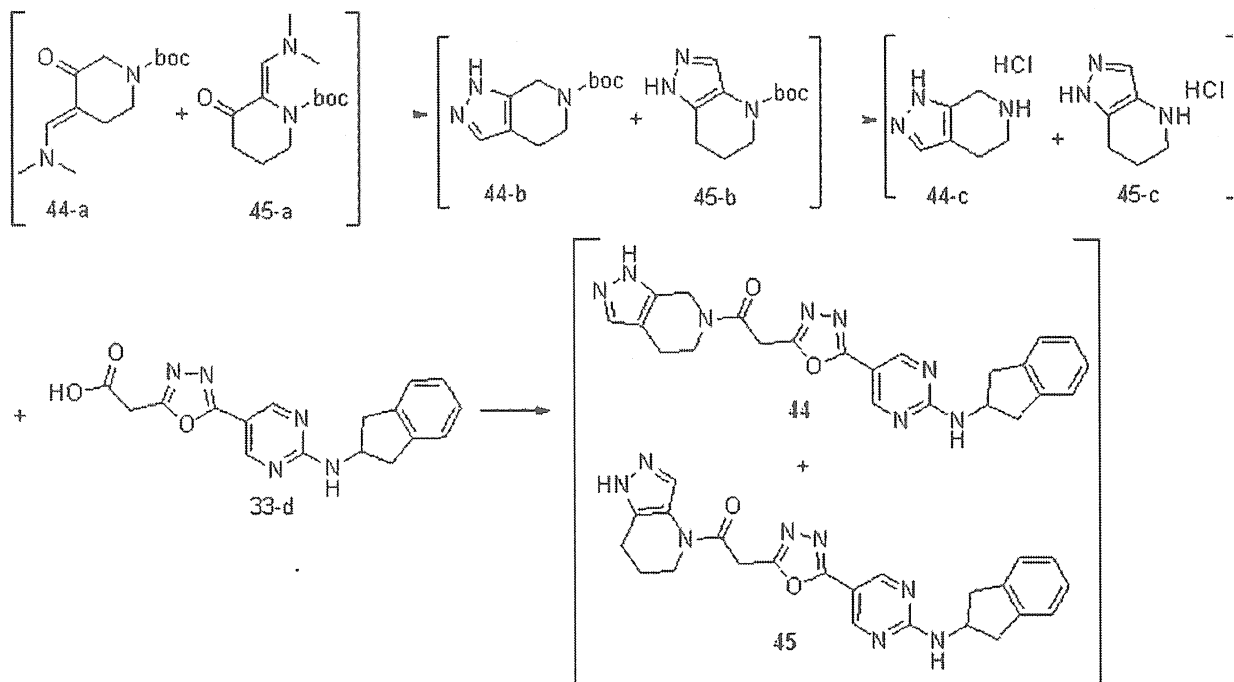
Bằng cách sử dụng hợp chất 43-a thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 43.

MS m/z: 475 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,86(d, 2H), 8,41(d, 1H), 7,23-7,14(m, 4H), 6,85(d, 2H), 4,74-4,69(m, 1H), 4,57-4,31(m, 4H), 3,79-3,76(m, 2H), 3,31-3,26(m, 2H), 2,97-2,91(m, 3H), 2,62(s, 1H)

[Ví dụ 6-12] Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-

oxadiazol-2-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl}etan-1-on (hợp chất 44) và 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-4-yl}etan-1-on (hợp chất 45)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl (4E)-4-[(dimethylamino)metyliden]-3-oxopiperidin-1-carboxylat(44-a) và tert-butyl (2Z)-2-[(dimethylamino)metyliden]-3-oxopiperidin-1-carboxylat (hợp chất 45-a)

Khuấy dung dịch chứa tert-butyl 3-oxopiperidin-1-carboxylat (1,0 g, 5,02 mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (1 mL) dưới điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi và tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat) thu được hỗn hợp gồm các hợp chất nêu tại đề mục (44-a và 45-a) (0,89 g, 70%).

MS m/z: 255 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 4,24-4,01(m, 1H), 3,20-2,80(m, 8H), 2,39-2,08(m, 3H), 1,73(m, 1H), 1,43 (s, 1H)

(Bước 2) Điều chế tert-butyl 1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-carboxylat(44-b) và tert-butyl 1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-4-carboxylat (hợp chất 45-b)

Thêm hydrazin hydrat (0,35 g, 6,99 mmol) vào dung dịch chứa hỗn hợp (0,89 g, 3,50 mmol) gồm các hợp chất 44-a và 45-a trong etanol (10 mL), và khuấy hỗn hợp này dưới điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi, thu được hỗn hợp gồm các hợp chất nêu tại đề mục

(44-b và 45-b) (0,64 g, 81%), các hợp chất này sau đó được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

(Bước 3) Điều chế 1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin(44-c) và 1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[4,3-b]pyridin(45-c)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (5 mL) ở 0 °C vào dung dịch chứa hỗn hợp (0,64 g, 2,86 mmol) gồm các hợp chất nêu tại đề mục (44-b và 45-b) trong metylen clorua (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi và tiếp đó xử lý phần cặn bằng diethyl ete để tạo ra chất rắn. Lọc chất rắn, và rửa bằng diethyl ete thu được hỗn hợp gồm các hợp chất nêu tại đề mục (44-c và 45-c) về mặt định lượng (0,55 g).

MS m/z: 124 [M+1]⁺

(Bước 4) Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[3,4-c]pyridin-6-yl}etan-1-on (hợp chất 44) và 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[4,3-b]pyridin-4-yl}etan-1-on (hợp chất 45)

Bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm các hợp chất 44-c và 45-c thay cho chất trung gian im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hỗn hợp gồm các hợp chất nêu tại đề mục 44 và 45.

(Hợp chất 44)

MS m/z: 443 [M+1]⁺

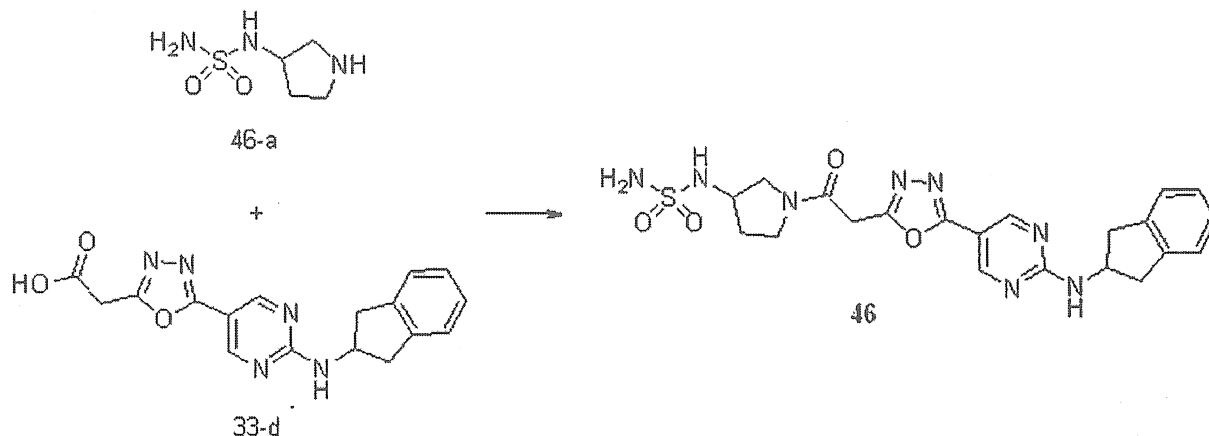
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,98-8,76(m, 2H), 7,38(s, 1H), 7,28-7,18(m, 4H), 5,84-5,81(m, 1H), 5,30(d, 1H), 4,89(m, 1H), 4,79(d, 2H), 4,16(d, 2H), 3,86(m, 2H), 3,42(dd, 2H), 2,92(dd, 2H), 2,74(m, 2H)

(Hợp chất 45)

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,85(d, 2H), 8,42(m, 1H), 7,99(m, 1H), 7,24-7,14(m, 4H), 4,72 (m, 1H), 4,67(s, 2H), 3,27(dd, 2H), 2,94(dd, 2H), 2,74-2,66(m, 2H), 2,04-1,94(m, 2H)

[Ví dụ 6-13] Điều chế N-{1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]pyrrolidin-3-yl}aminosulfonamit (hợp chất 46)



(Bước 1) Điều chế muối N-(pyrrolidin-3-yl)aminosulfonamit hydroclorua (hợp chất 46-a)

Theo phương pháp đã được biết rõ (WO 2011160020), chất trung gian muối N-(pyrrolidin-3-yl)aminosulfonamit hydroclorua (hợp chất 46-a) được tổng hợp.

MS m/z: 166 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,30(s, 2H), 6,99(s, 1H), 6,77(s, 1H), 3,92(s, 2H), 3,33-3,04 (m, 4H), 2,17-1,89 (m, 2H)

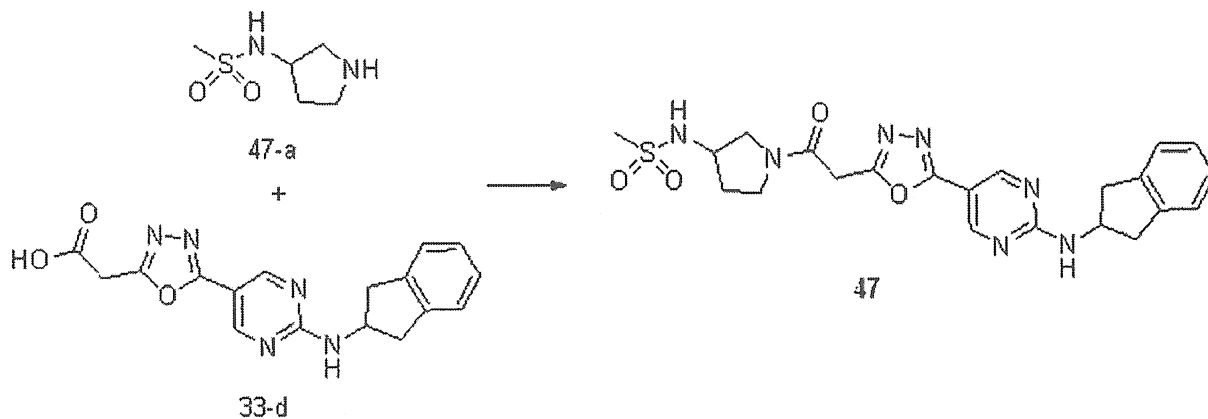
(Bước 2) Điều chế muối N-(pyrrolidin-3-yl)aminosulfonamit hydroclorua (hợp chất 46-a)

Bằng cách sử dụng hợp chất 46-a thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất 46.

MS m/z: 485 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,86(s, 2H), 8,43(d, 2H), 7,23-7,14(m, 4H), 6,95(dd, 1H), 6,70 (d, 2H), 4,74-4,69(m, 1H), 4,19-4,12(m, 2H), 3,94-3,43(m, 4H), 3,33-3,26(m, 2H), 2,97-2,91(m, 2H), 2,16-1,87 (m, 2H)

[Ví dụ 6-14] Điều chế N-{1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit (hợp chất 47)



(Bước 1) Điều chế N-(pyrrolidin-3-yl)metan sulfonamit (hợp chất 47-a)

Chất trung gian N- (pyrrolidin-3-yl)metansulfonamit (hợp chất 47-a) được tổng hợp theo phương pháp đã được biết rõ (US 20110183985).

MS m/z: 166 [M+1]⁺

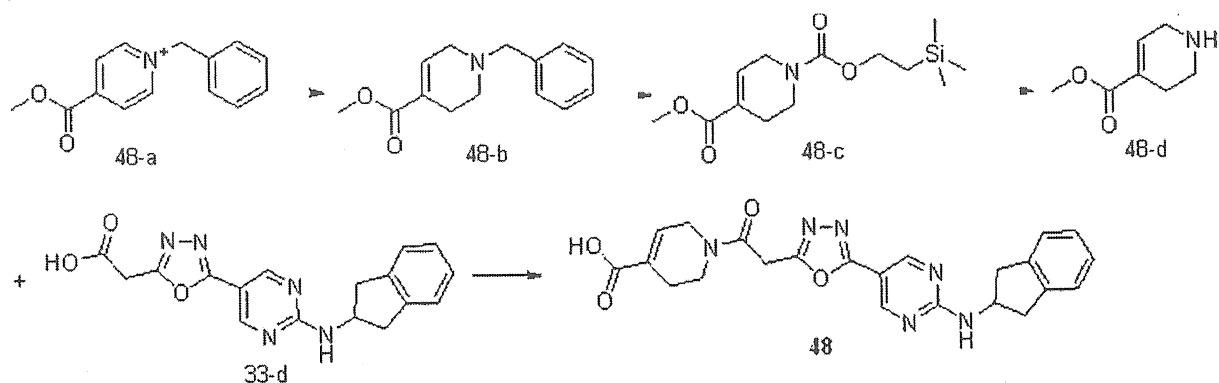
(Bước 2) N-{1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]pyrrolidin-3-yl}metansulfonamit (hợp chất 47)

Bằng cách sử dụng hợp chất 47-a thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất 47.

MS m/z: 484 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm 8,85(d, 2H), 5,41(d, 2H), 7,45(dd, 1H), 7,23-7,14(m, 4H), 4,74-4,69(m, 1H), 4,15(s, 2H), 4,00-3,38 (m, 4H), 3,31-3,26(m, 2H), 2,99-2,92(m, 5H), 2,21-1,80 (m, 2H)

[Ví dụ 6-15] Điều chế axit 1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carboxylic (hợp chất 48)



(Bước 1) Điều chế 1-benzyl-4-(metoxycarbonyl)pyridin-1-ium(hợp chất 48-a)

Thêm benzyl bromua (0,95 mL, 8,75 mmol) vào dung dịch chứa metyl isonicotinat (1,0 g, 7,3 mmol) trong metanol (10 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 80°C trong môi trường khí nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và cô để loại bỏ dung môi. Xử lý phần cặn bằng n-hexan để tạo ra chất rắn. Lọc chất rắn tạo thành và rửa bằng n-hexan, thu được hợp chất nêu ở đề mục 48-a về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (1,7 g).

MS m/z: 229 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,39(d, 2H), 8,54(d, 2H), 7,56-7,45(m, 5H), 3,98(s, 3H)

(Bước 2) Điều chế metyl 1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carboxylat (hợp chất 48-b)

Thêm natri borohydrua (0,38 g, 0,010 mol) và nước cất (4 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 48-a (2,1 g, 9,2 mmol) trong etanol (20 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (20 mL) và chiết bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô, thu được sản phẩm thô là hợp chất nêu ở đề mục 48-b ở dạng chất lỏng màu vàng (1,84 g), chất lỏng này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 232 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,33-7,24(m, 5H), 6,88-6,87(m, 1H), 3,73(s, 3H), 3,61(s, 2H), 3,14-3,12(m, 2H), 2,61(t, 2H), 2,41-2,41(m, 2H)

(Bước 3) Điều chế 4-metyl 1-[2-(trimetylsilyl)etyl] 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1,4-dicarboxylat (hợp chất 48-c)

Thêm 2-(trimetylsilyl)etyl cloroformat (2,8 g, 0,016 mol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 48-b (1,8 g, 7,9 mmol) trong metylen clorua (5 mL), khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (20 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n- hexan = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 48-c ở dạng chất lỏng không màu (1,34 g, 59%).

MS m/z: 286 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 6,89(s, 1H), 4,21(t, 2H), 4,15-4,11(m, 2H), 3,76(s, 3H), 3,56(s, 2H), 2,41(s, 2H), 1,02(t, 2H), 0,05(s, 9H)

(Bước 4) Điều chế metyl 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carboxylat (hợp chất 48-d)

Thêm axit trifloaxetic (3 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 48-c (0,50 g, 1,75 mmol) trong metylen clorua (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, thêm dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa vào và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 48-d ở dạng chất lỏng màu nâu (0,22 g, 89%).

MS m/z: 142 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 6,95(s, 1H), 3,75(s, 3H), 3,53(s, 2H), 2,99(t, 2H), 2,32(s, 3H)

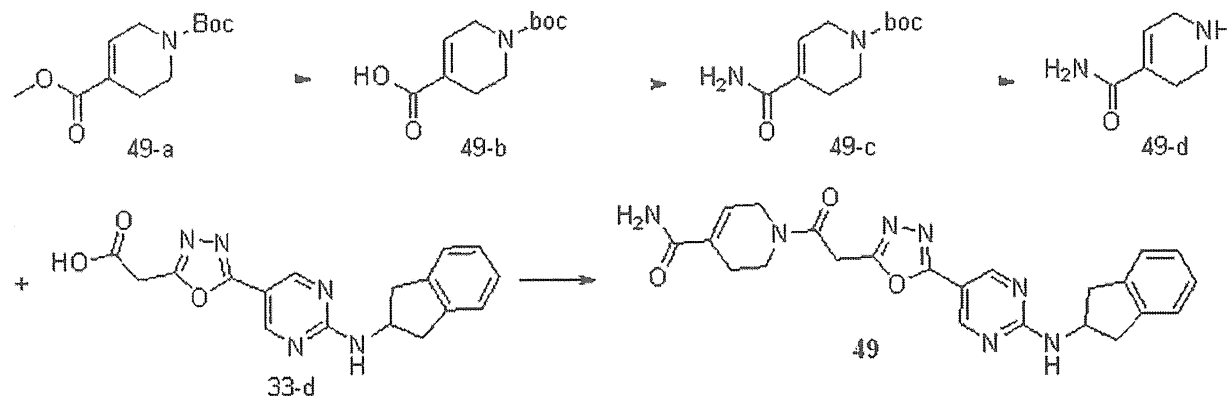
(Bước 5) Điều chế axit 1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carboxylic (hợp chất 48)

Bằng cách sử dụng hợp chất 48-d thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất 48.

MS m/z: 447 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,86-8,63(m, 2H), 8,43-8,42(m, 1H), 7,23-7,14(m, 4H), 7,00-6,69(m, 1H), 4,74-4,62(m, 1H), 4,40-4,28(m, 2H), 4,24-4,09(m, 1H), 3,70-3,59(m, 2H), 3,23-3,22(m, 3H), 2,97-2,87(m, 3H), 2,38-2,18(m, 1H)

[Ví dụ 6-16] Điều chế 1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carboxamit (hợp chất 49)



(Bước 1) Điều chế 1-tert-butyl 4-metyl 1,2,3,6-tetrahydropyridin-1,4-dicarboxylat (hợp chất 49-a)

Thêm từ từ lần lượt di-tert-butyl dicacbonat (0,76 g, 3,49 mmol) và trietylamin (0,6 mL, 4,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 48-d (0,33 g, 2,36 mmol) trong metylen clorua (15 mL), khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch axit clohydric 2N trong nước (2 mL) và khuấy trong 10 phút. Sau khi thêm bổ sung nước cất (20 mL), chiết hỗn hợp phản ứng bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 49-a ở dạng chất lỏng không màu (0,15 g, 27%).

MS m/z: 242 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 6,89(br, 1H), 4,07(m, 2H), 3,76(s, 3H), 3,51(m, 2H), 2,40(m, 2H), 1,47(s, 9H)

(Bước 2) Điều chế axit 1-[(tert-butoxy)carbonyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carboxylic (hợp chất 49-b)

Thêm dung dịch lithi hydroxit 1N trong nước bão hòa (3 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 49-a (0,15 g, 0,63 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, xử lý hỗn hợp này bằng dung dịch axit clohydric 2N trong nước để điều chỉnh độ pH = 2 hoặc thấp hơn, tiếp đó chiết bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 49-b ở dạng chất rắn màu trắng (0,13 g, 92%).

MS m/z: 228 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,02 (br, 12H), 4,11(m, 2H), 3,53(m, 2H), 2,40(m, 2H), 1,48(s, 9H)

(Bước 3) Điều chế tert-butyl 4-carbamoyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-carboxylat (hợp chất 49-c)

Thêm từng giọt lần lượt N,N-diisopropyletylamin (0,51 mL, 2,93 mmol) và benzotriazol-1-yl oxy-triopyrolidinophosphoni hexaflophosphat (0,46 g, 0,89 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 49-b (0,13 g, 0,59 mmol) và amoni clorua (0,16 g, 2,93 mmol) trong N,N-dimetylformamit (7 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (50 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 5 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục 49-c về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu trắng (0,14 g).

MS m/z: 227 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 6,62(s, 1H), 6,21-5,54(m 2H), 4,19(m, 2H), 3,54(m, 2H), 2,39(m, 2H), 1,47(s, 9H)

(Bước 4) Điều chế 1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carboxamit (hợp chất 49-d)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (2 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 49-c (0,14 g, 0,59 mmol) trong metylen clorua (2 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 9 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm, xử lý phần cặn bằng metylen clorua để tạo ra chất rắn. Lọc chất rắn tạo thành và rửa bằng metylen clorua thu được hợp chất nêu ở đề mục 49-d ở dạng chất rắn màu trắng (41 mg,

43%).

MS m/z: 127 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,12(m, 2H), 7,54(br, 1H), 7,18(br, 1H), 6,54(s, 1H), 3,70(m, 2H), 3,17(m, 2H), 2,43(m, 2H)

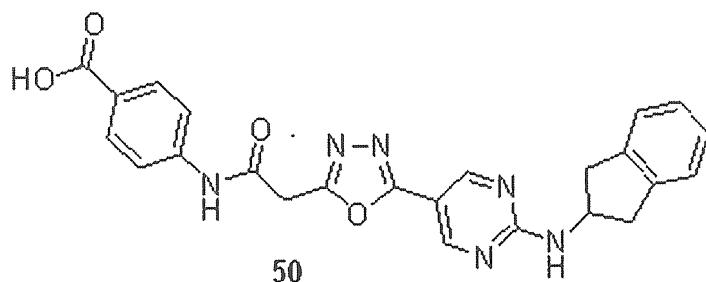
(Bước 5) Điều chế 1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carboxamit (hợp chất 49)

Bằng cách sử dụng hợp chất 49-d thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất 49.

MS m/z: 446 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,83(d, 2H), 8,42(d, 1H), 7,43(br, 1H), 7,26-7,12(m, 4H), 7,08-7,02(m, 1H), 6,58-6,52(m, 1H), 4,71(m, 1H), 4,38-4,04(m, 4H), 3,64-3,54(m, 2H), 3,32-3,24(m, 2H), 2,94(dd, 2H), 2,42-2,21(m, 2H)

[Ví dụ 6-17] Điều chế axit 4-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetamido]benzoic (hợp chất 50)



Bằng cách sử dụng tert-butyl 4-aminobenzoat thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 6-1 thu được hợp chất 50.

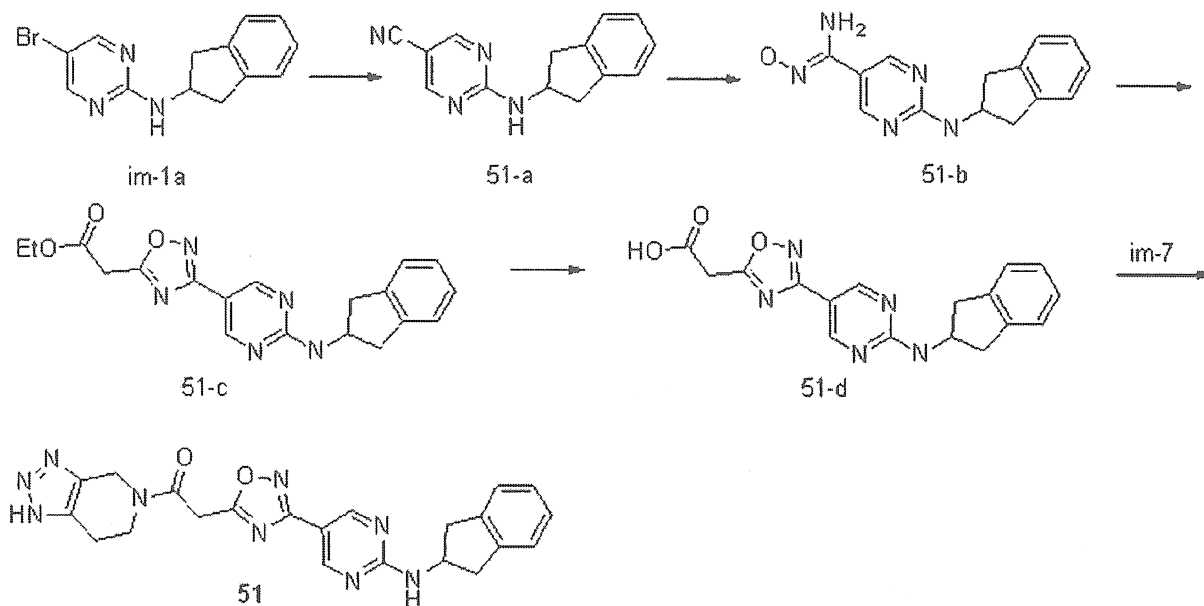
MS m/z: 457 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 10,72(s, 1H), 8,85(d, 2H), 8,43(d, 1H), 7,92-7,90(m, 4H), 7,24-7,14(m, 4H), 4,74-4,68(m, 1H), 3,27-3,25(m, 2H), 2,97-2,91(m, 2H)

[Ví dụ 7]

Như đã giải thích trong Ví dụ 7-1 đến Ví dụ 7-5 dưới đây, hợp chất 51 đến hợp chất 55 được điều chế từ chất trung gian im-7 và các hợp chất được tổng hợp trong các Ví dụ dưới đây, thay cho hợp chất được tổng hợp trong Ví dụ 6-1 (Bước 4) theo phương thức tương tự với Ví dụ 6-1.

[Ví dụ 7-1] Điều chế 2-(3-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 51)



(Bước 1) Điều chế 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-carbonitril (hợp chất 51-a)

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất im-1a (2,5 g, 8,6 mmol) và đồng (I) xyanua (1,0 g, 11,2 mmol) trong N,N-dimetylformamit (41 mL) trong 18 giờ ở 180°C. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (50 mL) và rửa hai lần bằng dung dịch natri xyanua trong nước (50 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 15 : 85) thu được hợp chất nêu ở đề mục 51-a ở dạng chất rắn màu trắng (1,48 g, 73%).

MS m/z: 237 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,556 (s, 1H), 8,249 (s, 1H), 7,252-7,134 (m, 4H), 6,189 (d, 1H), 4,900-4,796 (m, 1H), 3,432-3,375 (m, 2H), 2,920-2,852 (m, 2H)

(Bước 2) Điều chế (Z)-2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-N-hydroxypyrimidin-5-carboximidamit (hợp chất 51-b)

Hòa tan hợp chất 51-a (0,30 g, 1,27 mmol), hydroxylamin hydroclorua (0,21 g, 3,02mmol), và kali cacbonat (0,36 g, 2,59 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa metanol (9 mL) và nước cất (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong điều kiện hồi lưu ở 100°C trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước cất (50 mL), và sau đó lọc chất rắn, rửa bằng

nước cất, và làm khô, thu được hợp chất nêu ở đề mục 51-b ở dạng chất rắn màu trắng (0,2 g, 59%).

MS m/z: 270 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,76 (m, 2H), 8,53(s, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,13-7,22(m, 4H), 5,82(br, 1H), 4,58-4,70(m, 1H), 3,22-3,29 (m, 2H), 2,86-2,93(m, 2H)

(Bước 3) Điều chế etyl 2-(3-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)axetat (hợp chất 51-c)

Thêm natri hydrua (41 mg, 1,70 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 51-b (0,37 g, 1,37 mmol) trong toluen (18 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh lại hỗn hợp đến 0°C, và sau khi thêm etyl malonyl clorua (0,21 mL, 1,64 mmol) vào, khuấy hỗn hợp này trong 9 giờ ở 80°C. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ khối lượng không tan bằng cách sử dụng Xelit, và cô dịch lọc. Sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 1) thu được hợp chất nêu ở đề mục 51-c ở dạng chất rắn màu vàng (0,29 mg, 58%).

MS m/z: 366 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: δ 8,92 (m, 2H), 7,18-7,25(m, 4H), 5,83(d, 1H), 4,87-4,93(m, 1H), 4,27(q, 2H), 3,43(dd, 2H), 2,92(dd, 2H), 1,31(t, 3H)

(Bước 4) Điều chế axit 2-(3-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)axetic (hợp chất 51-d)

Bằng cách sử dụng hợp chất 51-c (0,29, 0,79 mmol) thay cho hợp chất 33-c, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 4 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 51-d (0,19 g, 73%).

MS m/z: 338 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,869 (d, 2H), 8,312 (d, 1H), 7,142-7,240 (m, 4H), 4,678-4,732 (m, 1H), 4,226 (s, 2H), 3,167-3,295 (m, 2H), 2,910-2,966 (dd, 2H)

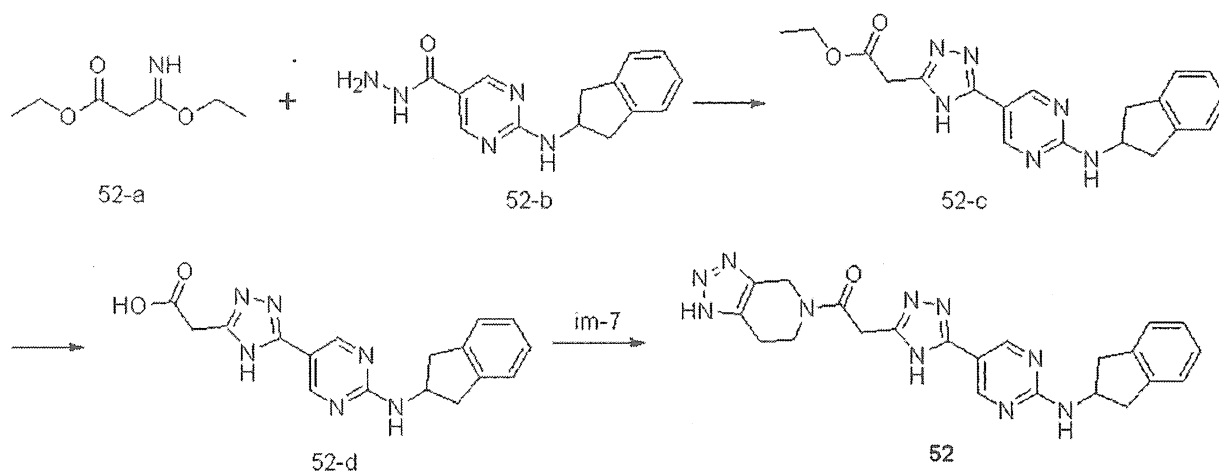
(Bước 5) Điều chế 2-(3-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 51)

Bằng cách sử dụng hợp chất 51-d thay cho hợp chất 33-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 51.

MS m/z: 444 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,81-8,86 (m, 2H), 8,30 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 4H), 4,80-4,51 (m, 5H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,97-2,67 (m, 4H)

[Ví dụ 7-2] Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 52)



(Bước 1) Điều chế ethyl 3-etoxy-3-iminopropanoat hydroclorua (hợp chất 52-a)

Hợp chất nêu ở đề mục 52-a được điều chế theo phương pháp đã được biết rõ (Synthesis, 2016, 48(17), 2851-2862).

MS m/z: 160 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: δ 4,13-4,09 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 1,20-1,18 (m, 6 H)

(Bước 2) Điều chế 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-carbohydrazit (hợp chất 52-b)

Thêm hydrazin hydrat (10 mL, 0,21 mol) vào dung dịch chứa hợp chất im-2a (6,0 g, 0,02 mol) trong etanol (50 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở 80°C. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng để tạo ra chất rắn, chất rắn này sau đó được lọc, rửa bằng etanol, và làm khô, thu được hợp chất nêu ở đề mục 52-b ở dạng chất rắn màu trắng (5,3 g, 83%).

MS m/z: 270[M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,58 (s, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,23-7,13 (m, 4H), 4,69-4,63 (m, 1H) 4,41 (s, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,9 (dd, 2H)

(Bước 3) Điều chế ethyl 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-4H-

1,2,4-triazol-3-yl)axetat (hợp chất 52-c)

Thêm triethylamin (0,95 mL, 6,80 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 52-a (0,88 g, 4,53 mmol) và hợp chất 52-b (0,61 g, 2,26 mmol) trong etanol (10 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 24 giờ ở 90°C trong môi trường khí nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (20 mL) và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Sau đó tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 6:4 → 7 : 3) thu được hợp chất nêu ở đề mục 52-c ở dạng chất rắn màu vàng (0,27 g, 33%).

MS m/z: 365 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,93 (s, 2H), 7,26-7,16 (m, 4H), 5,77 (d, 1H), 4,90-4,85 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 3,99 (s, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 1,42-1,35 (m, 3H)

(Bước 4) Điều chế axit 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)axetic (hợp chất 52-d)

Bằng cách sử dụng hợp chất 52-c (73 mg, 0,20 mmol) thay cho hợp chất 33-c, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 4 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 52-d (52 mg, 77%).

MS m/z: 337 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,82 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,23-7,15 (m, 4H), 4,69-4,67 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,92 (dd, 2H)

(Bước 5) Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 52)

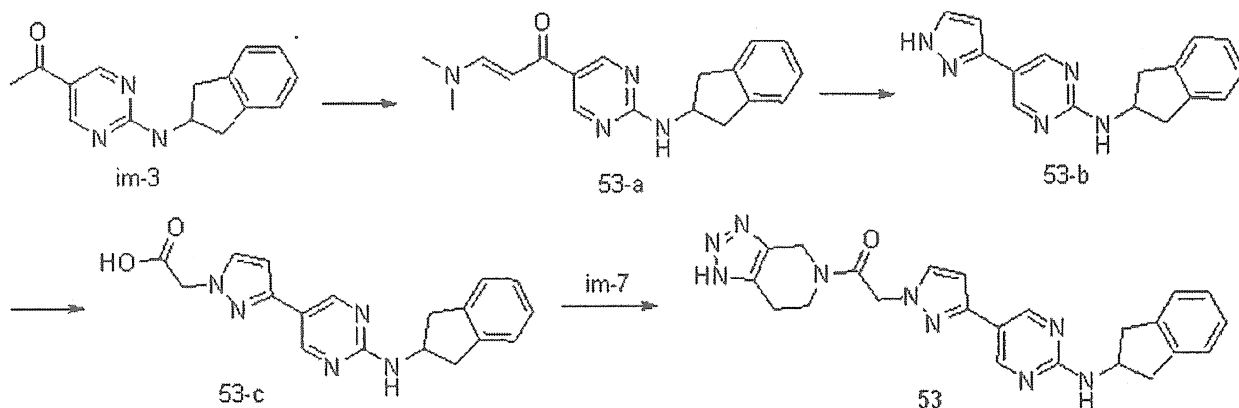
Bằng cách sử dụng hợp chất 52-d (52 mg, 0,154 mmol) thay cho hợp chất 33-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 52 (10 mg, 15%).

MS m/z: 443 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,80 (d, 2H), 8,08-7,82 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 4H), 4,84-4,68 (m, 3H), 4,13-3,83 (m, 4H), 3,31-3,24 (m, 2H), 2,95-2,73 (m, 4H)

[Ví dụ 7-3] Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất

53)



(Bước 1) Điều chế (2E)-1-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-on (hợp chất 53-a)

Thêm N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (0,06 mL, 0,45 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất im-3 (0,10 g, 0,39 mmol) trong toluen (3 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở 120 °C. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (20 mL), và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 53-a (0,11 g, 92%).

MS m/z: 309 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,84 (br, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,25-7,17(m, 4H), 5,64(d, 1H), 5,55(d, 1H), 4,90-4,86(m, 1H), 4,27(q, 2H), 3,41(dd, 2H), 3,16(br, 3H), 2,92 (br, 3H), 2,90(dd, 2H)

(Bước 2) Điều chế N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-(1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất 53-b)

Thêm hydrazin hydrat (0,19 g, 3,71 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 53-a (0,11 g, 0,36 mmol) trong etanol (15 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 80°C. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (50 mL), và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 53-b ở dạng chất rắn màu đỏ (97 mg, 98%).

MS m/z: 309 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: δ 8,73 (br, 2H), 7,63 (d, 1H), 7,25-7,17(m, 4H), 6,54 (d, 1H), 5,50(d, 1H), 4,90-4,84(m, 1H), 3,43(dd, 2H), 2,91(dd, 2H)

(Bước 3) Điều chế axit 2-(3-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl) axetic (hợp chất 53-c)

Thêm kali cacbonat (0,2 g, 1,4 mmol) và tert-butyl bromoaxetat (0,06 mL, 0,64 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 53-b (97 mg, 0,35 mmol) trong axeton (12 mL), và khuấy hỗn hợp này dưới điều kiện hồi lưu trong 13 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (30 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Sau đó hòa tan phần cặn trong metylen clorua (2 mL) và thêm axit trifloaxetic (1,5 mL) vào, sau đó khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, cô dung môi và xử lý phần cặn bằng dietyl ete để tạo ra chất rắn. Lọc chất rắn tạo thành và rửa bằng dietyl ete thu được hợp chất nêu ở đề mục 53-c ở dạng chất rắn màu be (94 mg, 80%).

MS m/z: 336 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,70 (s, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,74-7,61(m, 1H), 7,25-7,12(m, 4H), 6,69-6,68(d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,27(dd, 2H), 2,91(dd, 2H)

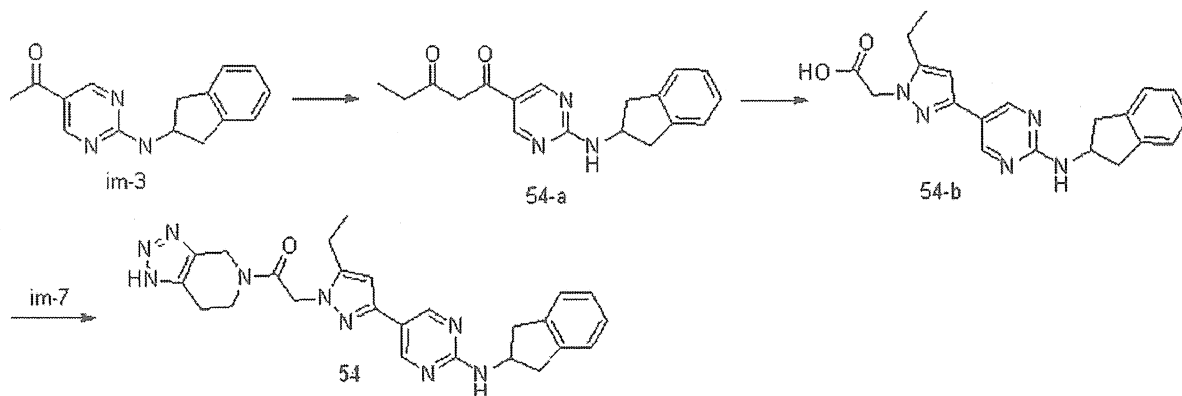
(Bước 4) Điều chế 2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 53)

Bằng cách sử dụng hợp chất 53-c thay cho hợp chất 33-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 53.

MS m/z: 442 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,64 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,21(m, 4H), 6,51(dd, 1H), 5,69(dd, 1H), 5,13(d, 1H), 4,87-4,83(m, 3H), 3,93 (m, 2H), 3,43-3,38(m, 2H), 2,93-2,83(m, 4H)

[Ví dụ 7-4] Điều chế 2-(3-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-5-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 54)



(Bước 1) Điều chế 1-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}pentan-1,3-dion (hợp chất 54-a)

Thêm natri hydrua (20 mg, 0,63 mmol) trong điều kiện khuấy ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất im-3 (80 mg, 0,32 mmol) trong tetrahydrofuran khan (1,5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Sau đó, thêm từ từ dung dịch chứa ethyl propionat (50 mg, 0,5 mmol) trong tetrahydrofuran khan (1 mL) vào. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ, thêm N,N-dimetylformamit (0,3 mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ, tăng nhiệt độ phản ứng đến 50°C sau đó khuấy trong 15 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (40 mL), và chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (ethyl axetat : n-hexan = 2 : 8) thu được hợp chất nêu ở đề mục 54-a ở dạng chất rắn màu nâu (26 mg, 27%).

MS m/z: 310 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,92-8,64 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 5,93 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,42 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,43 (m, 2H), 1,21 (t, 3H)

(Bước 2) Điều chế axit 2-(3-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-5-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)axetic (hợp chất 54-b)

Từ hợp chất 54-a (115 mg, 0,37 mmol) được điều chế ở bước trên (Bước 1), phương pháp tương tự với (Bước 2) và (Bước 3) của Ví dụ 7-3 được tiến hành thu được hợp chất nêu ở đề mục 54-b ở dạng chất rắn màu be (100 mg, hiệu suất cho 3 bước 57%).

MS m/z: 364 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 9,96 (m, 1H), 9,07 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 4H), 6,27 (s, 1H), 4,92-4,84 (m, 3H), 3,42 (dd, 2H), 3,07 (dd, 2H), 2,63 (m, 2H), 1,33 (t, 3H)

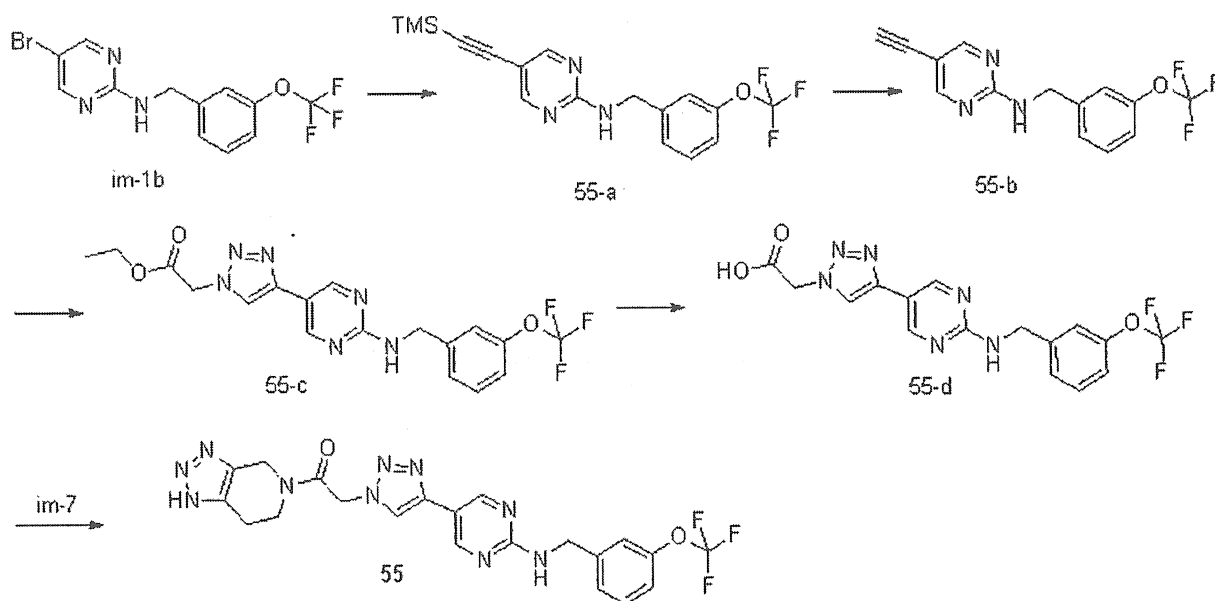
(Bước 3) Điều chế 2-(3-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-5-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 54)

Bằng cách sử dụng hợp chất 54-b thay cho hợp chất 33-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 54.

MS m/z: 470 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,63 (d, 2H), 7,24-7,12 (m, 4H), 6,29 (d, 1H), 5,74 (dd, 1H), 5,08-5,06 (m, 2H), 4,86-4,76 (m, 3H), 3,96-3,84 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 2,94-2,74 (m, 4H), 2,69-2,59 (m, 2H), 1,38-1,30 (m, 3H)

[Ví dụ 7-5] Điều chế axit 2-{4-[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}axetic (hợp chất 55)



(Bước 1) Điều chế N-{[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}-5-[2-(trimetylsilyl)ethynyl]pyrimidin-2-amin (hợp chất 55-a)

Thêm triethylamin (3 mL, 0,02 mol) và trimetylsilylaxetylen (0,24 mL, 1,72 mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất im-1b (0,5 g, 1,44 mmol), bis(triphenylphosphin)diclopaladi (II) (20 mg, 0,03 mmol), và đồng iotua (CuI) (11 mg, 0,06 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 mL), và khuấy hỗn hợp này ở 90°C. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ khối lượng không tan bằng phương pháp lọc sử dụng đệm Xelit. Rửa dịch lọc bằng nước ba lần. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan,

và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 55-a ở dạng chất rắn màu nâu (0,55 g, 87%).

MS m/z: 366 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,34 (s, 2H), 7,36-7,11 (m, 4H), 6,03 (br, 1H), 4,66 (d, 2H), 0,24 (s, 9H)

(Bước 2) Điều chế 5-etylnyl-N-{[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}pyrimidin-2-amin (hợp chất 55-b)

Thêm kali cacbonat (0,28 g, 2,05 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 55-a (0,25 g, 0,68 mmol) trong metanol (3 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (10 mL), và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 55-b ở dạng chất rắn màu be (0,16 g, 80%).

MS m/z: 294 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,41 (s, 2H), 7,38-7,11 (m, 4H), 5,69 (br, 1H), 4,68 (d, 2H), 3,19 (s, 1H)

(Bước 3) Điều chế etyl 2-{4-[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}axetat (hợp chất 55-c)

Thêm lần lượt etyl 2-azidoaxetat (85 mg, 0,65 mmol), đồng sulfonat (8,7 mg, 0,05 mmol), và natri ascorbat (0,11 g, 0,54 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 55-b (0,16 g, 0,54 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa etanol (3 mL) và nước cất (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (20 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 55-c về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu be (0,24 g).

MS m/z: 423 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,77 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,41-7,13 (m, 4H), 5,67 (t, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,74 (d, 2H), 4,34-4,28 (m, 2H), 1,36-1,32 (m, 3H)

(Bước 4) Điều chế axit 2-{4-[2-({[3-(triflometoxy)phenyl]metyl}amino)pyrimidin-5-yl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}axetic] (hợp chất 55-d)

Bằng cách sử dụng hợp chất 55-c (0,24 g, 0,54 mmol) thay cho hợp chất 33-c, phản

ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 4 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 55-d ở dạng chất rắn màu be (0,21 g, 95%).

MS m/z: 395 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,75(s, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,08 (br, 1H), 7,47-7,21 (m, 4H), 5,34 (s, 2H), 4,60 (s, 2H)

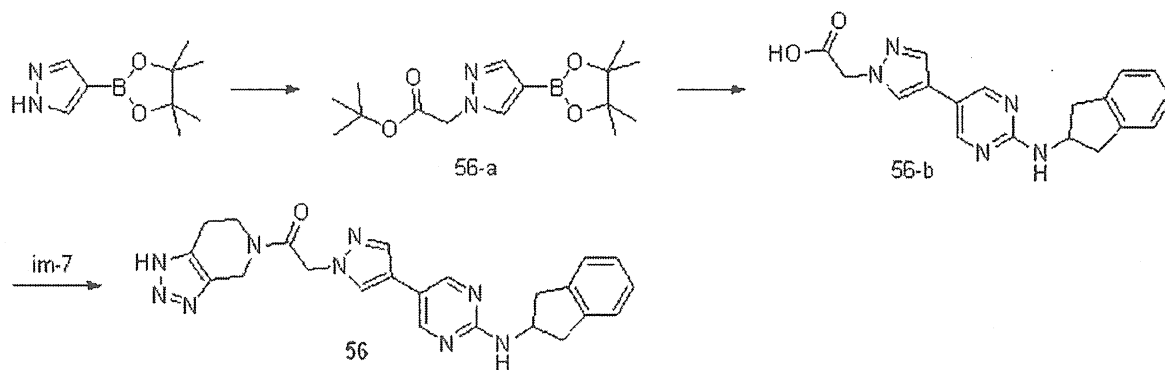
(Bước 5) Điều chế axit 2-{4-2-([3-(triflometoxy)phenyl]metyl)amino}pyrimidin-5-yl]-1H-1,2,3-triazol-1-yl}axetic (hợp chất 55)

Bằng cách sử dụng hợp chất 55-d thay cho hợp chất 33-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 55.

MS m/z: 501 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,74 (br, 2H), 8,38-8,33 (m, 1H), 8,03 (t, 1H), 7,47-7,19 (m, 4H), 5,68 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,59 (d, 2H), 3,84-3,80 (m, 2H), 2,96-2,66 (m, 2H)

[Ví dụ 8-1] Điều chế 2-(4-{2-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 56)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl 2-[4-(tetrametyl-1,3,2-dioxaboroalan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat (hợp chất 56-a)

Thêm tert-butyl bromoaxetat (0,6 mL, 3,9 mmol) vào hỗn hợp gồm 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxabororan-2-yl)-1H-pyrazol (0,5 g, 2,6 mmol) và xesi cacbonat (1,3 g, 3,9 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (50 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn

bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 3) thu được hợp chất nêu ở đề mục 56-a ở dạng chất rắn màu vàng (1,1 g, 63%).

MS m/z: 309 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,82(s, 1H), 7,75(s, 1H), 4,82(s, 2H), 1,47(s, 9H), 1,31(s, 12H)

(Bước 2) Điều chế axit 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)axetic (hợp chất 56-b)

Hòa tan hợp chất 56-a (0,2 mg, 0,7 mmol), hợp chất im-1a (0,2 g, 0,6 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (35 mg, 0,03 mmol), và kali cacbonat (0,2 mg, 1,2 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa axetonitril và nước cất (4 : 1, 10 mL). Sau khi xối bằng khí nitơ, khuấy hỗn hợp này trong 12 giờ ở 110°C. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng etyl axetat (20 mL), và chiết bằng nước cất. Pha loãng lớp nước bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 56-b ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (110 mg, 55%).

MS m/z: 336 [M+1]⁺

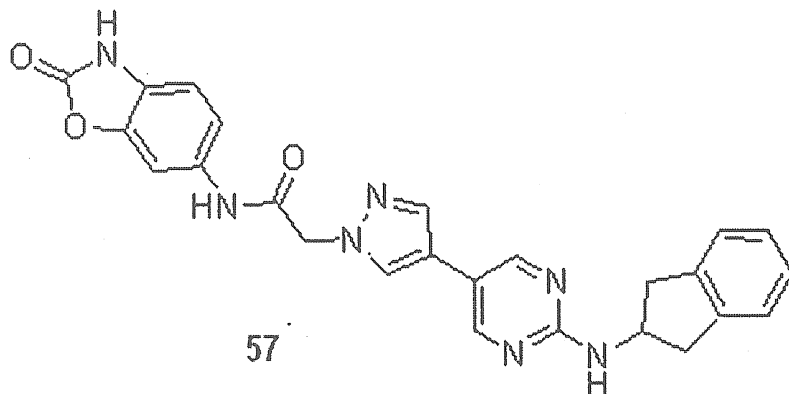
(Bước 3) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 56)

Bằng cách sử dụng hợp chất 56-b (97 mg, 0,3 mmol) thay cho hợp chất 33-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 56 ở dạng chất rắn màu trắng (44 mg, 34%).

MS m/z: 442 [M+1]⁺

¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz,) δ (ppm) 8,632 (s, 2H), 8,028 (d, 1 H), 7,870 (d, 1H), 7,232-7,147 (m, 4H), 5,334-5,297 (m, 2H), 4,825-4,739 (m, 3H), 3,946-3,916 (m, 2H), 3,397-3,341 (m, 2H), 2,993-2,835 (m, 4H)

[Ví dụ 8-2] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)axetamit (hợp chất 57)

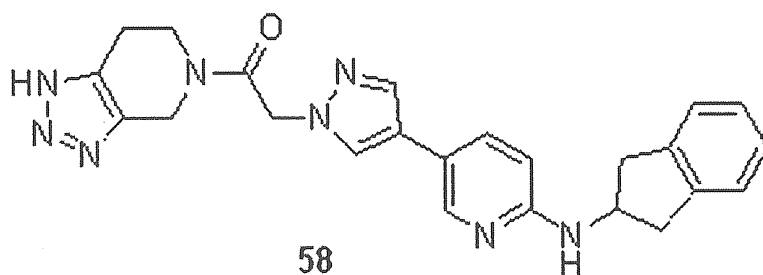


Ngoại trừ việc hợp chất 27-a (54 mg, 0,40 mmol) được điều chế trong Ví dụ 5-2 (Bước 1) và hợp chất 56-b (60 mg, 0,20 mmol) được điều chế trong Ví dụ 8-1 (Bước 2) được sử dụng, thay cho hợp chất im-7 và hợp chất 33-d một cách tương ứng, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 57 ở dạng chất rắn màu trắng (6 mg, 7%).

MS m/z: 468 [M+1]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆), δ ppm: 10,349 (s, 1H), 8,540 (s, 2H), 8,099 (s, 1H), 7,840 (s, 1H), 7,588 (s, 1H), 7,435 (d, 1H), 7,183-7,091 (m, 5H), 6,981 (d, 1H), 4,972 (s, 2H), 4,613-4,560 (m, 1H), 3,249-3,191 (m, 2H), 2,891-2,834 (m, 2H)

[Ví dụ 8-3] Điều chế 2-(4-{6-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyridin-3-yl}-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 58)



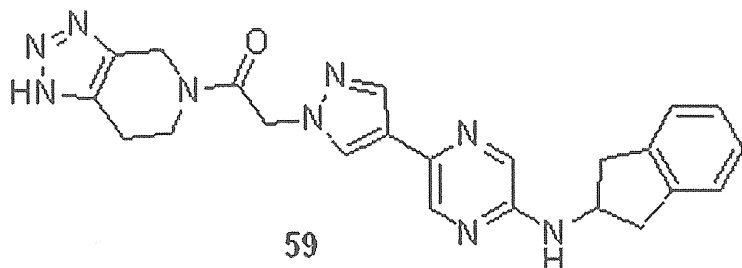
Bằng cách sử dụng hợp chất im-1d thay cho hợp chất im-1a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 và Bước 3 của Ví dụ 8-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 58 có màu trắng (33 mg, 27%).

MS m/z: 441 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,116-8,033 (m, 3H), 7,891 (d, 1H), 7,286-7,179 (m, 4H), 7,068 (d, 1H), 5,348-5,307 (m, 2H), 4,793 (s, 2H), 4,575-4,518 (m, 1H), 3,976-

3,917 (m, 2H), 3,496-3,438 (m, 2H), 3,039-2,987 (m, 2H), 2,977-2,832 (m, 2H)

[Ví dụ 8-4] Điều chế 2-(4-{5-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrazin-2-yl}-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 59)

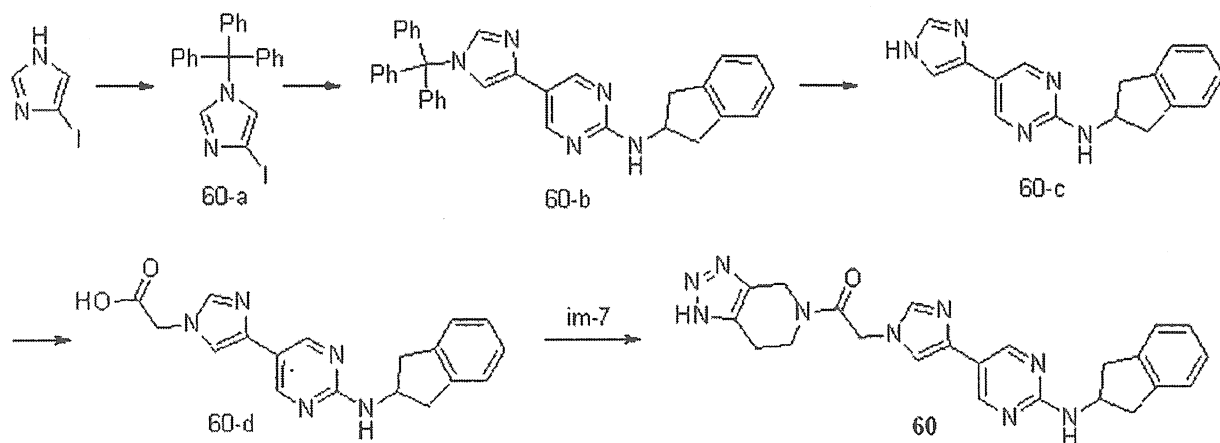


Bằng cách sử dụng hợp chất im-1e thay cho hợp chất im-1a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 và Bước 3 của Ví dụ 8-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 59 có màu trắng (25 mg, 12%).

MS m/z: 442 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8,273 (s, 1H), 8,042-8,013 (d, 1H), 7,927-7,914 (d, 1H), 7,866 (s, 1H), 7,230-7,125 (m, 4H), 5,328-5,291 (m, 2H), 4,833-4,796 (m, 2H), 4,690-4,657 (m, 1H), 3,974-3,910 (m, 2H), 3,391-3,333 (m, 2H), 2,956-2,848 (m, 4H)

[Ví dụ 9] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-imidazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 60)



(Bước 1) Điều chế 4-iodo-1-(triphenylmetyl)-1H-imidazol (hợp chất 60-a)

Thêm từ từ triethylamin (7,2 mL, 0,052 mol) ở 0°C vào dung dịch chứa 4-iodoimidazol (4-iodo-1H-imidazol) (3,0 g, 0,015 mol) và clotriphenylmetyl (6,0 g, 0,021 mol) trong N,N-dimetylformamit khan (50 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 14 giờ ở nhiệt

độ trong phòng. Cô hỗn hợp phản ứng, pha loãng bằng nước cất (100 mL), và khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, lọc chất rắn, và rửa dịch lọc bằng nước cất và dietyl ete thu được hợp chất nêu ở đề mục 60-a ở dạng chất rắn màu trắng (4,4 g, 66%).

MS m/z: 437 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,34-7,36(m, 9H), 7,32(s, 1H), 7,10-7,12(m, 6H), 6,91(s, 1H)

(Bước 2) Điều chế N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-[1-(triphenylmetyl)-1H-imidazol-4-yl]pyrimidin-2-amin (hợp chất 60-b)

Xối khí nitơ vào hỗn hợp gồm hợp chất im-4 (0,69 g, 2,03 mmol), hợp chất 60-a (0,68 g, 1,56 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0)(0,18 g, 0,16 mmol), và dung dịch natri cacbonat 2N trong nước (2,5 mL) trong 1,4-dioxan (10 mL), và khuấy trong 9 giờ ở 100°C. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (50 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 3 : 7) thu được hợp chất nêu ở đề mục 60-b ở dạng chất rắn màu đỏ (0,65 g, 80%).

MS m/z: 520 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,61(br, 2H), 8,41(s, 1H), 7,50(s, 1H), 7,29-7,37(m, 11H), 7,15-7,24(m, 8H), 7,00 (s, 1H), 5,40(d, 1H), 4,79-4,83(m, 1H), 3,39(dd, 2H), 2,86(dd, 2H)

(Bước 3) Điều chế N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-(1H-imidazol-4-yl)pyrimidin-2-amin (hợp chất 60-c)

Thêm axit trifloaxetic (3 mL) và anisol (0,5 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 60-b (0,68 g, 1,31 mmol) trong metylen clorua (20 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, thêm dung dịch axit clohydric 2N trong nước vào để điều chỉnh độ pH = 2 hoặc thấp hơn, tiếp đó là rửa bằng metylen clorua. Xử lý lớp dung dịch nước bằng dung dịch natri hydroxit 2N trong nước để điều chỉnh độ pH = 10 hoặc lớn hơn, sau đó chiết bằng metylen clorua và etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 60-c ở dạng chất rắn màu nâu sẫm (0,27 g, 73%).

MS m/z: 278 [M+1]⁺

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz), δ ppm: 8,68(s, 2H), 7,73(s, 1H), 7,16-7,25(m, 4H), 7,19 (s, 1H), 5,47(d, 1H), 4,83-4,85(m, 1H), 3,41(dd, 2H), 2,90(dd, 2H)

(Bước 4) Điều chế axit 2-(4-{2[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-imidazol-1-yl)axetic (hợp chất 60-d)

Thêm natri hydrua (29 mg, 1,2 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 60-c (0,22 g, 0,79 mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (15 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Sau đó, làm nguội lại hỗn hợp này đến 0°C . Sau khi thêm tert-butyl bromoaxetat (0,13 mL, 0,87 mmol) vào, khuấy hỗn hợp này trong 9 giờ ở 80°C . Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (50 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Sau đó hòa tan phần cặn trong metylen clorua (2 mL). Sau khi thêm axit trifloaxetic (1,5 mL) vào, khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi và rửa phần cặn bằng dietyl ete để tạo ra chất rắn. Lọc chất rắn tạo thành và rửa bằng dietyl ete thu được hợp chất nêu ở đề mục 60-d ở dạng chất rắn màu be (0,16 g, hiệu suất cho 2 bước là 60%).

MS m/z: 336 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz), δ ppm: 8,67(s, 2H), 7,55(s, 1H), 7,16-7,25(m, 4H), 7,13(s, 1H), 5,68(d, 1H), 4,81-4,85(m, 1H), 3,41(dd, 2H), 2,89(dd, 2H)

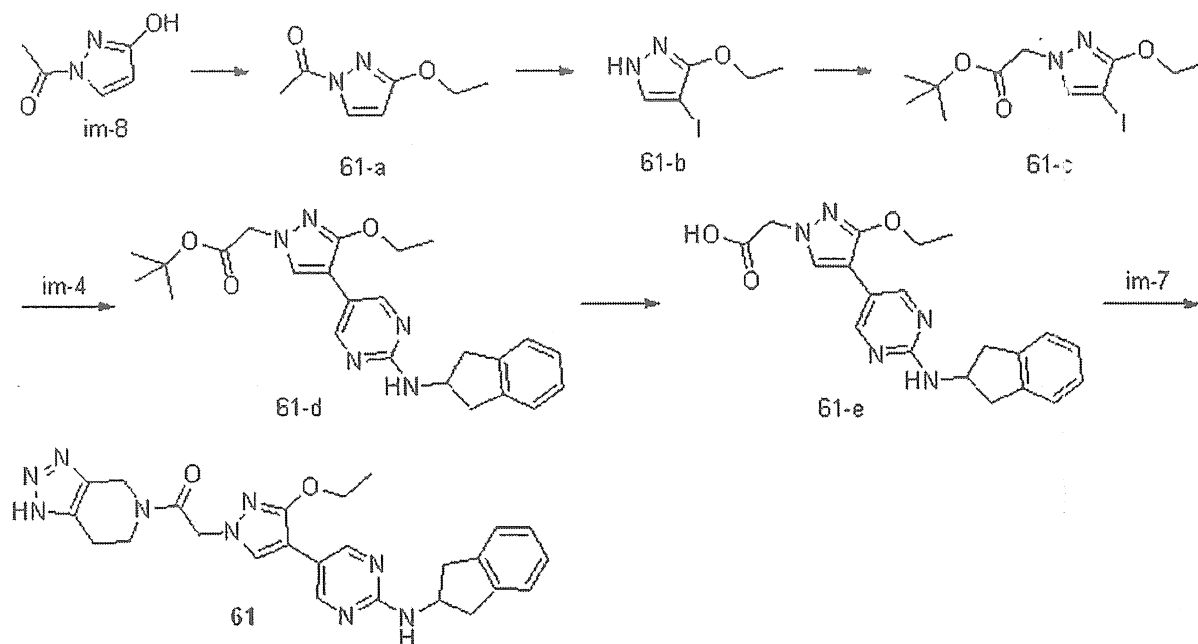
(Bước 5) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-imidazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 60)

Bằng cách sử dụng hợp chất 60-d (50 mg, 0,14 mmol) thay cho hợp chất 33-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 60 ở dạng chất rắn màu hồng (17 mg, 28%).

MS m/z: 442 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz), δ ppm: 8,64 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 4H), 5,20 (d, 2H), 4,76-4,60 (m, 3H), 3,83-3,82 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,93-2,67 (m, 4H)

[Ví dụ 10-1] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-etoxy-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 61)



(Bước 1) Điều chế 1-(3-etoxy-1H-pyrazol-1-yl)etan-1-on (hợp chất 61-a)

Thêm lần lượt kali cacbonat (7,10 g, 0,051 mol) và bromoetan (3,83 mL, 0,051 mol) vào dung dịch chứa hợp chất im-8 (3,24 g, 0,026 mol) trong N,N-dimetylformamit (30 mL), khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (20 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 3 : 7) thu được hợp chất nêu ở đề mục 61-a ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (3,74 g, 76%).

MS m/z: 155 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,06 (d, 1H), 5,96 (d, 1H), 4,32-4,27 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 1,41(t, 2H)

(Bước 2) Điều chế 3-etoxy-4-iodo-1H-pyrazol (hợp chất 61-b)

Thêm lần lượt natri iotua (3,4 g, 0,022 mmol), iốt (7,9 g, 31,134 mmol), và kali cacbonat (11,5 g, 83,024 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 61-a (3,2 g, 0,021 mol) trong dung môi hỗn hợp chứa nước cất (100 mL) và etanol (50 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa để tạo ra chất rắn, chất rắn này sau đó được lọc và rửa bằng nước cất thu được hợp chất nêu ở đề mục 61-b ở dạng chất rắn màu vàng (4,1 g, 83%).

MS m/z: 239 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 12,27 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,18-4,12 (m, 2H),

1,30 (t, 3H)

(Bước 3) Điều chế tert-butyl 2-(3-etoxy-4-iodo-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 61-c)

Thêm lần lượt xesi cacbonat (0,73 g, 2,25 mmol) và tert-butyl bromoaxetat (0,3 mL, 2,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 61-b (0,36 g, 1,59 mmol) trong N,N-dimetylformamit (3 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (30 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 9 → 3 : 7) thu được hợp chất nêu ở đề mục 61-c ở dạng chất lỏng màu nâu nhạt (0,39 g, 82%).

MS m/z: 353 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 7,29 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,28-4,23 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,40 (t, 3H)

(Bước 4) Điều chế tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-etoxy-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 61-d)

Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,15 g, 0,13 mmol) và natri cacbonat (0,42 mg, 3,93 mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất 61-c (0,46 g, 1,58 mmol) và hợp chất im-4 (0,58 g, 1,70 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa 1,4-dioxan (6 mL) và nước cất (2 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở 80°C trong môi trường khí nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (50 mL) được thêm, và chiết bằng etyl axetat được tiến hành. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 3 : 7) thu được hợp chất nêu ở đề mục 61-d ở dạng chất rắn màu vàng (0,37 g, 65%).

MS m/z: 436 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,56 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 5,34 (d, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,33-4,28 (m, 2H), 3,41 (dd, 2H), 2,90 (dd, 2H), 1,98 (s, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (t, 3H)

(Bước 5) Điều chế axit 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-etoxy-1H-pyrazol-1-yl)axetic (hợp chất 61-e)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (3 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 61-d (0,37 g, 0,85 mmol) trong metylen clorua (3 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi, lọc, rửa các chất rắn tạo

thành bằng diethyl eter, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 61-e ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (0,29 g, 89%).

MS m/z: 380 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,60 (s, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,25-4,14 (m, 2H), 3,28 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 1,35 (t, 3H)

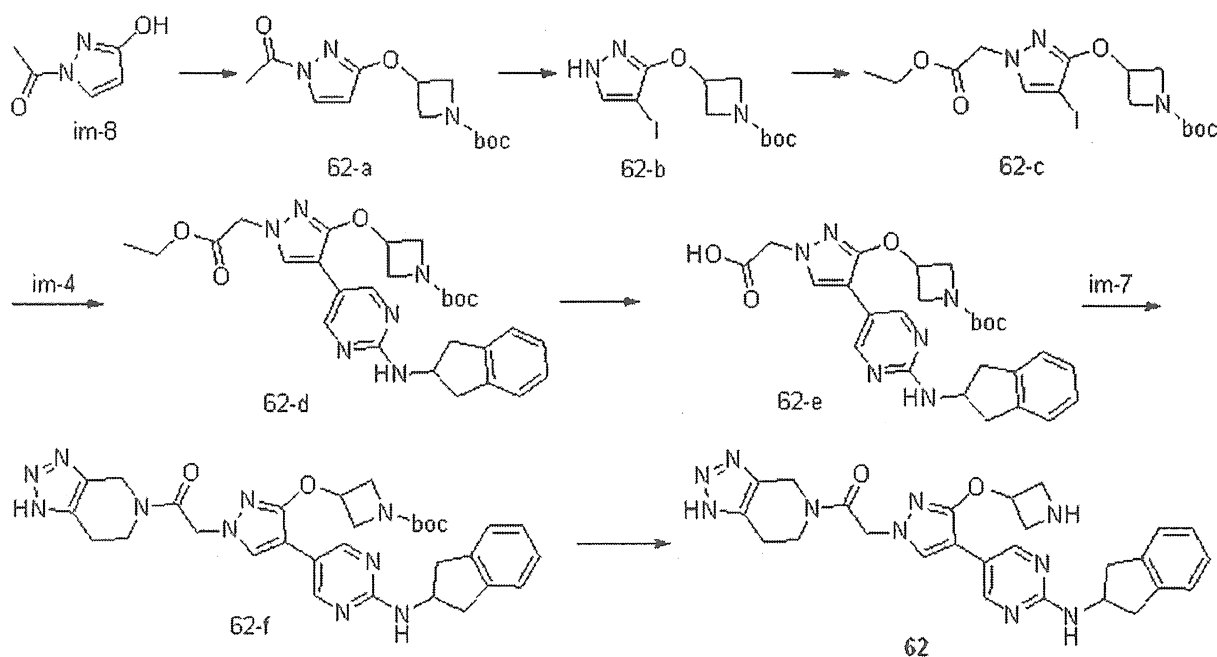
(Bước 6) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-etoxy-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 61)

Bằng cách sử dụng hợp chất 61-e (30 mg, 0,08 mmol) thay cho hợp chất 33-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 6-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 61 ở dạng chất rắn màu trắng (11 mg, 41%).

MS m/z: 486[M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,54 (s, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 5,13 (d, 2H), 4,76-4,58 (m, 3H), 4,22-4,08 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,92-2,73 (m, 4H), 1,35-1,31 (m, 3H)

[Ví dụ 10-2] Điều chế 2-[3-(azetidin-3-yloxy)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on hydroclorua (hợp chất 62)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl 3-[(1-axetyl-1H-pyrazol-3-yl)oxy]azetidin-1-carboxylat (hợp

chất 62-a)

Thêm lần lượt triphenylphosphin (1,56 g, 5,94 mmol) và diisopropyl azodicarboxylat (1,17 mL, 5,95 mmol) ở 0°C vào hỗn hợp gồm hợp chất im-8 (0,50 g, 3,96 mmol) và 1-N-tert-butoxy carbonyl-3-hydroxyazetidin (0,89 g, 5,15 mmol) trong tetrahydrofuran khan (10 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở 50°C trong môi trường khí nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (20 mL), và chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (ethyl axetat : n-hexan = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 62-a ở dạng chất lỏng màu vàng nhạt (0,86 g, 77%).

MS m/z: 282[M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,07 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,21-5,16 (m, 1H), 4,32-4,28 (m, 2H), 4,03-4,00 (m, 2H), 2,56 (s, 3H)

(Bước 2) Điều chế tert-butyl 3-[(4-iodo-1H-pyrazol-3-yl)oxy]azetidin-1-carboxylat (hợp chất 62-b)

Bằng cách sử dụng hợp chất 62-a (0,86 g, 3,05 mmol) thay cho hợp chất 61-a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 62-b ở dạng chất rắn màu trắng (0,71 g, 64%).

MS m/z: 366 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 10,89 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,12-5,07 (m, 1H), 4,34-4,05 (m, 4H), 1,46 (s, 9H)

(Bước 3) Điều chế tert-butyl 3-{[1-(2-etoxy-2-oxoethyl)-4-iodo-1H-pyrazol-3-yl]oxy}azetidin-1-carboxylat (hợp chất 62-c)

Bằng cách sử dụng hợp chất 62-b (0,30 g, 0,82 mmol) và ethyl bromoaxetat (0,18 mL, 1,23 mmol) thay cho hợp chất 61-b và tert-butyl bromoaxetat một cách tương ứng, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 62-c ở dạng chất rắn màu trắng (0,39 g, 99%).

MS m/z: 452 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,31(s, 1H), 5,11-5,06 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,26-4,20 (m, 4H), 4,01 (dd, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,32-1,24 (m, 3H)

(Bước 4) Điều chế tert-butyl 3-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-

yl}-1-(2-etoxy-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy]azetidin-1-carboxylat (hợp chất 62-d)

Bằng cách sử dụng hợp chất 62-c (0,39 g, 0,81 mmol) thay cho hợp chất 61-c, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 4 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 62-d ở dạng chất rắn màu vàng (0,32 g, 71%).

MS m/z: 535 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,52 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,25-7,14 (m, 4H), 5,51 (d, H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,30-4,22 (m, 4H) 4,01 (dd, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,33-1,23 (m, 3H)

(Bước 5) Điều chế axit 2-[3-({1-[(tert-butoxy)carbonyl]azetidin-3-yl}oxy)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}]-1H-pyrazol-1-yl]axetic (hợp chất 62-e)

Thêm lithi hydroxit (40 mg, 0,94 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 62-d (0,10 g, 0,19 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa tetrahydrofuran (2 mL) và nước cất (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, thêm dung dịch axit clohydric 2N trong nước để điều chỉnh độ pH = 2 hoặc thấp hơn, tiếp đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 62-e ở dạng chất rắn màu vàng (80 mg, 84%).

MS m/z: 507 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,58 (s, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (brs, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 5,15-5,10 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,23-4,19 (m, 2H), 3,87-3,85 (m, 2H), 3,27 (dd, 2H), 2,89 (dd, 2H), 1,38 (s, 9H)

(Bước 6) Điều chế tert-butyl 3-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy]azetidin-1-carboxylat (hợp chất 62-f)

Bằng cách sử dụng hợp chất 62-e (80 mg, 0,16 mmol) thay cho hợp chất 61-e, phản ứng được tiến hành trong theo cách tương tự Bước 6 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu tại đề mục 62-f ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (82 mg).

MS m/z: 613 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,52 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 5,49 (d, 1H), 5,17-5,11 (m, 1H), 4,92-4,29 (m, 5H), 4,28-4,21 (m, 2H), 4,04-3,95 (m, 3H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,41 (dd, 2H), 2,93-2,85 (m, 4H), 1,45 (s, 9H)

(Bước 7) Điều chế 2-[3-(azetidin-3-yloxy)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-

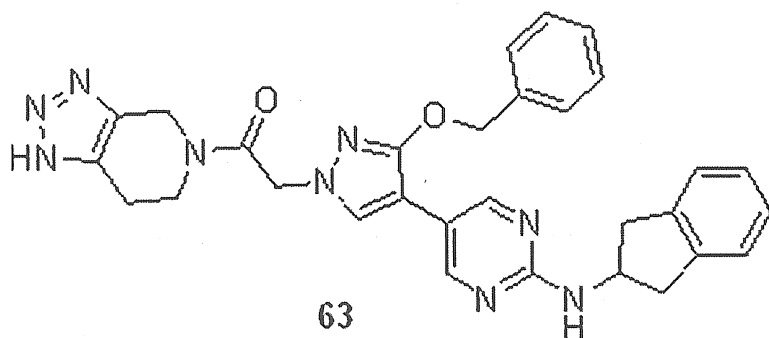
yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on hydroclorua (hợp chất 62)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 62-f trong metylen clorua (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi, lọc, rửa các chất rắn tạo thành bằng metylen clorua, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu tại đề mục 62 ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (42 mg, hiệu suất cho 2 bước là 48%)

MS m/z: 513 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,03-8,73 (m, 2H), 8,61 (s, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,52 (s, 1H) 7,23-7,14 (m, 4H), 5,18-5,10 (m, 3H), 4,75-4,62 (m, 3H), 4,34-4,32 (m, 2H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,80 (t, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 2,94-2,74 (m, 4H)

[Ví dụ 10-3] Điều chế 2-[3-(benzyloxy)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 63)

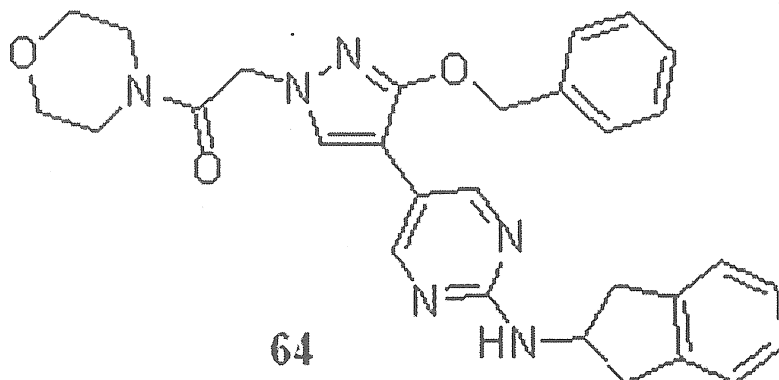


Bằng cách sử dụng benzyl bromua thay cho brometan, phản ứng được tiến hành theo cách tương tự Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu tại đề mục 63.

MS m/z: 548 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 12,58 (br, 1H), 8,54 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,33-7,28 (m, 5H), 7,23-7,14 (m, 4H), 5,45 (d, 1H), 5,27 (d, 2H), 4,96 (br, 2H), 4,84-4,74 (m, 3H), 3,89 (dt, 2H), 3,39 (dd, 2H), 2,92-2,80 (m, 4H)

[Ví dụ 10-4] Điều chế 2-[3-(benzyloxy)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-1-(morpholin-4-yl)etan-1-on (hợp chất 64)

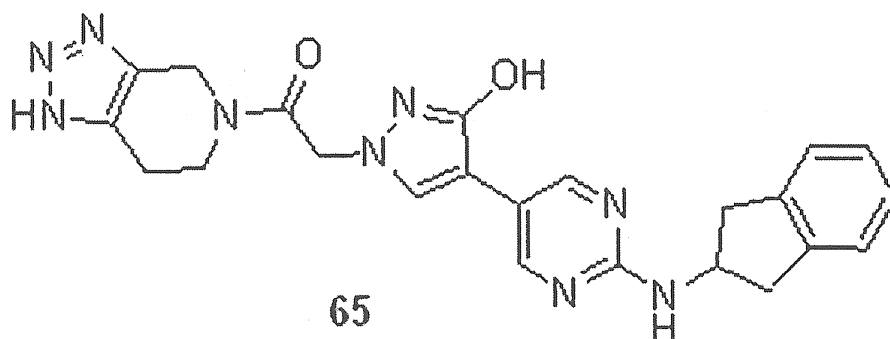


Bằng cách sử dụng morpholin thay cho hợp chất im-7, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 10-3 thu được hợp chất nêu tại đề mục.

MS m/z: 511 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,54 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,43-7,42 (m, 2H), 2,38-7,29 (m, 3H), 7,23-7,14 (m, 4H), 5,56 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,82-4,74 (m, 3H), 3,68-3,62 (m, 6H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,39 (dd, 2H), 2,88 (dd, 2H)

[Ví dụ 10-5] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 65)



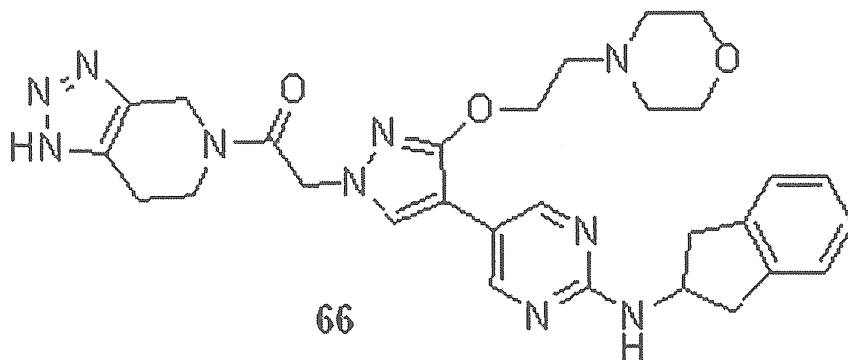
Thêm Pd/C (10% theo khối lượng, 75 mg) vào dung dịch chứa hợp chất 63 (60 mg, 0,11 mmol) trong hỗn hợp dung môi chứa metanol (3 mL) và etyl axetat (0,5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ dưới áp suất khí hydro (1 atm). Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm Xelit, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 7 : 93) thu được hợp chất nêu ở đề mục 65 ở dạng chất rắn màu nâu sẫm (1,6 mg, 3,2%).

MS m/z: 458 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 10,34 (bs, 1H), 8,59 (s, 2H), 7,84-7,81 (m, 1 H), 7,64 (br, 1 H), h), 7,92 (s, 1H), 7,65 (br, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 5,04-5,01 (m, 2H), 4,75-

4,66 (m, 2H), 4,64-4,60 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,90 (dd, 2H), 2,86-2,69 (m, 2H)

[Ví dụ 10-6] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 66)

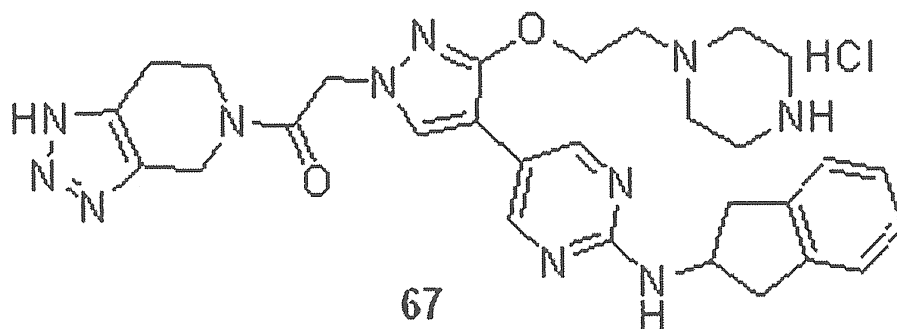


Bằng cách sử dụng 4-(2-cloetyl)morpholin thay cho brometan, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 66.

MS m/z: 571 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,51 (s, 2H), 7,50 (d, 1H), 7,26-7,18 (m, 4H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,93 (d, 2H), 4,86-4,76 (m, 3H), 4,35 (m, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 4H), 3,41 (dd, 2H), 2,94-2,78 (m, 6H), 2,61-2,54 (m, 4H)

[Ví dụ 10-7] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[2-(piperazin-1-yl)etoxy]-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 67)



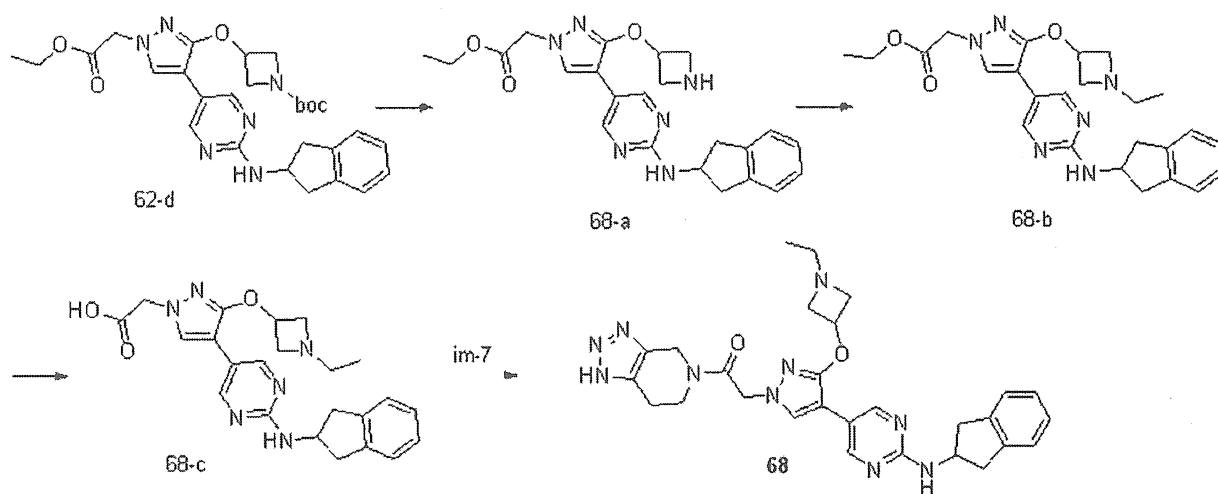
Bằng cách sử dụng tert-butyl 4-(2-cloetyl)piperazin-1-carboxylat thay cho brometan, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 10-1 và Bước

7 của Ví dụ 10-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 67.

MS m/z: 570 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,49 (brs, 2H), 8,61 (s, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 4H), 5,18 (d, 2H), 4,77-4,62 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 3,82-3,37 (m, 8H), 3,27 (dd, 2H), 2,94-2,67 (m, 4H)

[Ví dụ 10-8] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[(1-ethylazetidin-3-yl)oxy]-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 68)



(Bước 1) Điều chế ethyl 2-[3-(azetidin-3-yloxy)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetat hydroclorua (hợp chất 68-a)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 62-d (0,10 g, 0,19 mmol) trong metylen clorua (2 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi, và sau đó lọc phần cặn, rửa bằng dietyl ete, và làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục 68-a về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (90 mg).

MS m/z 435 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,03-9,24 (m, 1H), 8,65 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,24-7,13 (m, 4H), 5,24-5,18 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,68-4,61 (m, 1H), 4,36-4,19 (m, 2H), 4,34-4,13 (m, 2H), 4,10-4,02 (m, 2H), 3,28 (dd, 2H), 2,93 (dd, 2H), 1,24-1,20 (m, 3H)

(Bước 2) Điều chế ethyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[(1-ethylazetidin-3-yl)oxy]-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 68-b)

Thêm lần lượt N,N-diisopropyletylamin (0,1 mL, 0,44 mmol) và brometan (16 µL,

0,21 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 68-a (90 mg, 0,19 mmol) trong N,N-dimethylformamit (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (25 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 68-b ở dạng chất rắn màu trắng (40 mg, 45%).

MS m/z: 463 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,54 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,16-7,15 (m, 4H), 5,40 (d, 1H), 5,14-5,11 (m, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,28-4,22 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,41 (dd, 2H), 3,18-3,14 (m, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,63-2,57 (m, 2H). 1,30 (t, 3H), 1,02 (t, 3H)

(Bước 3) Điều chế axit 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[(1-etylazetidin-3-yl)oxy]-1H-pyrazol-1-yl)axetic (hợp chất 68-c)

Bằng cách sử dụng hợp chất 68-b (0,10 g, 0,19 mmol) thay cho hợp chất 62-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 10-2 thu được sản phẩm thô là hợp chất nêu ở đề mục 68-c ở dạng chất rắn màu vàng (37 mg), chất rắn này sau đó được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

MS m/z: 435 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,53 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,64-4,58 (m, 2H), 4,13 (s, 3H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,97-2,86 (m, 4H), 2,46-2,40 (m, 2H), 0,89 (t, 3H)

(Bước 4) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[(1-etylazetidin-3-yl)oxy]-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 68)

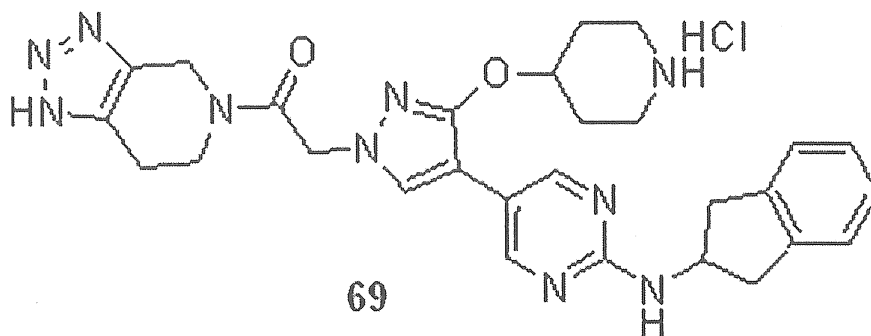
Bằng cách sử dụng hợp chất 68-c (37 mg, 0,086 mmol) thay cho hợp chất 62-e, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 6 của Ví dụ 10-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 68 ở dạng chất rắn màu trắng (12 mg, 26%).

MS m/z: 541 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,54 (s, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 5,11 (d, 2H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,75-4,59 (m, 3H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,98 (s, 2H), 2,93-2,73 (m, 4H), 2,50-2,44 (m,

2H), 0,87 (t, 3H)

[Ví dụ 10-9] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(piperidin-4-yloxy)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 69)

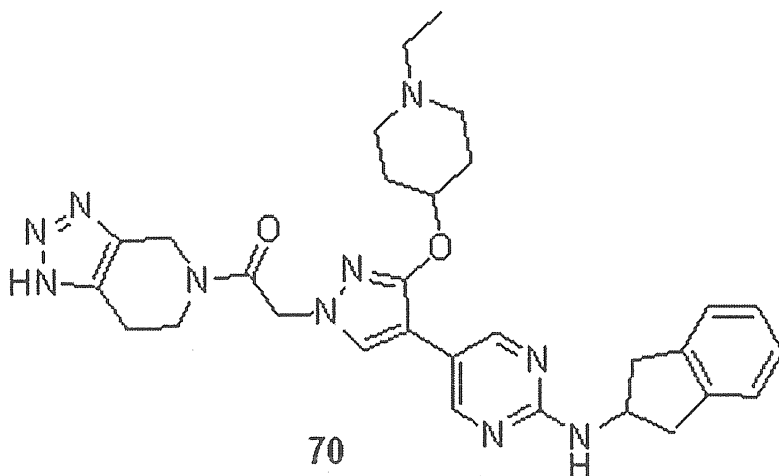


Bằng cách sử dụng tert-butyl 4-hydroxypiperidin-1-carboxylat thay cho 1-N-tert-butoxycarbonyl-3-hydroxyazetidin, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 10-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 69.

MS m/z: 541 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,89 (br 1H), 8,76 (br, 1H), 8,60 (s, 2H), 7,98-7,68 (m, 2H), 7,26-7,12 (m, 4H), 5,34 (d, 2H), 4,88-4,61 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 3,44 (dd, 2H), 3,04-3,22 (m, 4H), 2,96-2,71 (m, 4H), 2,18-2,10 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 2H)

[Ví dụ 10-10] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[(1-ethylpiperidin-4-yl)oxy]-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 70)



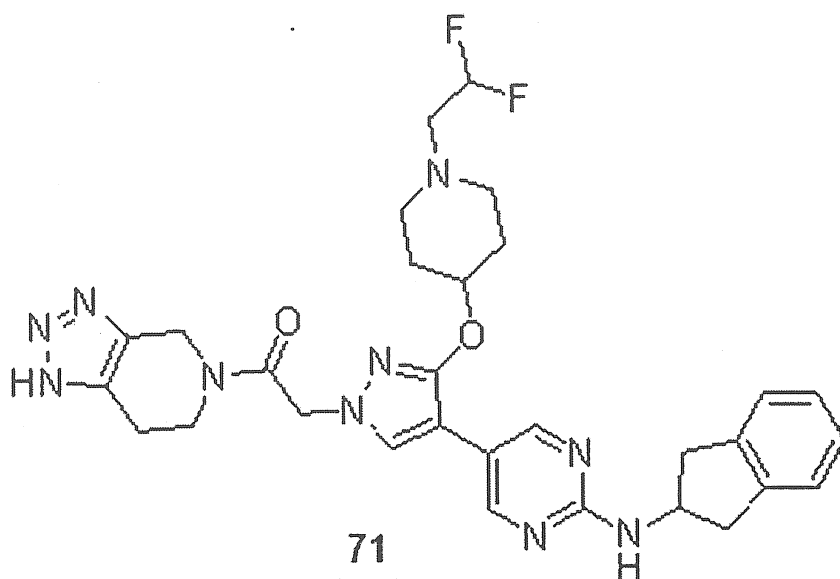
Bằng cách sử dụng hợp chất 69 thay cho hợp chất 68-a, phản ứng được tiến hành

theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 của Ví dụ 10-8 thu được hợp chất nêu ở đề mục 70.

MS m/z: 569 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,55 (s, 2H), 7,88 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,28-7,12 (m, 4H), 5,11 (d, 2H), 4,79-4,58 (m, 4H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,34-3,22 (m, 6H), 2,94-2,71 (m, 6H), 2,06 (m, 2H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,24 (m, 3H)

[Ví dụ 10-11] Điều chế 2-(3-{[1-(2,2-difloetyl)piperidin-4-yl]oxy}-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 71)

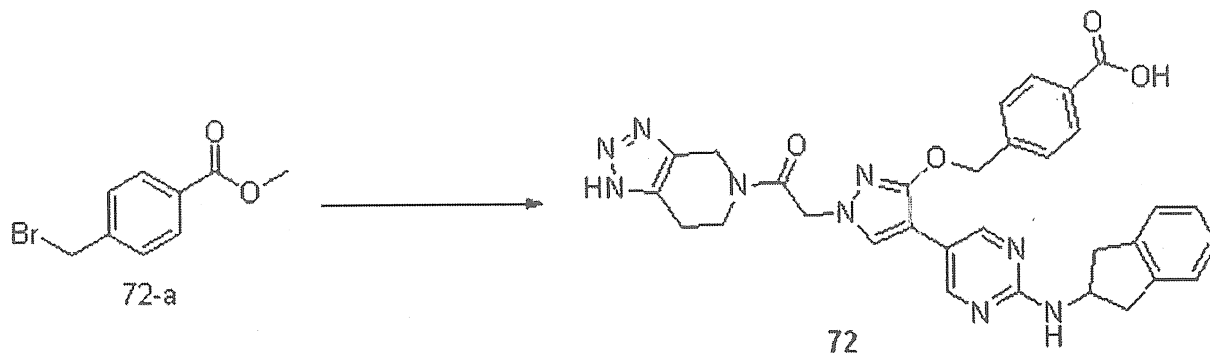


Bằng cách sử dụng 2,2-difloetyl triflometansulfonat thay cho brometan, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 10-10 thu được hợp chất nêu ở đề mục 71.

MS m/z: 605 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,543 (s, 2H), 7,514 (d, 1H), 7,245-7,160 (m, 4H), 6,033-5,732 (m, 1H), 5,483 (d, 1H), 4,933 (d, 2H), 4,847-4,694 (m, 4H), 3,962-3,832 (m, 2H), 3,435-3,379 (m, 2H), 2,926-2,842 (m, 4H), 2,787-2,702 (m, 4H), 2,536-2,490 (m, 2H), 2,040-1,888 (m, 4H).

[Ví dụ 10-12] Điều chế axit 4-{[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy]metyl}benzoic (hợp chất 72)



(Bước 1) Điều chế Metyl 4-(brommetyl)benzoat (hợp chất 72-a)

Thêm lần lượt triphenylphosphin (3,2 g, 12,0 mmol) và cacbon tetrabromua (4,0 g, 12,0 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa metyl 4-(hydroxymetyl)benzoat (1,0 g, 6,0 mmol) trong benzen (40 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, thêm n-hexan (60 mL) vào, và loại bỏ khối lượng không tan bằng cách lọc. Sau đó cô dịch lọc dưới áp suất giảm, và sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silica gel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 72-a ở dạng chất rắn màu trắng (1,07 g, 78%).

MS m/z: 230 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,02 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,92 (s, 3H)

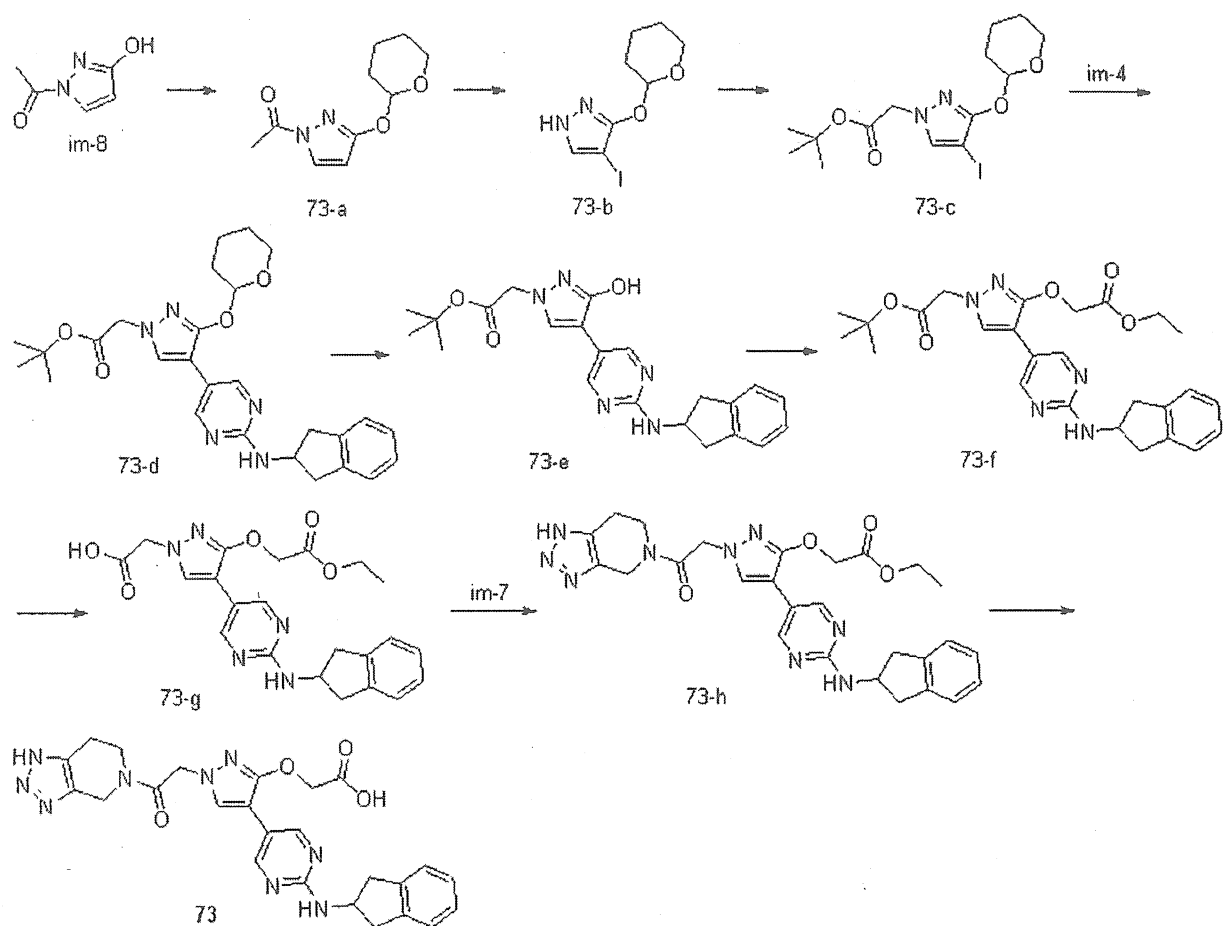
(Bước 2) Điều chế axit 4-[[4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy]metyl]benzoic (hợp chất 72)

Bằng cách sử dụng hợp chất 72-a thay cho brometan, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 10-1 và Bước 5 của Ví dụ 10-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 72.

MS m/z: 592 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,64-8,59 (m, 2H), 8,05-7,93 (m, 3H), 7,59 (t, 2H), 7,25-7,12 (m, 4H), 5,38-5,30 (m, 2H), 5,18-5,13 (m, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 4H)

[Ví dụ 10-13] Điều chế axit 2-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy]axetic (hợp chất 73)



(Bước 1) Điều chế 1-[3-(oxan-2-yloxy)-1H-pyrazol-1-yl]etan-1-on (hợp chất 73-a)

Thêm lần lượt axit *p*-toluensulfonic (0,4 g, 1,6 mmol) và 2',4'-dihydroxyaxetophenon (2,2 mL, 23,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất im-8 (1,0 g, 7,9 mmol) trong metylen clorua (20 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp này đến 40°C và khuấy trong 4 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (50 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 2 : 8) thu được hợp chất nêu ở đề mục 73-a ở dạng chất lỏng màu nâu nhạt (0,5 g, 30%).

MS m/z : 211 $[M+1]^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz), δ ppm: 8,10 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 5,74 (t, 1H), 3,97-3,49 (m, 3H), 2,61 (s, 2H), 2,03-1,51 (m, 6H)

(Bước 2) Điều chế 4-iodo-3-(oxan-2-yloxy)-1H-pyrazol (hợp chất 73-b)

Bằng cách sử dụng hợp chất 73-a (0,5 g, 2,4 mmol) thay cho hợp chất 61-a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 của Ví dụ 10-1 thu

được hợp chất nêu ở đề mục 73-b ở dạng chất lỏng màu nâu nhạt (0,68 g, 96%).

MS m/z: 295 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 10,07 (bs, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,82-5,81 (m, 1H) 4,06-3,50 (m, 2H), 2,01-1,52(m, 6H)

(Bước 3) Điều chế tert-butyl 2-[4-iodo-3-(oxan-2-yloxy)-1H-pyrazol-1-yl]axetat (hợp chất 73-c)

Bằng cách sử dụng hợp chất 73-b (0,68 g, 2,41 mmol) thay cho hợp chất 61-b, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 73-c ở dạng chất rắn màu trắng (0,29 g, 29%).

MS m/z: 409 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,32 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,71-4,57 (m, 2H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,66-3,64 (m, 1H), 2,66-2,05(m, 6H), 1,46 (s, 9H)

(Bước 4) Điều chế tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(oxan-2-yloxy)-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 73-d)

Bằng cách sử dụng hợp chất 73-c (0,29 g, 0,70 mmol) thay cho hợp chất 61-c, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 4 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 73-d ở dạng chất rắn màu vàng (0,28 g, 81%).

MS m/z: 492 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,58(s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,24-7,17 (m, 4H), 5,97 (s, 1H), 5,51 (d, 1H), 4,89-4,84 (m, 1H), 4,83-4,49 (m, 2H), 3,90-3,79 (m, 1H), 3,79-3,66(m, 1H), 3,55-3,35 (m, 3H), 2,93-2,83 (m, 3H), 1,97-1,63 (m, 6H), 1,48 (s, 9H)

(Bước 5) Điều chế tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-hydroxy-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 73-e)

Thêm axit *p*-toluensulfonic (0,4 g, 1,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 73-d (0,28 g, 0,57 mmol) trong metanol (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi, lọc, rửa các chất rắn tạo thành bằng diethyl ete, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục 73-e ở dạng chất rắn màu trắng (0,18 g, 78%).

MS m/z: 408 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,54 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23-7,12 (m, 4H), 4,69-4,58 (m, 3H), 4,12-4,08 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 2H), 1,43 (s, 9H)

(Bước 6) Điều chế ethyl 2-({1-[2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl]-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-3-yl}oxy)acetat (hợp chất 73-f)

Thêm ethyl bromoacetat (0,04 mL, 0,35 mol) và kali cacbonat (72 mg, 0,53 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 73-e (0,14 g, 0,35 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (50 mL), thêm và chiết bằng ethyl acetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc khí cột silicagel (ethyl acetat : n-hexan = 1 : 1) thu được hợp chất nêu ở đề mục 73-f ở dạng chất rắn màu nâu sẫm (92 mg, 53%).

MS m/z: 494 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,58 (s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 5,43 (d, 1H), 4,84-4,80 (m, 3H), 4,60 (s, 2H), 4,27-4,21 (m, 2H), 3,41 (dd, 2H), 2,89 (dd, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,27 (t, 3H)

(Bước 7) Điều chế axit 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(2-etoxy-2-oxoetoxy)-1H-pyrazol-1-yl)acetic (hợp chất 73-g)

Bằng cách sử dụng hợp chất 73-f (92 mg, 0,19 mmol) thay cho hợp chất 61-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 73-g ở dạng chất rắn màu vàng (72 mg, 90%).

MS m/z: 438 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,60 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,66 (brs, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 4,85 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,65-4,65 (m, 1H), 3,27 (dd, 2H), 2,59 (dd, 2H), 1,20 (t, 3H)

(Bước 8) Điều chế ethyl 2-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy]acetat (hợp chất 73-h)

Bằng cách sử dụng hợp chất 73-g (72 mg, 0,16 mmol) thay cho hợp chất 61-e, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 6 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 73-h về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (95 mg).

MS m/z: 544 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,56 (s, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,24-7,15 (m, 4H), 5,54 (d, 1H), 4,90 (d, 2H), 4,82-4,72 (m, 5H), 4,25-4,20 (m, 2H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,40 (dd, 2H), 2,88 (m, 4H), 1,27 (t, 3H)

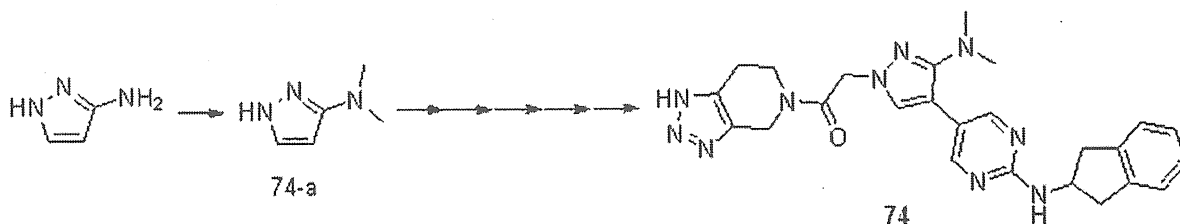
(Bước 9) Điều chế axit 2-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)oxy]axetic (hợp chất 73)

Bằng cách sử dụng hợp chất 73-h (95 mg, 0,18 mmol) thay cho hợp chất 62-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 10-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 73 ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (20 mg, 22%).

MS m/z: 516 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,67-8,58 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 5,09 (d, 1H), 4,73-4,58 (m, 2H), 4,43-4,29 (m, 4H), 4,11-3,81 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,92-2,73 (m, 4H)

[Ví dụ 10-14] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(dimethylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 74)



(Bước 1) Điều chế N,N-dimetyl-1H-pyrazol-3-amin (hợp chất 74-a)

Thêm paraformaldehyt (1,70 g, 0,057 mol) ở 0°C vào dung dịch chứa 3-aminopyrazol (1,57 g, 0,019 mol) trong metanol (50 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm nguội lại đến 0°C, thêm natri xyanoborohydrua (3,56 g, 0,057 mol) vào và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước cất (10 mL), và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cần thu được bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 6 : 4) thu được hợp chất nêu ở đề mục 74-a ở dạng chất lỏng màu nâu nhạt (0,64 g, 30%).

MS m/z: 112 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,72 (bs, 1H), 7,37 (d, 1H), 5,66 (d, 1H), 2,88 (s, 6H)

(Bước 2) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(dimethylamino)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-

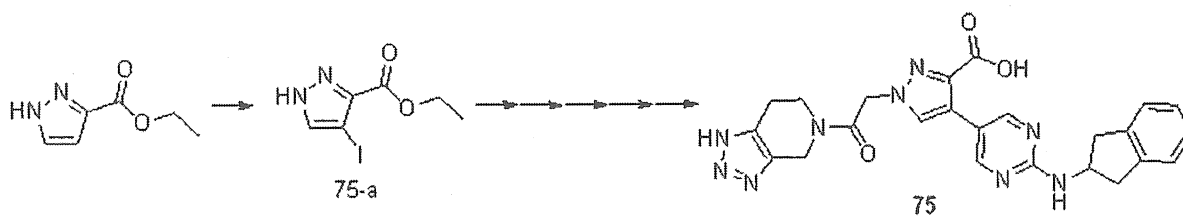
yl}etan-1-on (hợp chất 74)

Bằng cách sử dụng hợp chất 74-a (0,37 g, 3,36 mmol) thay cho hợp chất 61-a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 đến Bước 6 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 74 ở dạng chất rắn màu trắng (23 mg, hiệu suất cho 5 bước là 3%).

MS m/z: 485 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,46 (s, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,25-7,16 (m, 4H), 5,57(d, 1H), 5,08(d, 2H), 4,84-4,71 (m, 3H), 3,94-3,91 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 1H), 3,41 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,72 (s, 6H)

[Ví dụ 10-15] Điều chế axit 4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (hợp chất 75)



(Bước 1) Điều chế ethyl 4-iodo-1H-pyrazol-3-carboxylat (hợp chất 75-a)

Thêm lần lượt N-iodosuccinimide (1,77 g, 7,85 mmol) và axit trifloaxetic (0,16 mL, 2,14 mmol) vào dung dịch chứa ethyl pyrazol-3-carboxylat (1,00 g, 7,14 mmol) trong axetonitril (28 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Và rửa lớp hữu cơ bằng natri hydro cacbonat 5% trong nước và nước cất. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng sắc khí cột silicagel (ethyl axetat : n-hexan = 4 : 6) thu được hợp chất nêu ở đề mục 75-a ở dạng chất rắn màu vàng (1,69 g, 89%).

MS m/z: 267 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 12,067 (s, 1H), 7,805 (s, 1H), 4,477-4,424 (q, 2H), 1,468-1,431 (t, 3H) ppm

(Bước 2) Điều chế axit 4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-carboxylic (hợp chất 75)

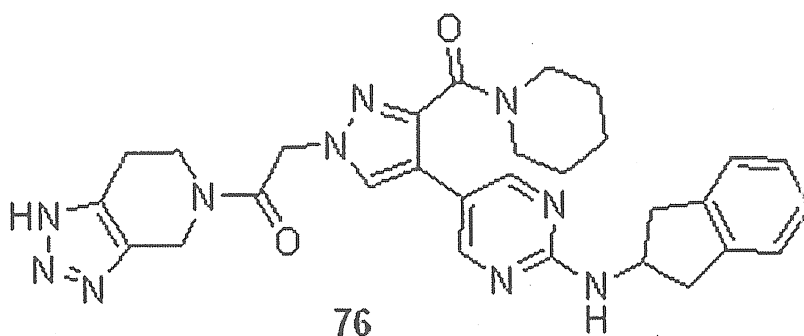
Bằng cách sử dụng hợp chất 75-a (1,69 g, 6,35 mmol) thay cho hợp chất 61-b, phản

ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 đến Bước 6 của Ví dụ 10-1 và Bước 5 của Ví dụ 10-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 75.

MS m/z: 592 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,381 (s, 2H), 7,921 (d, 1H), 7,518 (d, 1H), 7,225-7,124 (m, 4H), 5,394 (d, 2H), 4,773 (s, 1H), 4,679-4,588 (m, 2H), 3,828 (m, 2H), 3,283-3,225 (m, 2H), 2,930-2,746 (m, 6H) ppm

[Ví dụ 10-16] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(piperidin-1-carbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 76)



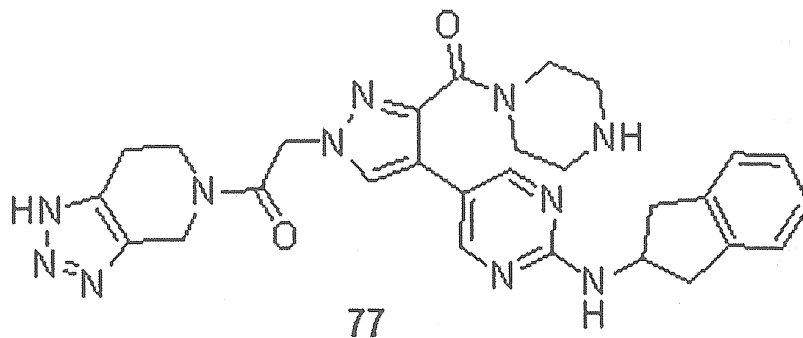
Thêm lần lượt piperidin (11,0 μL, 0,11 mmol), tiếp đó là benzotriazol-1-yl oxy-tripyrrolidinophosphoni hexaflorophosphat (42 mg, 0,081 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (47,0 μL, 0,27 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất 73 (26 mg, 0,054 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (50 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 5 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục 76 ở dạng chất rắn màu trắng (15 mg, 51%).

MS m/z: 553 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,354 (s, 2H), 8,029 (d, 1H), 7,556 (d, 1H), 7,225-7,128 (m, 4H), 5,338 (d, 2H), 4,729 (d, 2H), 4,641-4,570 (m, 1H), 3,830 (m, 2H), 3,583 (m, 2H), 3,312-3,222 (m, 4H), 2,920-2,731 (m, 4H), 1,564-1,492 (m, 4H), 1,308-1,235 (m, 2H) ppm

[Ví dụ 10-17] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(piperazin-1-carbonyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-

c[pyridin-5-yl}etan-1-on hydroclorua (hợp chất 77)

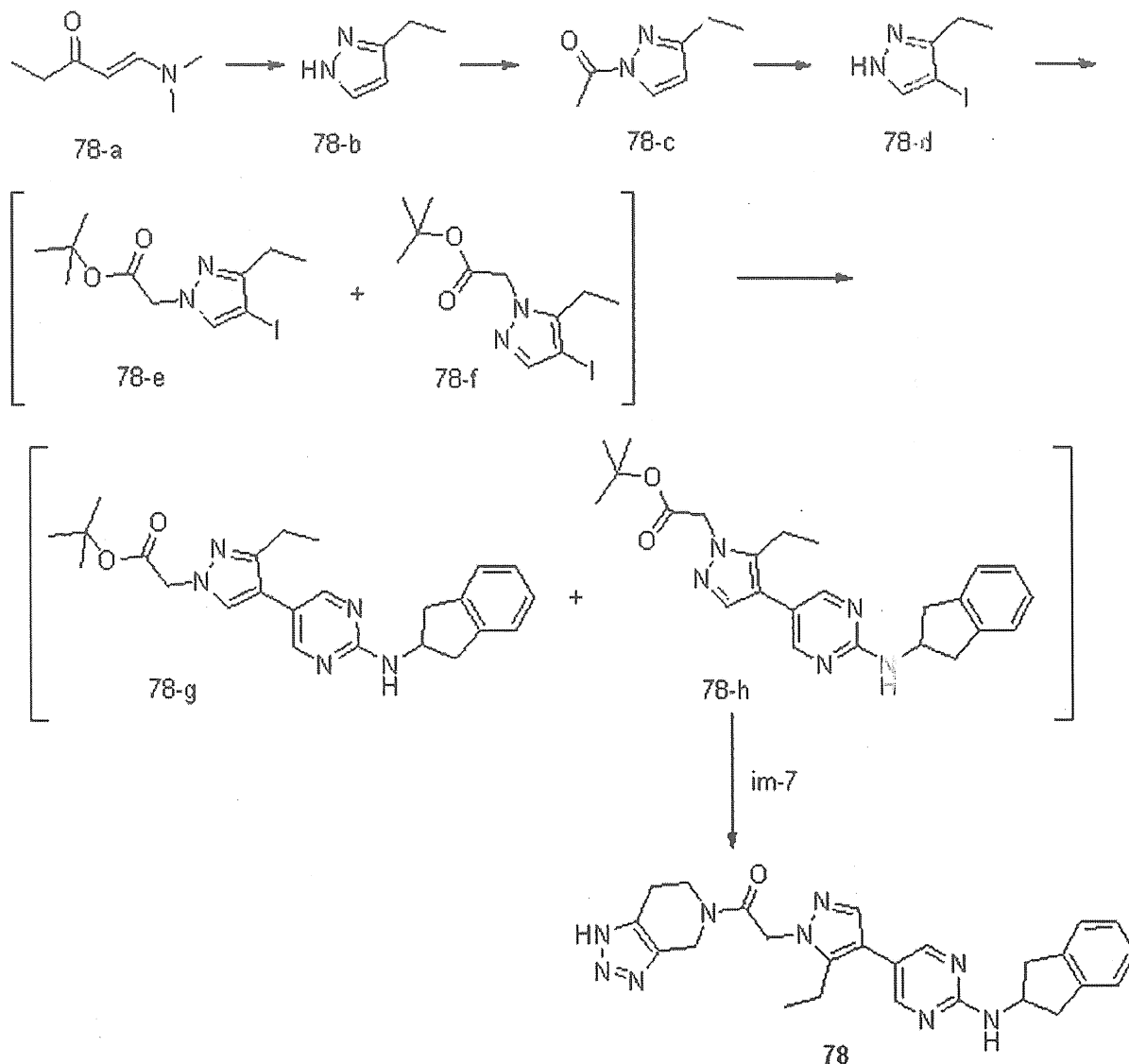


Bằng cách sử dụng 1-(tert-butoxycarbonyl)piperazin thay cho piperidin, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 10-16 và Bước 7 của Ví dụ 10-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 77.

MS m/z: 554 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,954 (m, 2H), 8,408 (s, 2H), 8,056 (d, 1H), 7,614 (d, 1H), 7,229-7,132 (m, 4H), 5,372 (d, 2H), 4,779 (s, 1H), 4,682-4,614 (m, 2H), 3,829-3,783 (m, 6H), 3,284-3,226 (m, 2H), 3,164-3,085 (m, 4H), 2,936-2,748 (m, 6H) ppm

[Ví dụ 11-1] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-5-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 78)



(Bước 1) Điều chế (1E)-1-(dimethylamino)pent-1-en-3-on (hợp chất 78-a)

Khuấy hỗn hợp gồm 2-butanon (10 mL, 0,11 mol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (10 mL, 0,075 mol) trong 9 giờ ở 110°C. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi thu được hợp chất nêu ở đề mục 78-a (8,3 g, 86%).

MS m/z: 128 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 7,47 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 0,95 (t, 3H)

(Bước 2) Điều chế 3-ethyl-1H-pyrazol (hợp chất 78-b)

Thêm hydrazin hydrat (4,9 mL, 0,098 mol) đồng thời khuấy vào dung dịch chứa hợp chất 78-a (8,3 g, 0,065 mol) trong etanol (20 mL), và khuấy hỗn hợp này dưới điều kiện hồi lưu trong 15 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ dung môi thu được hợp chất nêu ở đề mục 78-b về mặt định lượng ở dạng

chất lỏng màu vàng (6,2 g).

MS m/z: 97 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,50 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 2,72 (m, 2H), 1,29 (t, 3H)

(Bước 3) Điều chế 1-(3-etyl-1H-pyrazol-1-yl)etan-1-on (hợp chất 78-c)

Bằng cách sử dụng hợp chất 78-b (6,2 g, 0,065 mol) thay cho hợp chất im-8-a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 của Ví dụ điều chế 8 thu được hợp chất nêu ở đề mục 78-c ở dạng chất lỏng màu vàng (1,8 g, 20%).

MS m/z: 139 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,15 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 2,73-2,65 (m, 5H), 1,27 (t, 3H)

(Bước 4) Điều chế 3-etyl-4-iodo-1H-pyrazol (hợp chất 78-d)

Bằng cách sử dụng hợp chất 78-c (1,8 g, 0,013 mol) thay cho hợp chất 61-a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 78-d về mặt định lượng (2,9 g).

MS m/z: 223 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,55 (s, 1H), 2,70 (m, 2H), 1,29 (t, 3H)

(Bước 5) Điều chế tert-butyl 2-(3-etyl-4-iodo-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 78-e) và tert-butyl 2-(5-etyl-4-iodo-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 78-f)

Bằng cách sử dụng hợp chất 78-d (2,9 g, 0,013 mol) thay cho hợp chất 61-b, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 3 của Ví dụ 10-1 thu được hỗn hợp gồm các hợp chất nêu tại đề mục 78-e và 78-f ở dạng chất lỏng màu vàng (3,5 g, 80%), chất lỏng này sau đó được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

(Bước 6) Điều chế tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-etyl-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 78-g) và tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-5-etyl-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 78-h)

Bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm các hợp chất 78-e và 78-f (0,65 g, 1,93 mmol) thay cho hợp chất 61-c, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 4 của Ví dụ 10-1, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 2 : 8) thu được các hợp chất nêu tại đề mục, mỗi chất ở dạng chất rắn màu nâu.

Hợp chất 78-g: tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-

ethyl-1H-pyrazol-1-yl)axetat (0,36 g)

MS m/z: 420 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,32 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 4H), 5,35 (d, 1H), 4,83 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,24 (t, 3H)

Hợp chất 78-h: tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-5-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)axetat (0,094 g)

MS m/z: 420 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,41 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 5,35 (d, 1H), 4,86-4,78 (m, 3H), 3,43 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,67 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,19 (t, 3H)

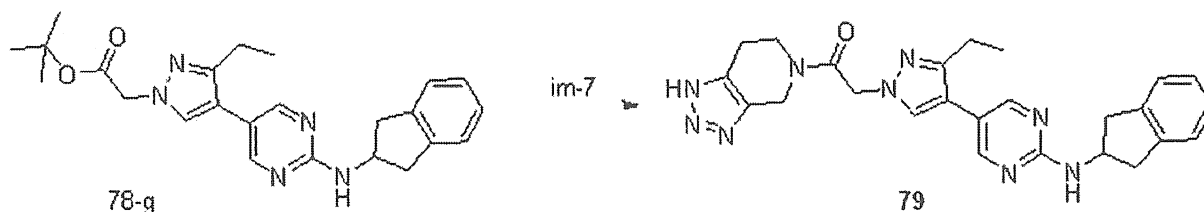
(Bước 7) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-5-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 78)

Bằng cách sử dụng hợp chất 78-h (0,094 g, 0,22 mmol), phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 và Bước 6 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu tại đề mục 78 ở dạng chất rắn màu be (45 mg, 43%).

MS m/z: 470 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,36 (s, 2H), 7,58-7,57 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,25-7,13 (m, 4H), 5,28-5,26 (m, 2H), 4,83-4,60 (m, 3H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,76-2,61 (m, 6H), 1,08 (t, 3H)

[Ví dụ 11-2] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-ethyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 79)



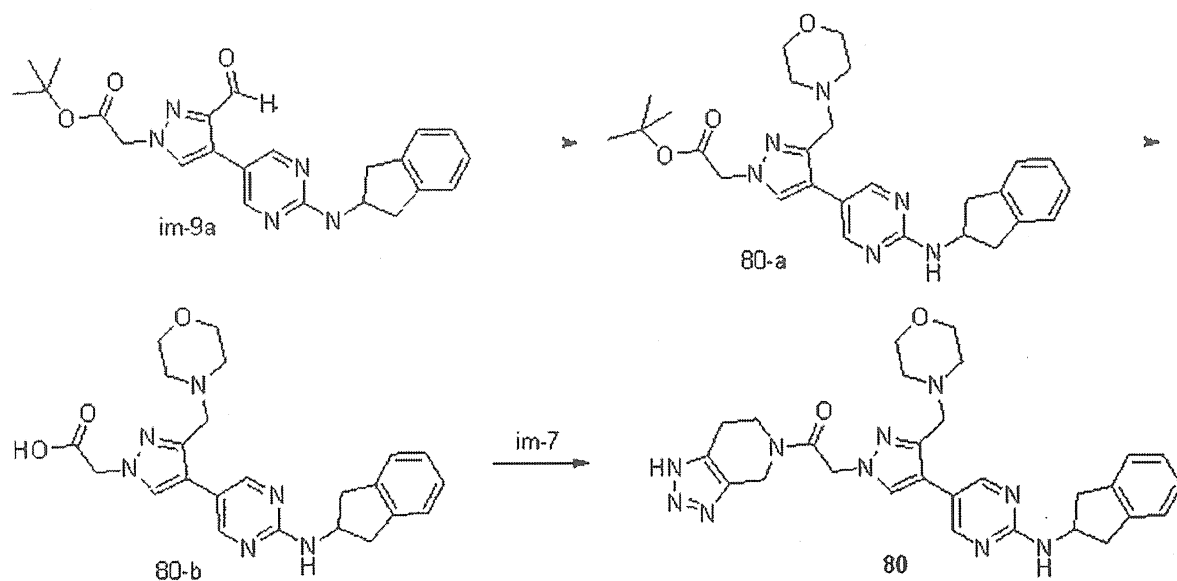
Bằng cách sử dụng hợp chất 78-g (0,36 g, 0,86 mmol) thay cho hợp chất 78-h, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 7 của Ví dụ 11 để

tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục 79 (24 mg, 38%).

MS m/z: 470 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,35 (s, 2H), 7,79-7,76 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 5,23-5,19 (m, 2H), 4,77-4,60 (m, 3H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 3,94-2,71 (m, 4H), 2,68-2,61 (m, 2H), 1,18-1,11 (m, 3H)

[Ví dụ 12-1] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 80)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 80-a)

Thêm lần lượt morpholin (0,07 mL, 0,66 mmol), natri xyanoborohydrua (50 mg, 0,79 mmol), và axit axetic (0,03 mL, 0,44 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất im-9a (0,19 g, 0,44 mmol) trong metanol (4 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi loại bỏ dung môi, pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước bão hòa và nước cất. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 1 : 99) thu được hợp chất nêu ở đề mục 80-a ở dạng chất rắn màu trắng (0,14 g, 64%).

MS m/z: 491 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,55 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 5,35 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,69 (t, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H),

2,50 (m, 4H), 1,48 (s, 9H)

(Bước 2) Điều chế axit 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetic (hợp chất 80-b)

Bằng cách sử dụng hợp chất 80-a (0,14 g, 0,28 mmol) thay cho hợp chất 61-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 80-b ở dạng chất rắn màu trắng (90 mg, 73%).

MS m/z: 435 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 10,56 (br, 1H), 8,40 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (br, 1H), 7,22-7,13 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,96-3,64 (m, 4H), 3,28-3,08 (m, 6H), 2,92 (dd, 2H)

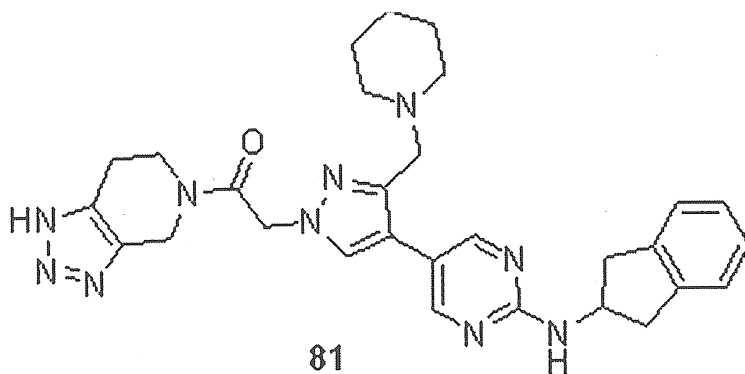
(Bước 3) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 80)

Bằng cách sử dụng hợp chất 80-b (230 mg, 0,28 mmol) thay cho hợp chất 61-e, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 6 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 80 ở dạng chất rắn màu trắng (80 mg, 53%).

MS m/z: 541 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,56 (s, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 5,25 (d, 2H), 4,79-4,61 (m, 3H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,94-2,71 (m, 4H), 2,36 (m, 4H)

[Ví dụ 12-2] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(piperidin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 81)



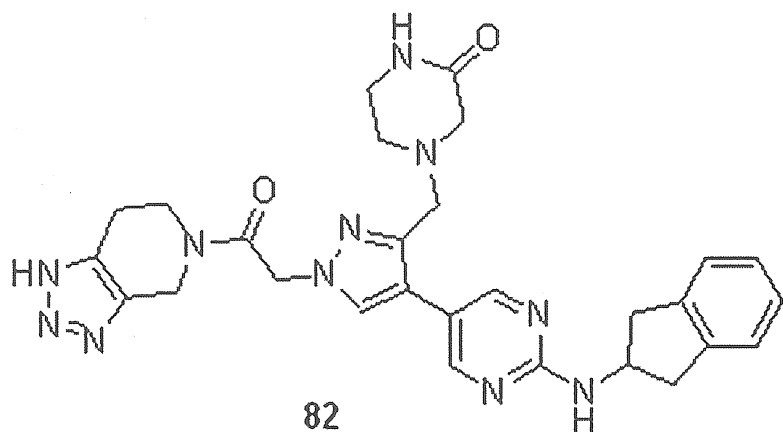
Bằng cách sử dụng piperidin thay cho morpholin, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 12-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 81 ở

dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z: 539 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,47 (br, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,27-7,15 (m, 4H), 5,44 (dd, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,89-4,72 (m, 3H), 3,91 (dt, 2H), 3,55 (br, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,94-2,81 (m, 4H), 2,49 (br, 4H), 1,59 (br, 4H), 1,25 (br, 2H)

[Ví dụ 12-3] Điều chế 4-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)methyl]piperazin-2-on (hợp chất 82)

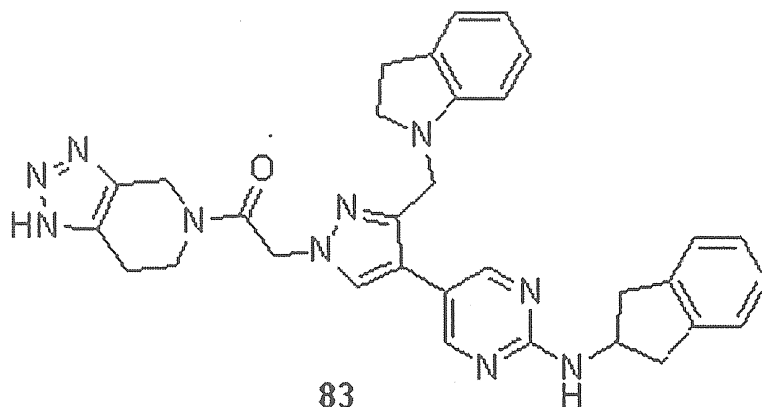


Bằng cách sử dụng 2-piperazinon thay cho morpholin, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 12-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 82 ở dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z: 554 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,53 (s, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,28-7,13 (m, 4H), 5,27 (d, 2H), 4,79-4,58 (m, 3H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,280 (dd, 2H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,96-2,41 (m, 6H), 2,59-2,52 (m, 2H)

[Ví dụ 12-4] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(2,3-dihydro-1H-indol-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 83)

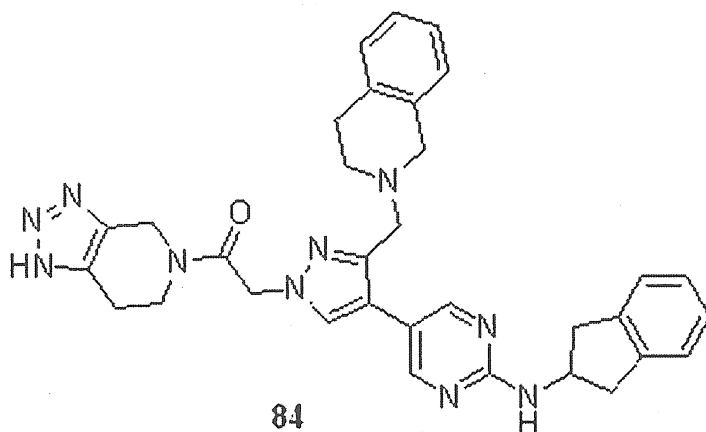


Bằng cách sử dụng 2,3-dihydro-1H-indol thay cho morpholin, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 12-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 83 ở dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z: 573 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 13,12 (br, 1H), 8,41 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,67 (t, 1H), 6,59-6,56 (m, 1H), 5,53 (d, 1H), 5,18-5,12 (m, 2H), 4,82-4,68 (m, 3H), 4,22 (d, 2H), 3,94-3,79 (m, 2H), 3,49 (dd, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,92-3,78 (m, 6H)

[Ví dụ 12-5] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 84)



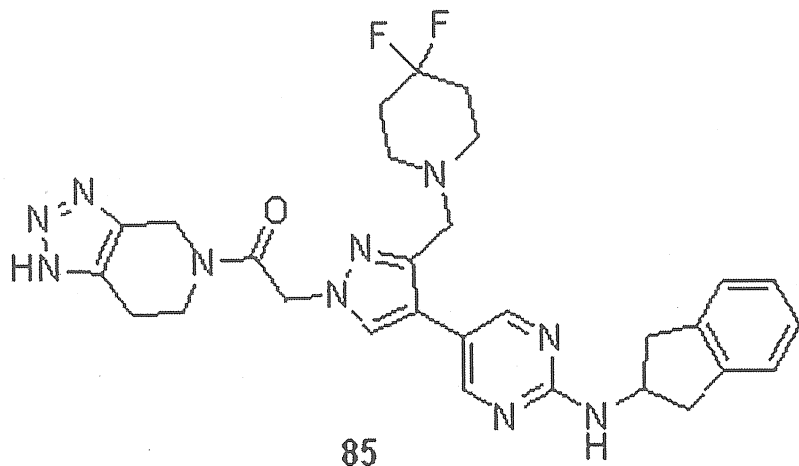
Bằng cách sử dụng 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin thay cho morpholin, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 12-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 84 ở dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z: 587 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,548 (s, 2H), 7,609 (s, 1H), 7,236-7,154 (m, 4H),

7,097-6,982 (m, 4H), 5,387 (d, 1H), 5,134 (d, 2H), 4,864-4,780 (m, 3H), 3,995-3,893 (m, 2H), 3,678-3,661 (m, 4H), 3,420-3,361 (m, 2H), 2,915-2,781 (m, 8H) ppm

[Ví dụ 12-6] Điều chế 2-{3-[(4,4-diflopiperidin-1-yl)metyl]-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl}-1-(1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on hydroflorua (hợp chất 85)

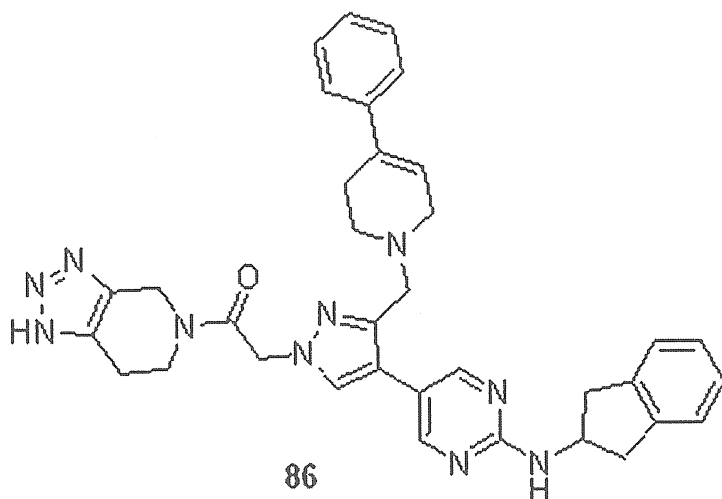


Bằng cách sử dụng 4,4-diflopiperidin thay cho morpholin, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 12-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 85 ở dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z: 575 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,50 (d, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,26-7,17 (m, 4H), 5,49 (d, 1H), 5,15 (d, 2H), 4,86-4,74 (m, 3H), 3,98-3,84 (m, 2H), 3,45-3,39 (dd, 2H), 2,94-2,85 (m, 4H), 2,59 (s, 4H), 1,99-1,82 (m, 4H)

[Ví dụ 12-7] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[(4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-1-yl)metyl]-1H-pyrazol-1-yl)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 86)

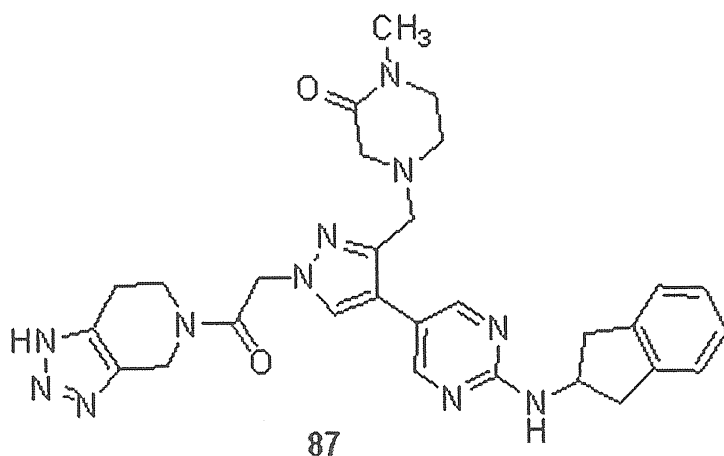


Bằng cách sử dụng 4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin thay cho morpholin, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 12-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 86 ở dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z: 613 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,578 (s, 2H), 7,944 (d, 1H), 7,436-7,118 (m, 9H), 6,161 (s, 1H), 5,278 (d, 2H), 4,793 (s, 1H), 4,685-4,549 (m, 3H), 3,832 (m, 2H), 3,543 (s, 2H), 3,269-3,211 (m, 2H), 3,096 (m, 2H), 2,887-2,869 (m, 2H), 2,743 (m, 2H), 2,668 (m, 2H), 2,426 (m, 2H) ppm

[Ví dụ 12-8] Điều chế 4-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,2H,3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)metyl]-1-metylpiperazin-2-on (hợp chất 87)

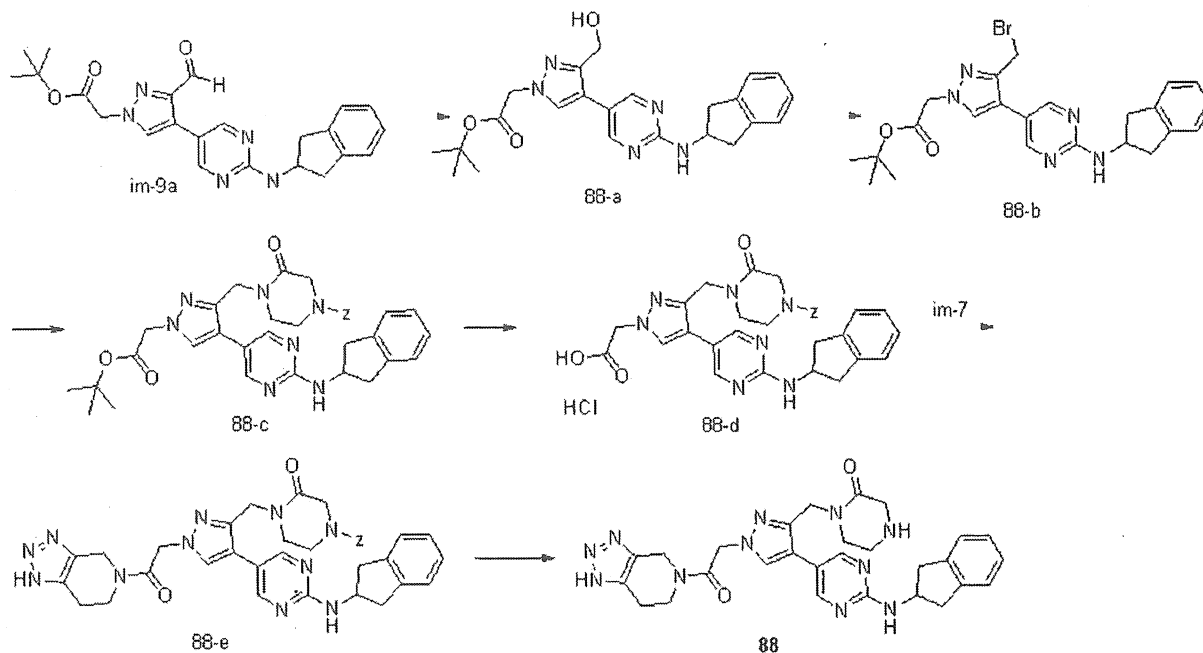


Bằng cách sử dụng 1-metylpiperazin-2-on thay cho morpholin, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 12-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 87 ở dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z: 568 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,454 (s, 2H), 7,606 (d, 1H), 7,223-7,173 (m, 4H), 5,702 (m, 1H), 5,140 (s, 2H), 4,796-4,746 (m, 3H), 3,916-3,813 (m, 2H), 3,565 (s, 2H), 3,428-3,376 (m, 2H), 3,301 (s, 2H), 3,184-3,146 (m, 2H), 2,919-2,748 (m, 5H) ppm

[Ví dụ 12-9] Điều chế 1-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)metyl]piperazin-2-on (hợp chất 88)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(hydroxymetyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 88-a)

Thêm natri borohydrua (40 mg, 1,07 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất im-9a (0,30 g, 0,72 mmol) trong metanol (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bằng cách thêm nước đá, phản ứng chấm dứt, và pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng etyl axetat, và rửa bằng nước cất. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô, thu được hợp chất nêu ở đề mục 88-a ở dạng chất rắn màu nâu (0,30 g, 99%).

MS m/z: 422 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,44 (s, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 4H), 5,75 (d, 1H), 4,91-4,80 (m, 3H), 4,70 (s 2H), 3,41 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 1,49 (s, 9H)

(Bước 2) Điều chế tert-butyl 2-[3-(brommetyl)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetat (hợp chất 88-b)

Thêm lần lượt cacbon tetrabromua (0,33 g, 0,98 mmol) và triphenylphosphin (0,26

g, 0,98 mol) ở 0 °C vào dung dịch chứa hợp chất 88-a (0,30 g, 0,72 mmol) trong metylen clorua (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi, và tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 3 : 7 → 4 : 6) thu được hợp chất nêu ở đề mục 88-b ở dạng chất rắn màu vàng (0,24 g, 69%).

MS m/z: 485 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,44 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 7,23-7,17 (m, 4H), 5,60 (d, 1H), 4,85-4,82 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,43 (dd, 2H), 2,92(dd, 2H), 1,49 (s, 9H)

(Bước 3) Điều chế benzyl 4-({1-[2-(tert-hutoxy)-2-oxoetyl]-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-3-yl}metyl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat (hợp chất 88-c)

Thêm natri hydrua (11 mg, 0,48 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa 4-benzyloxycarbonylpiperazin-2-on (63 mg, 0,27 mmol) trong N,N-dimetylformamit (1 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm nguội lại xuống 0°C, thêm từng giọt dung dịch chứa hợp chất 88-b (0,12 g, 0,25 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 mL) vào, khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung nước cất (25 mL), và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 1 → etyl axetat) thu được hợp chất nêu ở đề mục 88-c ở dạng chất lỏng màu vàng (20 mg, 13%).

MS m/z: 638 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,28 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,34-7,31 (m, 5H), 7,23-7,16 (m, 4H), 5,43 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,83-4,75 (m, 5H), 4,12 (s, 2H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,43-3,33 (m, 4H), 2,89 (dd, 2H), 1,49 (s, 9H)

(Bước 4) Điều chế axit 2-[3-({4-[(benzyloxy)carbonyl]-2-oxopiperazin-1-yl}metyl)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetic (hợp chất 88-d)

Bằng cách sử dụng hợp chất 88-c (35 mg, 0,055 mmol) thay cho hợp chất 61-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 88-d ở dạng chất lỏng màu nâu (38 mg).

MS m/z: 582[M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,34 (s, 5H), 7,21-7,19 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,90 (s,

3H), 4,60 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,63-3,38 (m, 6H), 3,09-3,03 (m, 2H)

(Bước 5) Điều chế benzyl 4-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)methyl]-3-oxopiperazin-1-carboxylat (hợp chất 88-e)

Bằng cách sử dụng hợp chất 88-d (38 mg, 0,067 mmol) thay cho hợp chất 61-e, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 6 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 88-e ở dạng chất rắn màu vàng (25 mg, 54%).

MS m/z: 688[M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,27 (d, 2H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,34 (bs, 5H), 7,24-7,16 (m, 4H), 5,49 (s, 1H), 5,14-5,08 (m, 4H), 4,81-4,68 (m, 5H), 4,03-3,82 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,39 (dd, 2H), 3,30-3,25 (m, 2H), 2,90-2,86 (m, 4H)

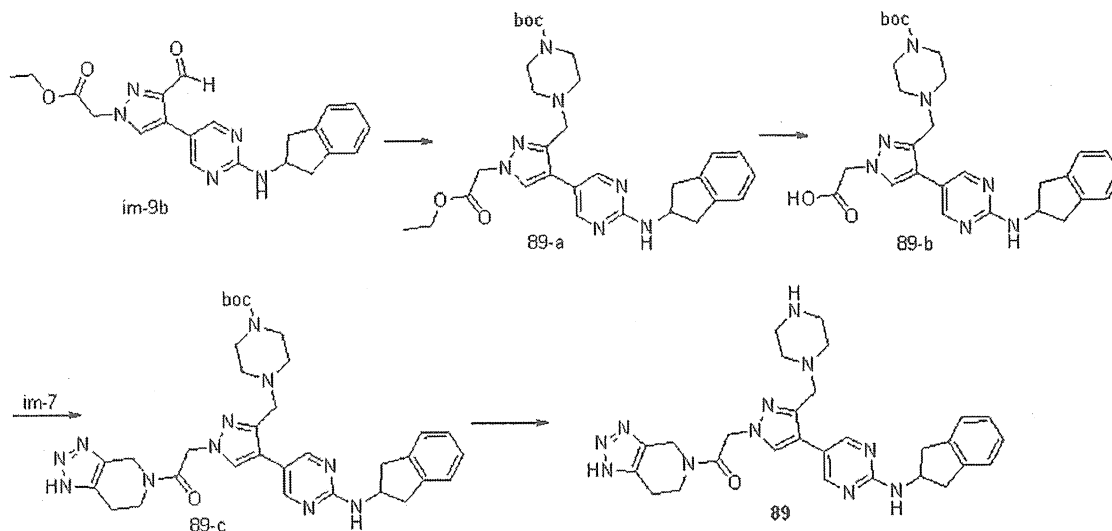
(Bước 6) Điều chế 1-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)methyl]piperazin-2-on (hợp chất 88)

Thêm Pd/C (10% theo khối lượng, 20 mg) vào dung dịch chứa hợp chất 88-e (25 mg, 0,036 mmol) trong etyl axetat (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất khí hydro (1 atm). Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc qua đệm Xelit, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Sau đó tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 2 : 8) thu được hợp chất nêu ở đề mục 88 ở dạng chất rắn màu trắng (4 mg, 20%).

MS m/z: 554 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,33 (s, 2H), 7,86 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 5,29 (d, 2H), 4,77-4,59 (m, 5H), 3,83 (d, 2H), 3,29-3,23 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 2H), 2,97-2,87 (m, 4H), 2,73-2,67 (m, 2H)

[Ví dụ 12-10] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(piperazin-1-ylmethyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 89)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl 4-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-etoxy-2-oxoetyl)-1H-pyrazol-3-yl)metyl]piperazin-1-carboxylat (hợp chất 89-a)

Bằng cách sử dụng 1-(tert-butoxycarbonyl)piperazin (0,29 g, 1,53 mmol) thay cho morpholin và sử dụng hợp chất im-9b (0,40 g, 1,02 mmol) thay cho hợp chất im-9a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 1 của Ví dụ 12-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 89-a ở dạng chất rắn màu trắng (0,37 g, 65%).

MS m/z: 562 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,53 (s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,21-7,16 (m, 4H), 5,41 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,45-3,37 (m, 6H), 2,91 (dd, 2H), 2,43 (s, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,29-1,24 (m, 3H)

(Bước 2) Điều chế axit 2-[3-(4-[(tert-butoxy)carbonyl]piperazin-1-yl)metyl]-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetic (hợp chất 89-b)

Bằng cách sử dụng hợp chất 89-a (45 mg, 0,08 mmol) thay cho hợp chất 61-d, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 10-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 89-b về mặt định lượng (46 mg).

MS m/z: 534 [M+1]⁺

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz), δ ppm: 8,63 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,23-7,13 (m, 4H), 4,76-4,73 (m, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,41-3,33 (m, 6H), 2,94 (dd, 2H), 2,46-2,41 (m, 4H), 1,46 (s, 8H)

(Bước 3) Điều chế tert-butyl 4-[(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)metyl]piperazin-1-carboxylat (hợp chất 89-c)

Bằng cách sử dụng hợp chất 89-b (46 mg, 0,08 mmol) thay cho hợp chất 61-e, phản

ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 6 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 89-c ở dạng chất rắn màu trắng (28 mg, 55%).

MS m/z: 640 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,51 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,24-7,17 (m, 4H), 5,44 (d, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,84-4,79 (m, 3H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 3H), 3,45-3,39 (m, 6H), 2,93-2,85 (m, 4H), 2,43-2,39 (m, 4H), 1,45 (s, 9H)

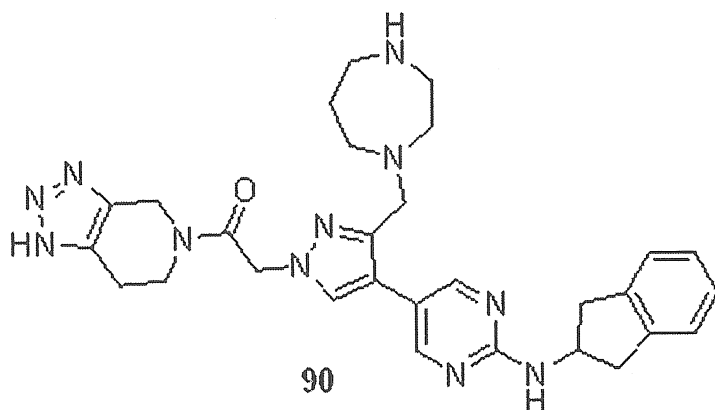
(Bước 4) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(piperazin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 89)

Bằng cách sử dụng hợp chất 89-c (28 mg, 0,044 mmol) thay cho hợp chất 62-f, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 7 của Ví dụ 10-e thu được hợp chất nêu ở đề mục 89 ở dạng chất rắn màu trắng (21 mg, 83%).

MS m/z: 540 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,64 (s, 2H), 8,54 (s, 2H), 8,05-8,03 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 4H), 5,40-5,36 (m, 2H), 4,80-4,69 (m, 3H), 3,85-3,83 (m, 2H), 3,41-3,17 (m, 10H), 2,98-2,74 (m, 4H)

[Ví dụ 12-11] Điều chế 2-[3-(1,4-diazepan-1-ylmetyl)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on. HCl (hợp chất 90)



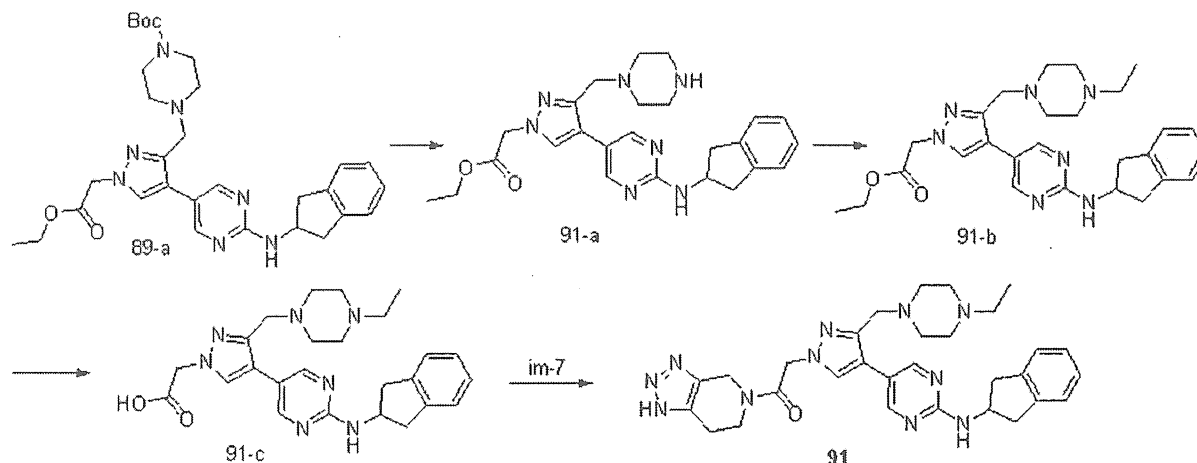
Bằng cách sử dụng 1-tert-butoxycarbonyl homopiperazin thay cho 1-(tert-butoxycarbonyl)piperazin, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 12-10 thu được hợp chất nêu ở đề mục 90 ở dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z: 554 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,06 (br, 1H), 9,53-9,49 (m, 2H), 8,48 (s, 2H),

8,09-7,88 (m, 2H), 7,25-7,15 (m, 4H), 5,76-5,37 (m, 2H), 4,81-4,62 (m, 3H), 4,45 (br, 2H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,79-3,48 (m, 8H), 3,31-3,12 (m, 4H), 2,99-2,73 (m, 4H), 2,12 (br, 2H)

[Ví dụ 12-12] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[(4-ethylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 91)



(Bước 1) Điều chế etyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(piperazin-1-ylmetyl)-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 91-a)

Bằng cách sử dụng hợp chất 89-a (0,18 g, 0,32 mmol) thay cho hợp chất 62-f, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 7 của Ví dụ 10-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 91-a về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu be (0,20 g).

MS m/z: 462 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,65 (br, 2H), 8,53 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (br, 1H), 7,25-7,15 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,58-4,22 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 3,54-3,24 (m, 11H), 2,61 (dd, 2H), 1,23 (t, 3H)

(Bước 2) Điều chế etyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[(4-ethylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-pyrazol-1-yl)axetat (hợp chất 91-b)

Bằng cách sử dụng hợp chất 91-a (0,20 g, 0,32 mmol) thay cho hợp chất 68-a, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 của Ví dụ 10-8 thu được hợp chất nêu ở đề mục 91-b ở dạng chất rắn màu vàng (0,10 g, 66%).

MS m/z: 490 [M+1]⁺

(Bước 3) Điều chế axit 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[(4-ethylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-pyrazol-1-yl)axetic (hợp chất 91-c)

Bằng cách sử dụng hợp chất 91-b (0,10 g, 0,21 mmol) thay cho hợp chất 62-d, phản

ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 5 của Ví dụ 10-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 91-c về mặt định lượng (0,13 g).

MS m/z: 462 [M+1]⁺

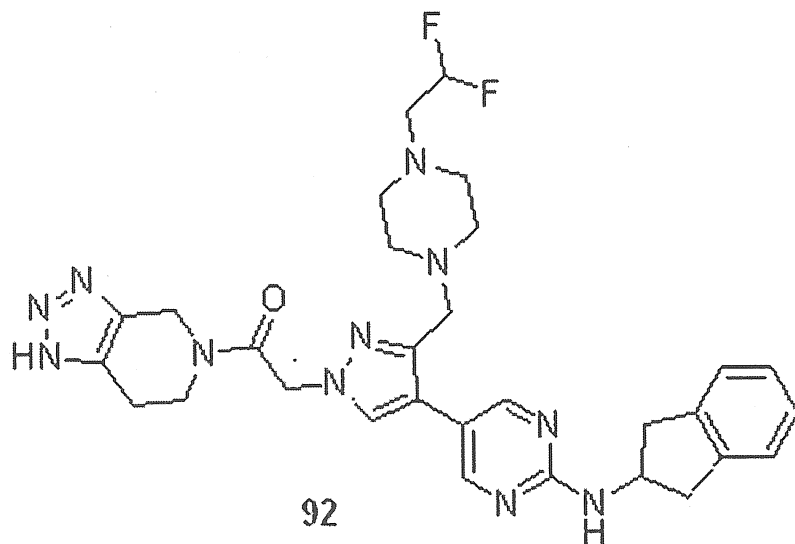
(Bước 4) Điều chế 2-(4-{2-[2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl]-3-[(4-ethylpiperazin-1-yl)metyl]-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 91)

Bằng cách sử dụng hợp chất 91-c (0,13 g, 0,21 mmol) thay cho hợp chất 61-e, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 6 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 91 ở dạng chất rắn màu trắng (36 mg, 30%).

MS m/z: 568 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,54 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,25-7,14 (m, 4H), 5,39-5,32 (m, 1H), 5,10 (d, 2H), 4,83-4,79 (m, 3H), 3,91 (m, 2H), 3,50 (d, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,94-2,84 (m, 4H), 2,71-2,32 (m, 10H), 1,14-1,05 (m, 3H)

[Ví dụ 12-13] Điều chế 2-(3-{[4-(2,2-difloetyl)piperazin-1-yl]metyl}-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 92)



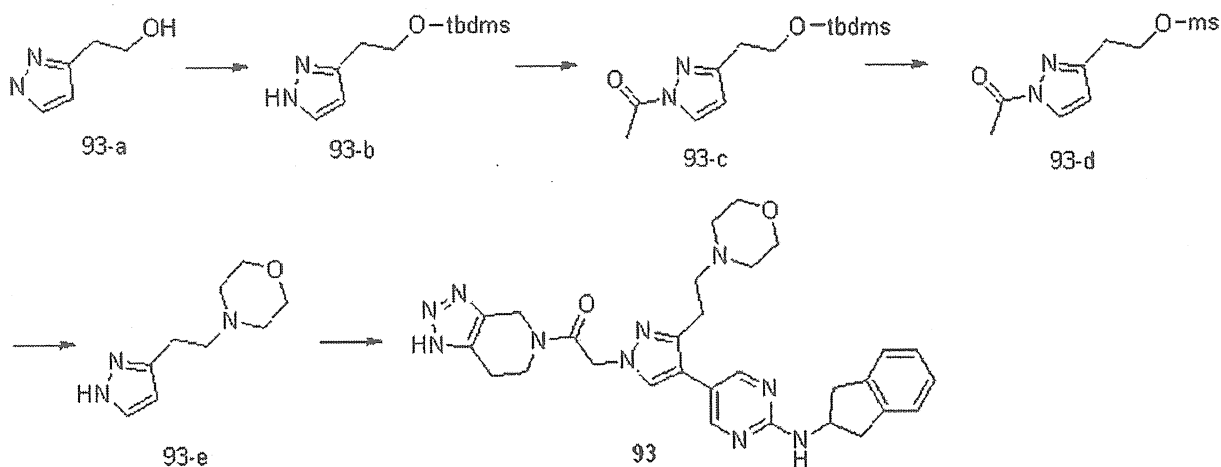
Bằng cách sử dụng 2,2-difloetyl triflometansulfonat thay cho brometan, phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 đến Bước 4 của Ví dụ 12-12 thu được hợp chất nêu ở đề mục 92.

MS m/z: 604 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,51 (s, 2H), 7,61 (d, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 6,02-

5,72 (m, 1H), 5,55-5,52 (m, 1H), 5,14 (d, 2H), 4,91-4,74 (m, 3H), 3,95 (t, 1H), 3,84 (t, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,42 (dd, 2H), 2,94-2,84 (m, 4H), 2,76-2,67 (m, 2H), 2,58 (bs, 8H)

[Ví dụ 12-14] 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)ethyl]-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 93)



(Bước 1) Điều chế 2-(1H-Pyrazol-3-yl)etanol (hợp chất 93-a)

Hợp chất nêu ở đề mục 93-a được tổng hợp theo phương pháp đã được biết rõ (WO 2013164321, WO 2007034277).

MS m/z: 113 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,49(d, 1H), 6,15(d, 1H), 3,91(t, 2H), 2,92(t, 2H)

(Bước 2) Điều chế 3-{2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-1H-pyrazol (hợp chất 93-b)

Thêm lần lượt tert-butyldimetylsilyl clorua (2,43 g, 16,0 mmol) và imidazol (1,83 g, 26,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 93-a (0,60 g, 5,37 mmol) trong N,N-dimetylformamit (10 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 13 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chấm dứt phản ứng bằng cách thêm nước cất (20 mL), và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận thu được bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 9) thu được hợp chất nêu ở đề mục 93-b về mặt định lượng ở dạng chất lỏng không màu (1,2 g).

MS m/z: 227 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,47(d, 1H), 6,09(d, 1H), 3,87(t, 2H), 2,88(t, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,04 (s, 6H)

(Bước 3) Điều chế 1-(3-{2-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]etyl}-1H-pyrazol-1-yl)etan-1-on

(hợp chất 93-c)

Thêm từ từ dung dịch chứa axetic anhydrit (0,63 mL, 6,62 mmol) trong pyridin (3 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 93-b (1,2 g, 5,5 mmol) trong pyridin (3 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi, và tinh chế phần cặn bằng sắc khí cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 5 : 95) thu được hợp chất nêu ở đề mục 93-c ở dạng chất lỏng màu vàng (0,76 g, 51%).

MS m/z: 269 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,15 (d, 1H), 6,34 (d, 1H), 3,90 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,67 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H)

(Bước 4) Điều chế 2-(1-axetyl-1H-pyrazol-3-yl)etyl metansulfonat (hợp chất 93-d)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 93-c (0,76 g, 2,83 mmol) trong metylen clorua (5 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, loại bỏ dung môi, và hòa tan lại phần cặn trong metylen clorua (5 mL). Thêm trietylamin (1,2 mL, 8,5 mmol) và metansulfonyl clorua (0,33 mL, 4,24 mmol) ở 0°C vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (50 mL) và chiết bằng metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 3 : 7) thu được hợp chất nêu ở đề mục 93-d ở dạng chất lỏng màu vàng (0,29 g, 44%).

MS m/z: 233 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,19 (d, 1H), 6,35 (d, 1H), 4,56 (t, 2H), 3,14 (t, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,67 (s, 3H)

(Bước 5) Điều chế 4-[2-(1H-pyrazol-3-yl)etyl]morpholin (hợp chất 93-e)

Thêm trietylamin (0,35 mL, 2,5 mmol) và morpholin (0,16 g, 1,87 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 93-d (0,29 g, 1,25 mmol) trong N,N-dimetylformamit (2 mL), và khuấy hỗn hợp này ở 95°C trong 2 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục 93-e về mặt định lượng (0,50 g).

MS m/z: 182 [M+1]⁺

(Bước 6) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 93)

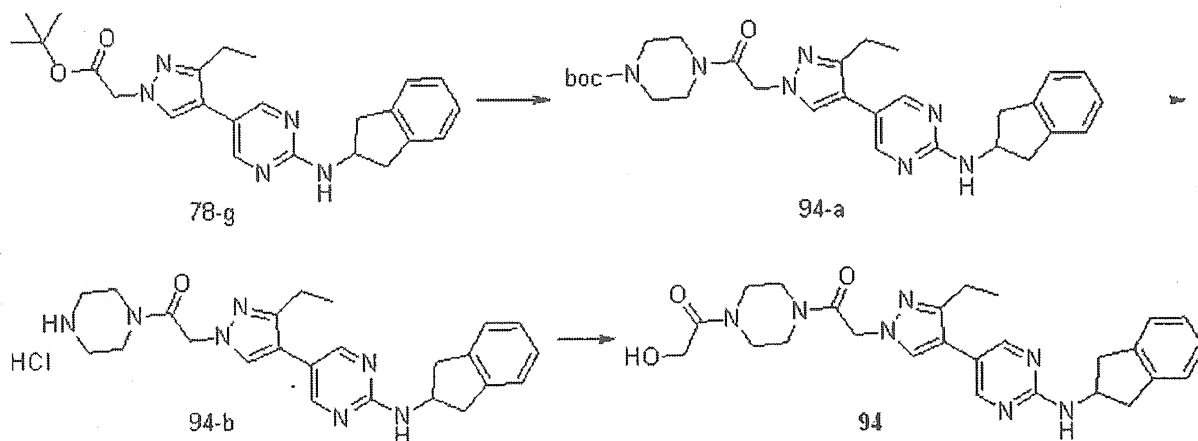
Bằng cách sử dụng hợp chất 93-e thay cho hợp chất 61-a, phản ứng được tiến hành

theo phương thức giống với phương thức ở Bước 2 đến Bước 6 của Ví dụ 10-1 thu được hợp chất nêu ở đề mục 93 ở dạng chất rắn màu trắng.

MS m/z: 555 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,36 (s, 2H), 7,79-7,77 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 5,23-5,19 (m, 2H), 4,76-4,62 (m, 3H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,54 (br, 4H), 3,30-3,21 (m, 2H), 2,94-2,70 (m, 6H), 2,36 (br, 4H)

[Ví dụ 13] Điều chế 1-{4-[2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-etyl-1H-pyrazol-1-yl)axetyl]piperazin-1-yl}-2-hydroxyetan-1-on (hợp chất 94)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl 4-[2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-etyl-1H-pyrazol-1-yl)axetyl]piperazin-1-carboxylat (hợp chất 94-a)

Ngoại trừ việc 1-(tert-butoxycarbonyl)piperazin (205 mg, 1,10 mmol) được sử dụng thay cho im-7 bằng cách sử dụng hợp chất 78-g (0,23 g, 0,55 mmol), phản ứng được tiến hành theo phương thức giống với phương thức ở Ví dụ 11-2 thu được hợp chất nêu ở đề mục 94-a ở dạng chất rắn màu be (237 mg, 81%).

(Bước 2) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-etyl-1H-pyrazol-1-yl)-1-(piperazin-1-yl)etan-1-on hydroclorua (hợp chất 94-b)

Thêm dung dịch hydro clorua dioxan 4 N (6 mL) vào dung dịch chứa hợp chất 94-a (237 mg, 0,44 mmol) trong metylen clorua (2 mL), và khuấy hỗn hợp này trong 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành, loại bỏ dung môi tiếp đó là làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục 94-b về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu ngà (255 mg).

(Bước 3) Điều chế 1-{4-[2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-etyl-1H-pyrazol-1-yl)axetyl]piperazin-1-yl}-2-hydroxyetan-1-on (hợp chất 94)

Thêm từ từ lần lượt N,N-diisopropyletylamin (0,38 mL, 2,20 mmol) và

benzotriazol-1-yl oxy-tripyrrolidinophosphoni hexaflorophosphat (343 mg, 0,66 mmol) ở 0°C vào dung dịch chứa axit glycolic (67 mg, 0,88 mmol) và hợp chất 94-b (255 mg, 0,44 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp này bằng nước cất (50 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước cất và nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Tinh chế phân cận bằng sắc khí cột silicagel (metanol: metylen clorua = 6 : 94) thu được hợp chất nêu ở đề mục 94 ở dạng chất rắn màu trắng (123 mg, 57%).

MS m/z: 490 [M+1]⁺

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8,31 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,15-7,25 (m, 4H), 5,36 (d, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,69 (m, 6H), 3,50 (br, 1H), 3,42 (dd, 2H), 3,30 (t, 2H), 2,91 (dd, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,23 (t, 3H)

[Các ví dụ từ 14 đến 33]

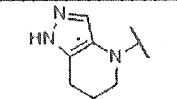
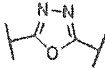
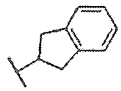
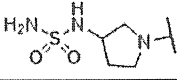
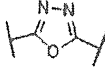
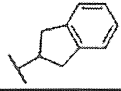
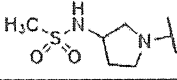
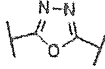
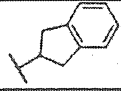
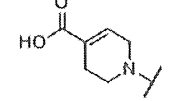
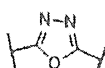
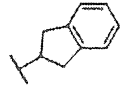
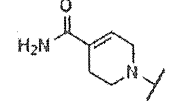
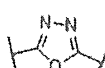
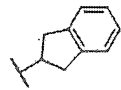
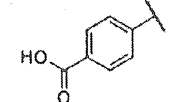
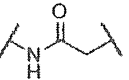
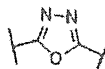
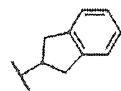
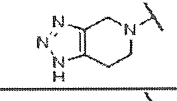
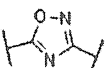
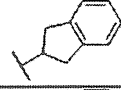
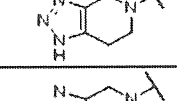
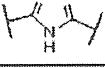
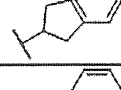
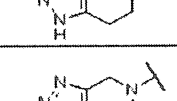
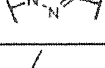
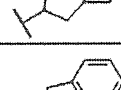
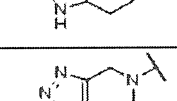
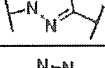
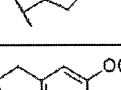
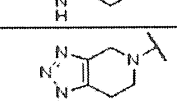
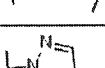
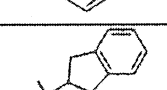
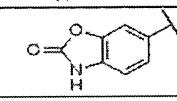
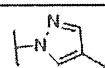
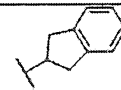
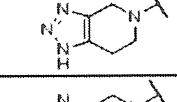
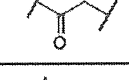
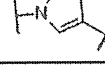
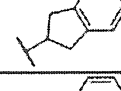
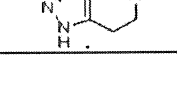
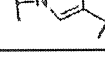
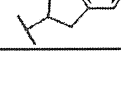
Theo các phương pháp của các ví dụ từ 1 đến 13 ở trên, các hợp chất từ 95 đến 114 trong Bảng 1 dưới đây được điều chế. Cấu trúc của các hợp chất từ 1 đến 114 được điều chế trong Các ví dụ từ 1 đến 33 được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

[Bảng 1]

$A-L-Q-\begin{array}{c} X=Y \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{---} \quad \text{---} \\ \diagdown \quad \diagup \\ N \quad \text{---} \quad N-H-R \end{array}$							
Ví dụ	Hợp chất Số	A	L	Q	X	Y	R
1-1	1				CH	N	
1-2	2				CH	N	
1-3	3				CH	N	
1-4	4				CH	N	
1-5	5		Liên kết đơn		CH	N	
1-6	6				CH	N	
1-7	7		Liên kết đơn		CH	N	
1-8	8				CH	N	
1-9	9				CH	N	
1-10	10				CH	N	
1-11	11				CH	N	
2-1	12				CH	N	

2-2	13				CH	N	
2-3	14				CH	N	
2-4	15				CH	N	
2-5	16				CH	N	
3-1	17				CH	N	
3-2	18				CH	N	
3-3	19				CH	N	
4-1	20				CH	N	
4-2	21				CH	N	
4-3	22				CH	N	
4-4	23				CH	N	
4-5	24				CH	N	
4-6	25				CH	N	
5-1	26				CH	N	
5-2	27				CH	N	
5-3	28				CH	N	

5-4	29				CH	N	
5-5	30				CH	N	
5-6	31				CH	N	
5-7	32				CH	N	
6-1	33				CH	N	
6-2	34				CH	N	
6-3	35				CH	N	
6-4	36				CH	CH	
6-5	37				CH	N	
6-6	38				CH	N	
6-7	39				CH	N	
6-8	40				CH	N	
6-9	41				CH	N	
6-10	42				CH	N	
6-11	43				CH	N	
6-12	44				CH	N	

6-12	45				CH	N	
6-13	46				CH	N	
6-14	47				CH	N	
6-15	48				CH	N	
6-16	49				CH	N	
6-17	50				CH	N	
7-1	51				CH	N	
7-2	52				CH	N	
7-3	53				CH	N	
7-4	54				CH	N	
7-5	55				CH	N	
8-1	56				CH	N	
8-2	57				CH	N	
8-3	58				CH	CH	
8-4	59				N	CH	

9	60				CH	N	
10-1	61				CH	N	
10-2	62				CH	N	
10-3	63				CH	N	
10-4	64				CH	N	
10-5	65				CH	N	
10-6	66				CH	N	
10-7	67				CH	N	
10-8	68				CH	N	
10-9	69				CH	N	
10-10	70				CH	N	
10-11	71				CH	N	
10-12	72				CH	N	

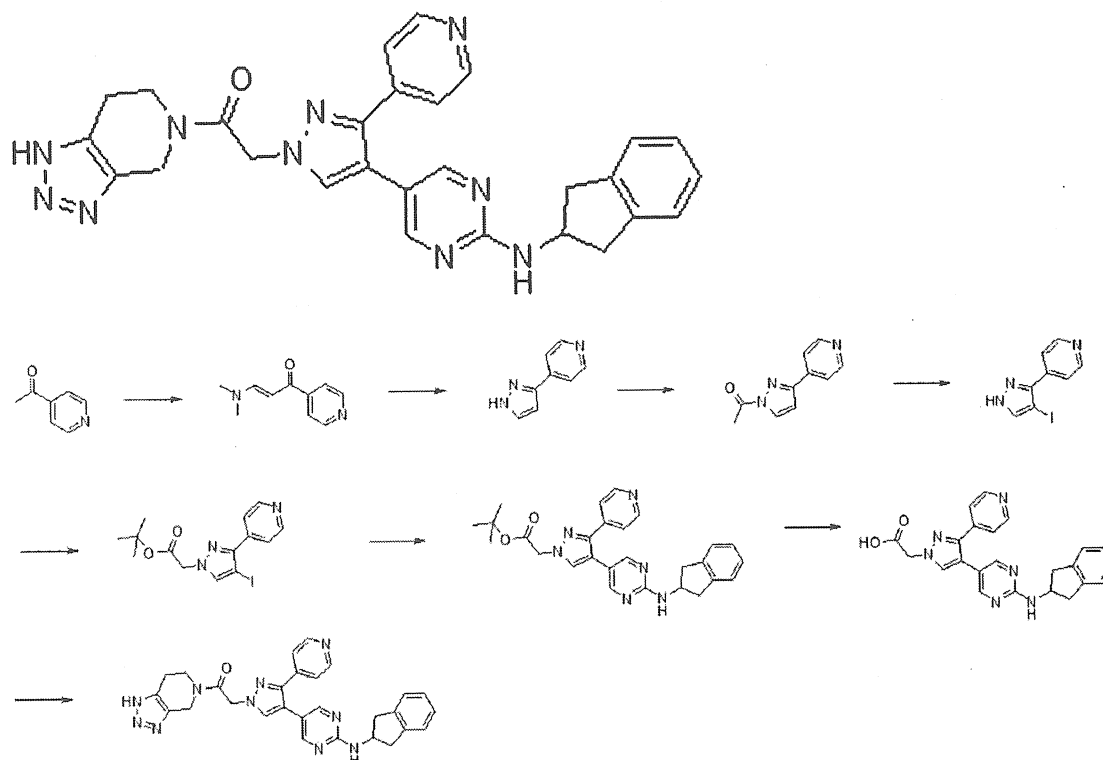
10-13	73				CH	N	
10-14	74				CH	N	
10-15	75				CH	N	
10-16	76				CH	N	
10-17	77				CH	N	
11-1	78				CH	N	
11-2	79				CH	N	
12-1	80				CH	N	
12-2	81				CH	N	
12-3	82				CH	N	
12-4	83				CH	N	
12-5	84				CH	N	
12-6	85				CH	N	
12-7	86				CH	N	

12-8	87				CH	N	
12-9	88				CH	N	
12-10	89				CH	N	
12-11	90				CH	N	
12-12	91				CH	N	
12-13	92				CH	N	
12-14	93				CH	N	
13	94				CH	N	
14	95				CH	N	
15	96				CH	N	
16	97				CH	N	
17	98				CH	N	
18	99				CH	N	

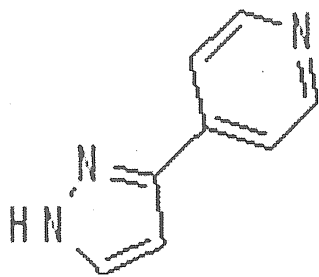
19	100				CH	N	
20	101				CH	N	
21	102				CH	N	
22	103				CH	N	
23	104				CH	N	
24	105				CH	N	
25	106				CH	N	
26	107				CH	N	
27	108				CH	N	
28	109				CH	N	

29	110				CH	N	
30	111				CH	N	
31	112				CH	N	
32	113				CH	N	
33	114				CH	N	

[Ví dụ 15] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (Hợp chất 96)



(Bước 1) Điều chế 4-(1H-Pyrazol-3-yl)pyridin

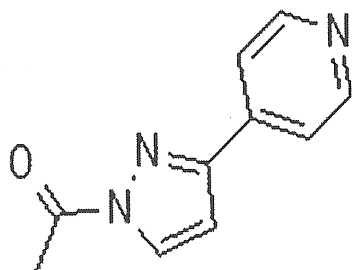


Khuấy hỗn hợp gồm 4-axetylpyridin (3 mL, 27 mmol) và DMF-DMA (6 mL, 45,15 mmol) ở 110 °C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn còn lại trong etanol (12 mL) và thêm hydrazin hydrat (1,6 mL, 32,40 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hồi lưu trong 15 giờ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng diclometan (20 mL) và rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (3,66 g, 93 % trong 2 bước).

MS m/z: 272 [M+1]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 13,18 (bs, 1H), 8,57 (d, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 6,91 (s, 1H)

(Bước 2) Điều chế 1-[3-(Pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etan-1-on



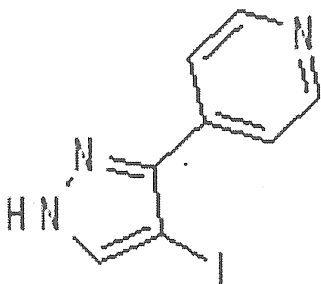
Thêm từ từ anhydrit axetic (1,56 mL, 16,53 mmol) được hòa tan trong pyridin (5 mL) vào dung dịch chứa 4-(1H-pyrazol-3-yl)pyridin (2,0 g, 13,78 mmol) trong pyridin (10 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn còn lại bằng nước (50 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 40%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (2,02 g, 78 %).

MS m/z: 188 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,71 (d, 2H), 8,34 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 6,84 (d, 1H),

2,79 (s, 3H).

(Bước 3) Điều chế 4-(4-Iodo-1H-pyrazol-3-yl)pyridin

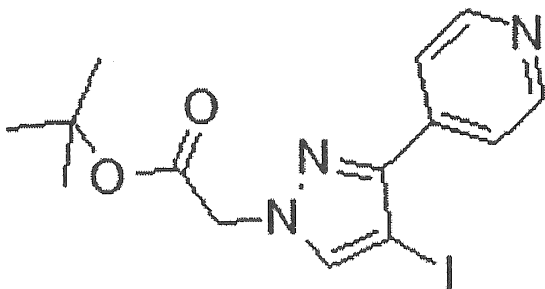


Thêm lần lượt natri iđua (0,88 g, 5,87 mmol), iốt (2,03 g, 8,01 mmol), kali cacbonat (2,94 g, 21,24 mmol) vào dung dịch chứa 1-[3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etan-1-on (1 g, 5,34 mmol) trong dung môi hỗn hợp của etanol/nước (1/2, 15 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri thiosulfat trong nước bão hoà. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Nghiền thành bột phần cặn bằng diclometan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu da cam nhạt (1,17 g, 81 %).

MS m/z: 272 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 13,62 (bs, 1H), 8,66 (bs, 2H), 7,84 (bs, 2H)

(Bước 4) Điều chế Tert-butyl 2-[4-iodo-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat



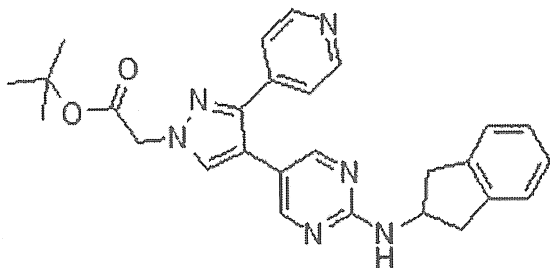
Thêm lần lượt xesi cacbonat (2,1 g, 6,48 mmol) và tert-butyl bromoaxetat (0,76 mL, 5,18 mmol) vào dung dịch chứa 4-(4-iodo-1H-pyrazol-3-yl)pyridin (1,17 g, 4,32 mmol) trong DMF (10 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (30 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 30%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu da cam (1,39 g, 83%).

MS m/z: 386 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,67 (d, 2H), 7,84 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 4,86 (s, 2H),

1,50 (s, 9H)

(Bước 5) Điều chế Tert-butyl 2-(4-{2-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetat

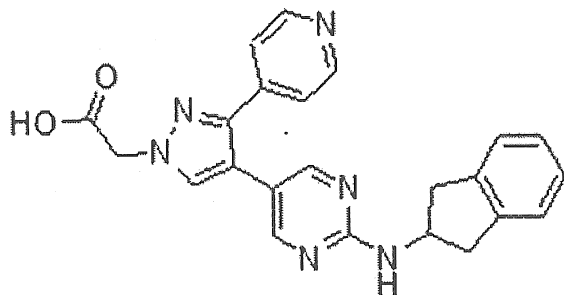


Hòa tan hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[4-iodo-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat (0,50 g, 1,30 mmol), hợp chất im-2a (0,48 g, 1,43 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (150 mg, 0,13 mmol), dung dịch natri cacbonat 2N (2 mL, 4,0 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và khuấy ở 100 °C trong 6 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước (50 mL) vào, và sau đó chiết bằng etyl axetat (50 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 80%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (486 mg, 76%).

MS m/z: 469 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,58 (d, 2H), 8,22 (s, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,17-7,24 (m, 4H), 5,46 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,42 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 1,52 (s, 9H)

(Bước 6) Điều chế axit 2-(4-{2-[2-(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetic



Thêm axit trifloaxetic (6 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(4-{2-[2-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetat (0,46 g, 1,00 mmol) trong diclometan (2 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng

trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (456 mg, 69%), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 413 $[M+1]^+$.

1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), δ ppm: 13,34 (bs, 1H), 8,71 (d, 2H), 8,26 (bs, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 5,13 (s, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,26 (dd, 2H), 2,93 (dd, 2H)

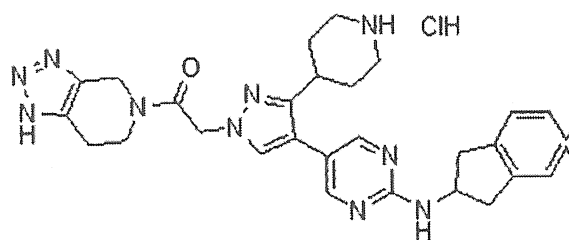
(Bước 7) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on

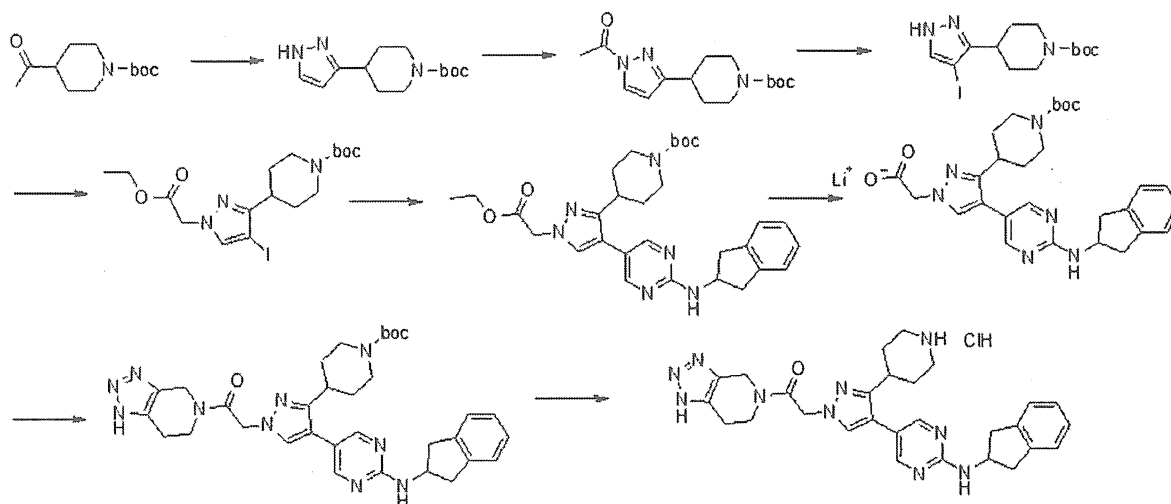
Thêm DIPEA (0,21 mL, 1,20 mmol) và PyBOP (187 mg, 0,36 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetic (100 mg, 0,24 mmol) và hợp chất im-7 (58 mg, 0,36 mmol) trong DMF (3 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng ethyl axetat (50 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 5%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (71 mg, 57 %).

MS m/z: 519 $[M+1]^+$.

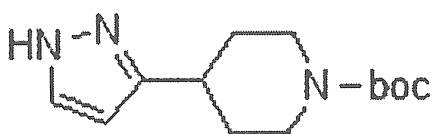
1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz), δ ppm: 8,55 (d, 1H), 8,20 (s, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (t, 2H), 7,11-7,25 (m, 4H), 5,41 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,72-2,96 (m, 4H).

[Ví dụ 17] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (Hợp chất 98)





(Bước 1) Điều chế Tert-butyl 4-(1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat

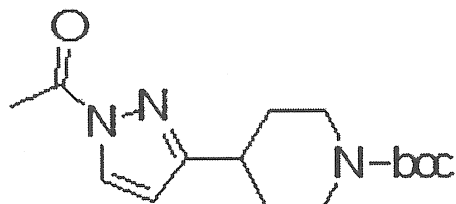


Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl 4-axetylpiiperidin-1-carboxylat (Được điều chế theo quy trình đã biết (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 21(5), 1299-1305; 2011)) (3,7 g, 16,277 mmol) và DMF-DMA (10 mL) ở 140 °C trong 48 giờ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn còn lại trong etanol (12 mL) và thêm hydrazin hydrat (1,2 mL, 24,42 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hồi lưu trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục về mặt định lượng ở dạng dầu màu nâu (4,4 g).

MS m/z: 252 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,50 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,02-4,24 (m, 2H), 2,76-2,92 (m, 3H), 1,90-2,01 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,47 (s, 9H)

(Bước 2) Điều chế Tert-butyl 4-(1-axetyl-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat



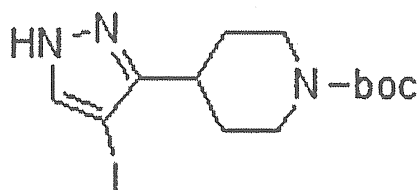
Thêm từ từ axetic anhydrit (2,3 mL, 24,42 mmol) được hòa tan trong pyridin (10 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat (4,4 g, 16,28 mmol) trong pyridin (10 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15

giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn còn lại bằng nước (50 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 20%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (4,5 g, 94 %).

MS m/z: 294 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,16 (d, 1H), 6,28 (d, 1H), 4,08-4,25 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,90-1,98 (m, 2H), 1,59-1,70 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

(Bước 3) Điều chế Tert-butyl 4-(4-iodo-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat

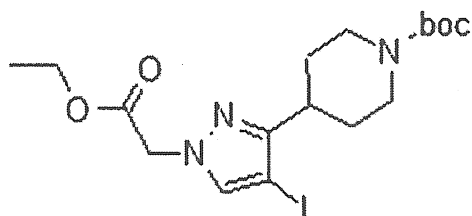


Thêm lần lượt natri iodua (0,56 g, 3,75 mmol), iốt (1,3 g, 5,11 mmol), kali cacbonat (1,9 g, 13,63 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(1-axetyl-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat (1 g, 3,41 mmol) trong dung môi hỗn hợp của etanol/nước (1/2, 15 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri thiosulfat trong nước bão hòa. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (1,42 g).

MS m/z: 378 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 10,52 (bs, 1H), 7,55 (s, 1H), 4,12-4,34 (m, 2H), 2,78-2,92 (m, 3H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,62-1,75 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)

(Bước 4) Điều chế Tert-butyl 4-[1-(2-etoxy-2-oxoetyl)-4-iodo-1H-pyrazol-3-yl]piperidin-1-carboxylat



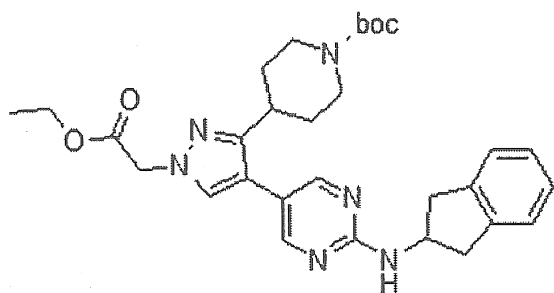
Thêm lần lượt xesi cacbonat (1,67 g, 5,11 mmol) và etyl bromoaxetat (0,49 mL, 4,43 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-iodo-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat (1,42 g, 3,41 mmol) trong DMF (15 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước

(50 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 30%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (1,3g, 83%).

MS m/z: 464 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,46 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,09-4,28 (m, 4H), 2,72-2,94 (m, 3H), 1,82-1,92 (m, 2H), 1,65-1,79 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,28 (t, 3H)

(Bước 5) Điều chế Tert-butyl 4-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-etoxy-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat

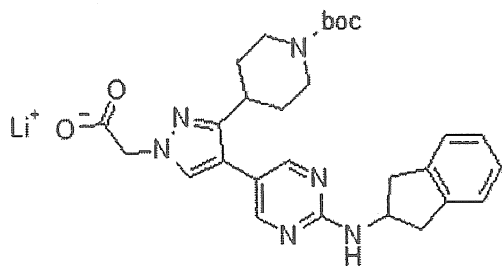


Hòa tan hỗn hợp gồm tert-butyl 4-[1-(2-etoxy-2-oxoethyl)-4-iodo-1H-pyrazol-3-yl]piperidin-1-carboxylat (0,40 g, 0,86 mmol), hợp chất im-2a (0,32 g, 0,95 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (100 mg, 0,086 mmol), dung dịch natri cacbonat 2N (1,3 mL, 2,6 mmol) trong 1,4-dioxan (7 mL) và khuấy ở 100 °C trong 1 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước (50 mL) vào, và sau đó chiết bằng etyl axetat (50 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 30%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (253 mg, 54%).

MS m/z: 547 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,28 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 5,41 (d, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,82 (m, 1H), 4,08-4,30 (m, 4H), 3,43 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,68-2,86 (m, 3H), 1,69-1,84 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (t, 3H)

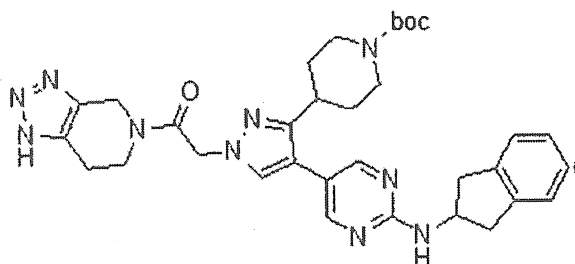
(Bước 6) Điều chế muối lithi của axit 2-(3-{1-[(tert-butoxy)carbonyl]piperidin-4-yl}-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)axetic



Thêm dung dịch lithi hydroxit 1N trong nước (0,9 mL, 0,9 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat (0,253 g, 0,46 mmol) trong THF (3 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (255 mg), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 519 [M+1]⁺.

(Bước 7) Tert-butyl 4-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}ethyl)-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat



Thêm DIPEA (0,24 mL, 1,38 mmol) và PyBOP (359 mg, 0,69 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa muối lithi của axit 2-(3-{1-[(tert-butoxy)carbonyl]piperidin-4-yl}-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl)acetic (255 mg, 0,46 mmol) và hợp chất im-7 (89 mg, 0,55 mmol) trong DMF (5 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (30 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 3%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (258 mg, 90 %).

MS m/z: 625 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 13,34 (bs, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,14-7,25 (m, 4H), 5,61 (t, 1H), 4,61-5,14 (m, 5H), 3,81-4,24 (m, 4H), 3,41 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,61-2,86 (m, 5H), 1,60-1,86 (m, 4H), 1,41-1,51 (m, 9H)

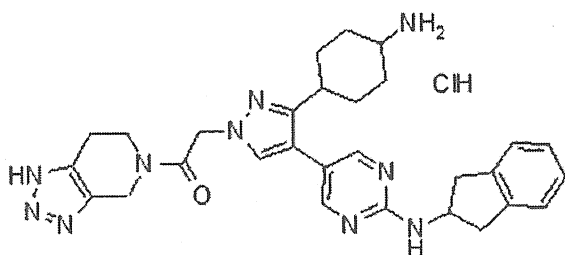
(Bước 8) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(piperidin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on

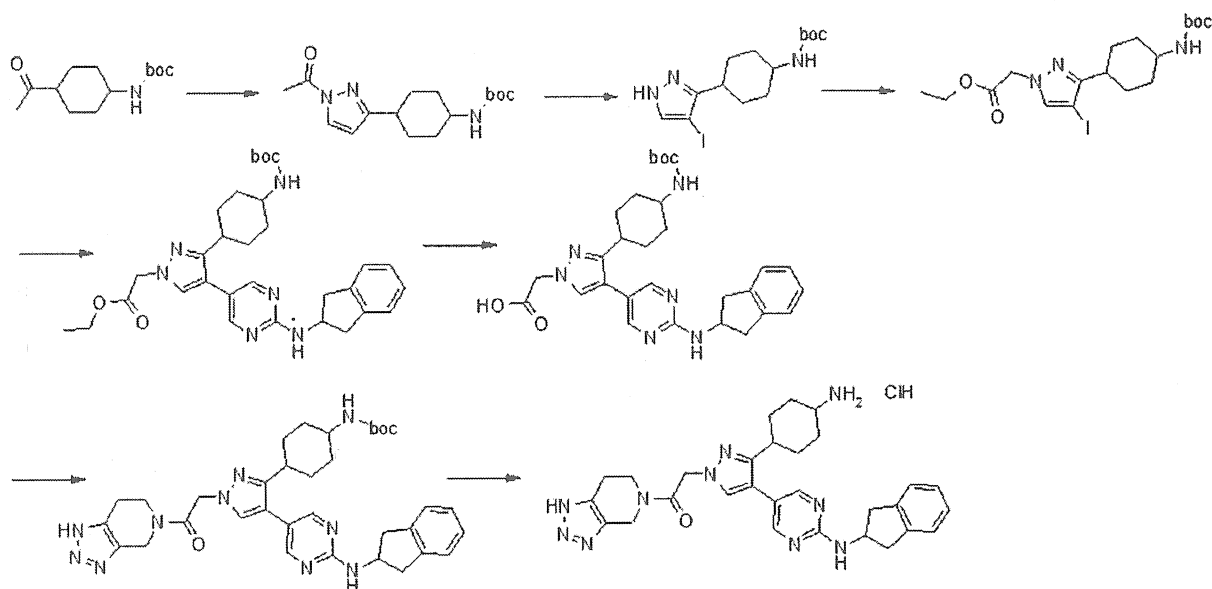
Thêm dung dịch HCl 4N trong dioxan vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-carboxylat (258 mg, 0,41 mmol) trong diclometan (3 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu ngà (142 mg, 62 %).

MS m/z: 525 [M+1]⁺.

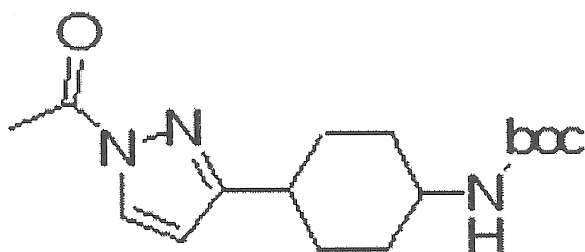
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,71-9,32 (m, 2H), 8,45 (s, 2H), 8,11 (bs, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,12-7,26 (m, 4H), 5,26 (d, 2H), 4,63-4,79 (m, 3H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,21-3,34 (m, 4H), 2,91-3,14 (m, 5H), 2,71-2,86 (m, 2H), 1,79-1,98 (m, 4H).

[Ví dụ 18] Điều chế 2-[3-(4-aminocyclohexyl)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (Hợp chất 99)



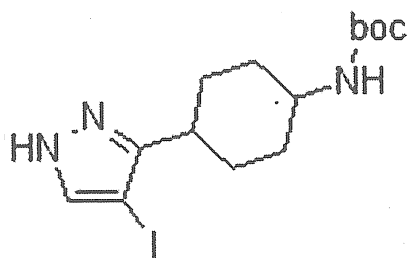


(Bước 1) Điều chế Tert-butyl N- [4-(1-axetyl-1H-pyrazol-3-yl)xyclohexyl]carbamat



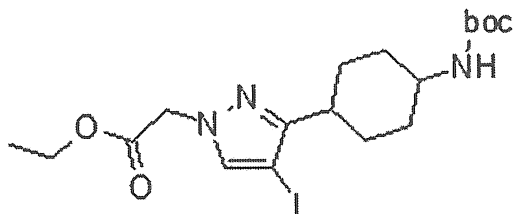
Khuấy hỗn hợp gồm tert-butyl N-(4-axetylxcyclohexyl)carbamat (Được điều chế theo quy trình đã biết (WO 2012018668)) (1,20 g, 4,99 mmol) và DMF-DMA (3 mL) ở 110 °C trong 26 giờ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn còn lại trong ethanol (10 mL) và thêm hydrazin hydrat (0,36 mL, 7,48 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn tạo thành trong pyridin (3 mL), và thêm từ từ anhydrit axetic (0,7 mL, 7,48 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn còn lại bằng nước (50 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế tiếp phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 30%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (628 mg, 40% trong 3 bước), phổ NMR của nó không thể gán được do quá phức tạp.

MS m/z: 308 [M+1]⁺.

(Bước 2) Điều chế Tert-butyl N- [4-(4-iodo-1H-pyrazol-3-yl)xyclohexyl]carbamate

Thêm lần lượt natri iđua (337 mg, 2,25 mmol), iốt (778 mg, 3,07 mmol), kali cacbonat (1,1 g, 8,17 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl N-[4-(1-axetyl-1H-pyrazol-3-yl)xyclohexyl]carbamate (628 mg, 2,04 mmol) trong dung môi hỗn hợp của etanol/nước (1/1, 8 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri thiosulfat trong nước bão hoà. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục về mặt định lượng ở dạng dầu màu vàng (814 mg), dầu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

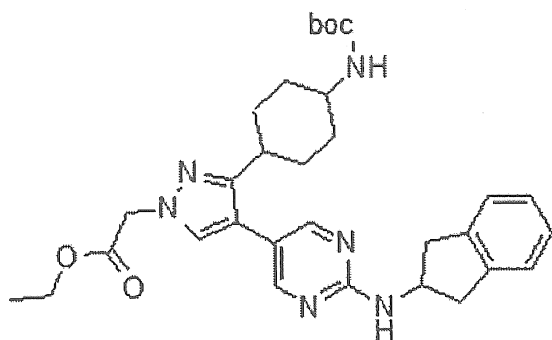
MS m/z: 392 [M+1]⁺.

(Bước 3) Điều chế Ethyl 2-[3-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}xyclohexyl)-4-iodo-1H-pyrazol-1-yl]axetat

Thêm lần lượt xesi cacbonat (1,0 g, 3,12 mmol) và etyl bromoaxetat (0,25 mL, 2,29 mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl N-[4-(4-iodo-1H-pyrazol-3-yl)xyclohexyl]carbamate (814 mg, 2,04 mmol) trong DMF (5 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (30 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 30%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (488 mg, 50%), phổ NMR của nó không thể gán được do quá phức tạp.

MS m/z: 478 [M+1]⁺.

(Bước 4) Điều chế Ethyl 2-[3-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}xyclohexyl)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetat

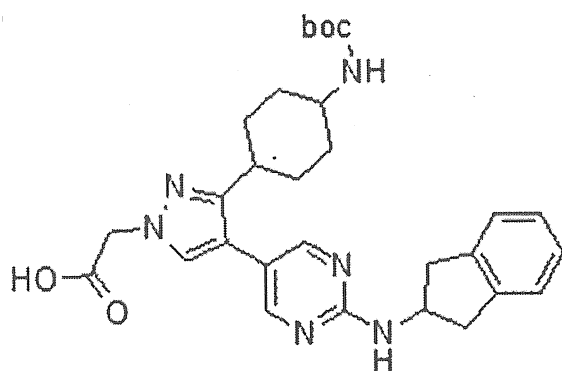


Hòa tan hỗn hợp gồm ethyl 2-[3-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}xyclohexyl)-4-iodo-1H-pyrazol-1-yl]axetat (271 mg, 0,57 mmol), hợp chất im-2a (249 mg, 0,74 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (66 mg, 0,057 mmol), dung dịch natri cacbonat 2N (0,85 mL, 1,7 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) và khuấy ở 80 °C trong 1 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước (50 mL) vào, và sau đó chiết bằng ethyl axetat (50 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (ethyl axetat 40%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (20 mg, 6%).

MS m/z: 562 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,39 (s, 1H), 8,26 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (m, 4H), 5,55 (d, 1H), 4,84 (m, 4H), 4,27 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,42 (dd, 2H), 2,88 (dd, 2H), 1,69 (m, 9H), 1,44 (s, 9H)

(Bước 5) Điều chế axit 2-[3-(4-{[(Tert-butoxy)carbonyl]amino}xyclohexyl)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetic



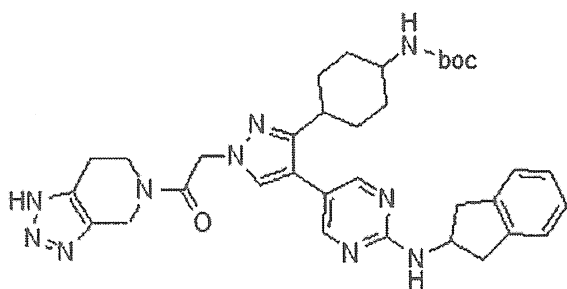
Thêm dung dịch lithi hydroxit 1N trong nước (0,2 mL, 0,2 mmol) vào dung dịch chứa ethyl 2-[3-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}xyclohexyl)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetat (40 mg, 0,072 mmol) trong THF (1 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục về mặt định

lượng ở dạng chất rắn màu vàng (34 mg, 88%), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 533 [M+1]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,65 (s, 1H), 8,35 (s, 2H), 7,81 (m, 2H), 7,18 (m, 4H), 6,72 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,65 (m, 1H), 3,25 (dd, 2H), 2,88 (dd, 2H), 2,50 (s, 1H), 1,75 (m, 4H), 1,48 (m, 4H), 1,38 (s, 9H)

(Bước 6) Điều chế tert-butyl N- [4-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)xyclohexyl]carbamate



Thêm DIPEA (0,04 mL, 0,256 mmol) và PyBOP (49 mg, 0,095 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit 2-[3-(4-{[(tert-butoxy)carbonyl]amino}xyclohexyl)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetic (34 mg, 0,064 mmol) và hợp chất im-7 (15 mg, 0,095 mmol) trong DMF (1 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (30 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 3%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (22 mg, 54 %).

MS m/z: 639 [M+1]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,28 (s, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,15 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 5,20 (m, 2H), 4,64 (m, 4H), 3,83 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,90 (dd, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,47 (m, 4H), 1,37 (s, 9H)

(Bước 7) Điều chế 2-[3-(4-aminoxyclohexyl)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on

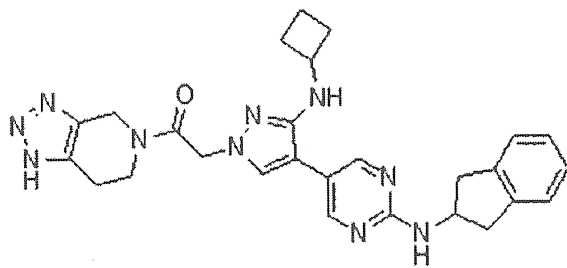
Thêm dung dịch HCl 4N trong dioxan vào dung dịch chứa tert-butyl N-[4-(4-{2-

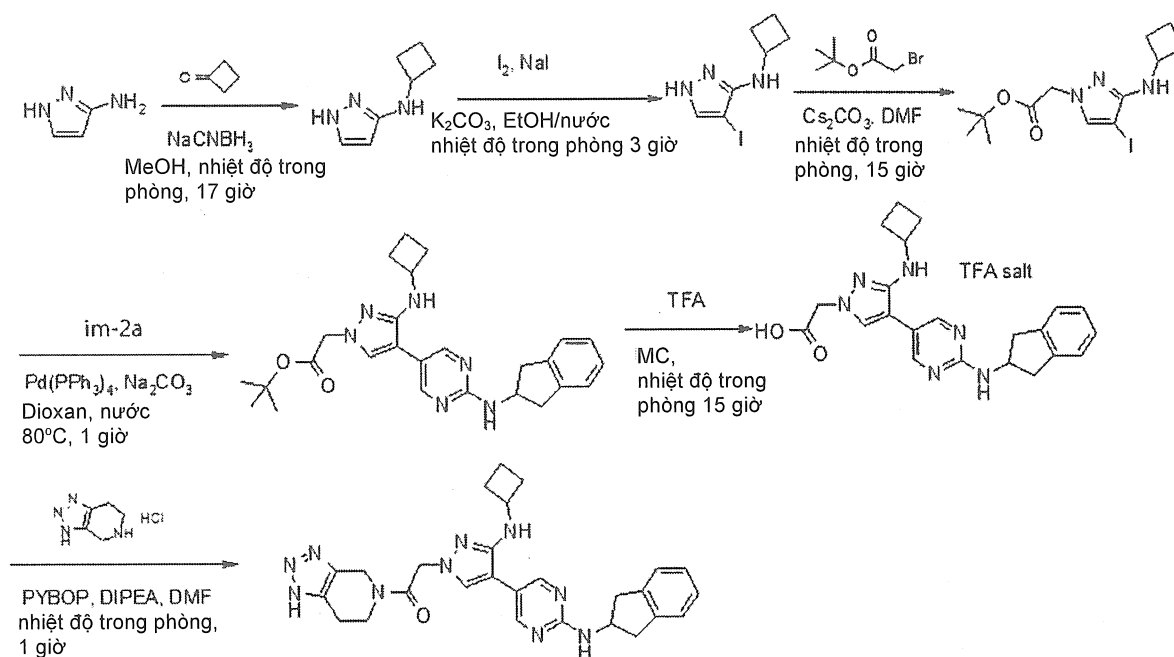
[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}ethyl)-1H-pyrazol-3-yl)xyclohexyl]carbamate (22 mg, 0,034 mmol) trong diclometan (1 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu ngà (18,6 mg, 94 %).

MS m/z: 539 [M+1]⁺.

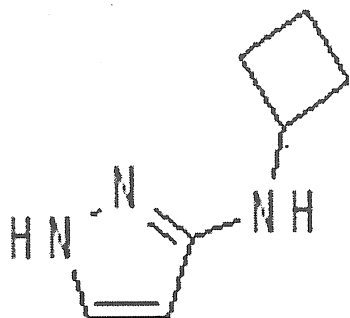
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,37 (s, 2H), 7,80 (m, 5H), 7,19 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 5,22 (m, 2H), 4,70 (m, 3H), 3,82 (m, 2H), 3,27 (m, 3H), 2,90 (m, 5H), 1,76 (m, 8H)

[Ví dụ 19] Điều chế 2-[3-(xyclobutylamino)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (Hợp chất 100)





(Bước 1) Điều chế N-xyclobutyl-1H-pyrazol-3-amin

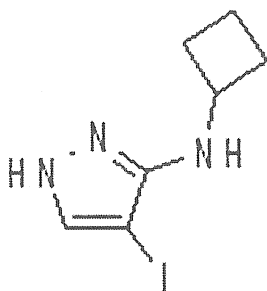


Thêm xyclobutanon (0,99 mL, 13,24 mmol) và natri xyanoborohydrua (1,5 g, 24,07 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 3-aminopyrazol (1,0 g, 12,04 mmol) trong metanol (20 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trong môi trường khí nitơ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 70%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (320 mg, 19%)

MS m/z: 138 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz), δ ppm: 7,32 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 1,77 (m, 4H)

(Bước 2) Điều chế N-xyclobutyl-4-iodo-1H-pyrazol-3-amin

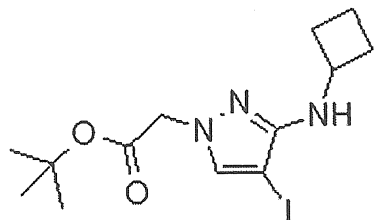


Thêm lần lượt natri iđua (384 mg, 2,56 mmol), iốt (887 mg, 3,5 mmol), kali cacbonat (1,3 g, 9,32 mmol) vào dung dịch chứa N-xyclobutyl-1H-pyrazol-3-amin (320 mg, 2,33 mmol) trong dung môi hỗn hợp của etanol/nước (1/1, 10 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri thiosulfat trong nước bão hoà. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (etyl axetat 30%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu nâu (70 mg, 11%).

MS m/z: 264 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 10,24 (s, 1H), 7,48(s, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,21 (m, 2H)

(Bước 3) Điều chế tert-butyl 2-[3-(xyclobutylamino)-4-iodo-1H-pyrazol-1-yl]axetat



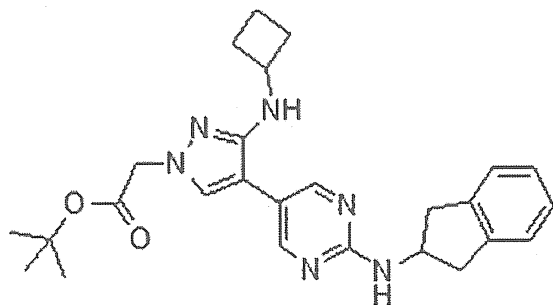
Thêm lần lượt xesi cacbonat (130 mg, 0,40 mmol) và tert-butyl bromoaxetat (0,04 mL, 0,27 mmol) vào dung dịch chứa N-xyclobutyl-4-iodo-1H-pyrazol-3-amin (70 mg, 0,27 mmol) trong DMF (1 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (30 mL) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 15%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu nâu nhạt (53 mg, 52%).

MS m/z: 378 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,25 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,45 (s, 9H)

(Bước 4) Điều chế tert-butyl 2-[3-(xyclobutylamino)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-

yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetat

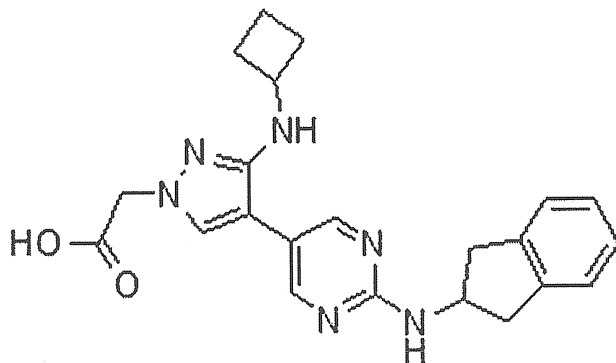


Hòa tan hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[3-(cyclobutylamino)-4-iodo-1H-pyrazol-1-yl]axetat (53 mg, 0,14 mmol), hợp chất im-2a (61 mg, 0,18 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (16 mg, 0,014 mmol), dung dịch natri cacbonat 2N (0,21 mL, 0,42 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) và khuấy ở 80 °C trong 1 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước (10 mL) vào, và sau đó chiết bằng etyl axetat (20 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cho phần cặn thu được đi qua lớp đệm silic oxit (etyl axetat 40%/n-hexan) để tạo ra hỗn hợp thô ở dạng chất rắn màu nâu chứa hợp chất nêu ở đề mục (38 mg), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 462 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,40 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (m, 4H), 5,40 (d, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,12 (m, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,90 (dd, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,70 (m, 4H), 1,47 (s, 9H)

(Bước 5) Điều chế axit 2-[3-(cyclobutylamino)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetic



Thêm axit trifloaxetic (1 mL) vào dung dịch chứa phần cặn thu được (38 mg) trong diclometan (2 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp thô ở dạng dầu màu vàng

chứa hợp chất nêu ở đề mục (40 mg), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 405 [M+1]⁺.

¹H NMR (CD₃OD, 400MHz), δ ppm: 8,37(s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,16 (m, 4H), 4,70 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,02(m,2H), 1,87 (m, 2H)

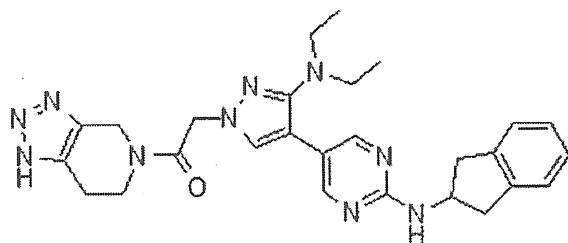
(Bước 6) Điều chế 2-[3-(xyclobutylamino)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on

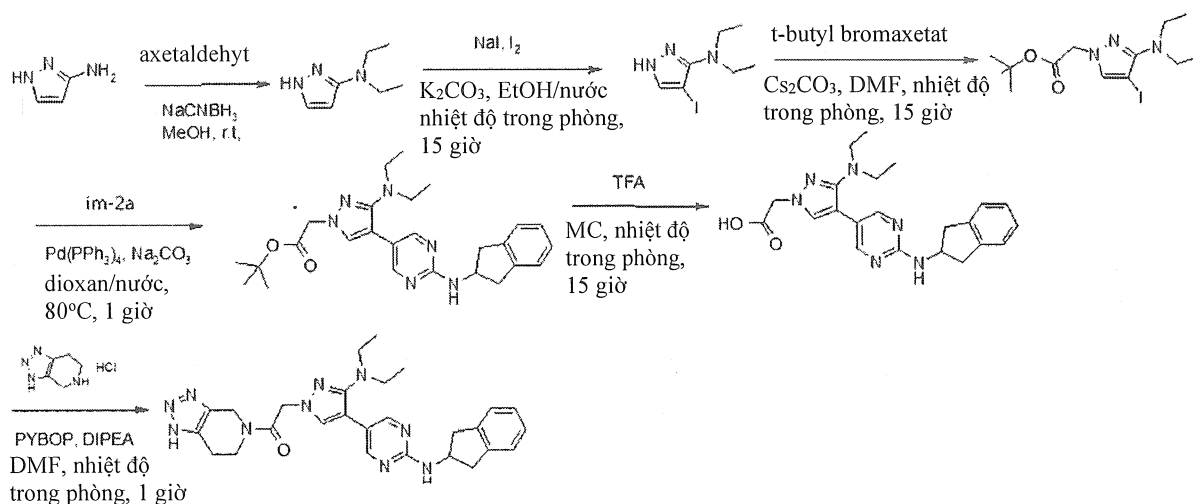
Thêm DIPEA (0,07 mL, 0,42 mmol) và PyBOP (64 mg, 0,12 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa phần cặn thu được (40 mg) và hợp chất im-7 (20 mg, 0,12 mmol) trong DMF (1 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng ethyl axetat (30 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng TLC điều chế (metanol 5%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (5 mg, 7% trong 3 bước).

MS m/z: 512 [M+1]⁺.

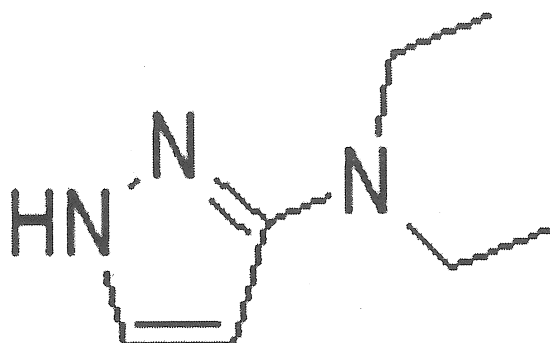
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,35 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (m, 4H), 5,42 (d, 1H), 4,96 (d, 2H), 4,80 (m, 3H), 4,07 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,41 (dd, 2H), 2,85 (m, 4H), 2,35 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 1,74 (m, 2H)

[Ví dụ 25] Điều chế 2-[3-(diethylamino)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (Hợp chất 106)





(Bước 1) Điều chế N,N-dietyl-1H-pyrazol-3-amin

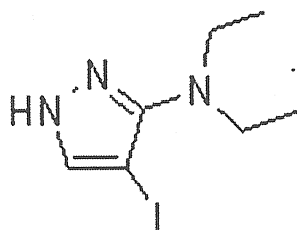


Thêm axetaldehyt (3,4 mL, 60,18 mmol) và natri xyanoborohydrua (15 g, 72,21 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 3-aminopyrazol (2,0 g, 24,07 mmol) trong metanol (50 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ trong môi trường khí nitơ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 30%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu (1,87 g, 50%)

MS m/z: 140 [M+1]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 11,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,14 (m, 4H), 0,96 (m, 6H)

(Bước 2) Điều chế N,N-dietyl-4-iodo-1H-pyrazol-3-amin



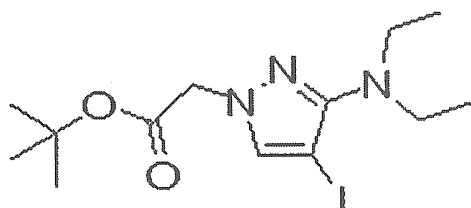
Thêm lần lượt natri iodua (2,2 g, 14,78 mmol), iốt (5,1 g, 20,15 mmol), kali cacbonat (7,4 g, 53,7 mmol) vào dung dịch chứa N,N-dietyl-1H-pyrazol-3-amin (1,87 g, 13,43

mmol) trong dung môi hỗn hợp của etanol/nước (1/1, 20 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch natri thiosulfat trong nước bão hoà. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (ethyl axetat 30%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu nâu (1,22 g, 34%).

MS m/z: 266 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 7,46(s, 1H), 3,26 (m, 4H), 1,10 (m, 6H)

(Bước 3) Điều chế tert-butyl 2-[3-(diethylamino)-4-iodo-1H-pyrazol-1-yl]axetat

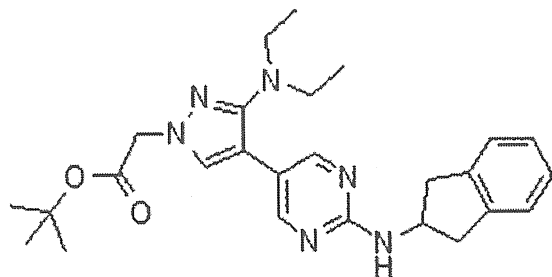


Thêm lần lượt xesi cacbonat (2,2 g, 6,9 mmol) và tert-butyl bromoaxetat (0,8 mL, 5,52 mmol) vào dung dịch chứa N,N-diethyl-4-iodo-1H-pyrazol-3-amin (1,22 g, 4,60 mmol) trong DMF (10 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (30 mL) và chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục về mặt định lượng ở dạng dầu màu nâu (1,79 g), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 380 [M+1]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 7,67 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,33 (s, 6H). 3,13 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 0,98 (m, 6H)

(Bước 4) Điều chế tert-butyl 2-[3-(diethylamino)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetat



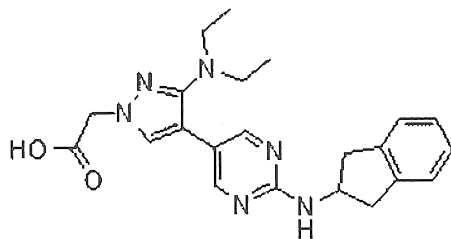
Hòa tan hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[3-(diethylamino)-4-iodo-1H-pyrazol-1-yl]axetat (0,50 g, 1,32 mmol), hợp chất im-2a (0,53 g, 1,58 mmol), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (152 mg, 0,13 mmol), dung dịch natri cacbonat 2N (2

mL, 4,0 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và khuấy ở 80 °C trong 3 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước (40 mL) vào, và sau đó chiết bằng etyl axetat (30 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cho phần cặn thu được đi qua lớp đệm silic oxit (etyl axetat 40%/n-hexan) để tạo ra hỗn hợp gồm hợp chất nêu tại đề mục và sản phẩm phụ được deboronat hóa (200 mg), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 463 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,52 (s, 2H), 7,36(s, 1H), 7,19 (m, 4H), 5,55 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 1,23 (s, 9H), 1,02 (m, 6H)

(Bước 5) Điều chế axit 2-[3-(diethylamino)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetic



Thêm axit trifloaxetic (6 mL) vào dung dịch chứa phần cặn thu được (200 mg) trong diclometan (2 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (metanol 20%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (58 mg, 11% trong 2 bước).

MS m/z: 407 [M+1]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,50 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,16 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,26 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 0,94 (m, 6H)

(Bước 6) Điều chế 2-[3-(diethylamino)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on

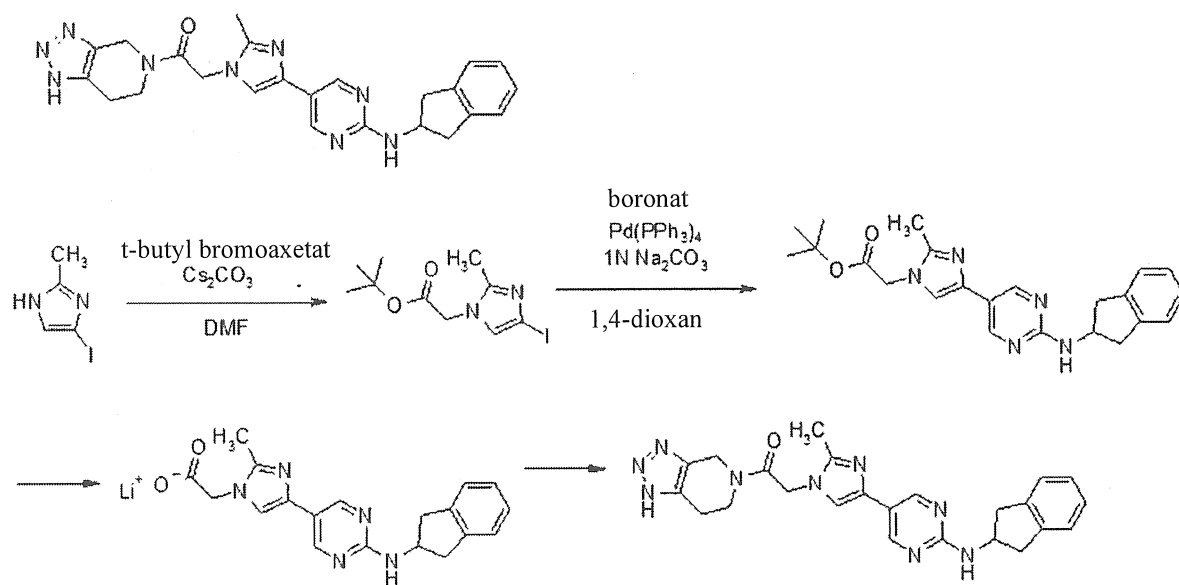
Thêm DIPEA (0,07 mL, 0,42 mmol) và PyBOP (109 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit 2-[3-(diethylamino)-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-1-yl]axetic (57 mg, 0,14 mmol) và hợp chất im-7

(34 mg, 0,21 mmol) trong DMF (1 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (30 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 5%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (21 mg, 29%).

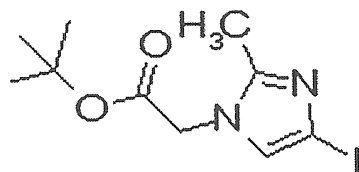
MS m/z: 513 [M+1]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,50 (s, 2H), 7,73 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,17 (m, 4H), 5,12 (m, 2H), 4,64 (m, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,23 (m, 2H), 2,92 (m, 7H), 2,82 (m, 1H), 0,87 (m, 6H)

[Ví dụ 26] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (Hợp chất 107)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl 2-(4-iodo-2-metyl-1H-imidazol-1-yl)axetat

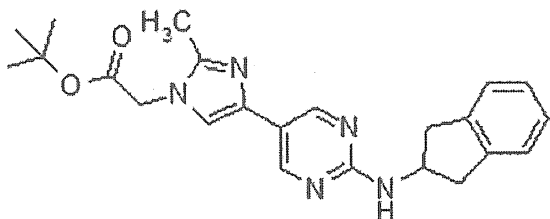


Thêm lần lượt xesi cacbonat (704,7 mg, 2,16 mmol) và tert-butyl bromoaxetat (0,21 mL, 1,44 mmol) vào dung dịch chứa 5-Iodo-2-metyl-1H-imidazol (300 mg, 1,44 mmol) trong DMF (7,2 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (20 mL) và chiết bằng etyl

axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 80% /n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (326,8 mg, 70%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz), δ ppm: 6,91 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)

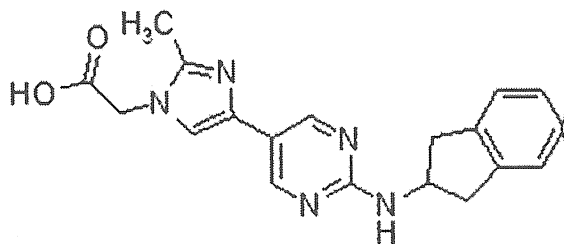
(Bước 2) tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)axetat



Hòa tan hỗn hợp gồm tert-butyl 2-(4-iodo-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)acetat (326,8 mg, 1,01 mmol), hợp chất im-2a (263 mg, 0,78 mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0) (270,4 mg, 0,23 mmol), dung dịch natri cacbonat 1N (2,6 mL, 2,34 mmol) trong 1,4-dioxan (12,5 mL) và khuấy ở 80 °C trong 4 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước (10 mL) vào, và sau đó chiết bằng etyl axetat (10 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 80%/n-hexan) trước, và sau đó tách các tạp chất bằng TLC điều chế (etyl axetat 100%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (95,1 mg, 30%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz), δ ppm: 8,64 (s, 2H), 7,24-7,15 (m, 4H), 7,00 (s, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

(Bước 3) Điều chế muối lithi của axit 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-2-methyl-1H-imidazol-1-yl) axetic



Thêm lithi hydroxit monohydrat (33,8 mg, 0,81 mmol) trong nước (1 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-2-methyl-

1H-imidazol-1-yl)axetat (65,1 mg, 0,16 mmol) trong THF (1 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, và nghiền thành bột phần cặn tạo thành với diethyl ete để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt (122,8 mg), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

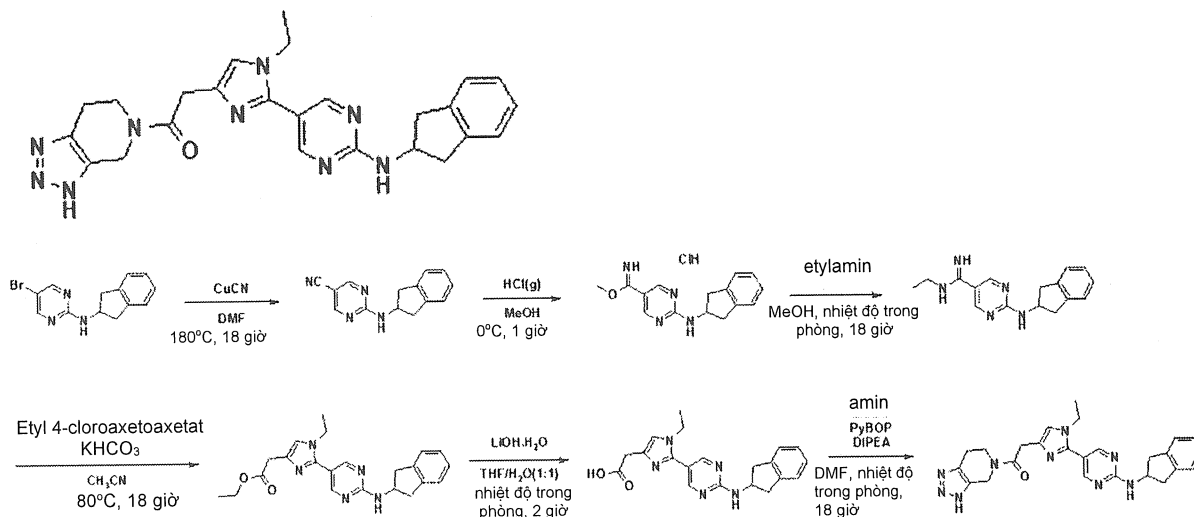
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,57 (s, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,24-7,12 (m, 5H), 4,65-4,59 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,19 (s, 3H).

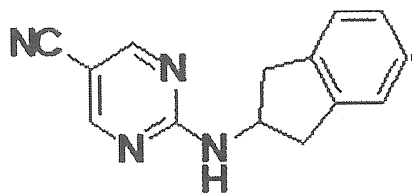
(Bước 4) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-2-methyl-1H-imidazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on

Thêm DIPEA (0,31 mL, 1,76 mmol) và PyBOP (274,2 mg, 0,53 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa phần cặn thu được trong bước 3 (122,8 mg) và hợp chất im-7 (112,7 mg, 0,70 mmol) trong DMF (7 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (20 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 5%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (35,4 mg, 48% trong 2 bước).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,59 (s, 2H), 7,39 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,22-7,12 (m, 4H), 5,10 (d, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 3,83-3,82 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,92-2,75 (m, 4H), 2,20 (s, 3H).

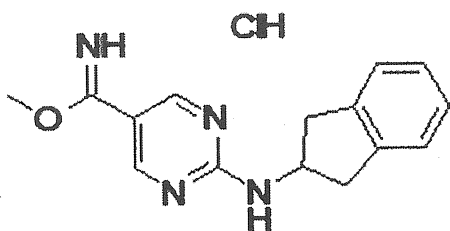
[Ví dụ 31] Điều chế 2-(2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (hợp chất 112)



(Bước 1) Điều chế 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-carbonitril

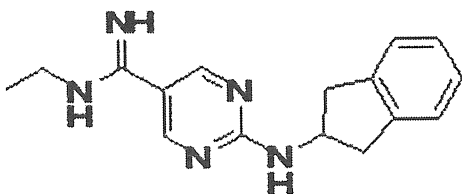
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất im-1a (2,5 g, 8,62 mmol) và đồng xyanua (1,0 g, 11,2 mmol) trong DMF (41 mL) ở 180 °C trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (50 mL) và rửa bằng dung dịch natri xyanua 10% (50 mL X 2). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (etyl axetat 15%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (1,48 g, 73%).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,56 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 4H), 6,19 (d, 1H), 4,90-4,82 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H).

(Bước 2) Điều chế metyl 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-carboximidat hydroclorua

Khuấy dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-carbonitril (544 mg, 2,30 mmol) trong metanol (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong khi sục khí HCl vào. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (701 mg, 2,30 mmol).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,08 (d, 1H), 8,99-8,95 (m, 2H), 7,24-7,13 (m, 4H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 2H).

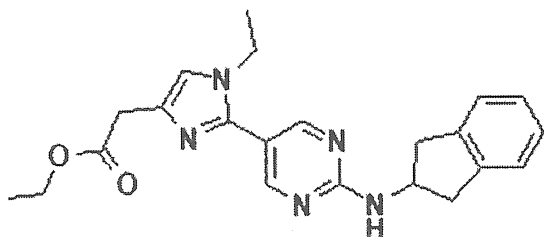
(Bước 3) Điều chế 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-N-etylpymidin-5-carboximidamit

Thêm từ từ etyamin (6 mL, 11,5 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá

chứa methyl 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-carboximidat hydroclorua (701 mg, 2,30 mmol) trong metanol (5 mL). Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, và tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 20%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (184,5 mg, 0,66 mmol).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,28 (bs, 2H), 8,67 (d, 2H), 8,56 (d, 1H), 7,24-7,14 (m, 4H), 4,72-4,66 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 2H), 1,23 (t, 3H).

(Bước 4) Điều chế ethyl 2-(2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)axetat

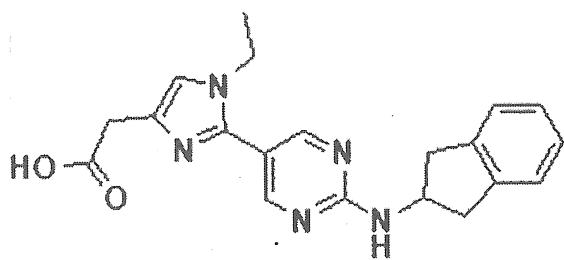


Khuấy hỗn hợp chứa 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]-N-ethylpyrimidin-5-carboximidamit (184,5 mg, 0,66 mmol) và kali bicacbonat (197 mg, 1,97 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở 50 °C, và thêm từ từ dung dịch chứa ethyl 4-cloaxetat (0,12 mL, 0,92 mmol) trong axetonitril (1 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80 °C trong 18 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng ethyl axetat và nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (metanol 1% /ethyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu nâu (66,9 mg), dầu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

MS m/z: 392 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,50 (s, 2H), 7,28-7,05 (m, 5H), 5,73-5,68 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,52-4,45 (m, 2H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,45-3,29 (m, 2H), 2,94-2,90 (m, 2H), 1,41 (t, 3H), 1,35-1,31 (m, 3H).

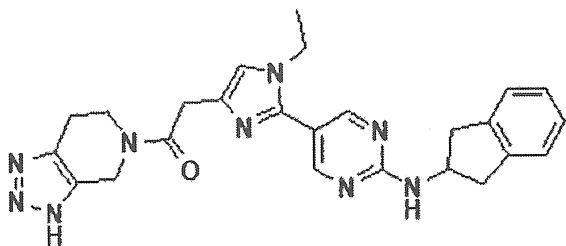
(Bước 5) Điều chế axit 2-(2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)axetic



Hòa tan hỗn hợp chứa ethyl 2-(2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)axetat (66,9 mg, 0,17 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (35,7 mg, 0,85 mmol) trong THF (2 mL) và nước (2 mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu nâu (109,6 mg), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 364 [M+1]⁺.

(Bước 6) Điều chế 2-(2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)-1-{3H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on

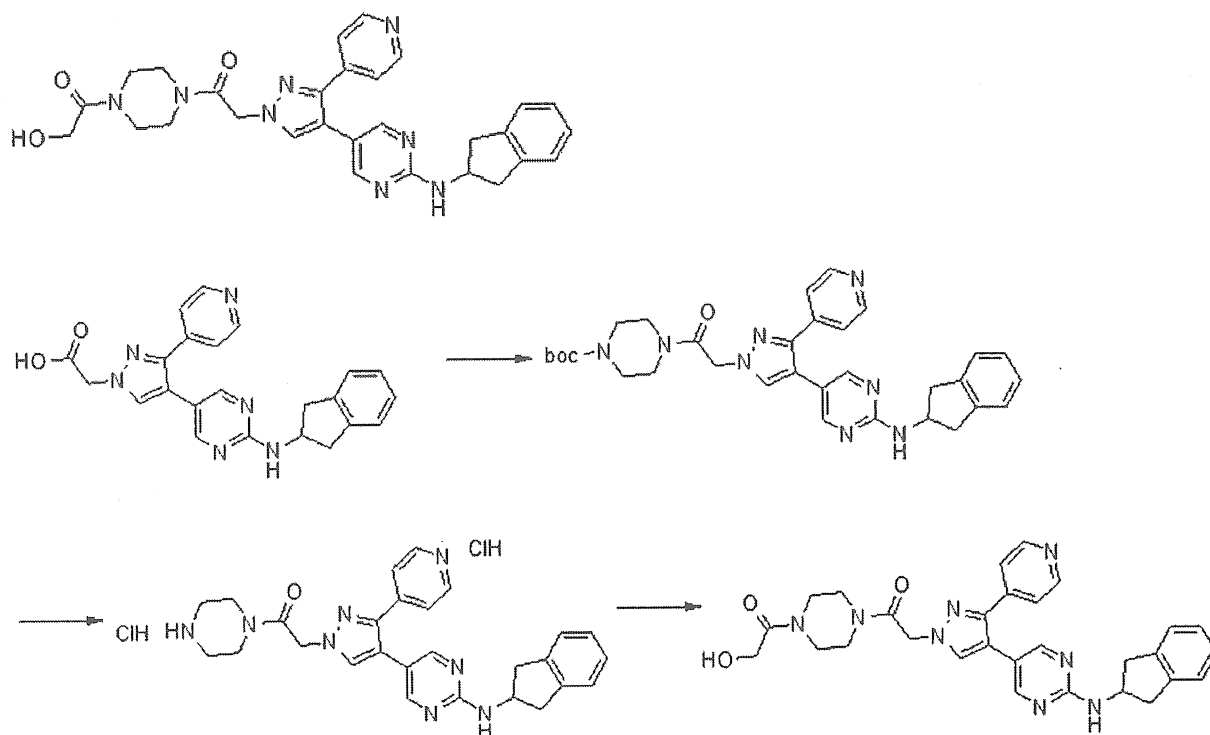


Thêm PyBOP (235,7 mg, 0,45 mmol), tiếp đó là DIPEA (0,26 mL, 1,5 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit 2-(2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-ethyl-1H-imidazol-4-yl)axetic (109,6 mg, 0,30 mmol) và hợp chất im-7 (97 mg, 0,60 mmol) trong DMF (5 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat (20 mL), rửa bằng nước hai lần. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 10%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu hơi đỏ nhạt (3,0 mg, 4%).

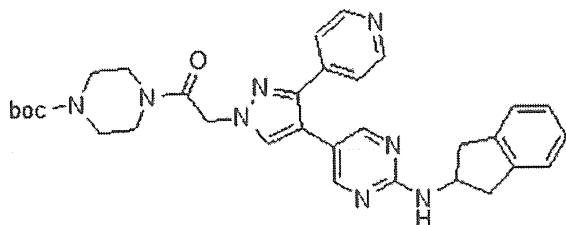
¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,50 (s, 2H), 7,23-7,18 (m, 4H), 6,98 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 4,84-4,80 (m, 3H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,96-3,83 (m, 4H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 4H).

[Ví dụ 34] Điều chế 1-{4-[2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-

(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetyl]piperazin-1-yl}-2-hydroxyetan-1-on (Hợp chất 115)



(Bước 1) Điều chế tert-butyl 4-[2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetyl]piperazin-1-carboxylat

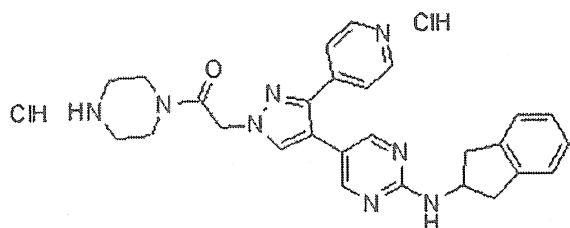


Thêm DIPEA (0,13 mL, 0,73 mmol) và PyBOP (188 mg, 0,36 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit 2-(4-{2-[(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetic (được mô tả trong ví dụ 36, bước 6) (100 mg, 0,242 mmol) và 1-boc-piperazin (54 mg, 0,29 mmol) trong DMF (1 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (30 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Cho phần cặn thu được đi qua lớp đệm silic oxit (metanol 5%/diclometan) để tạo ra hỗn hợp ở dạng chất rắn màu be chứa hợp chất nêu ở đề mục (130 mg), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 581 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,57 (d, 2H), 8,22 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,20 (m, 4H), 5,41 (d, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 3,48 (m, 10H), 2,90 (dd, 2H), 1,47 (s, 9H)

(Bước 2) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(piperazin-1-yl)etan-1-on dihydroclorua



Thêm dung dịch HCl 4N trong dung dịch dioxan (2 mL) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa phần cặn thu được (130 mg) trong diclometan (2 mL), sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (100 mg, 75% trong 2 bước), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 481 [M+1]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 9,46 (s, 2H), 8,82 (d, 2H), 8,33 (s, 2H), 8,02 (m, 3H), 7,26 (s 1H), 7,19 (m, 4H), 5,43 (s, 2H), 4,67 (m, 1H), 3,75 (m, 4H), 3,27 (dd, 2H), 3,16 (m, 4H), 2,94 (dd, 2H)

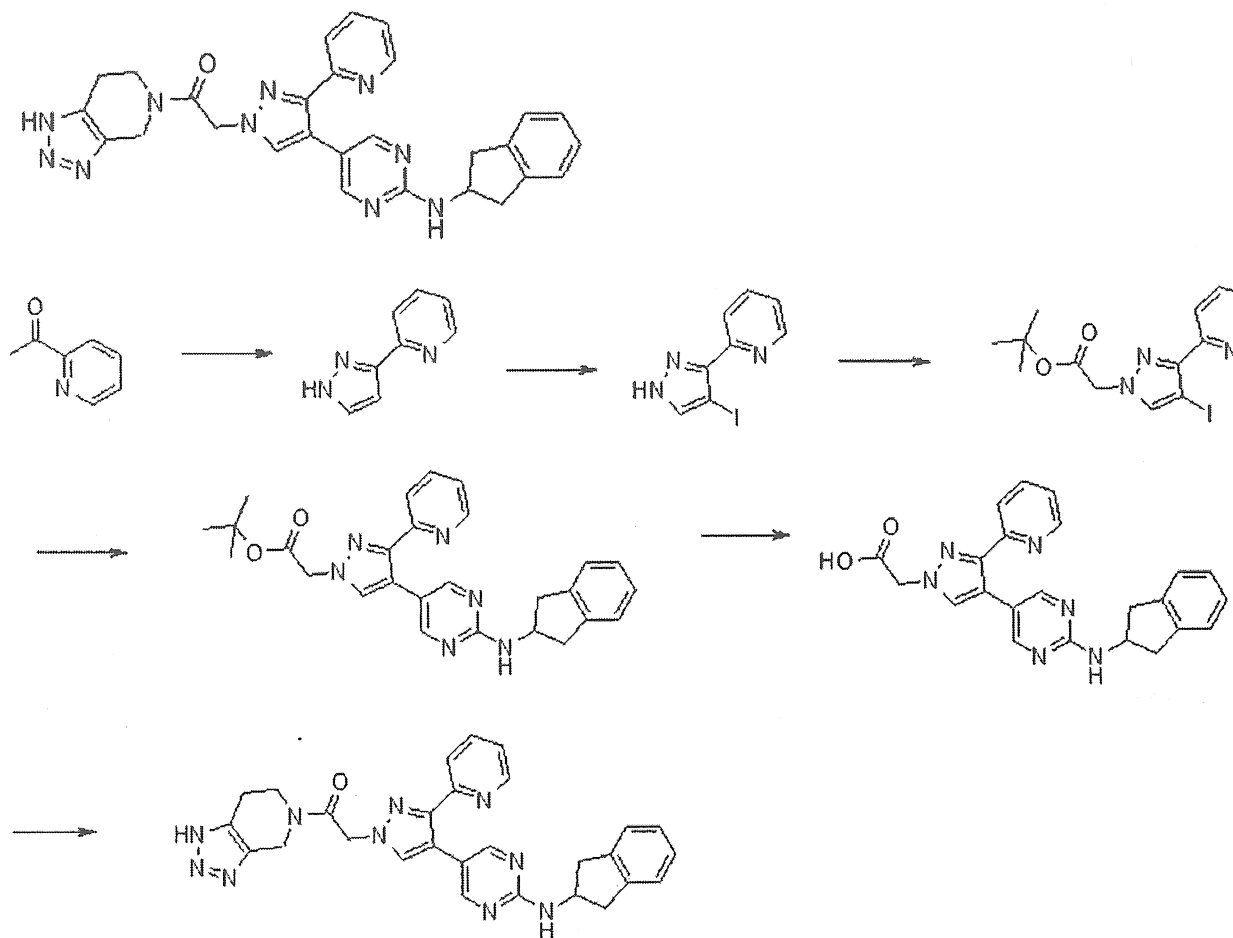
(Bước 3) 1-{4-[2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetyl]piperazin-1-yl}-2-hydroxyetan-1-on

Thêm DIPEA (0,24 mL, 1,35 mmol) và PyBOP (140 mg, 0,27 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-4-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-(piperazin-1-yl)etan-1-on dihydroclorua (100 mg, 0,18 mmol) và axit glycolic (20 mg, 0,27 mmol) trong DMF (1 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (30 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 5% → 10%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (52 mg, 54 %).

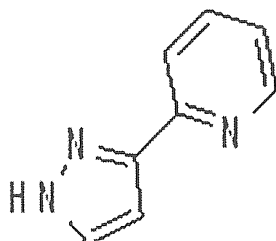
MS m/z: 520 [M+1]⁺

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,55 (d, 2H), 8,20 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,18 (m, 4H), 5,30 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,52 (m, 7H), 3,26 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H)

[Ví dụ 35] Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on (Hợp chất 116)



(Bước 1) Điều chế 2-(1H-pyrazol-3-yl)pyridin

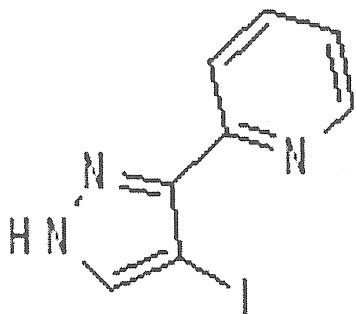


Khuấy hỗn hợp gồm 2-axetylpyridin (3 mL, 27 mmol) và DMF-DMA (6 mL, 45,15 mmol) ở 110°C trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn còn lại trong etanol (12 mL) và thêm hydrazin hydrat (1,6 mL, 32,40 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện

hồi lưu trong 15 giờ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng diclometan (20 mL) và rửa bằng nước. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (3,87 g, 99% trong 2 bước). MS m/z: 146 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 11,35 (bs, 1H), 8,64 (d, 1H), 7,69-7,79 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,21-7,28 (m, 1H), 6,80 (s, 1H)

(Bước 2) Điều chế 2-(4-iodo-1H-pyrazol-3-yl)pyridin

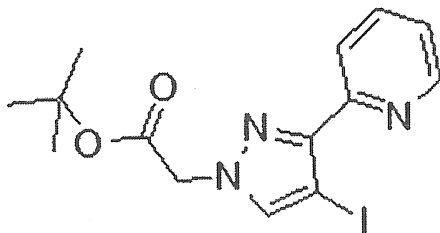


Thêm lần lượt natri iodua (1,14 g, 7,87 mmol), iốt (2,62 g, 10,34 mmol), kali cacbonat (3,81 g, 27,56 mmol) vào dung dịch chứa 2-(1H-pyrazol-3-yl)pyridin (1 g, 6,89 mmol) trong dung môi hỗn hợp của etanol/nước (1/2, 18 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch natri thiosulfat trong nước bão hoà. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu da cam nhạt (1,32 g, 71 %).

MS m/z: 272 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 11,53 (bs, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,78-7,85 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,28-7,33 (m, 1H).

(Bước 3) Điều chế Tert-butyl 2-[4-iodo-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat



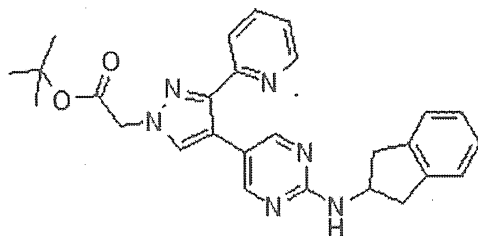
Thêm lần lượt xesi cacbonat (4,07 g, 12,50 mmol) và tert-butyl bromoaxetat (1,39

mL, 9,41 mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-Iodo-1H-pyrazol-3-yl)pyridin (1,70 g, 6,27 mmol) trong DMF (12 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (40 mL) và chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (ethyl axetat 20%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (1,15 g, 48%).

MS m/z: 386 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,72 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,71-7,78 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,24-7,28 (m, 1H), 4,89 (s, 2H), 1,48 (s, 9H)

(Bước 4) Điều chế Tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetat

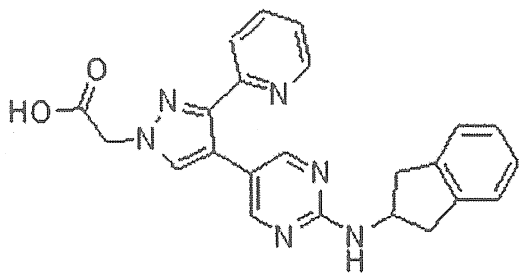


Hòa tan hỗn hợp gồm tert-butyl 2-[4-iodo-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]axetat (0,31 g, 0,80 mmol), hợp chất im-2a (0,3 g, 0,89 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (92 mg, 0,08 mmol), dung dịch natri cacbonat 2N (1,2 mL, 2,4 mmol) trong 1,4-dioxan (7 mL) và khuấy ở 100 °C trong 15 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước (50 mL) vào, và sau đó chiết bằng ethyl axetat (50 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (ethyl axetat 60%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (82 mg, 22%).

MS m/z: 469 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,59 (d, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,64-7,71 (m, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,14-7,24 (m, 4H), 5,40 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,41 (dd, 2H), 2,91 (dd, 2H), 1,50 (s, 9H)

(Bước 5) Điều chế axit 2-(4-{2-[(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetic



Thêm axit trifloaxetic (3 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetat (82 mg, 0,175 mmol) trong diclometan (1 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (50 mg, 69%), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 413 [M+1]⁺.

(Bước 6) Điều chế 2-(4-{2-[(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on

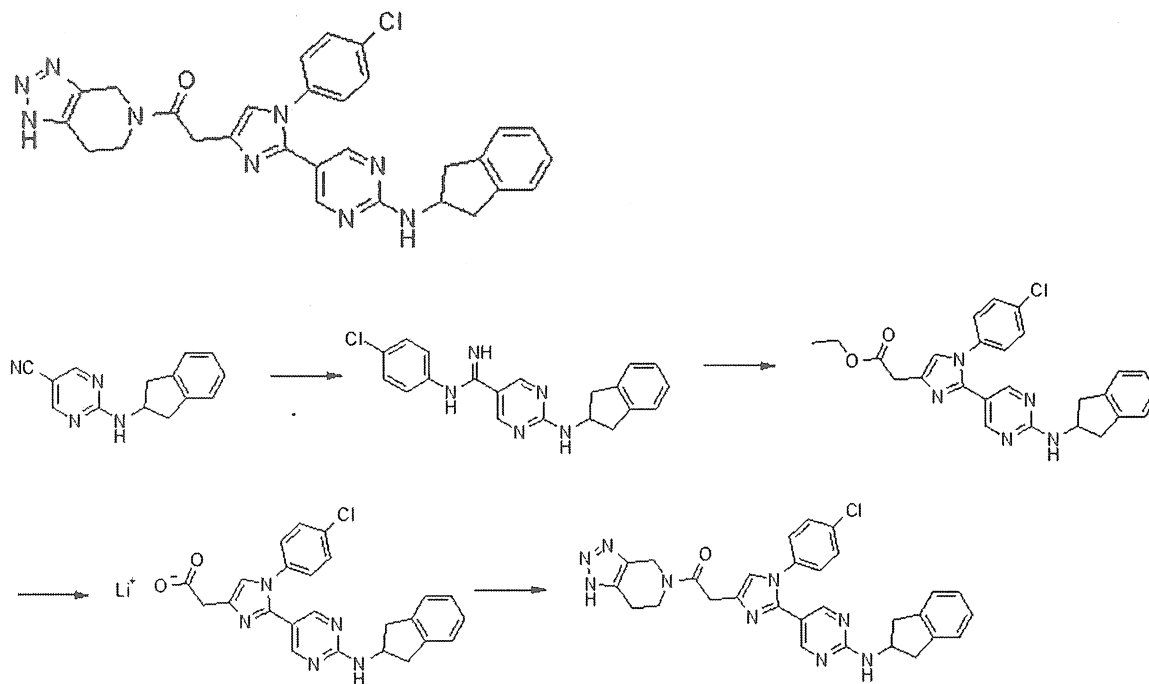
Thêm DIPEA (0,1 mL, 0,60 mmol) và PyBOP (94 mg, 0,18 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)axetic (50 mg, 0,12 mmol) và hợp chất im-7 (29 mg, 0,18 mmol) trong DMF (2 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (30 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 3%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (42 mg, 67 %).

MS m/z: 519 [M+1]⁺.

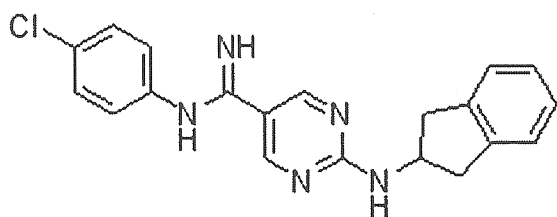
¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,48 (d, 1H), 8,34 (s, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,73-7,85 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,11-7,25 (m, 4H), 5,39 (d, 2H), 4,76 (d, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 2H), 3,26 (dd, 2H), 2,72-2,94 (m, 4H)

[Ví dụ 36] Điều chế 2-[1-(4-clophenyl)-2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-imidazol-4-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo [4,5-

c]pyridin-5-yl}etan-1-on (Hợp chất 117)



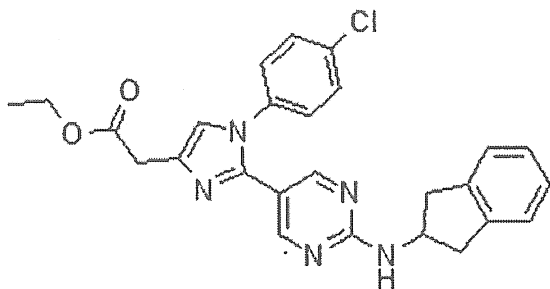
(Bước 1) Điều chế N-(4-clophenyl)-2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-carboximidamit



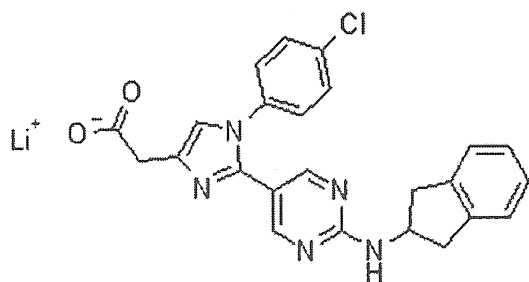
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất 51-a (100 mg, 0,42 mmol), 4-cloanilin (59,3 mg, 0,47 mmol), nhôm clorua (62 mg, 0,47 mmol) ở 130 °C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành, thêm dung dịch natri hydroxit 2M trong nước (1,7 mL) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó thêm từ từ nước đá (4,2 mL) vào. Sau khi khuấy trong 15 phút, chiết hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat (10 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 5%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (77,2 mg, 50%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,82 (s, 2H), 7,91 (d, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,23-7,13 (m, 4H), 6,84 (d, 2H), 6,38 (bs, 2H), 4,69-4,65 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,94-2,88 (m, 2H).

(Bước 2) Điều chế ethyl 2-[1-(4-clophenyl)-2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-

yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-imidazol-4-yl]axetat

Thêm kali bicarbonat (62 mg, 0,62 mmol) vào dung dịch chứa N-(4-clophenyl)-2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-carboximidamit (75 mg, 0,21 mmol) trong axetonitril (3 mL). Thêm dung dịch chứa etyl-4-cloaxetoaxetat (40 μ L, 0,29 mmol) trong axetonitril (0,5 mL) vào hỗn hợp phản ứng trong khi khuấy ở 50 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90 °C trong 18 giờ. Sau khi hoàn thành, lọc bỏ chất rắn, rửa bằng etyl axetat. Cô dịch lọc dưới áp suất giảm, và tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 5%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu nâu (73,7 mg, 76%). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,28 (s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,23-7,15 (m, 6H), 7,12 (s, 1H), 5,47 (d, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,25-4,19 (q, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 2,88-2,38 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

(Bước 3) Điều chế muối lithi của axit 2-[1-(4-clophenyl)-2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-imidazol-4-yl]axetic

Thêm lithi hydroxit monohydrat (32,5 mg, 0,78 mmol) trong nước (0,8 mL) vào dung dịch chứa etyl 2-[1-(4-clophenyl)-2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-imidazol-4-yl]axetat (73,7 mg, 0,16 mmol) trong THF (0,8 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và nghiền thành bột phân cận tạo thành với dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu nâu (73,7 mg), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,17 (s, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,56 (d, 2H),

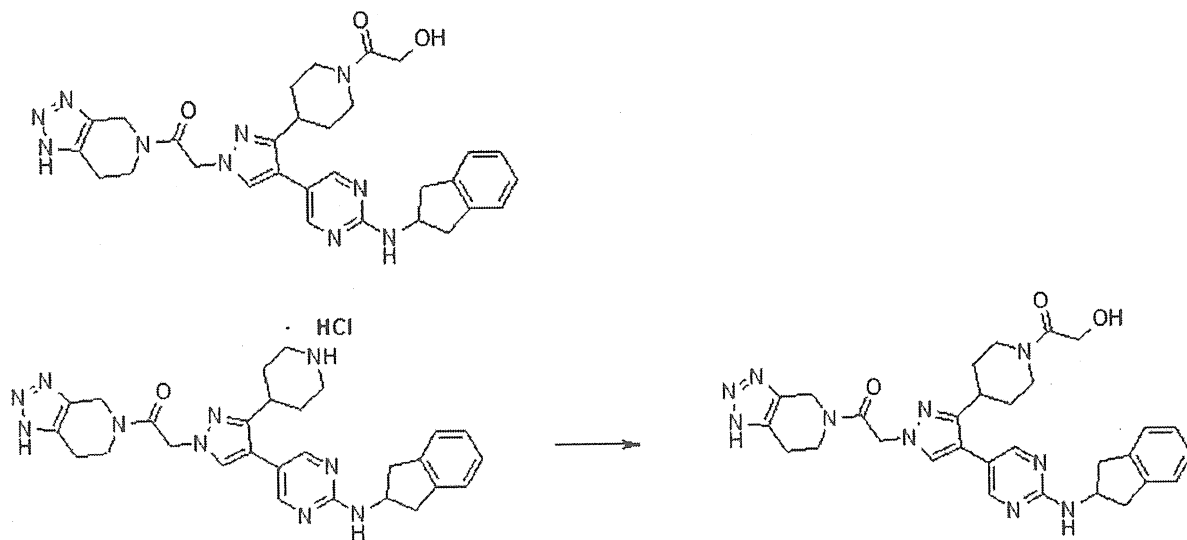
7,37 (d, 2H), 7,20-7,12 (m, 5H), 4,61-4,56 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 4H), 2,90-2,84 (m, 2H).

(Bước 4) Điều chế 2-[1-(4-clophenyl)-2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-imidazol-4-yl]-1-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etan-1-on

Thêm DIPEA (0,14 mL, 0,83 mmol) và PyBOP (129 mg, 0,25 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa muối lithi của axit 2-[1-(4-clophenyl)-2-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-imidazol-4-yl]axetic (73,7 mg, 0,16 mmol) và hợp chất im-7 (53 mg, 0,33 mmol) trong DMF (3,3 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (20 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (30 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 3%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu nâu nhạt (40 mg, 44%).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,23 (s, 2H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,22-7,16 (m, 6H), 7,10 (d, 1H), 5,59-5,47 (m, 1H), 4,91 (d, 2H), 4,79-4,74 (m, 1H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,95-2,84 (m, 4H)

[Ví dụ 37] Điều chế 1-[4-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)piperidin-1-yl]-2-hydroxyetan-1-on (Hợp chất 118)



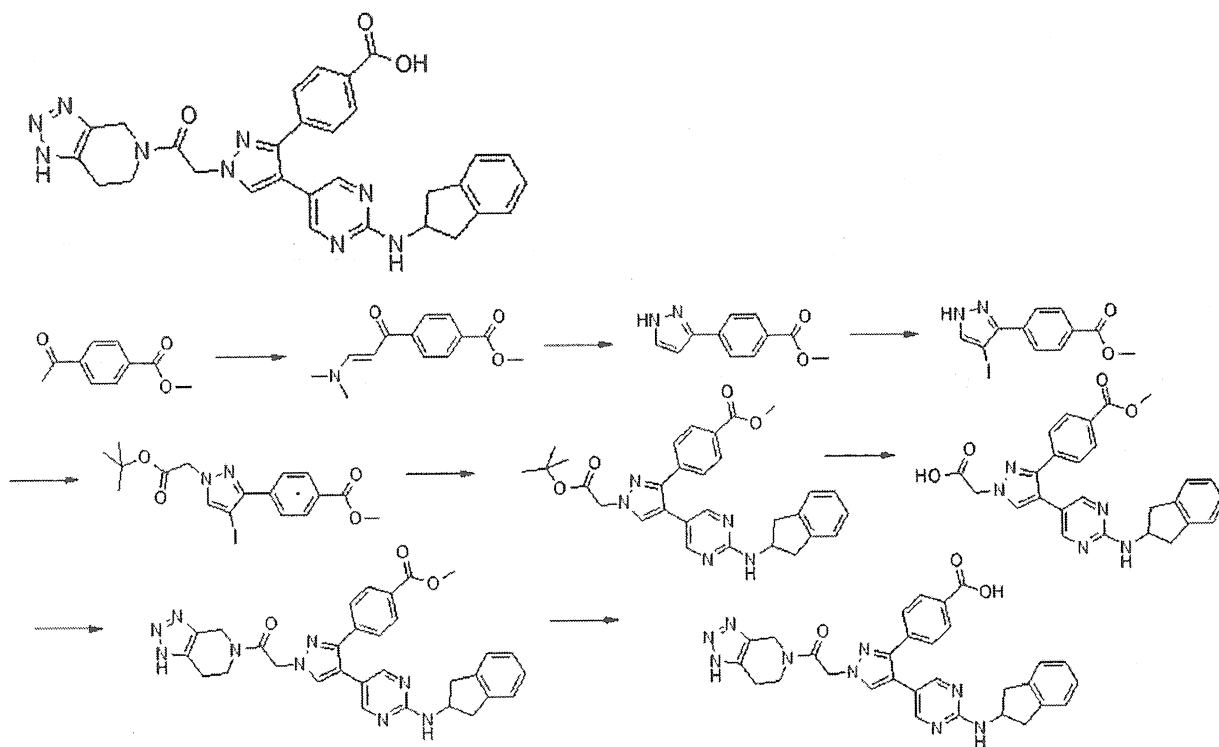
Thêm DIPEA (0,1 mL, 0,535 mmol) và PyBOP (84 mg, 0,16 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit glycolic (26mg, 0,34 mmol) và hợp chất 121 (60

mg, 0,107 mmol) trong DMF (3 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (50 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 3%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (25 mg, 40 %).

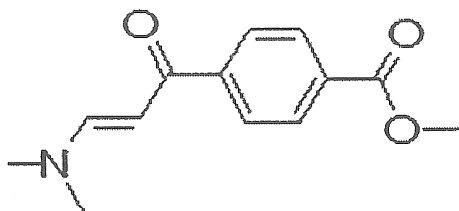
MS m/z: 583 [M+1]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,33 (s, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,13-7,24 (m, 4H), 5,21 (d, 2H), 4,60-4,78 9m, 3H), 4,44 (t, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,07 (t, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,26 (dd, 2H), 2,96-3,08 (m, 2H), 2,92 (dd, 2H), 2,70-2,84 (m, 3H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,42-1,68 (m, 2H)

[Ví dụ 38] Điều chế axit 4-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)benzoic (Hợp chất 119)



(Bước 1) Điều chế Metyl 4-[(2E)-3-(dimethylamino)prop-2-enoyl]benzoat

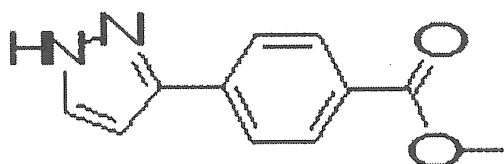


Khuấy hỗn hợp gồm methyl 4-axetylbenzoat (1 g, 5,61 mmol) và DMF-DMA (5 mL, 45,15 mmol) ở 130 °C trong 15 giờ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn còn lại được nghiền nhỏ thành bột với dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng (1,2 g, 92%).

MS m/z: 234 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,07 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,83 (d, 1H), 5,70 (d, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,17 (bs, 3H), 2,95 (bs, 3H)

(Bước 2) Điều chế Metyl 4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoat

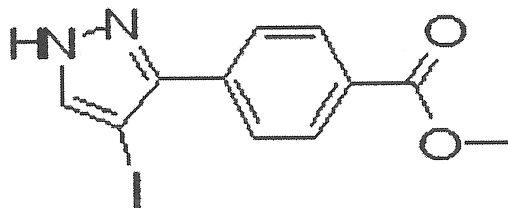


Thêm hydrazin hydrat (0,39 mL, 7,781 mmol) vào dung dịch chứa methyl 4-[(2E)-3-(dimethylamino)prop-2-en-1-yl]benzoat (1,2 g, 5,187 mmol) trong etanol (10 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu be (1,1 g).

MS m/z: 203 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,09 (d, 2H), 7,87 (d, 2H), 7,65 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 3,94 (s, 3H)

(Bước 3) Điều chế Metyl 4-(4-iodo-1H-pyrazol-3-yl)benzoat



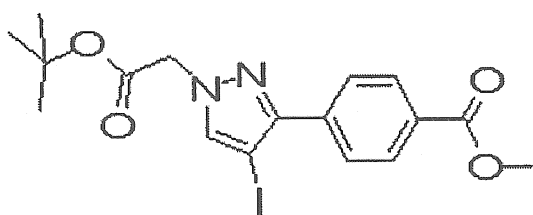
Thêm lần lượt natri iôđua (0,57 g, 3,80 mmol), iốt (1,32 g, 5,19 mmol), và kali cacbonat (1,91 g, 13,84 mmol) vào dung dịch chứa methyl 4-(1H-pyrazol-3-yl)benzoat (0,65 g, 3,21

mmol) trong dung môi hỗn hợp của etanol/nước (1/2, 15 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat và rửa bằng dung dịch natri thiosulfat trong nước bão hoà. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu be (1,09 g).

MS m/z: 329 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,13 (d, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 3,95 (s, 3H)

(Bước 4) Điều chế Metyl 4-{1-[2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl]-4-iodo-1H-pyrazol-3-yl}benzoat

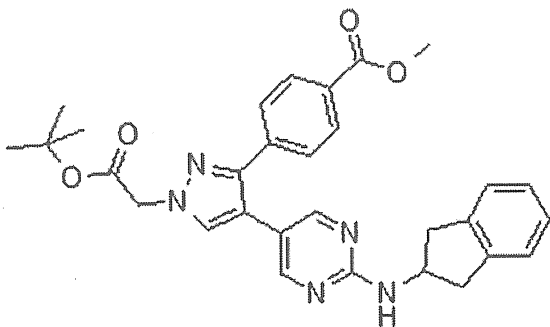


Thêm lần lượt xesi cacbonat (1,57 g, 4,82 mmol) và tert-butyl bromoaxetat (0,57 mL, 3,85 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-(4-iodo-1H-pyrazol-3-yl)benzoat (1,09 g, 3,21 mmol) trong DMF (10 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (40 mL) và chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (ethyl axetat 10%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (1,28 g, 90%).

MS m/z: 443 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,10 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,64(s, 1H), 4,85(s, 2H), 3,93(s, 3H), 1,49(s,9H).

(Bước 5) Điều chế Metyl 4-{1-[2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl]-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-3-yl}benzoat

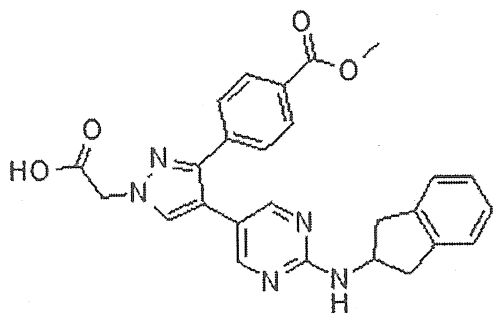


Hòa tan hỗn hợp gồm 4-{1-[2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl]-4-iodo-1H-pyrazol-3-yl}benzoat (1,28 g, 2,89 mmol), hợp chất im-2a (1,07 g, 3,18 mmol), tetrakis (triphenylphosphin)paladi(0) (333 mg, 0,29 mmol), dung dịch natri cacbonat 2N (4,3 mL, 8,6 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và khuấy ở 100 °C trong 2 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước (50 mL) vào, và sau đó chiết bằng etyl axetat (50 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 10% /n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (773 mg, 51%).

MS m/z: 526 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,21 (s, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,16-7,24 (m, 4H), 5,40 (d, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,81 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,42 (dd, 2H), 2,92 (dd, 2H), 1,53 (s, 9H)

(Bước 6) Điều chế axit 2-(4-{2-[(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl)axetic

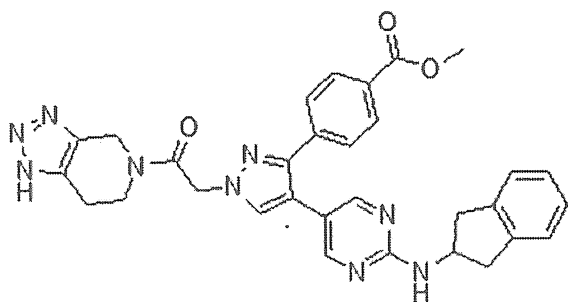


Thêm axit trifloaxetic (8 mL) vào dung dịch chứa methyl 4-{1-[2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl]-4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrazol-3-yl}benzoat (0,77 g, 1,47 mmol) trong diclometan (3 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục và mất định lượng ở dạng chất rắn màu vàng (941 mg).

MS m/z: 470 [M+1]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,19 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,96 (d, 2H), 7,65 (bs, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,13-7,23 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,25 (dd, 2H), 2,91 (m, 2H).

(Bước 7) Điều chế Metyl 4-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)benzoat

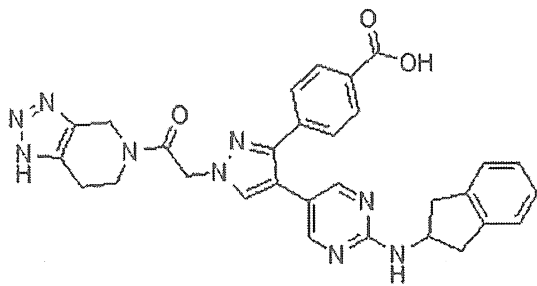


Thêm DIPEA (1,3 mL, 7,35 mmol) và PyBOP (1,15 g, 2,21 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit 2-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-3-[4-(metoxycarbonyl)phenyl]-1H-pyrazol-1-yl)axetic (116 mg, 0,35 mmol) và hợp chất im-7 (307 mg, 1,91 mmol) trong DMF (10 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường khí nitơ. Sau khi hoàn thành, thêm nước (50 mL) vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (50 mL X 3). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 3%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (589 mg, 70 %).

MS m/z: 576 [M+1]⁺.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 11,78 (bs, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,00 (m 2H), 7,52-8,02 (m, 3H), 7,17-7,24 (m, 4H), 5,41 (d, 1H), 5,19 (d, 2H), 4,86 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 5,47 (dt, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,40 (dd, 2H), 2,86-2,96 (m, 4H)

(Bước 8) Điều chế axit 4-(4-{2-[(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}etyl)-1H-pyrazol-3-yl)benzoic

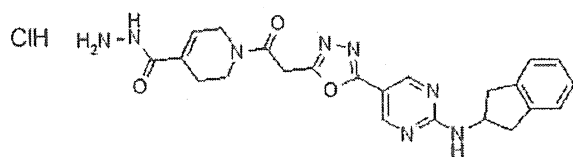


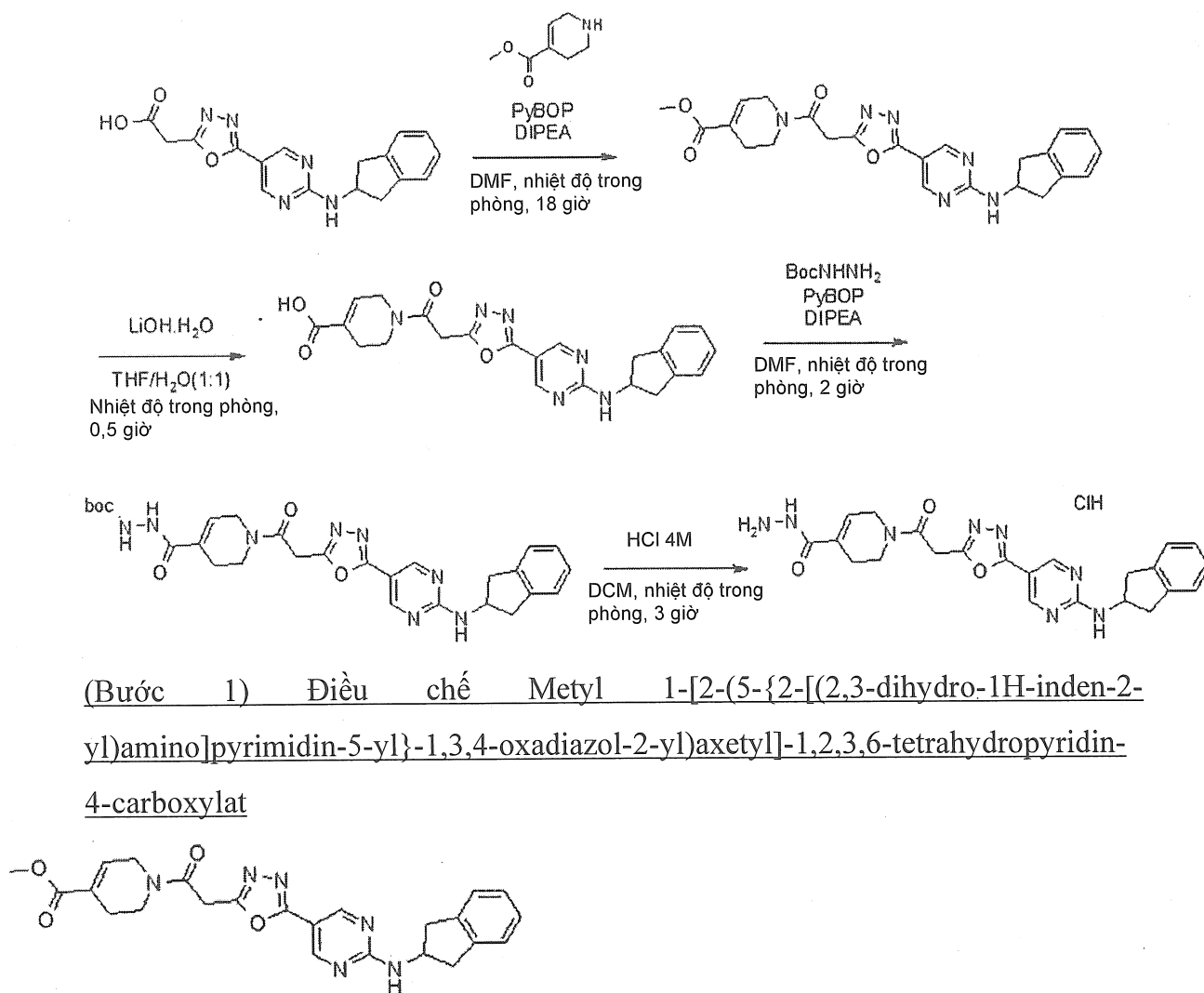
Khuấy dung dịch chứa methyl 4-(4-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1-(2-oxo-2-{1H,4H,5H,6H,7H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]pyridin-5-yl}ethyl)-1H-pyrazol-3-yl)benzoat (0,1 g, 0,17 mmol) trong THF (2 mL) và dung dịch lithi hydroxit 1N (0,52 mL, 0,52 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, thêm dung dịch HCl 2N trong nước vào để điều chỉnh đến độ pH = 2 và chiết bằng diclometan. Tách lớp hữu cơ, làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn tạo thành bằng sắc ký cột (metanol 15%/diclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng (20 mg, 21%).

MS m/z: 562 [M+1]⁺.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,17 (s, 2H), 7,86-7,94 (m, 3H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,11-7,24 (m, 4H), 5,37 (d, 2H), 4,75 (d, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,21-3,24 (m, 2H), 2,72-2,94 (m, 4H)

[Ví dụ 39] Điều chế 1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)acetyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carbohydrazit hydroclorua (Hợp chất 120)

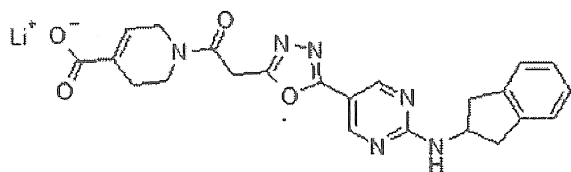




Thêm PyBOP (229 mg, 0,44 mmol) và DIPEA (0,26 mL, 1,47 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa hợp chất 33-d (98,9 mg, 0,29 mmol) và hợp chất im-10 (83 mg, 0,59 mmol) trong DMF (8 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 18 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (20 mL), rửa bằng nước ba lần. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat 80%/n-hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục về mặt định lượng ở dạng chất rắn màu trắng (135 mg).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz). δ ppm: 8,89 (d, 2H), 7,24-7,18 (m, 4H), 6,93-6,88 (m, 1H), 5,82 (d, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 4,28 (bs, 2H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,78-3,68 (m, 5H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 2H)

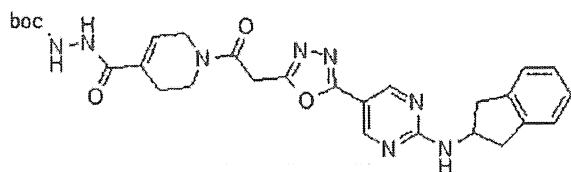
(Bước 2) Điều chế muối lithi của axit 1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-

carboxylic

Hòa tan hỗn hợp gồm methyl 1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)acetyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carboxylat (135 mg, 0,29 mmol) và lithi hydroxit monohydrat (61,7 mg, 1,47 mmol) trong THF (1 mL) và nước (1 mL), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm và nghiền thành bột phân cận tạo thành với dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (141 mg), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

MS m/z: 447 [M+1]⁺.

(Bước 3) Điều chế N'-[(tert-butoxy)carbonyl]-1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)acetyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carbohydrazit



Thêm PyBOP (87,4 mg, 0,17 mmol) và DIPEA (0,10 ml, 0,56 mmol) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa axit 1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)acetyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carboxylic (50 mg, 0,11 mmol) và tert-Butyl carbazat (29,6 mg, 0,22 mmol) trong DMF (3 mL). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EA (20 mL), rửa bằng nước ba lần. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận tạo thành bằng sắc ký cột (etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt (14,3 mg, 23%).

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz), δ ppm: 8,88 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,25-7,20 (m, 4H), 6,72 (d, 1H), 6,11 (d, 1H), 5,20-5,13 (m, 1H), 4,89-4,88 (m, 1H), 4,22-4,10 (m, 3H), 3,96-3,66 (m, 2H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,14 (s, 1H), 2,96-2,89 (m, 2H), 2,33-2,22 (m, 2H),

1,46 (s, 9H).

(Bước 4) Điều chế 1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carbohydrazit hydroclorua

Thêm dung dịch HCl 4N trong dung dịch dioxan (1 mL) vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá chứa N'-[(tert-butoxy)carbonyl]-1-[2-(5-{2-[(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)amino]pyrimidin-5-yl}-1,3,4-oxadiazol-2-yl)axetyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-carbohydrazit (14,3 mg, 0,03 mmol) trong diclometan (1 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm. Nghiền thành bột phần cặn tạo thành với diethyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu be (6,3 mg, 50%).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz), δ ppm: 8,82-8,76 (m, 2H), 8,42-8,34 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 5H), 4,72-4,69 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,30-3,26 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 6H), 2,33-2,28 (m, 2H).

[Ví dụ thử nghiệm 1] Đo hoạt tính ức chế trên ENPP2 người

Tiến hành pha loãng hai lần mỗi dung dịch hợp chất thử nghiệm (10 μM, dimethyl sulfoxit 100%) trên đĩa đáy chữ V 96 lỗ (Costar 3363). Sau khi pha loãng mười lần mỗi dung dịch hợp chất thử nghiệm (dimethyl sulfoxit 100%) với nước cất khử ion, 10 μL dung dịch pha loãng của mỗi hỗn hợp (dimethyl sulfoxit 10%) được chia đều vào đĩa đáy phẳng đen 96 lỗ (Costar 3915). Thêm 50 μL dung dịch thử nghiệm 1.6X (NaCl 224 mM, Tris-HCl 80 mM (pH 8,0), KCl 8 mM, CaCl₂ 1,6 mM, MgCl₂ 1,6 mM, và BSA không chứa axit béo 1,6 mg/mL) vào, và tiếp đó thêm 20 μL dung dịch ENPP2 người 20 nM (dung dịch đệm: NaCl 140 mM, Tris-HCl 50 mM (pH 8,0), KCl 5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, và BSA không chứa axit béo 1 mg/mL) và 20 μL dung dịch FS-3 5 μM (dung dịch đệm: nước cất khử ion) vào, theo tương ứng, tiếp đó là trộn. Để phản ứng trong 30 phút ở 37°C, tiến hành đo mật độ huỳnh quang (Ex: 485 nm, Em: 528 nm) ở từng khoảng thời gian 5 phút bằng máy đọc nhiều nhãn Envision Xcite (Envision Xcite Multilabel Reader). Tính giá trị ΔCFU_{30phút} (giá trị CFU đo được ở 30 phút - giá trị CFU đo được ở 0 phút) cho mỗi dung dịch thử nghiệm và tỷ số phần trăm hoạt tính ức chế (tức là, % ức chế) được tính theo phương trình 100 - (ΔCFU_{30phút} dung dịch thử nghiệm/giá trị trung bình ΔCFU_{30phút} của nhóm đối chứng) X 100. Hơn nữa, các giá trị IC₅₀ như được thể hiện trong Bảng 2 được

tính toán bằng cách sử dụng phần mềm Grafit5 dựa trên tỷ số phần trăm hoạt tính ức chế.

[Bảng 2]

Ví dụ	Hợp chất số	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	Hợp chất số	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	Hợp chất số	IC ₅₀ (nM)
1-1	1	3,3	6-4	36	2,9	10-8	68	1,8
1-2	2	2,1	6-6	38	4,0	10-9	69	4,0
1-3	3	14,3	6-7	39	10,6	10-10	70	2,3
1-4	4	18,9	6-8	40	10,1	10-11	71	3,6
1-8	8	3,5	6-10	42	8,1	10-12	72	3,4
1-9	9	9,0	6-11	43	11,2	10-13	73	3,7
1-10	10	2,8	6-12	44	16,6	10-14	74	1,7
2-1	12	3,2	6-13	46	4,6	10-15	75	1,5
2-2	13	3,7	6-15	48	13,3	10-16	76	3,0
2-3	14	2,4	6-17	50	4,5	10-17	77	6,5
2-5	16	2,2	7-1	51	2,5	11-1	78	2,4
3-1	17	3,4	7-2	52	3,6	11-2	79	1,6
3-2	18	3,6	7-3	53	3,1	12-1	80	<1,56
3-3	19	3,1	7-4	54	15,8	12-2	81	<1,56
4-1	20	2,6	7-5	55	2,9	12-3	82	<1,56
4-2	21	4,1	8-1	56	2,2	12-4	83	2,1
4-3	22	2,9	8-2	57	2,0	12-5	84	2,8
4-4	23	6,8	8-3	58	3,5	12-6	85	2,2
5-1	26	13,1	8-4	59	11,1	12-7	86	3,0
5-2	27	2,4	9	60	1,8	12-8	87	3,1
5-3	28	3,1	10-1	61	1,5	12-9	88	4,1
5-4	29	3,9	10-2	62	2,4	12-10	89	4,2
5-6	31	11,8	10-3	63	2,0	12-11	90	2,6
5-7	32	2,9	10-4	64	3,0	12-12	91	2,4
6-1	33	2,4	10-5	65	<1,56	12-13	92	2,3
6-2	34	2,0	10-6	66	1,9	12-14	93	2,1
6-3	35	2,4	10-7	67	6,1	13	94	2,3

Từ các kết quả của Bảng 2 ở trên, các hợp chất theo sáng chế được khẳng định là có hoạt tính ức chế đáng kể trên ENPP.

[Ví dụ thử nghiệm 2] Đo hoạt tính ức chế đối với sự sản xuất LPA trong huyết thanh máu.

Sau khi pha loãng 100 lần mỗi dung dịch hợp chất thử nghiệm (5 μ L) (10 mM, dimethyl sulfoxit 100%) bằng 495 μ L metanol, trộn 3 μ L dung dịch metanol được pha loãng này (dimethyl sulfoxit 1%) với 57 μ L dung dịch huyết thanh máu người hoặc chuột trong ống nghiệm dung tích 1,5 mL. Pha loãng theo dãy 12 μ L mỗi dung dịch hợp chất thử nghiệm đã trộn này, với 48 μ L huyết thanh máu 100% để có 5 nồng độ khác nhau, và giữ mỗi ống nghiệm trong bể nước ở nhiệt độ không đổi 37°C trong 15 phút. Tiếp đó, chia đều dung dịch được điều chế bằng cách pha loãng dung dịch LPC 18:1 10 mg/mL (etanol 50%) với huyết thanh máu để có nồng độ là 375 μ g/mL với lượng 2 μ L vào mỗi ống để có 50 μ L. Giữ mỗi ống nghiệm trong 3 giờ trong bể nước ở 37°C để thực hiện phản ứng. Sau khi phản ứng chia đều 100 μ L dung dịch LPA 17:0 0,5 μ M (cloroform/metanol/nước = 65/35/8) vào ống nghiệm này, và trộn trong đó. Tiến hành ly tâm trong 10 phút sử dụng máy ly tâm ở các điều kiện 14,000 vòng/phút và 4°C. Chia đều 100 μ L dung dịch metanol 50% đầu tiên vào đĩa polypropylen 96 lỗ (Agilent Technology 5042-1385), và sau khi ly tâm cẩn thận chuyển lớp nổi phía trên (50 μ L) trong ống sang đĩa này tiếp đó là trộn lẫn. Sau khi thu hồi với nắp giếng (Thermo 276011), tiến hành phân tích LC-MS/MS (Agilent 1260). Tính tỷ số phần trăm (tức là, % ức chế) dựa theo phương trình 100 - (Huyết thanh máu ở 3 giờ + Dung dịch thử nghiệm/Huyết thanh máu ở 3 giờ + Nhóm đối chứng) X 100, sau đó tính được các giá trị IC₅₀ như được thể hiện trong Bảng 3 bằng cách sử dụng phần mềm Grafit5.

Trong Bảng 3 dưới đây, huyết thanh máu chuột được mô tả là (m) và huyết thanh máu người được mô tả là (h).

[Bảng 3]

Ví dụ	Hợp chất số	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	Hợp chất số	IC ₅₀ (nM)	Ví dụ	Hợp chất số	IC ₅₀ (nM)
1-2	2	23 (m)	6-2	34	52 (m)	10-10	70	11 (m)
1-10	10	10 (m)	6-3	35	46 (m) 99 (h)	10-12	72	42 (m)
2-1	12	11 (m)	8-1	56	13 (m)	10-13	73	69 (m)
2-2	13	13 (m)	9	60	11 (m)	10-14	74	15 (m)
2-3	14	8 (m)	10-1	61	25 (m)	11-2	79	5(h)
3-3	19	25 (m)	10-2	62	22 (m)	12-1	80	6 (m)
4-1	20	29 (m)	10-3	63	12 (m) 10 (h)	12-2	81	5 (m)
4-3	22	57 (m)	10-5	65	30 (m)	12-3	82	8 (m)

5-2	27	10 (m)	10-6	66	12 (m)	12-5	84	8 (m)
6-1	33	9 (m) 6(h)	10-8	68	32 (m)	12-10	89	21 (m)

Từ kết quả của Bảng 3 ở trên, các hợp chất theo sáng chế được khẳng định rằng có thể làm giảm LPA trong huyết thanh máu chuột hoặc người, và cũng có thể ức chế sự sản xuất LPA gây ra bởi tự độc tố.

[Ví dụ thử nghiệm 3] Thử nghiệm/ dữ liệu ADME

Thử nghiệm FS-3

Thử nghiệm được tiến hành theo quy trình tương tự Ví dụ thử nghiệm 1 thu được các giá trị IC₅₀ trong bảng 4 dưới đây.

Thử nghiệm Bis-pNPP

Tiến hành pha loãng tám lần mỗi dung dịch hợp chất thử nghiệm (10 μ M, dimethyl sulfoxit 100%) trên đĩa đáy chữ V 96 lỗ (Costar 3363). Sau khi pha loãng tám lần mỗi dung dịch hợp chất thử nghiệm (dimethyl sulfoxit 100%) với nước cất khử ion, chia đều 10 μ L mỗi dung dịch hợp chất thử nghiệm được pha loãng (dimethyl sulfoxit 10%) vào đĩa đáy phẳng đen 96 lỗ (Costar 3915). Thêm 50 μ L đệm Tris-HCl 60mM (pH 9,0) vào, và tiếp đó thêm 20 μ L dung dịch ATX người 3,75nM (dung dịch đệm: Tris-HCl 50mM (pH 8,5), CaCl₂ 5mM, MgCl₂ 2,5mM, Brij35 0,01%) và 20 μ L dung dịch Bis-pNPP 25mM (muối bis(p-Nitrophenyl)-phosphat natri) (dung dịch đệm: Tris-HCl 50mM (pH 9,0)) vào, theo tương ứng, tiếp đó là trộn. Tiến hành đo mật độ huỳnh quang (điều kiện đo - các bước sóng: 405, Thời gian: 35 phút, Khoảng thời gian: 10 giây, đọc: 211, Khoảng thời gian tối thiểu: 0:09, Nhiệt độ: 37°) bằng máy đọc vi đĩa Molecular Devices Spectramax 190 (Molecular Devices Spectramax 190 Microplate Reader). Tính giá trị Δ OD_{10 phút} (giá trị OD đo được ở 10 phút - giá trị OD giá trị đo được ở 0 phút) cho mỗi dung dịch thử nghiệm và tính tỷ số phần trăm hoạt tính ức chế (tức là, % ức chế) theo phương trình $100 - (\Delta$ OD_{10 phút} dung dịch thử nghiệm / giá trị trung bình Δ OD_{10 phút} của nhóm đối chứng) X 100. Ngoài ra, tính các giá trị IC₅₀ như được thể hiện trong Bảng 3 bằng cách sử dụng phần mềm Grafit5 dựa trên tỷ số phần trăm hoạt tính ức chế.

Thử nghiệm Ex-vivo (thử nghiệm LPC)

Thử nghiệm này được tiến hành theo quy trình tương tự với Ví dụ thử nghiệm 2 thu được các giá trị IC₅₀ trong bảng 4 dưới đây.

Tính ổn định vi thể

Pha loãng dung dịch gốc hợp chất thử nghiệm 2,5 mM trong DMSO thành 25 uM bằng đệm kali phosphat 100 mM (pH 7,4) chứa EDTA 5 mM. Trộn dung dịch này với các hỗn hợp phản ứng (nồng độ cuối 1 µM). Ủ các hỗn hợp (thể tích cuối 700 µL) hợp chất thử nghiệm này với vi thể gan [Xenotech; chuột (chuột đực SD), người (giới tính hỗn hợp)] gồm vi thể gan (0,5 mg/mL), cơ chất (Hợp chất 4, 5 µM), hệ tái tạo NADPH (NADP⁺ 1,3 mM, Glucoza-6-phosphat 3,3 mM, MgCl₂ 3,3 mM, Glucoza-6-phosphat dehydroaza 0,4 U/ml) trong đệm kali phosphat 81,3 mM (pH 7,4) chứa EDTA 1 mM với hai mẫu lặp. Bắt đầu phản ứng bằng cách thêm hệ tái tạo NADPH sau khi ủ sơ bộ ở 37 °C trong 10 phút với các hợp chất thử nghiệm. Loại bỏ 100 uL mẫu ở mỗi thời điểm 0, 5, 10, 20, 30 và 60 phút. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung 200 uL axetonitril chứa chất chuẩn nội (Dextromethorphan 0,3 uM). Trộn mỗi mẫu và ly tâm ở tốc độ 14000 vòng/phút trong 10 phút. Phân tích phần nổi phía trên thu được bằng phương pháp LC-MS/MS để xác định sự thất thoát hợp chất gốc. % Hợp chất gốc còn lại được tính toán theo thử nghiệm thời gian 6 điểm để xác định T1/2.

[Bảng 4]

Ví dụ	Hợp chất số	Thử nghiệm enzym (IC ₅₀)		Thử nghiệm Ex-vivo ¹ (IC ₅₀)	Thử nghiệm bổ sung ²
		FS-3	bis-pNPP		
15	96	2,02 nM	<1,56 nM	3,65 nM ³	MS: t1/2=22,2±0,70 phút(h);
17	98	9,39	<1,56 nM		MS: t1/2>60 phút (h, r); PK Chuột
18	99	2,8 nM	5,59 nM		
19	100	1,74 nM	3,6 nM		MS: t1/2=16,4±0,45 phút (h);
25	106	2,57 nM	2,27 nM		MS: t1/2=4,2±0,19 phút (h); 3,9±0,03 phút (r)

26	107	1,56 nM	4,87 nM		
34	115	3,04 nM	66,8 nM	125 nM ⁴	MS: t _{1/2} >60 phút (h,r); PK Chuột
35	116	<1,56 nM	<1,56 nM	7,10 nM ⁵	MS: t _{1/2} =33,0±0,41 phút (h); 25,2±0,65 phút (r);
36	117	1,84 nM	>100 nM		
37	118	<1,56 nM	5,3 nM		
38	119	<1,56 nM	9,19 nM		
39	120	25,9 nM	380 nM		

¹ Trong huyết tương của chuột, LPA 18:1

² MS = Tính ổn định vi thể

³ Đối với các dạng tương tự khác của LPA: 3,26 nM (16:0), 14,9 nM (18:0), 3,39 nM (18:2), 2,77 nM (20:4)

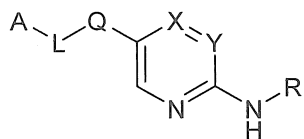
⁴ Đối với các dạng tương tự khác của LPA: 31,7 nM (16:0), 323 nM (18:0), 107 nM (18:2), 78,2 nM (20:4)

⁵ Đối với các dạng tương tự khác của LPA: 2,72 nM (16:0), 30,0 nM (18:0), 5,30 nM (18:2), 4,46 nM (20:4)

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 1 dưới đây, hoặc muối được dụng của nó:

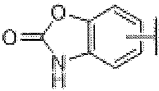
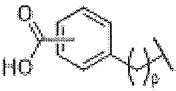
[Công thức hóa học 1]

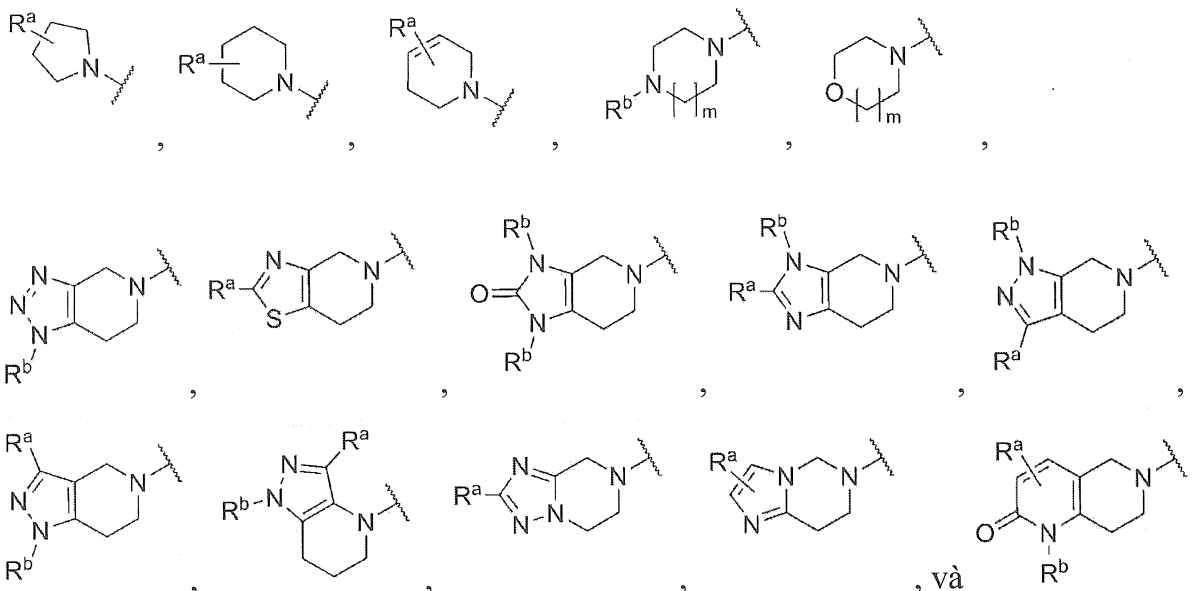


trong đó:

X là CH và Y là N;

R là indanyl;

A là , , hoặc vòng được chọn từ:



trong đó

R^a là hydro, carboxyl, carbamoyl, C1-C10 alkylsulfonylamino, aminosulfonylamino ($-NH-SO_2NH_2$), hoặc amino;

R^b là hydro, carboxyl, hoặc aminosulfonyl;

m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2:

p là 0;

L là $-(CR_3R_4)_aC(=O)-$, $-C(=O)-(CR_3R_4)_a-$, $-C(=O)-(CR_5R_6)_b-NH-(CR_7R_8)_c-$, $-NH-(CR_7R_8)_c-C(=O)-(CR_5R_6)_b-$, $-C(=NR_9)-(CR_3R_4)_a-$;

R_3 đến R_8 mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C1-C10 alkyl;

R₉ là hydroxy;

a là số nguyên từ 1 đến 5;

b và c mỗi chỉ số độc lập là số nguyên từ 0 đến 5;

Q là heteroarylen có năm cạnh có 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh;

heteroarylen nêu trên của Q ở trên có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ C1-C10 alkyl, C1-C10 alkyl được thế halo, hydroxy C1-C10 alkyl, C3-C10 xycloalkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, carboxyl, NR₁₁R₁₂, -O(CH₂)_eR₁₃, -(CH₂)_fR₁₄, và -C(=O)R₁₅, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl nêu trên có thể còn được thế tiếp bằng NR₁₁R₁₂ hoặc carboxyl;

R₁₁ và R₁₂ mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C10 alkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, hoặc C3-C10 xycloalkyl;

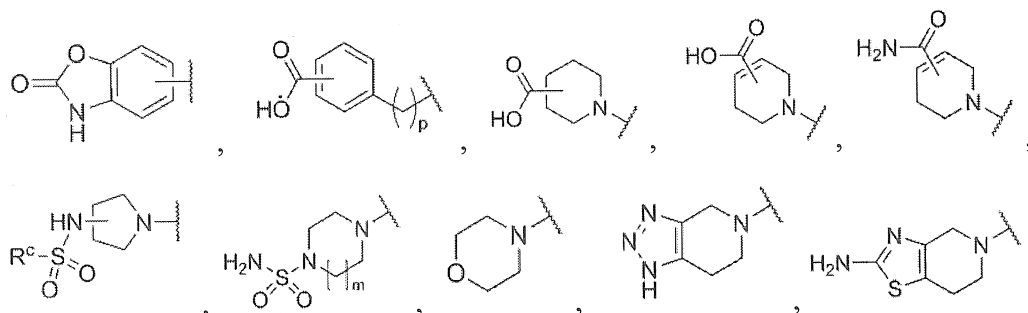
e và f mỗi chỉ số độc lập là số nguyên bằng từ 0 đến 5;

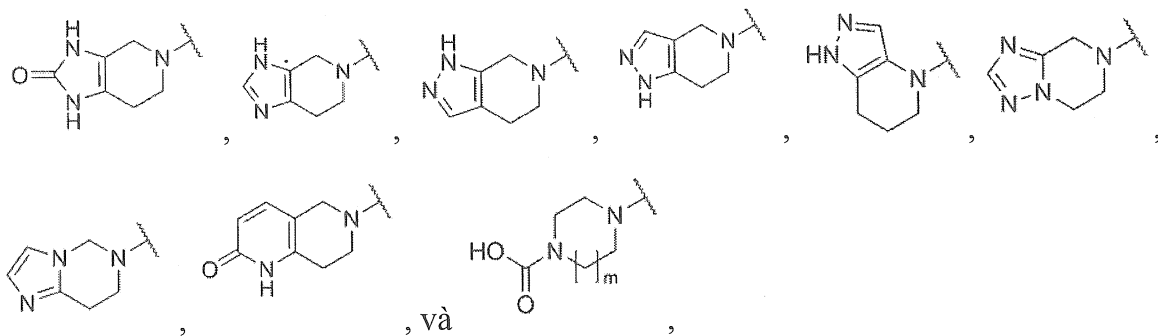
R₁₃ là hydro, C1-C10 alkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroxycloalkyl, hoặc carboxyl, trong đó aryl và heteroxycloalkyl nêu trên của R₁₃ ở trên có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ C1-C10 alkyl, C1-C10 alkyl được thế halo, và carboxyl;

R₁₄ và R₁₅ mỗi nhóm độc lập là C2-C12 heteroxycloalkyl, trong đó heteroxycloalkyl nêu trên của R₁₄ và R₁₅ có thể là vòng đơn, vòng ngưng tụ, hoặc vòng xoắn bão hòa hoặc chưa bão hòa, trong đó CH₂ trong vòng này có thể được thay thế bằng oxo và trong đó heteroxycloalkyl của R₁₄ và R₁₅ có thể được thế bằng hoặc được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, C1-C10 alkyl, C1-C10 alkyl được thế halo, và C6-C12 aryl; và

heteroaryl và heteroxycloalkyl nêu trên chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó A được chọn từ các cấu trúc dưới đây:





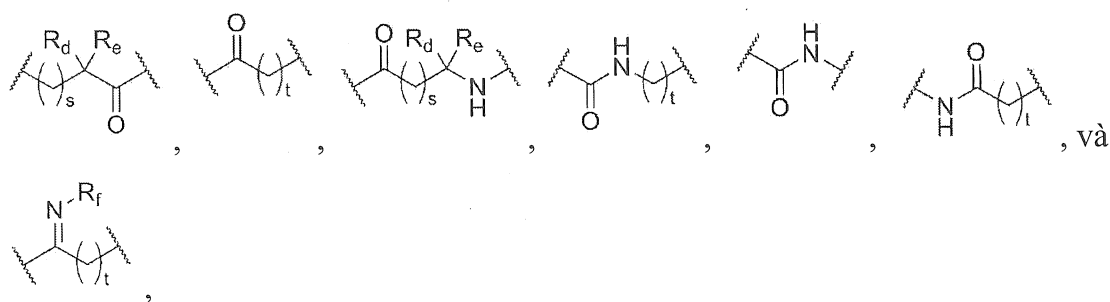
trong đó

R^c là C1-C7 alkyl, hoặc amino;

p bằng 0; và

m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó L được chọn từ các cấu trúc dưới đây:



trong đó

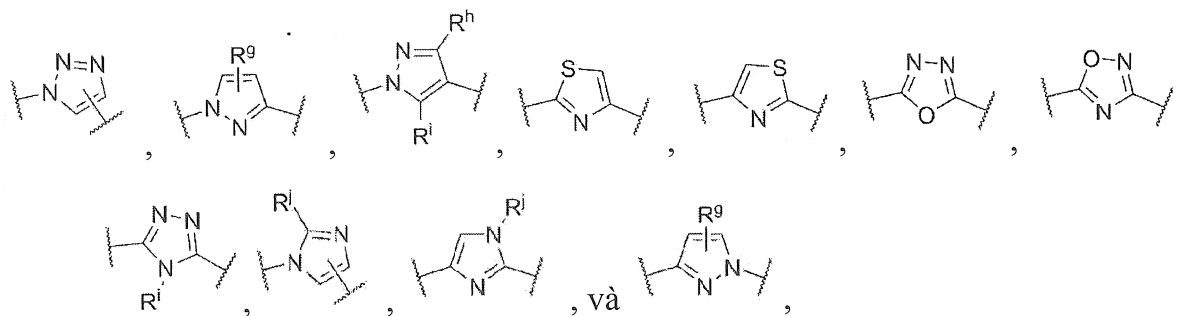
R^d và R^e mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^f là hydroxy,

s là số nguyên bằng từ 0 đến 3; và

t là số nguyên bằng từ 1 đến 3.

4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó Q được chọn từ:



trong đó:

R^g là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^h là hydro, hydroxy, $NR_{11}R_{12}$, C1-C7 alkoxy, C1-C7 alkyl, hydroxy C1-C7 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, carboxyl, $-O(CH_2)_eR_{13}$, $-(CH_2)_fR_{14}$, hoặc $-C(=O)R_{15}$, trong đó alkyl, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl nêu trên của R^h có thể còn được thế bằng $NR_{11}R_{12}$ hoặc carboxyl;

R_{11} và R_{12} mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, hoặc C3-C7 xycloalkyl;

R_{13} là C6-C12 aryl, C3-C9 heteroxycloalkyl, hoặc carboxyl, trong đó aryl và heteroxycloalkyl nêu trên của R_{13} có thể còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế bằng halo, và carboxyl;

R_{14} và R_{15} mỗi nhóm độc lập là C3-C9 heteroxycloalkyl, trong đó heteroxycloalkyl nêu trên của R_{14} và R_{15} có thể là vòng đơn, vòng ngưng tụ, hoặc vòng xoắn bão hòa hoặc chưa bão hòa, trong đó CH_2 trong vòng này có thể được thay thế bằng oxo, và trong đó heteroxycloalkyl nêu trên của R_{14} và R_{15} có thể được thế bằng hoặc còn được thế tiếp bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế halo, và C6-C12 aryl;

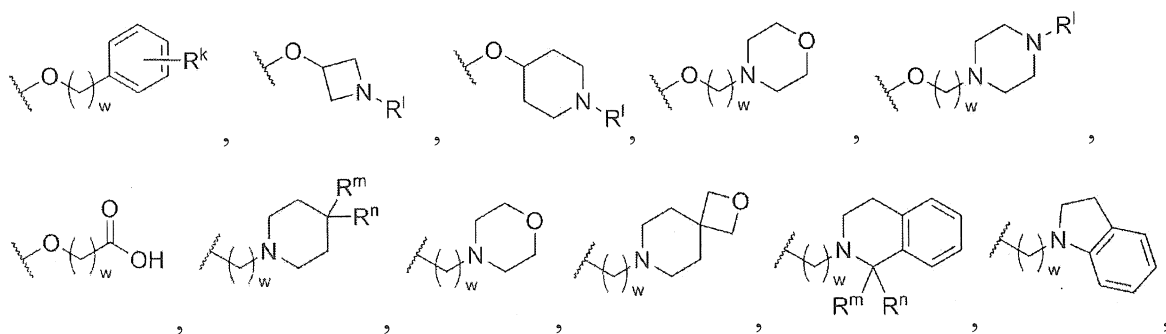
R^i là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc C1-C7 alkyl được thế bằng halo;

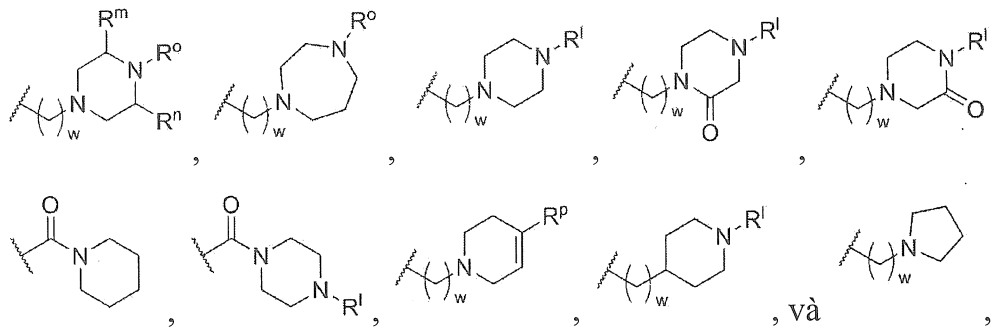
R^j là hydro, C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế bằng halo, C3-C7 xycloalkyl, hoặc C6-C12 aryl;

e là số nguyên bằng từ 0 đến 3; và

f là số nguyên bằng từ 0 đến 3.

5. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^h là hydro, hydroxy, $NR_{11}R_{12}$, C1-C7 alkoxy, C1-C7 alkyl, hydroxy C1-C7 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, hoặc carboxyl, hoặc được chọn từ:





trong đó R^{11} và R^{12} mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, C6-C12 aryl, hoặc C3-C7 xycloalkyl;

R^k là hydro hoặc carboxyl;

R^l là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc C1-C7 alkyl được thế bằng halo;

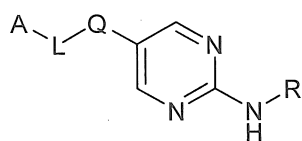
R^m và R^n mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc halogen;

R^o là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^p là C6-C12 aryl; và

w là số nguyên bằng từ 0 đến 3.

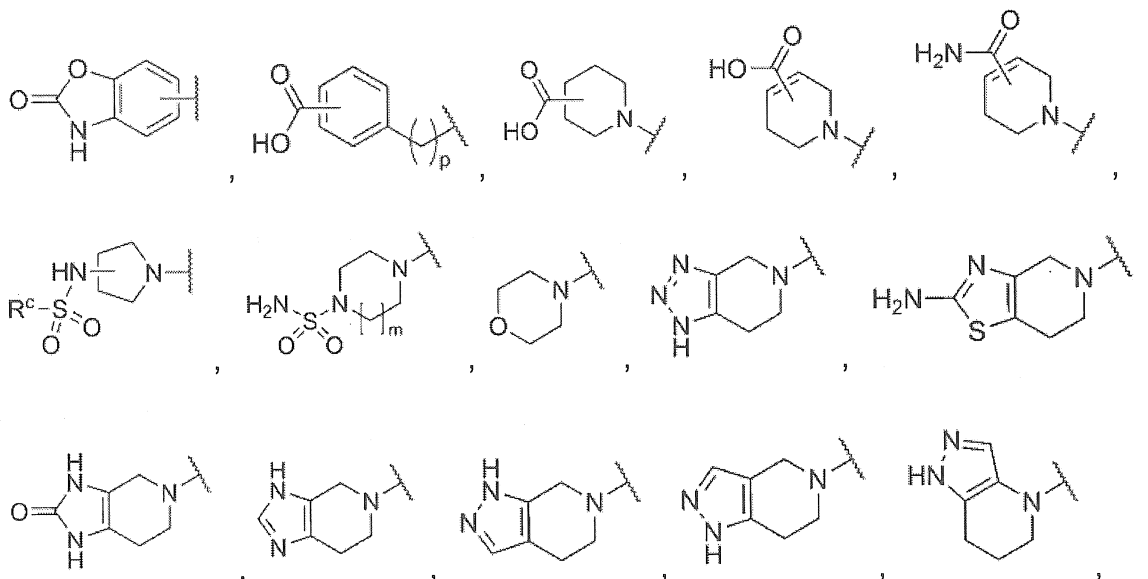
6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất là hợp chất được biểu diễn bởi công thức hóa học 2 dưới đây;

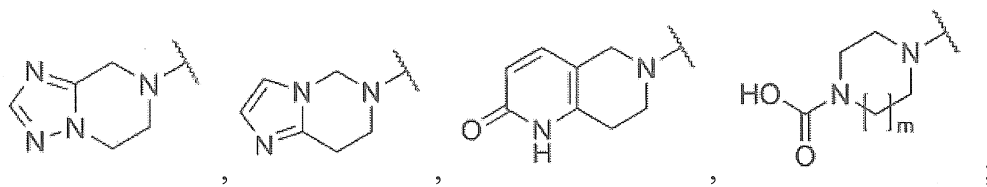


trong đó

R là indanyl;

A được chọn từ các cấu trúc dưới đây;



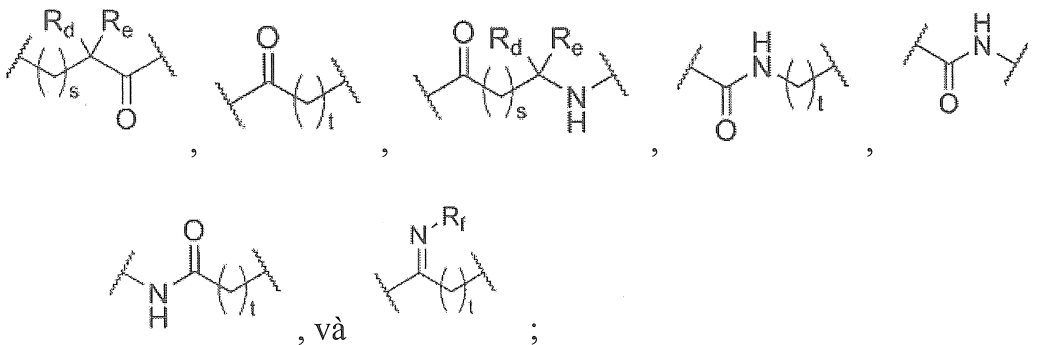


R^c là C1-C7 alkyl hoặc amino;

p bằng 0;

m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2;

L được chọn từ:



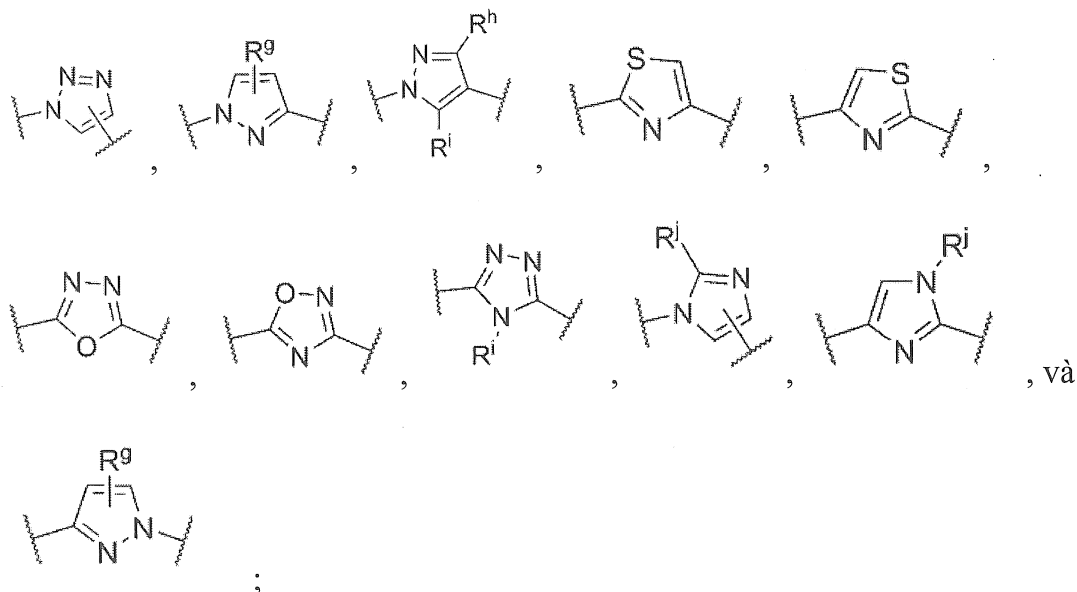
R^d và R^e mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^f là hydroxy;

s là số nguyên bằng từ 0 đến 3;

t là số nguyên bằng từ 1 đến 3;

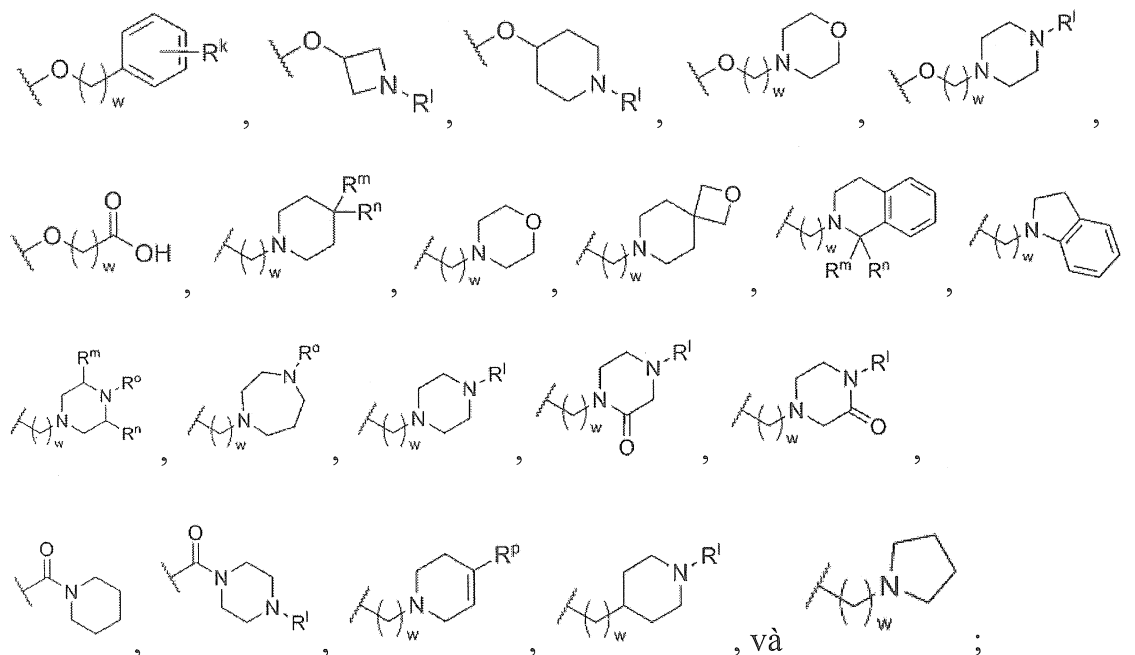
Q được chọn từ các cấu trúc dưới đây:



R^g là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^h là hydro, hydroxy, $NR_{11}R_{12}$, C1-C7 alkoxy, C1-C7 alkyl, hydroxy C1-C7 alkyl, C3-C7

xycloalkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, hoặc carboxyl, hoặc được chọn từ:



alkyl, xycloalkyl, aryl, và heteroaryl nêu trên của R^h có thể còn được thế bằng $NR_{11}R_{12}$ hoặc carboxyl;

R^i là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc C1-C7 alkyl được thế bằng halo;

R^j là hydro, C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế bằng halo, C3-C7 xycloalkyl, hoặc C6-C12 aryl;

R_{11} và R_{12} mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, C6-C12 aryl, hoặc C3-C7 xycloalkyl;

R^k là hydro hoặc carboxyl;

R^l là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc C1-C7 alkyl được thế bằng halo;

R^m và R^n mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc halogen;

R^o là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

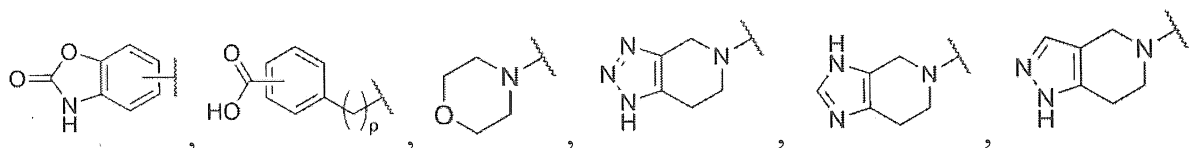
R^p là C6-C12 aryl; và

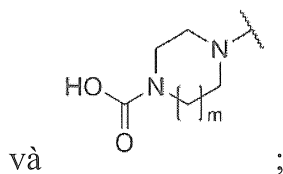
w là số nguyên bằng từ 0 đến 3.

7. Hợp chất theo điểm 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R là indanyl;

A được chọn từ:

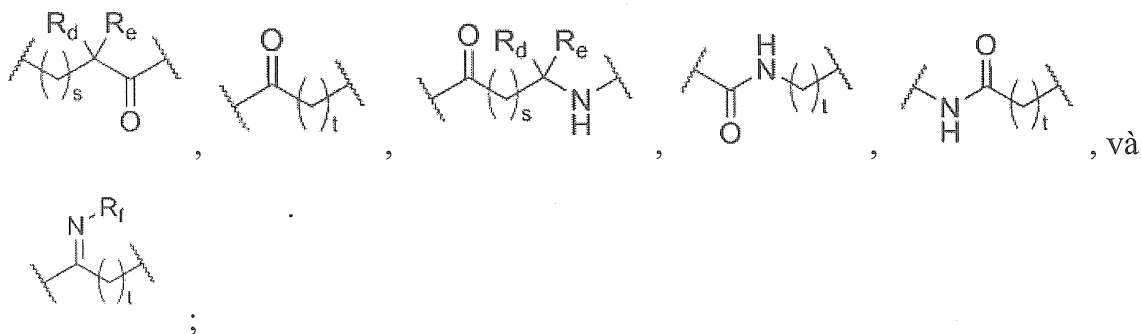




p bằng 0;

m là số nguyên bằng 0, 1, hoặc 2;

L được chọn từ:

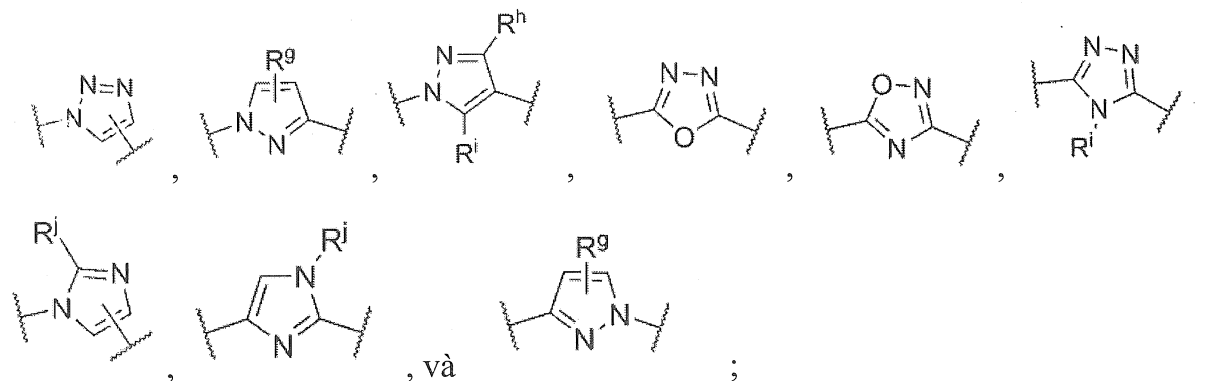


R^d và R^e mỗi nhóm độc lập là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

s là số nguyên bằng từ 0 đến 3;

t là số nguyên bằng từ 1 đến 3;

Q được chọn từ các cấu trúc dưới đây;

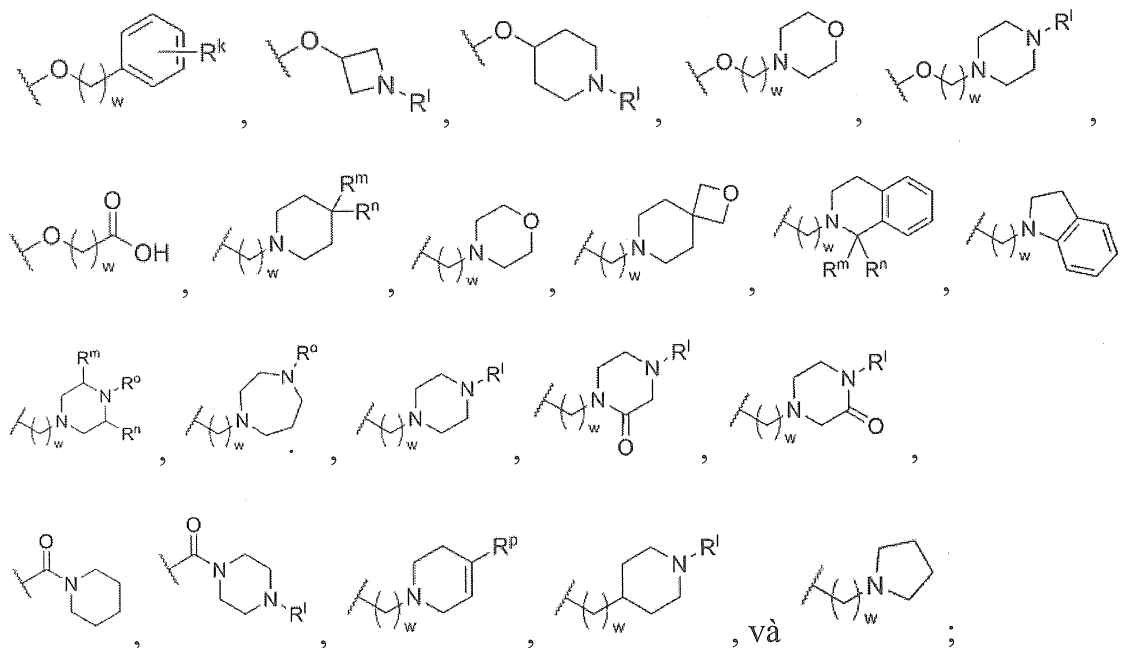


R^g là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

Rⁱ là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc C1-C7 alkyl được thế bằng halo;

R^j là hydro, C1-C7 alkyl, C1-C7 alkyl được thế bằng halo, C3-C7 xycloalkyl, hoặc C6-C12 aryl;

R^h là hydro, hydroxy, NR₁₁R₁₂, C1-C7 alkoxy, C1-C7 alkyl, hydroxy C1-C7 alkyl, C3-C7 xycloalkyl, C6-C12 aryl, C2-C12 heteroaryl, hoặc carboxyl, hoặc được chọn từ:



R_{11} và R_{12} mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, C6-C12 aryl, hoặc C3-C7 xycloalkyl;

R^k là hydro hoặc carboxyl;

R^l là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc C1-C7 alkyl được thế bằng halo;

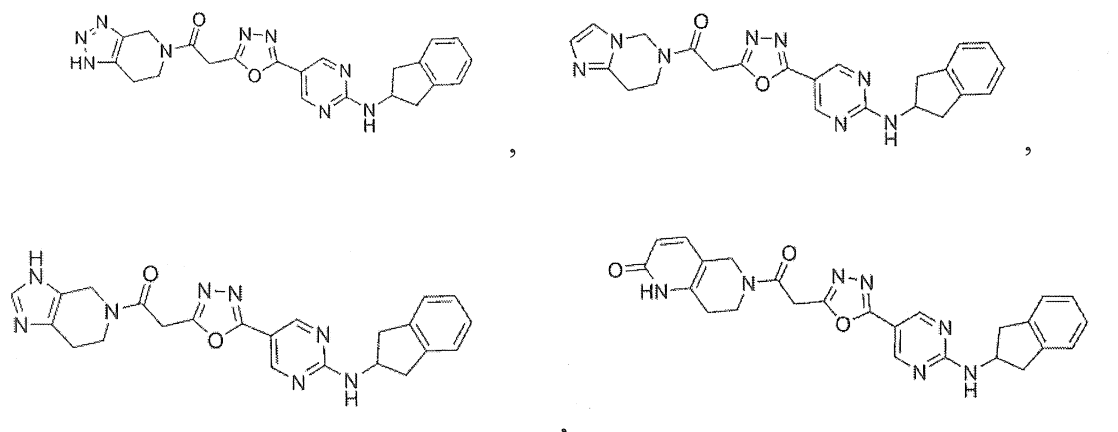
R^m và R^n mỗi nhóm độc lập là hydro, C1-C7 alkyl, hoặc halogen;

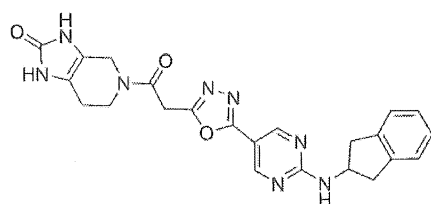
R^o là hydro hoặc C1-C7 alkyl;

R^p là C6-C12 aryl; và

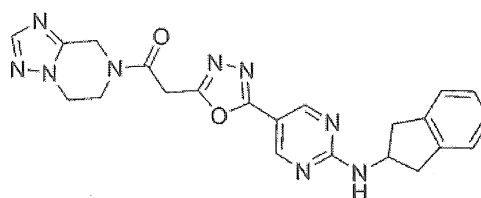
w là số nguyên bằng từ 0 đến 3.

8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

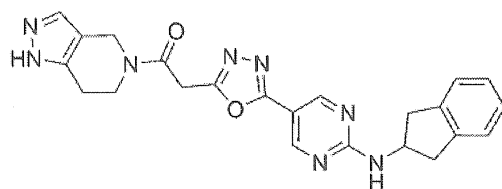




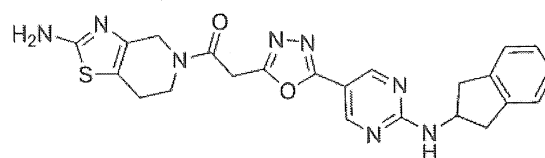
,



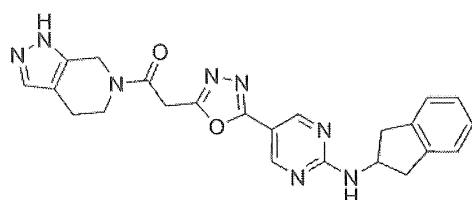
,



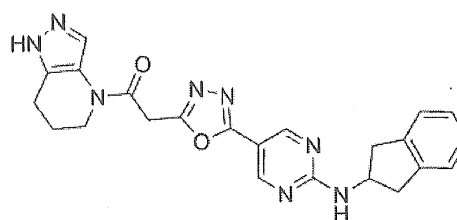
,



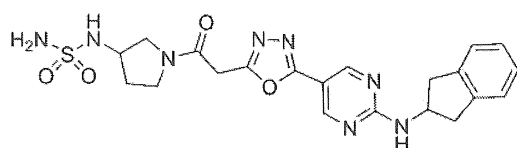
,



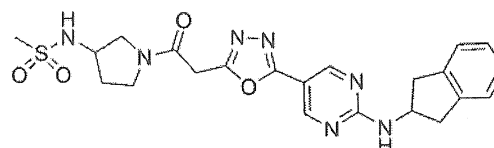
,



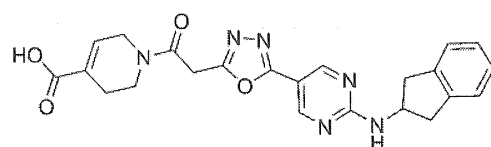
,



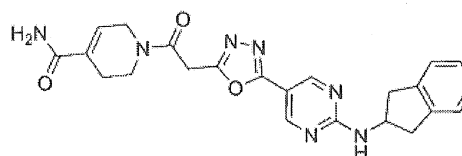
,



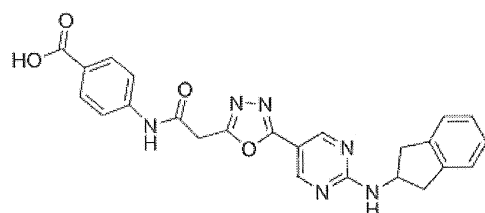
,



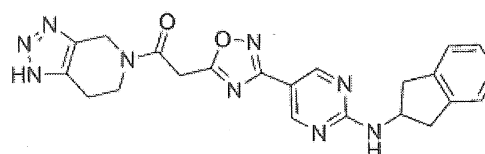
,



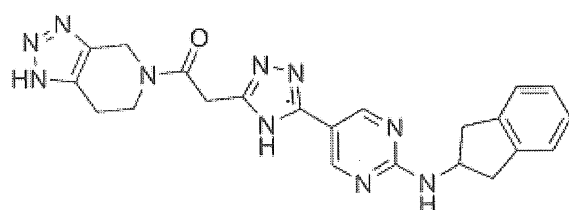
,



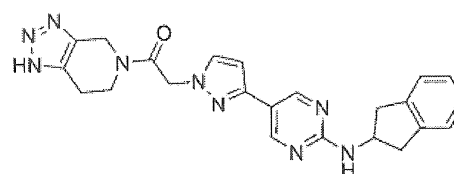
,



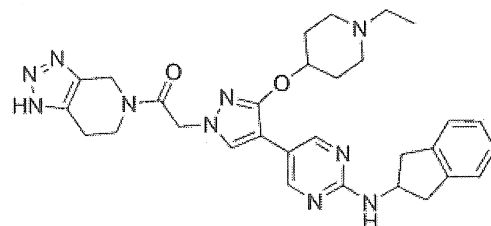
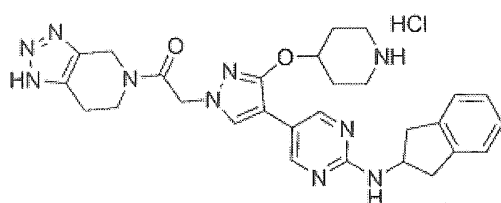
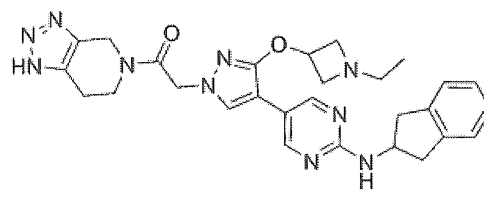
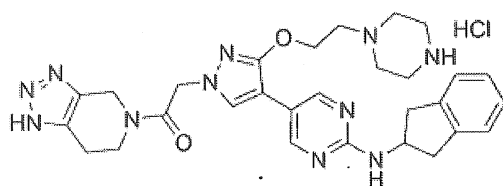
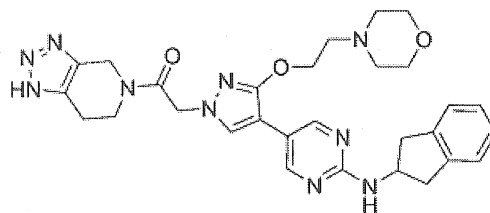
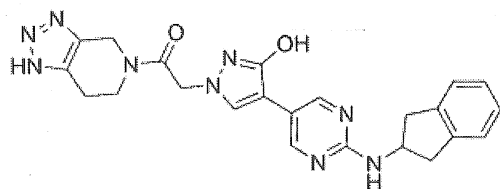
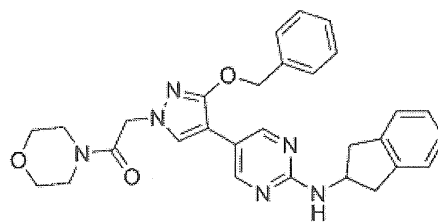
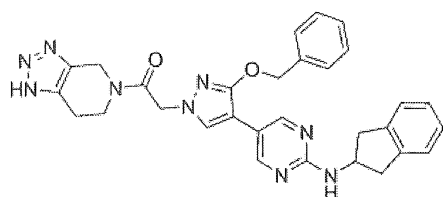
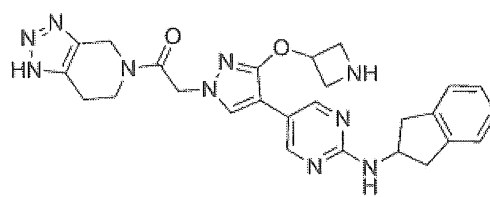
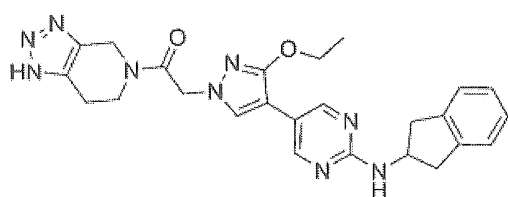
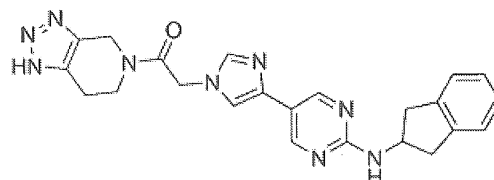
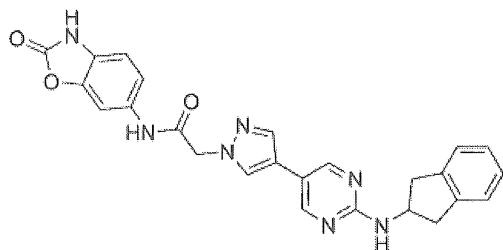
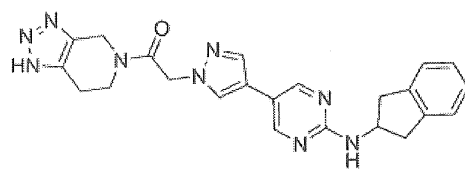
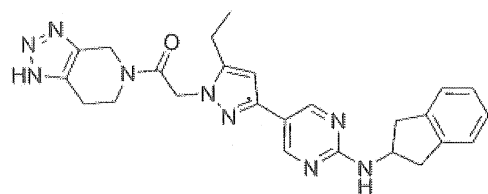
,

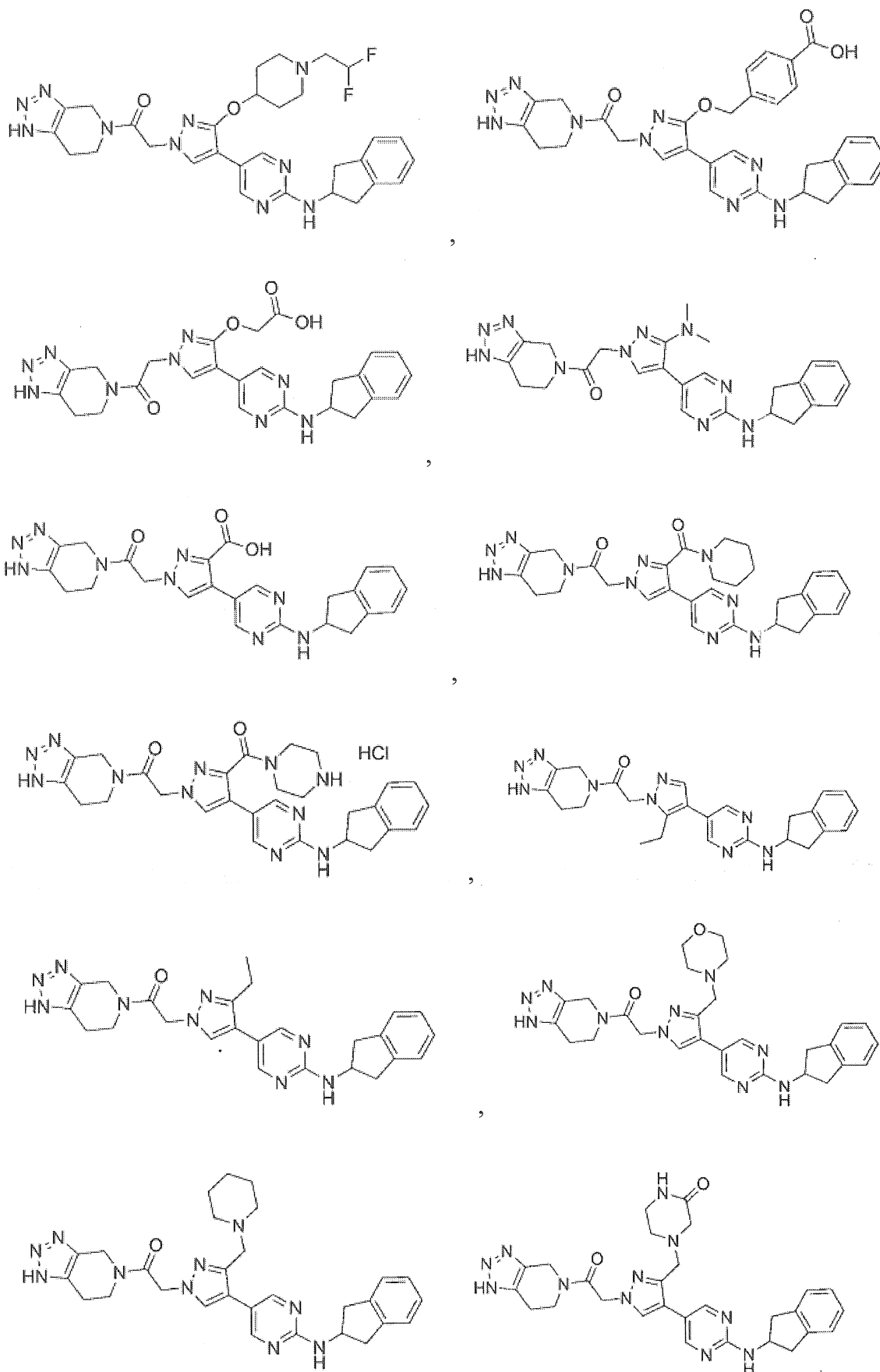


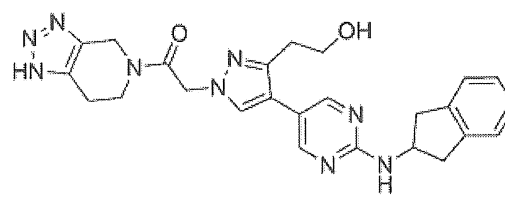
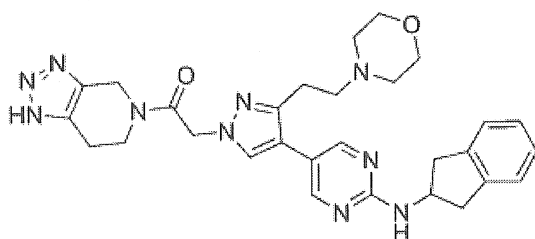
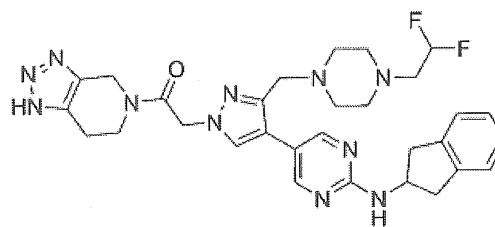
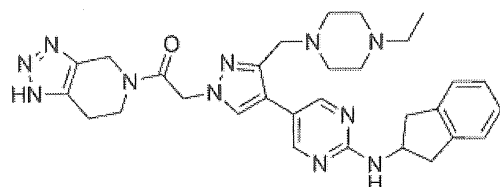
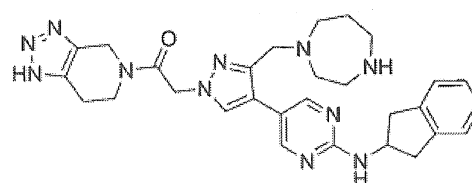
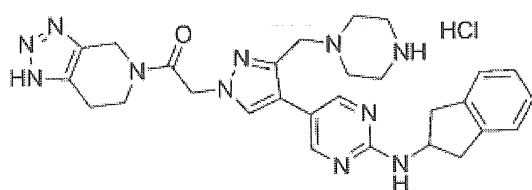
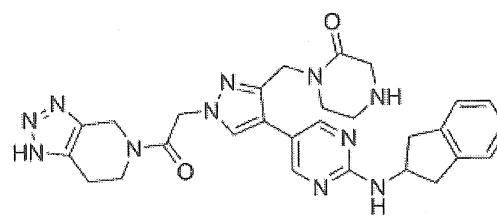
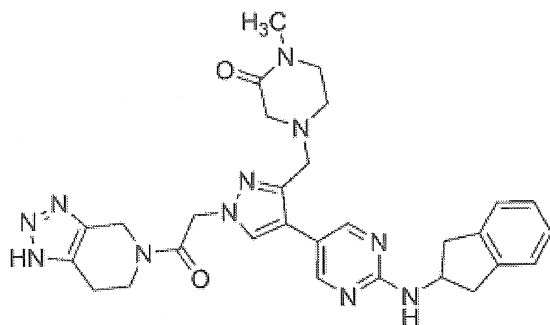
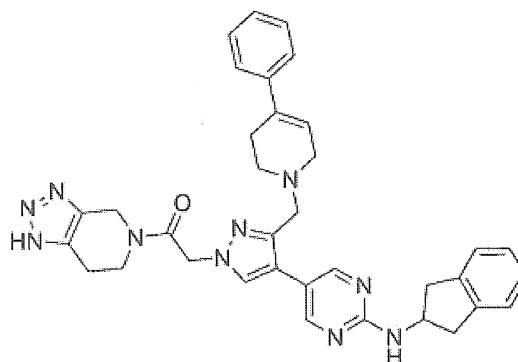
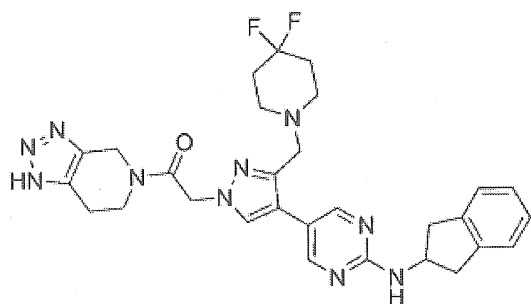
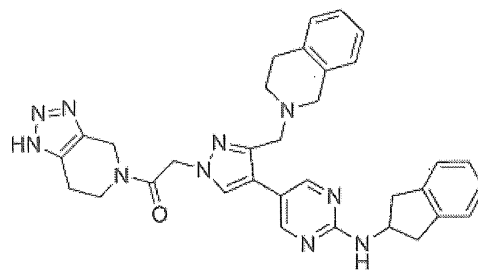
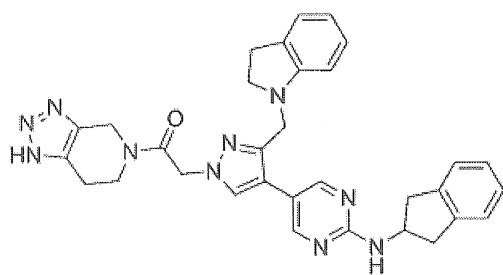
,

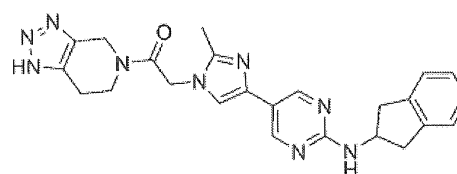
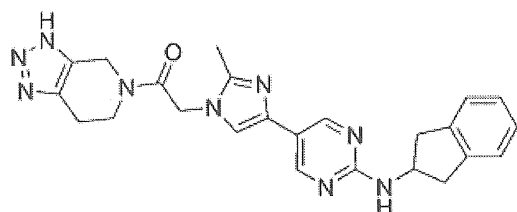
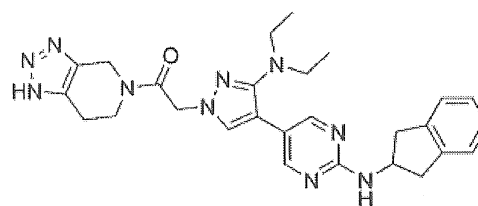
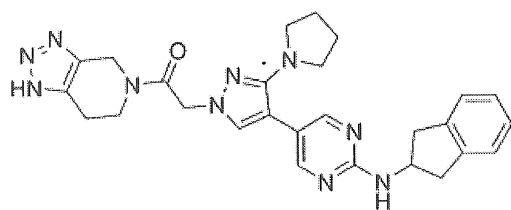
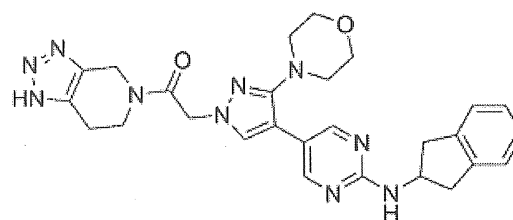
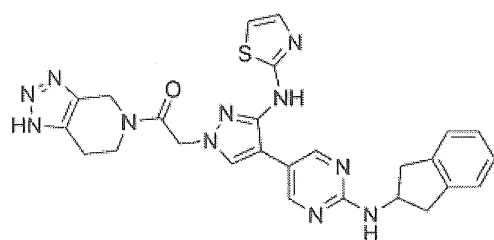
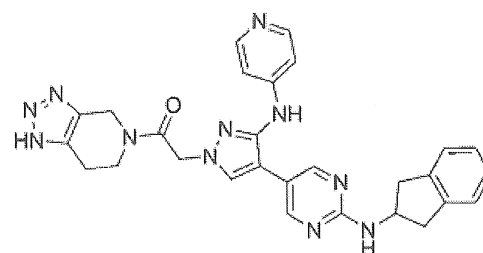
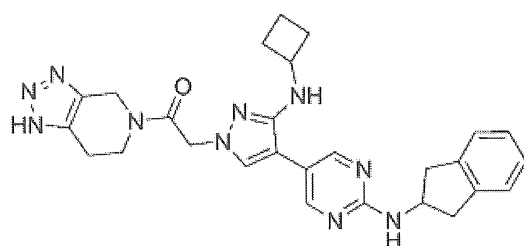
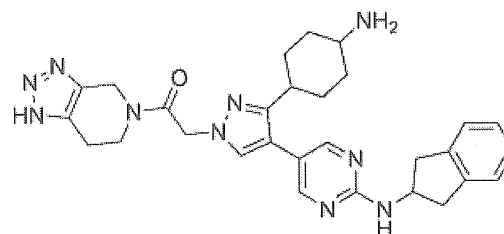
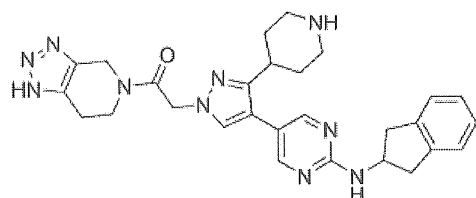
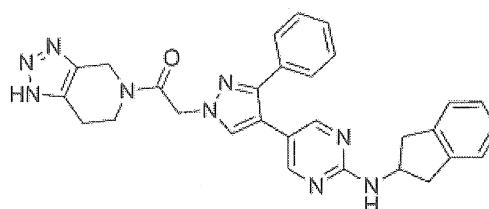
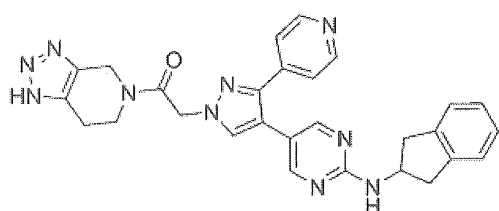


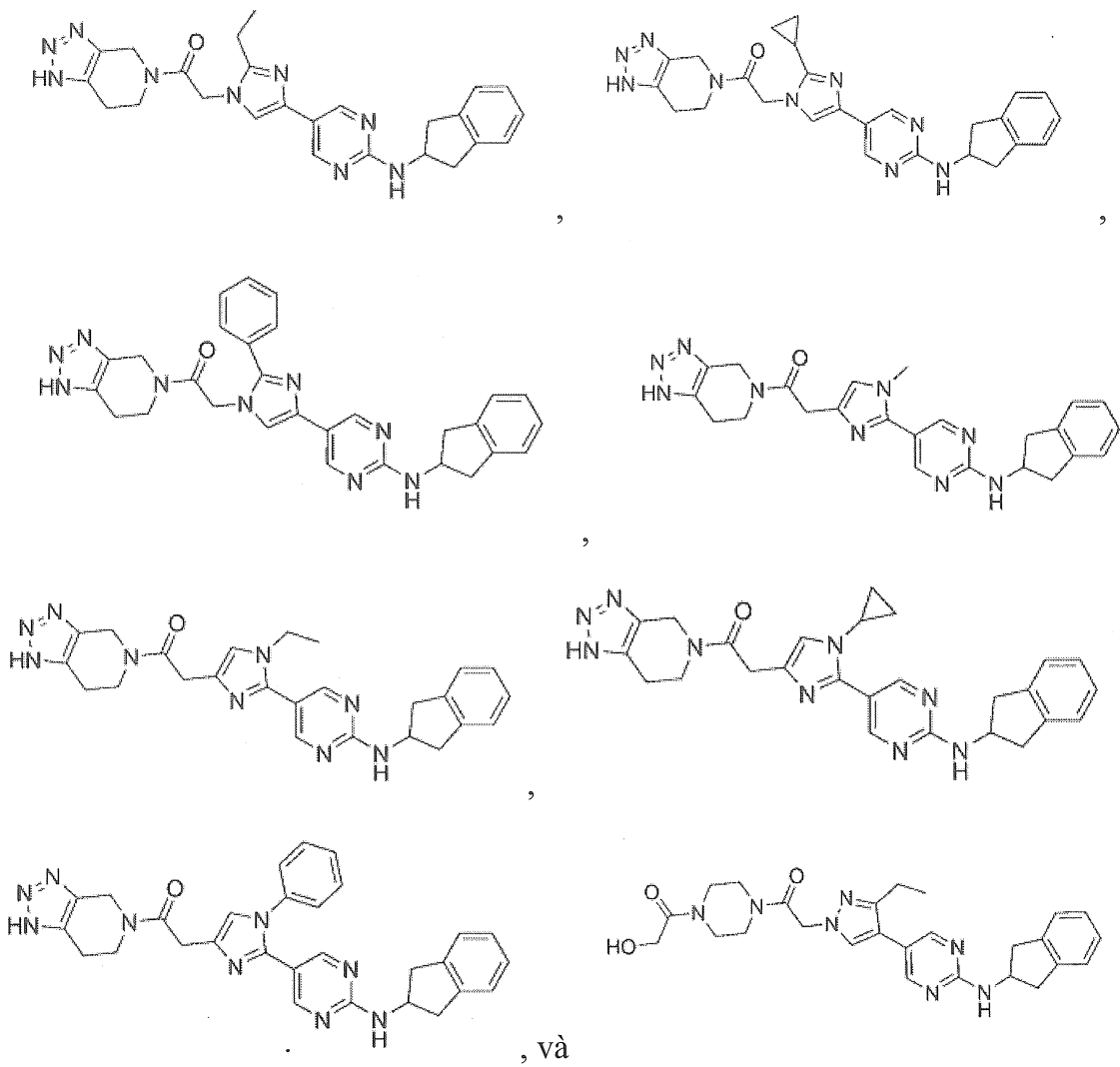
,



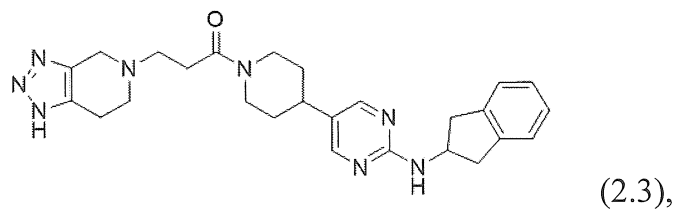
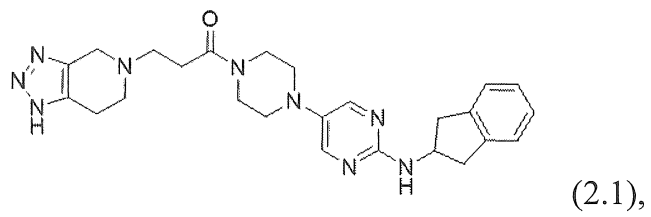


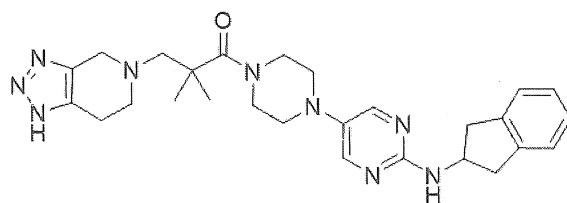




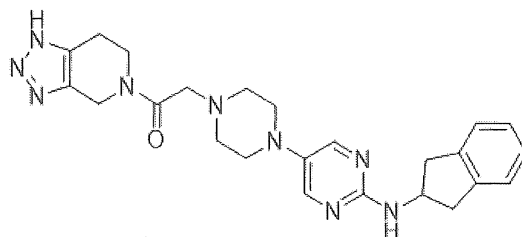


9. Hợp chất được chọn từ:

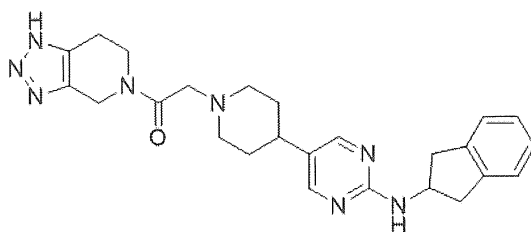




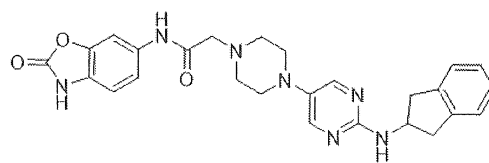
(3.3),



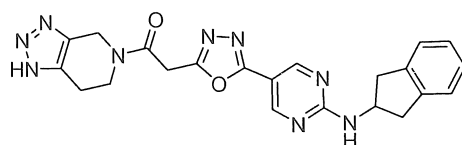
(4.1),



(4.3),



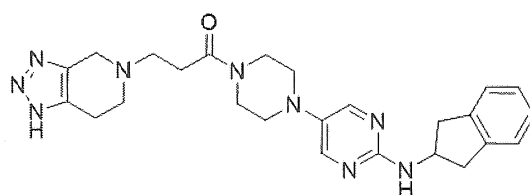
(5.2), và



(6.1),

hoặc muối được dựng của chúng.

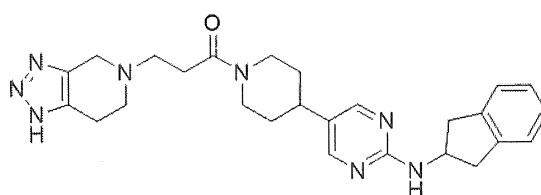
10. Hợp chất có công thức 2.1:



2.1

hoặc muối được dựng của chúng.

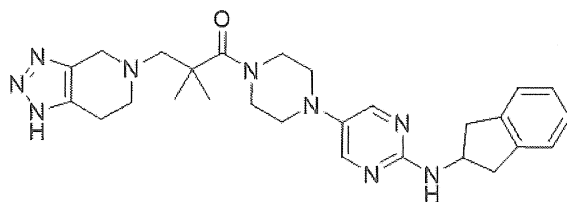
11. Hợp chất có công thức 2.3:



2.3

hoặc muối được dụng của chúng.

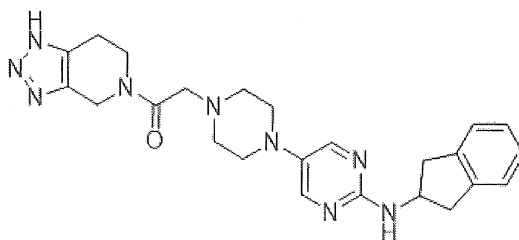
12. Hợp chất có công thức 3.3:



3.3

hoặc muối được dụng của chúng.

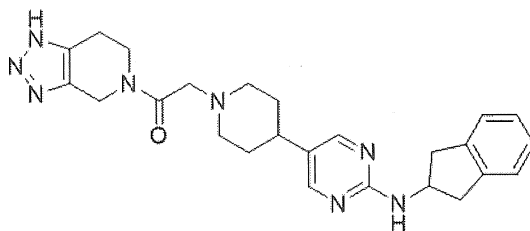
13. Hợp chất có công thức 4.1:



4.1

hoặc muối được dụng của chúng.

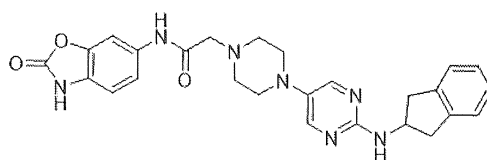
14. Hợp chất có công thức 4.3:



4.3

hoặc muối được dụng của chúng.

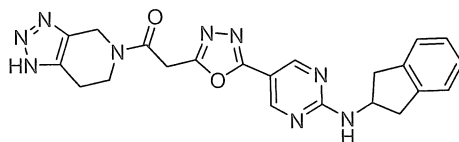
15. Hợp chất có công thức 5.2:



5.2

hoặc muối được dụng của chúng.

16. Hợp chất có công thức 6.1:



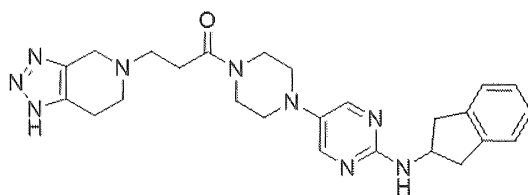
6.1

hoặc muối được dùng của chúng.

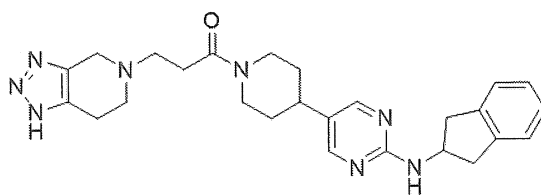
17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc hydrat, solvat, hoặc muối được dùng của nó, và chất mang được dùng.

18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 9, hoặc hydrat, solvat, hoặc muối được dùng của nó, và chất mang được dùng.

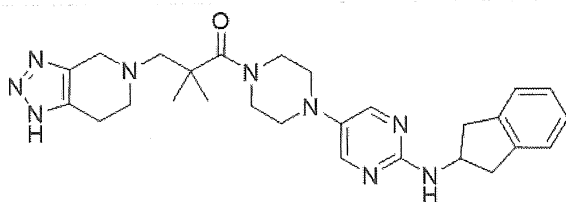
19. Hợp chất được chọn từ:



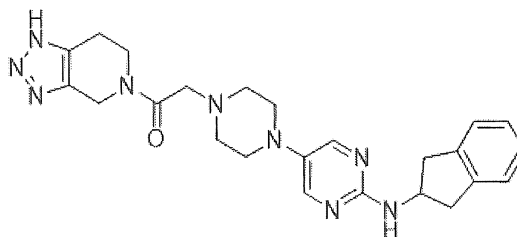
(2.1),



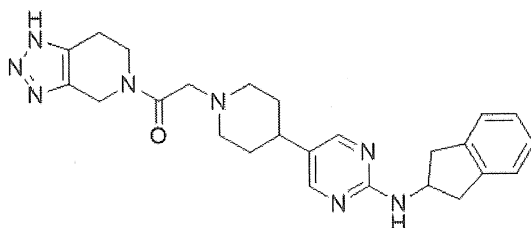
(2.3),



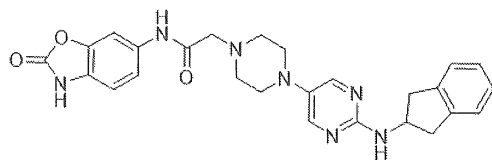
(3.3),



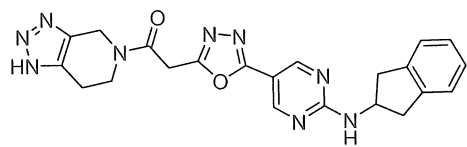
(4.1),



(4.3),



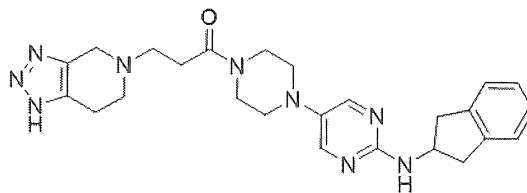
(5.2), và



(6.1),

hoặc hydrat, solvat, hoặc muối được dùng của nó.

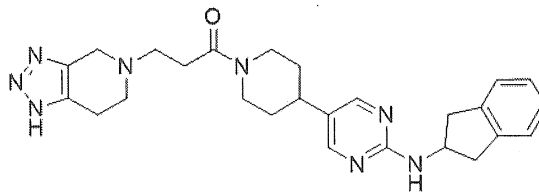
20. Hợp chất có công thức 2.1:



2.1

hoặc hydrat, solvat, hoặc muối được dùng của nó.

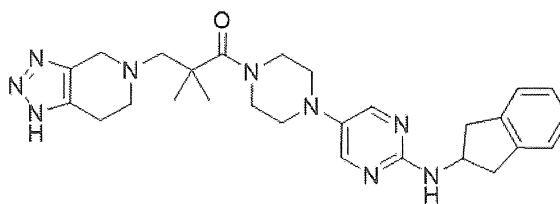
21. Hợp chất có công thức 2.3



2.3

hoặc hydrat, solvat, hoặc muối được dùng của nó.

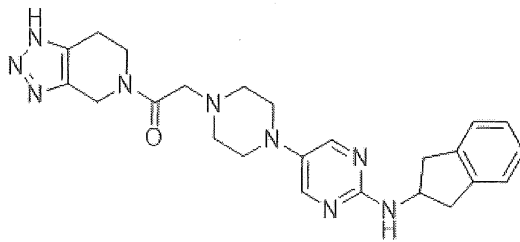
22. Hợp chất có công thức 3.3:



3.3

hoặc hydrat, solvat, hoặc muối được dùng của nó.

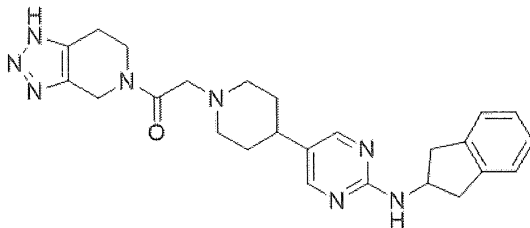
23. Hợp chất có công thức 4.1:



4.1

hoặc hydrat, solvat, hoặc muối được dụng của nó.

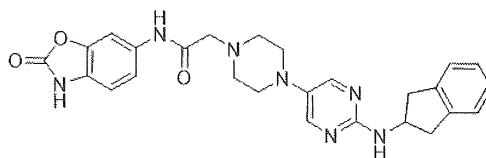
24. Hợp chất có công thức 4.3:



4.3

hoặc hydrat, solvat, hoặc muối được dụng của nó.

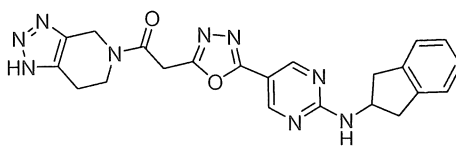
25. Hợp chất có công thức 5.2:



5.2

hoặc hydrat, solvat, hoặc muối được dụng của nó.

26. Hợp chất có công thức 6.1:



6.1

hoặc hydrat, solvat, hoặc muối được dụng của nó.