(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) **1-0038307**

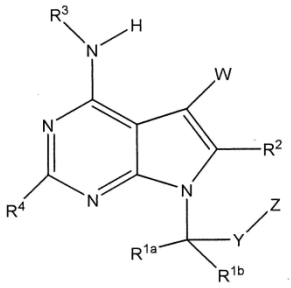
(51)[7] **A61K 31/519**; C07D 487/04; A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2019-03134
(22) 17/11/2017
(86) PCT/US2017/062148 17/11/2017
(87) WO2018/094137 24/05/2018
(30) 62/423,919 18/11/2016 US
(45) 25/01/2024 430
(43) 25/11/2019 380A
(73) Cystic Fibrosis Foundation (US)
4550 Montgomery Ave., Suite 1100 N, Bethesda, Maryland 20814, USA
(72) STROHBACH, Joseph, Walter (US); LIMBURG, David, Christopher (US); MATHIAS, John, Paul (US); THORARENSEN, Atli (US); DENNY, Rajiah, Aldrin (US); ZAPF, Christoph, Wolfgang (US); ELBAUM, Daniel (US); GAVRIN, Lori, Krim (US); EFREMOV, Ivan, Viktorovich (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYROLOPYRIMIDIN LÀM CHẤT TĂNG CƯỜNG PROTEIN ĐIỀU HÒA DẪN TRUYỀN QUA MÀNG XƠ NANG (CFTR)

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I,



I

trong đó R^{1a}, R^{1b}, R^2, R^3, R^4, W, Y, và Z như được xác định trong bản mô tả, và muối dược dụng của chúng. Hợp chất này hữu ích làm chất tăng cường của protein điều hòa dẫn truyền qua màng xơ nang (CFTR). Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất, kết hợp tùy ý với các chất trị liệu bổ sung, và mô tả phương pháp tăng cường CFTR cho động vật có vú, bao gồm con người, bằng cách sử dụng hợp chất này. Hợp chất này hữu ích để sử dụng trong điều trị bệnh xơ nang (CF), hen suyễn, giãn phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), táo bón, đái tháo đường, bệnh khô mắt, viêm tụy, viêm mũi xoang, hội chứng Sjogren, và các rối loạn khác liên quan đến CFTR.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất tăng cường phân tử nhỏ của protein điều hòa dẫn truyền qua màng xơ nang (CFTR). Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa chất tăng cường, có thể kết hợp với các tác nhân trị liệu bổ sung, và phương pháp tăng cường CFTR ở động vật có vú, bao gồm cả con người, bằng cách sử dụng chất tăng cường CFTR phân tử nhỏ. Sáng chế cũng đề cập đến việc điều trị bệnh xơ nang và các rối loạn khác ở động vật có vú, bao gồm cả con người, bằng chất tăng cường CFTR. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến dẫn xuất 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin được thế bốn ở các vị trí 2,5,6,7 hữu ích trong điều trị xơ nang (CF), hen suyễn, giãn phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), táo bón, đái tháo đường, bệnh khô mắt, viêm tụy, viêm mũi xoang, hội chứng Sjogren và các rối loạn khác liên quan đến CFTR.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh xơ nang (CF) là bệnh di truyền gây chết người phổ biến nhất ảnh hưởng đến người da trắng. CF là bệnh di truyền theo gen lặn trên nhiễm sắc thể thường với tỷ lệ mắc từ 1/2000-3000 ca sinh còn sống (Cutting, G.R., Accurso, F., Ramsey, B. W., and Welsh, M. J., Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, McGraw-Hill, 2013). Trên thế giới, có hơn 70.000 người bị ảnh hưởng bởi bệnh này, trong đó có khoảng 33.000 người ở Mỹ (www.cff.org/What-is-CF/About-Cystic-Fibrosis/). Các dấu hiệu nhận biết của CF là bài tiết dịch nhầy quá mức và sự giải phóng chất nhầy kém dẫn đến tắc nghẽn, nhiễm trùng và viêm trong đường thở; suy tụy; và nồng độ clorua mồ hôi tăng cao. CF là bệnh đa hệ thống ảnh hưởng đến phổi, tuyến tụy và đường tiêu hóa, gan và ống sinh sản (R. D. Coakley và cộng sự, in Cystic Fibrosis, Eds. Hodson, M., Geddes, D., and Bush, A., Edward Arnold, Third Ed., 2007, pp. 59-68).

Đối với hầu hết bệnh nhân, các liệu pháp hỗ trợ với quá trình chăm sóc rất khó khăn mà không giải quyết được nguyên nhân gốc rễ của bệnh. Các liệu pháp hỗ trợ bao gồm kỹ thuật làm sạch đường thở vật lý, thuốc hít (thuốc tiêu nhầy, kháng sinh và nước muối ưu trương), thuốc chống viêm đường uống, chất thay thế enzyme tuyến tụy và chất

bổ sung dinh dưỡng (Báo cáo dữ liệu hàng năm của Bệnh nhân mắc bệnh xơ nang năm 2011 cho Giám đốc Trung tâm, Quỹ Xơ nang, Bethesda, Maryland, 2012). Tuổi thọ trung bình của bệnh nhân bị xơ nang vào khoảng 30-40 tuổi.

Bệnh xơ nang gây ra bởi đột biến gen mã hóa protein điều hòa dẫn truyền qua màng xơ nang (CFTR), một kênh ion có trong biểu mô cũng như các mô khác. CFTR có ở màng tế bào vùng đỉnh của các tế bào biểu mô ở đường thở, ruột, tuyến tụy, và tuyến mồ hôi (G. R. Cutting, Accurso, F., Ramsey, B. W., and Welsh, M. J., Online Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease, McGraw-Hill, 2013). Đột biến trong CFTR đã được phân loại thành sáu loại (Welsh, M. J., and Smith, A. E., Cell, 1993, 73, 1251-1254 and Sloane, P. A., and Rowe, S. M., Curr. Opin. Pulm. Med., 2010, 16, 591-597): 1) kết thúc sớm do đột biến mất đoạn, vô nghĩa hoặc lệch khung, 2) khiếm khuyết trong vận chuyển ra khỏi mạng lưới nội chất do cuộn gấp sai, 3) đóng hoặc mở kênh ion sai, 4) suy giảm độ dẫn do thay đổi lỗ kênh, 5) suy giảm sản xuất kênh do thay đổi sự ghép nối và 6) tăng nội thực bào từ màng sinh chất.

Gần 2000 đột biến khác nhau trong CFTR được biết là gây ra CF. Mất đoạn Phe508 của CFTR (F508del) xảy ra ở khoảng 70% các alen CFTR (Bobadilla, J. L. và cộng sự, Human Mutation, 2002, 19, 575-606). Khoảng 50% bệnh nhân là đồng hợp tử F508del và 40% là dị hợp tử, do đó ít nhất một bản sao của F508del có mặt ở khoảng 90% bệnh nhân. G551D là đột biến phổ biến thứ ba và có ở khoảng 4% bệnh nhân (Báo cáo dữ liệu hàng năm của Bệnh nhân mắc bệnh xơ nang năm 2011 cho Giám đốc Trung tâm, Quỹ Xơ nang, Bethesda, Maryland, 2012).

Đột biến F508del gây mất chức năng CFTR do cả mật độ kênh bị giảm và đóng hoặc mở kênh ion bị suy giảm. Mật độ kênh tại màng tế bào vùng đỉnh bị giảm do cuộn gấp sai protein. CFTR cuộn gấp sai được nhận biết bởi các cơ chế kiểm soát chất lượng tế bào và phân giải (Ward, C. L. and Kopito, R. R., J. Biol. Chem., 1994, 269, 25710-25718). Chức năng F508del tiếp tục bị giảm vì nó có xác suất mở kênh giảm đáng kể (khiếm khuyết về mở hoặc đóng kênh ion (gating)) Dalemans, W. và cộng sự, Nature, 1991, 354, 526-528). Đột biến G551D dẫn đến protein có nếp gấp bình thường nhưng khả năng đóng hoặc mở kênh ion bị suy giảm (Illek, B. và cộng sự, Am. J. Physiol., 1999, 277, C833–C839).

Các phân tử nhỏ được gọi là "chất chỉnh sửa" đã được cho thấy rằng có vai trò đảo ngược khiếm khuyết về cuộn gấp/vận chuyển của F508del CFTR và tăng mật độ của các kênh CFTR tại màng sinh chất (Pedemonte, N. *và cộng sự*, J. Clin. Invest., 2005, 115, 2564-2571, Van Goor, F. và cộng sự, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2006, 290, L1117-1130, Van Goor, F. và cộng sự, Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 2011, 108, 18843-18848). "Chất tăng cường" là phân tử nhỏ làm tăng xác suất mở kênh của CFTR đột biến, đảo ngược khiếm khuyết mở hoặc đóng kênh ion. Sửa chữa dược lý của F508del được cho là cần ít nhất một chất chỉnh sửa và một chất tăng cường để khắc phục các khiếm khuyết về cuộn gấp và mở hoặc đóng kênh ion trong khi G551D chỉ nhận được lợi ích từ chất tăng cường.

Kalydeco® (ivacaftor, VX-770) là thuốc tăng cường có sẵn trên thị trường có khả năng cải thiện đặc tính mở hoặc đóng kênh ion của G551D. Ở những bệnh nhân G551D, thuốc này đã cải thiện đáng kể chức năng phổi (phần trăm FEV_1 dự báo tăng 10-13%), cho phép tăng cân và giảm tần suất các đợt cấp của phổi (Ramsey, B. W. *và cộng sự*, New Eng. J. Med., 2011, 365, 1663-1672, Davies, J. C. và cộng sự, Am. J. Resp. Crit. Care Med., 2013, 187, 1219-1225). Kalydeco® cũng được chấp thuận cho những người có đột biến G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N và S549R, và áp dụng cho các đột biến khác bao gồm cả những đột biến có chức năng riêng đang được nghiên cứu.

Trong khi đơn trị liệu bằng Kalydeco® không dẫn đến sự cải thiện đáng kể nào ở bệnh nhân đồng hợp tử F508del (Flume, P. A. *và cộng sự*, Chest, 2012, 142, 718-724), nhưng sự kết hợp của chất chỉnh sửa (VX-809, lumacaftor hoặc VX-661, tezacaftor) với Kalydeco® dẫn đến sự cải thiện vừa phải về chức năng phổi (phần trăm FEV_1 dự báo tăng 3-4%) (Wainwright, C. E. và cộng sự, N. Engl. J. Med., 2015, 373, 220-231, Pilewski, J. M. *và cộng sự*, J. Cystic Fibrosis, 2015, 14, Suppl. 1, S1). Dạng kết hợp VX-809 cộng với Kalydeco® (được gọi là Orkambi®) là dược phẩm có bán sẵn trên thị trường dùng cho bệnh nhân đồng hợp tử F508del.

Đối với cả nhóm bệnh nhân G551D và F508del, các liệu pháp cải tiến dự kiến sẽ mang lại lợi ích hơn nữa cho bệnh nhân. Hầu hết các bệnh nhân G551D là dị hợp tử G551D/F508del và điều trị bằng dạng kết hợp của chất chỉnh sửa VX-661 cộng với

Kalydeco® dẫn đến sự cải thiện hơn nữa chức năng phổi so với sử dụng riêng Kalydeco® (Pilewski, J. M. và cộng sự, J. Cystic Fibrosis, 2015, 14, Suppl. 1, S1).

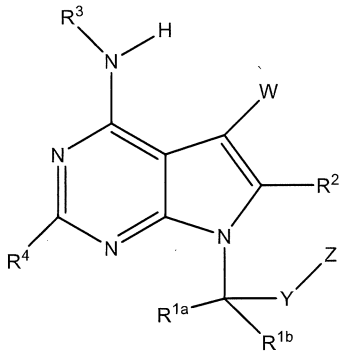
Đột biến trong CFTR liên quan đến rối loạn chức năng CFTR vừa phải cũng thấy rõ ở những bệnh nhân có tình trạng có chung một số biểu hiện bệnh với xơ nang nhưng không đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán cho bệnh xơ nang. Ở những bệnh nhân này, rối loạn chức năng CFTR ở các lớp tế bào biểu mô có thể xảy ra và làm gia tăng dịch nhầy bất thường và sự bài tiết nội tiết tương tự như đặc trưng của bệnh xơ nang. Rối loạn chức năng CFTR cũng có thể xảy ra. Việc hít phải lặp đi lặp lại các chất kích thích hạt, bao gồm khói thuốc lá, ô nhiễm và bụi có thể dẫn đến giảm hoạt động kênh ion CFTR.

Sự điều biến hoạt tính CFTR cũng có thể có lợi cho các bệnh khác không trực tiếp gây ra bởi đột biến trong CFTR, cụ thể như bệnh kích thích bài tiết và các bệnh cuộn gấp protein khác liên quan đến CFTR. CFTR điều hòa lưu lượng clorua và bicacbonat qua biểu mô của nhiều tế bào để kiểm soát sự di chuyển của chất lỏng, quá trình hòa tan protein, độ nhớt của dịch nhầy và hoạt động của enzym. Khiếm khuyết trong CFTR có thể gây tắc nghẽn đường thở hoặc ống dẫn ở nhiều cơ quan, bao gồm gan và tuyến tụy. Chất tăng cường là các hợp chất giúp tăng cường hoạt động đóng hoặc mở kênh ion của CFTR có trong màng tế bào. Bệnh bất kỳ liên quan đến việc làm dày dịch nhầy, suy giảm điều hòa chất lỏng, suy giảm giải phóng chất nhầy hoặc ống dẫn bị tắc dẫn đến viêm và phá hủy mô đều có thể sử dụng liệu pháp chất tăng cường. Do đó, hiện nay có nhu cầu cao đối với các phân tử nhỏ làm chất tăng cường CFTR trong trị liệu.

Ngoài xơ nang, các bệnh liên quan đến CFTR hoặc các bệnh khác có thể được hưởng lợi từ việc điều biến hoạt tính CFTR bao gồm, nhưng không giới hạn, hen suyễn, giãn phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), táo bón, đái tháo đường, bệnh khô mắt, viêm tụy, viêm mũi xoang và Hội chứng Sjogren.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo phương án thực hiện thứ nhất của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I



hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó

W được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, được hợp nhất tùy ý với xycloalkyl có 5-6 phần tử hoặc dị xycloalkyl (dị xycloalkyl) có 5-6 phần tử bao gồm một, hai, ba, hoặc bốn dị nguyên tử được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm N, O và $S(O)_n$;

dị aryl (dị aryl) có 5-10 phần tử bao gồm một, hai, ba, hoặc bốn dị nguyên tử được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm N, O và $S(O)_n$;

dị xycloalkyl có 4-7 phần tử bao gồm một, hai, ba, hoặc bốn dị nguyên tử được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm N, O, và $S(O)_n$; và

C_3-C_7 xycloalkyl;

trong đó phenyl, dị aryl, dị xycloalkyl, và xycloalkyl được thế tùy ý bởi một, hai, ba, bốn hoặc năm R^5;

Y là dị aryl năm phần tử bao gồm một, hai, ba, hoặc bốn dị nguyên tử được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm N, O và $S(O)_n$; trong đó dị aryl được thế tùy ý bởi một, hai, hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, và C_1-C_6 haloalkyl;

Z được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, dị aryl có năm hoặc sáu phần tử bao gồm một, hai hoặc ba dị nguyên tử được chọn độc lập với nhau ở mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm N, O và $S(O)_n$, và dị xycloalkyl có 4-7 phần tử bao gồm một, hai, hoặc ba dị nguyên tử được chọn độc lập với nhau ở mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm N, O và $S(O)_n$; trong đó phenyl, alkyl, xycloalkyl, dị

aryl, và dị xycloalkyl trên đây được thế tùy ý độc lập với nhau bởi một, hai, ba, bốn hoặc năm R^6;

R^{1a} và R^{1b} được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm -H, -OH, halo, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 4-7 phần tử bao gồm một, hai, hoặc ba dị nguyên tử được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm N, O và $S(O)_n$; trong đó nhóm C_1-C_6 alkyl được thế tùy ý bởi một, hai, hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_3 alkoxy, C_3-C_7 xycloalkyl, và dị xycloalkyl có 4-7 phần tử bao gồm một, hai, hoặc ba dị nguyên tử được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm N, O và $S(O)_n$; và trong đó mỗi C_3-C_7 xycloalkyl và mỗi dị xycloalkyl có 4-7 phần tử được thế tùy ý bởi một, hai hoặc ba nhóm thế độc lập với nhau ở mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm -OH, halo, và C_1-C_6 alkyl;

hoặc R^{1a} và R^{1b} kết hợp với cacbon mà chúng được gắn vào tạo thành C_3-C_7 xycloalkyl hoặc dị xycloalkyl có 4-7 phần tử bao gồm một, hai, hoặc ba dị nguyên tử được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm N, O và $S(O)_n$; và trong đó mỗi C_3-C_7 xycloalkyl và mỗi dị xycloalkyl có 4-7 phần tử được thế tùy ý bởi một, hai hoặc ba nhóm thế được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm -OH, halo, và C_1-C_6 alkyl.

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm -H, halo, -CN, C_1-C_6 alkyl và C_1-C_6 haloalkyl;

R^3 và R^4 được chọn độc lập với nhau ở mỗi lẫn xuất hiện từ nhóm bao gồm -H, C_1-C_6 alkyl và C_1-C_6 haloalkyl;

R^5 được chọn độc lập với nhau ở mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm halo, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, $-N(R^7)C(=O)R^7$, $-SR^7$, oxo, C_2-C_7 alkoxy, $-S(=O)_2C_1$-C_6 alkyl, $-C(=O)R^7$, và dị aryl năm phần tử bao gồm một, hai, ba, hoặc bốn dị nguyên tử được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm N, O và $S(O)_n$, trong đó dị aryl được thế tùy ý bởi một, hai, hoặc ba nhóm thế độc lập với nhau ở mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm halo, -CN, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$ và $-SR^7$;

R^6 được chọn độc lập với nhau ở mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl và C_1-C_6 haloalkyl, $-OR^7$, $-N(R^7)_2$, và $-SR^7$;

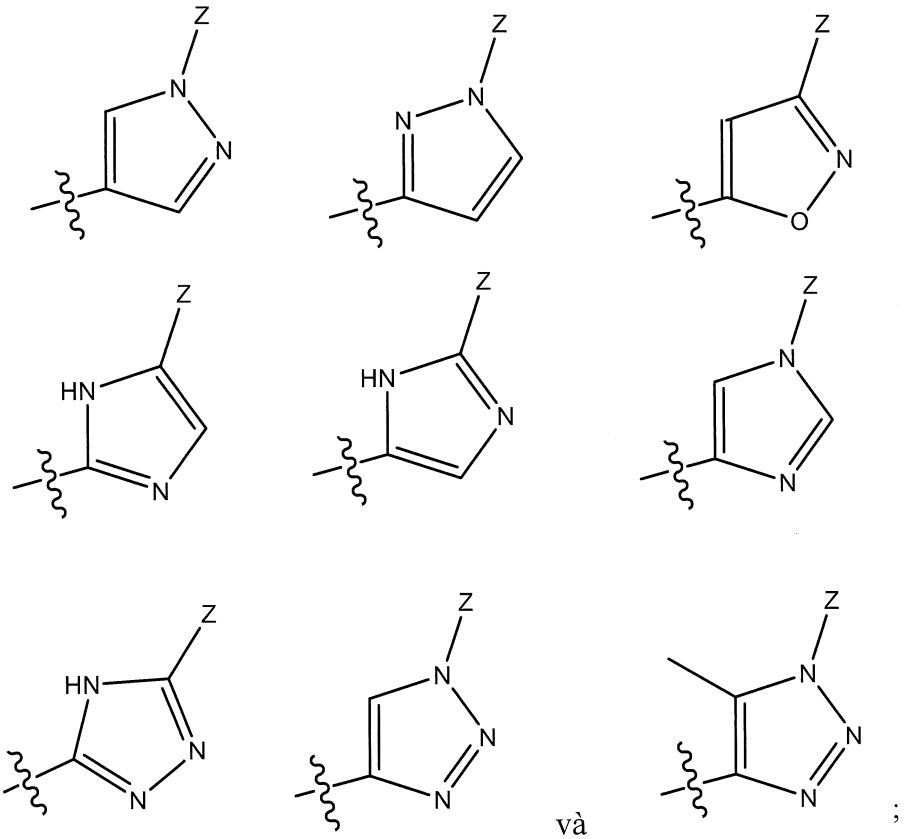
R^7 được chọn độc lập với nhau ở mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm -H, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, và C_1-C_6 alkyl; và

n ở mỗi lần xuất hiện độc lập với nhau là 0, 1, hoặc 2.

Theo phương án thực hiện thứ hai của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án thực hiện thứ nhất, trong đó cả R^3 và R^4 đều là -H; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ ba của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án thực hiện thứ hai, trong đó Y là pyrazol, triazol, imidazol, hoặc isoxazol, được thế tùy ý bởi C_1-C_6 alkyl; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ tư của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án thực hiện thứ hai hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó moiety Y-Z được chọn từ nhóm bao gồm:



và ;

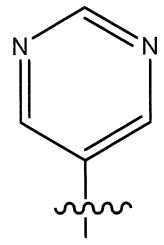
hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ năm của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án thực hiện thứ ba, trong đó W là phenyl, được thế tùy ý bởi một, hai, hoặc ba R^5; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ sáu của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án thực hiện thứ ba, trong đó W được chọn từ nhóm bao gồm pyrimidinyl, pyridinyl, pyrazinyl, và pyrazolyl được thế tùy ý bởi một, hai, hoặc ba R^5; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ bảy của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án thực hiện thứ ba, trong đó W là C_3-C_7 xycloalkyl, được thế tùy ý bởi một, hai, hoặc ba R^5; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ tám của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án thực hiện thứ sáu, trong đó W là



, được thế tùy ý bởi một, hai, hoặc ba R^5;

R^5 được chọn độc lập với nhau ở mỗi lần xuất hiện từ nhóm bao gồm -OCH_3, -CHF_2, -CF_3, và -$N(CH_3)_2$; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ chín của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án thực hiện thứ ba, trong đó Z được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, C_3-C_7 xycloalkyl, và C_1-C_6 alkyl, được thế tùy ý bởi một, hai, hoặc ba $R^{6;}$ hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ mười của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án thực hiện thứ chín, trong đó Z là phenyl, được thế tùy ý bởi một hoặc hai flo hoặc clo; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ mười một của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án thực hiện thứ chín hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó Z là C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ mười hai của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất của phương án thực hiện thứ hai, trong đó R^2 được chọn từ nhóm bao gồm: –H, –CN, và -Br; hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ mười ba của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

4-amin-5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{(1R)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1R)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1R)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1R)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1R)-1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1R)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

6-brom-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-[4-(xyclopropyloxy)phenyl]-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-xyclobutyl-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-clophenyl)-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-[6-(xyclopropyloxy)pyridin-3-yl]-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-[(1S)-1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-[(1S)-1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-clophenyl)-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(3-metoxypyrazin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2,5-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[2-(2,4-diflophenyl)-1H-imidazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2,5-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(2-metoxy-6-metylpyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-[2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1R)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1R)-1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1R)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-5-[2-(diflometoxy)pyrimidin-5-yl]-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

5-(2-flo-4-metoxyphenyl)-7-{1-[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(3-flo-4-metylphenyl)-7-{1-[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{1-[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-5-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-etoxy-3-flophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-clo-2-metoxyphenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-[4-(diflometoxy)phenyl]-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[4-(metylsulfanyl)phenyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-[4-(diflometoxy)phenyl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-[2-flo-4-(metylsulfanyl)phenyl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-clo-3-flophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(3-clo-5-flophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-xyclopropyl-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

4-(4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-flobenzonitril;

5-[4-(xyclopropyloxy)phenyl]-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7-[(1S)-1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-[2-(dimetylamin)pyrimidin-5-yl]-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1R)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1R)-1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1R)-1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-xyclopropyl-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(S)-xyclopropyl[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-clophenyl)-7-{(1S)-1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-[2-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-[4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-clophenyl)-7-{2-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propan-2-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-clophenyl)-7-{[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-clophenyl)-7-[(2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

5-(4-clophenyl)-7-[(3-xyclohexyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-({1-[4-(diflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}metyl)-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

7-{(1S)-1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

4-amin-5-[6-(xyclopropyloxy)pyridin-3-yl]-7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril; và

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ mười bốn của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm

7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

4-amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1R)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

4-amin-7-{(1R)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril; và

4-amin-7-{[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril;

hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ mười lăm của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất 7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl] -7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ mười sáu của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất 4-amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)

pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ mười bảy của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất 4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ mười tám của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất 4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl) pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ mười chín của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất 4-amin-7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo phương án thực hiện thứ nhất của khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa một lượng có hiệu quả trị liệu hợp chất theo phương án thực hiện bất kỳ 1-19 của khía cạnh thứ nhất, hoặc muối dược dụng của chúng cùng với chất mang dược dụng.

Theo phương án thực hiện thứ hai của khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm theo phương án thực hiện thứ nhất của khía cạnh thứ hai, dược phẩm còn bao gồm thêm một hay nhiều chất trị liệu bổ sung.

Theo phương án thực hiện thứ ba của khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm theo phương án thực hiện thứ hai của khía cạnh thứ hai, trong đó một hay nhiều chất trị liệu bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất tăng cường CFTR, chất chỉnh sửa CFTR, chất ức chế kênh natri biểu mô (ENaC), chất khuếch đại CFTR, chất ổn định CFTR, chất đọc qua, miếng vá oligonucleotit, chất cảm ứng tự tiêu, và chất điều biến cân bằng protein.

Theo phương án thực hiện thứ tư của khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm theo phương án thực hiện thứ ba của khía cạnh thứ hai, trong đó chất tăng cường CFTR ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm VX-770 (Ivacaftor), GLPG-1837, GLPG-2451, QBW-251, FDL-176, FDL-129, CTP-656, và PTI-P271.

Theo phương án thực hiện thứ năm của khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm theo phương án thực hiện thứ ba của khía cạnh thứ hai, trong đó chất chỉnh sửa CFTR ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm VX-809 (lumacaftor), VX-661 (tezacaftor), VX-983, VX-152, VX-440, VX-659, GLPG2737, P247-A, GLPG-2222, GLPG-2665, GLPG-2851, FDL-169, và PTI-C1811.

Theo phương án thực hiện thứ sáu của khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm theo phương án thực hiện thứ ba của khía cạnh thứ hai, trong đó chất ức chế kênh natri biểu mô (ENaC) ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm SPX-101, QBW-276 và VX-371.

Theo phương án thực hiện thứ bảy của khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm theo phương án thực hiện thứ ba của khía cạnh thứ hai, trong đó chất khuếch đại CFTR ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm PTI-428 và PTI-130.

Theo phương án thực hiện thứ tám của khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm theo phương án thực hiện thứ ba của khía cạnh thứ hai, trong đó chất ổn định CFTR là N-91115 (Cavosonstat).

Theo phương án thực hiện thứ chín của khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm theo phương án thực hiện thứ ba của khía cạnh thứ hai, trong đó chất đọc qua là ataluren (PTC124).

Theo phương án thực hiện thứ mười của khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm theo phương án thực hiện thứ ba của khía cạnh thứ hai, trong đó chất gây cảm ứng tự tiêu ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm CX-4945 và tổ hợp của xysteamin và epigalocatechin galat (EGCG).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ nhóm thế hydrocacbyl bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh (cụ thể là nhóm thế thu được từ hydrocacbon bằng cách loại bỏ hydro); theo phương án thực hiện, nhóm thế có từ một đến sáu nguyên tử cacbon (cụ thể là là, C_1-C_6 alkyl). Ví dụ về các nhóm thế alkyl bao gồm metyl, etyl, propyl (bao gồm n-propyl và isopropyl), butyl (bao gồm n-butyl, isobutyl, sec-butyl và tert-butyl), pentyl, isoamyl, hexyl và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "haloalkyl" dùng để chỉ alkyl có ít nhất một hydro trên alkyl được thế bởi nguyên tử halogen. Thuật ngữ "C_1-C_6 haloalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl C_1-C_6, như được định nghĩa ở đây, trong đó một, hai, ba, bốn, năm hoặc sáu nguyên tử hydro được thế bởi halogen. Theo một số phương án thực hiện nhất định trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bởi các nguyên tử halogen, các nguyên tử halogen hoàn toàn giống nhau. Theo các phương án thực hiện khác trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bởi các nguyên tử halogen, các nguyên tử halogen không hoàn toàn giống nhau. Ví dụ về haloakyl bao gồm: clometyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, 1, 1-difloetyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2-clo-3-flopentyl, và các gốc tương tự.

Thuật ngữ "alkoxy" dùng để chỉ nhóm thế hydrocacbyl bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh (cụ thể là nhóm thế thu được từ hydrocacbon bằng cách loại bỏ hydro) rồi được gắn với một nguyên tử oxy; theo phương án thực hiện, nhóm thế có từ một đến sáu nguyên tử cacbon (cụ thể là C_1-C_6 alkoxy). Ví dụ về các nhóm thế alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (bao gồm n-propoxy và isopropoxy), butoxy (bao gồm n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy và tert-butoxy), pentoxy và gốc tương tự khác.

Thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm thế vòng cacbon thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro khỏi phân tử vòng cacbon bão hòa và có số lượng nguyên tử cacbon xác định. Theo phương án thực hiện, nhóm thế xycloalkyl có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon (cụ thể là C_3-C_7 xycloalkyl). Ví dụ về xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Thuật ngữ "xycloalkyl" bao gồm một, hai, hoặc ba vòng cacbon bão hòa, cũng như các vòng cacbon cầu nối và vòng cacbon hợp chất, cũng như hệ thống vòng xoắn hợp nhất.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dị xycloalkyl" dùng để chỉ hệ thống đơn vòng bao gồm các dị nguyên tử N, O hoặc $S(O)_n$ như được mô tả. Thuật ngữ "dị

xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm thế thu được bằng cách loại bỏ hydro khỏi cấu trúc vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có chứa số lượng nguyên tử vòng xác định, trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử vòng là dị nguyên tử (ví dụ oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh), với các nguyên tử vòng còn lại được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ và lưu huỳnh. Nếu nhóm thế dị xycloalkyl lại được thế bởi một nhóm hoặc nhóm thế, thì nhóm hoặc nhóm thế có thể được liên kết với một nitơ dị nguyên tử, hoặc nó có thể được liên kết với nguyên tử cacbon vòng, nếu phù hợp. Trong một số trường hợp, số lượng nguyên tử trong nhóm thế vòng có chứa một hoặc nhiều dị nguyên tử (cụ thể là dị aryl hoặc dị xycloalkyl) được biểu thị bởi tiền tố "x-y phần tử", trong đó x là số lượng tối thiểu và y là số lượng tối đa nguyên tử tạo thành vòng của nhóm thế. Do đó, ví dụ, "dị xycloalkyl có 4-7 phần tử" dùng để chỉ dị xycloalkyl có chứa 4-7 nguyên tử, bao gồm một hoặc nhiều dị nguyên tử, trong vòng của nhóm thế. Ví dụ về dị xycloalkyl đơn vòng bao gồm azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, dihydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl, pyrolinyl, pyrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, thiazolinyl, isothiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, dihydropyranyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, azepinyl, oxepinyl, và diazepinyl.

Thuật ngữ "dị aryl" dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm có chứa số lượng nguyên tử vòng xác định trong đó ít nhất một trong số các nguyên tử vòng là dị nguyên tử (cụ thể như oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh), với các nguyên tử vòng còn lại được chọn độc lập với nhau từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ và lưu huỳnh. Dị aryl gồm 5-6 phần tử là hệ thống vòng thơm có năm hoặc sáu nguyên tử vòng với ít nhất một trong số các nguyên tử vòng là N, O hoặc $S(O)_n$. Tương tự, dị aryl gồm 5-10 phần tử là hệ thống vòng thơm có năm đến mười nguyên tử vòng với ít nhất một trong số các nguyên tử vòng là N, O hoặc $S(O)_n$. Dị aryl có thể là vòng đơn hoặc 2 vòng hợp nhất.

Ví dụ về nhóm thế dị aryl bao gồm nhóm thế vòng sáu phần tử như pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, và pyridazinyl; nhóm thế vòng năm phần tử như triazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, hoặc 1,3,4-oxadiazolyl và isothiazolyl; nhóm thế hợp nhất vòng 5/6 phần tử như benzothiofuranyl, isobenzothiofuranyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, purinyl, và anthranilyl; và nhóm thế hợp nhất vòng 6/6 phần tử như quinolinyl, isoquinolinyl,

cinolinyl, quinazolinyl, và 1,4-benzoxazinyl. Trong nhóm có nhóm thế dị aryl, nguyên tử vòng của nhóm thế dị aryl liên kết với nhóm có thể là ít nhất một dị nguyên tử, hoặc có thể là nguyên tử cacbon vòng, trong đó nguyên tử cacbon vòng có thể trong cùng vòng như ít nhất một dị nguyên tử, hoặc trong đó nguyên tử cacbon vòng có thể trong vòng khác với ít nhất một dị nguyên tử. Tương tự, nếu nhóm thế dị aryl tiếp đó lại được thế bởi một nhóm hoặc nhóm thế, thì nhóm hoặc nhóm thế có thể liên kết với ít nất một dị nguyên tử, hoặc có thể liên kết với nguyên tử cacbon vòng, trong đó nguyên tử cacbon vòng có thể trong cùng vòng với ít nhất một dị nguyên tử, hoặc trong đó nguyên tử cacbon vòng có thể ở vòng khác với ít nhất một dị nguyên tử. Thuật ngữ "dị aryl" cũng bao gồm pyridinyl N-oxit và nhóm bao gồm vòng pyridin N-oxit. Ví dụ về dị aryl hợp nhất 2 vòng bao gồm indolizinyl, pyranopyrolyl, 4H-quinolizinyl, purinyl, naphthyridinyl, pyridopyridinyl (bao gồm pyrido[3, 4-b]-pyridinyl, pyrido[3, 2-b]-pyridinyl, hoặc pyrido[4, 3-5]-pyridinyl), pyrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl và imidazothiazolyl và pteridinyl.

Các ví dụ khác về dị aryl hợp nhất vòng bao gồm dị aryl benzo hợp chất như indolyl, isoindolyl, indoleninyl, isoindazolyl, benzazinyl (bao gồm quinolinyl hoặc isoquinolinyl), phthalazinyl, quinoxalinyl, benzodiazinyl (bao gồm cinnolinyl hoặc quinazolinyl), benzopyranyl, benzothiopyranyl, benzoxazolyl, indoxazinyl, anthranilyl, benzodioxolyl, benzodioxanyl, benzoxadiazolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, isobenzothienyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoxazinyl, benzisoxazinyl. Các nhóm trên, dẫn xuất từ các nhóm được liệt kê trên đây, có thể gắn C hoặc N nếu có thể. Cụ thể như, nhóm có nguồn gốc từ Pyrol có thể là pyrol-1-yl (gắn N) hoặc pyrol-3-yl (gắn C). Hơn nữa, nhóm có nguồn gốc từ imidazol có thể là imidazol-1-yl (gắn N) hoặc imidazol-2-yl (gắn C).

Thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" dùng để chỉ flo (có thể được biểu thị là -F), clo (có thể được biểu thị là -Cl), brom (có thể được biểu thị là -Br) hoặc iot (có thể được mô tả là miêu tả là -I).

Thuật ngữ "hydro" dùng để chỉ một nhóm thế hydro và có thể được biểu thị là -H.

Thuật ngữ "hydroxy" hoặc "hydroxyl" dùng để chỉ -OH. Các hợp chất mang cacbon mà một hoặc nhiều nhóm thế hydroxyl được gắn vào, cụ thể như, rượu, enol và phenol.

Thuật ngữ "phenyl" dùng để chỉ vòng thơm có gốc $-C_6H_5$, có nguồn gốc từ benzen bằng cách loại bỏ nguyên tử hydro. Phenyl có hể được hợp nhất tùy ý với xycloalkyl hoặc dị xycloalkyl có năm hoặc sáu phần tử để tạo thành hợp chất nhị vòng. Ví dụ về các hợp chất nhị vòng bao gồm 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen, 2,3-dihydrobenzo[1,4]oxazin, 2,3-dihydro-1H-inden, isoindolin, và 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin.

Nếu các nhóm thế được mô tả là "được chọn độc lập" từ một nhóm, thì mỗi trường hợp của nhóm thế được chọn độc lập với nhóm khác. Do đó, mỗi nhóm thế có thể giống hệt hoặc khác với các nhóm thế khác.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "công thức I", công thức (I), Công thức (I), hoặc "Công thức I" có thể được gọi là "hợp chất của sáng chế". Các thuật ngữ này cũng được định nghĩa bao gồm tất cả các dạng của hợp chất có công thức I, bao gồm hydrat, solvat, đồng phân, dạng tinh thể và phi tinh thể, thể đồng hình, đa hình và các chất chuyển hóa của chúng. Cụ thể như, các hợp chất của sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, có thể tồn tại ở dạng không hòa tan (phi solvat) và hòa tan (solvat). Khi dung môi hoặc nước được liên kết chặt chẽ, phức chất sẽ có cân bằng hóa học được xác định rõ không phụ thuộc vào độ ẩm. Tuy nhiên, khi dung môi hoặc nước được liên kết yếu, vì trong kênh hòa tan và các hợp chất hút ẩm, hàm lượng nước/dung môi sẽ phụ thuộc vào độ ẩm và điều kiện sấy khô. Trong những trường hợp như vậy, không cân bằng hóa học sẽ là chuẩn mực.

Các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại dưới dạng clathrat hoặc các phức chất khác. Thuộc phạm vi của sáng chế là các phức hợp như clathrat, phức hợp bao gồm thuốc-chất chủ trong đó thuốc và chất chủ có mặt với lượng cân bằng hóa học hoặc không cân bằng hóa học. Các phức của hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm hai hoặc nhiều thành phần hữu cơ và/hoặc vô cơ có thể có lượng cân bằng hóa học hoặc không cân bằng hóa học. Các phức thu được có thể bị ion hóa, ion hóa một phần hoặc không

ion hóa. Để xem xét các phức hợp như vậy, tham khảo J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288, Haleblian, J.K. (August 1975).

Các hợp chất theo sáng chế có thể có các nguyên tử cacbon không đối xứng. Các liên kết cacbon-cacbon của hợp chất theo sáng chế có thể được mô tả trong tài liệu này bằng cách sử dụng một đường liền nét (———), nêm liền (▬◀), hoặc nêm đứt nét (·····). Đường liền nét được sử dụng để mô tả các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng biểu thị rằng bao gồm tất cả các đồng phân lập thể có thể có (cụ thể như, các chất đồng đối hình (enantiome) cụ thể, hỗn hợp triệt quang (raxemat), v.v...) bao gồm nguyên tử cacbon đó. Việc sử dụng hoặc nêm liền hoặc nêm đứt nét để mô tả các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng biểu thị rằng chỉ bao gồm đồng phân lập thể được minh họa. Hợp chất có công thức I có thể bao gồm nhiều hơn một nguyên tử cacbon không đối xứng. Trong các hợp chất đó, việc sử dụng đường liền nét để mô tả các liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng biểu thị rằng tất cả các đồng phân lập thể đều có thể có mặt. Cụ thể là, trừ khi có quy định khác, các hợp chất có công thức I có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối hình hoặc dưới dạng các chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chúng. Đường liền nét được sử dụng để mô tả liên kết với một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng trong hợp chất có công thức I và nêm liền hoặc nêm đứt nét được sử dụng để mô tả liên kết với các nguyên tử cacbon không đối xứng khác trong cùng một hợp chất để biểu thị có mặt hỗn hợp của các đồng phân phi đối hình.

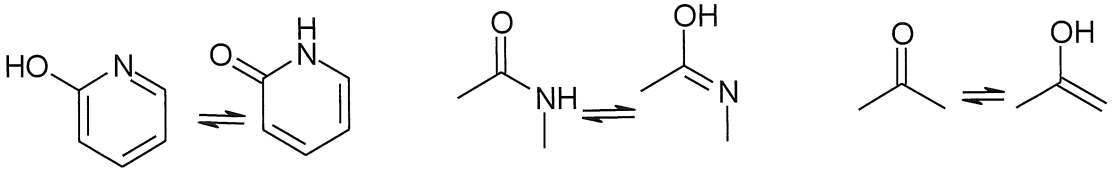
Các đồng phân lập thể của công thức I bao gồm các đồng phân cis và trans, các đồng phân quang học như chất đồng phân đối ảnh R và S, đồng phân phi đối hình, đồng phân hình học, đồng phân quay, đồng phân cấu dạng, và đồng phân hỗ biến của các hợp chất của sáng chế, bao gồm các hợp chất thể hiện nhiều hơn một loại đồng phân; và hỗn hợp của chúng (cụ thể như dạng triệt quang và cặp đồng phân phi đối hình). Hợp chất có công thức I cũng bao gồm các muối bổ sung axit hoặc bazơ, trong đó dạng có hoạt tính quang học như D-lactat hoặc L-lysin, hoặc dạng triệt quang như DL-tartrat hoặc DL-arginin.

Khi dạng triệt quang bất kỳ kết tinh, có thể có hai loại tinh thể khác nhau. Loại thứ nhất là hợp chất triệt quang (triệt quang thực sự) được đề cập ở trên, trong đó dạng

tinh thể đồng nhất được tạo ra bao gồm cả hai dạng chất đồng phân đối ảnh với số lượng bằng nhau. Loại thứ hai là hỗn hợp triệt quang, hoặc khối kết, trong đó hai dạng tinh thể đợc tạo thành với số lượng bằng nhau, mỗi dạng bao gồm một chất đồng phân đối ảnh.

Sáng chế đề xuất dạng đồng phân hỗ biến, khi các đồng phân cấu trúc có thể hoán đổi qua một hàng rào năng lượng thấp, hiện tượng đồng phân hỗ biến có thể xảy ra. Quá trình này có thể tạo ra dạng đồng phân hỗ biến proton trong hợp chất của sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn, nhóm imino, keto, hoặc oxime, hay còn gọi là hiện tượng đồng phân hỗ biến hóa trị trong các hợp chất có chứa phần vòng thơm. Sau đó, các đơn chất có thể thể hiện nhiều hơn một loại đồng phân.

Các ví dụ về các loại đồng phân hỗ biến tiềm năng được minh họa bởi các hợp chất của sáng chế bao gồm hydroxypyridin ⇔ pyridon; amit ⇔ hydroxyl-imin và keto ⇔ đồng phân hỗ biến enol:



Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng ở dạng muối có nguồn gốc từ axit vô cơ hoặc hữu cơ. Tùy thuộc vào hợp chất cụ thể, muối của hợp chất có thể có ưu điểm do một hoặc nhiều tính chất vật lý của muối, cụ thể như tăng cường độ ổn định của dược phẩm ở nhiệt độ và độ ẩm khác nhau, hoặc độ hòa tan mong muốn trong nước hoặc dầu. Trong một số trường hợp, muối của hợp chất cũng có thể được sử dụng làm chất trợ giúp trong việc cô lập, tinh chế và/hoặc phân giải hợp chất. Trong trường hợp muối được dùng cho bệnh nhân (trong trường hợp khác, có thể được sử dụng trong ống nghiệm in vitro), muối tốt nhất là muối dược dụng. Thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối được sản xuất bằng cách kết hợp các hợp chất có công thức I với axit bao gồm anion, hoặc bazơ bao gồm cation, thường được xem là ph hợp để sử dụng cho người. Muối dược dụng là sản phẩm hữu ích của phương pháp của sáng chế vì độ hòa tan trong nước của nó lớn hơn so với hợp chất gốc. Để sử dụng trong y học, muối của hợp chất của sáng chế là "muối dược dụng không độc". Muối được bao hàm trong thuật ngữ "muối dược

dụng" dùng để chỉ muối không độc của hợp chất của sáng chế thường được sản xuất bằng cách cho phản ứng giữa bazơ tự do với axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp.

Muối dược dụng bổ sung axit thích hợp của hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm các muối có nguồn gốc từ các axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit flohydric, axit boric, axit floboric, axit phosphoric, axit metaphosphoric, axit nitric, axit cacbonic, axit sulfonic, và axit sulfuric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit xitric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit gluconic, axit glycolic, axit isothionic, axit lactic, axit lactobionic, axit maleic, axit malic, axit metansulfonic, axit triflometansulfonic, axit sucxinic, axit toluensulfonic, axit tartaric, và axit trifloaxetic. Các axit hữu cơ phù hợp thường bao gồm axit aliphatic, axit xycloaliphatic, axit aromatic, axit araliphatic, axit heteroxyclic, cacboxylic, và nhóm axit sulfonic hữu cơ. Các ví dụ cụ thể về axit hữu cơ phù hợp bao gồm axetat, trifloaxetat, format, propionat, sucxinat, glycolat, gluconat, digluconat, lactat, malat, axit tartaric, xitrat, ascorbat, glucuronat, maleat, fumarat, pyruvat, aspartat, glutamat, benzoat, axit anthranilic, stearat, salixylat, p-hydroxybenzoat, phenylaxetat, mandelat, embonat (pamoat), metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, pantothenat, toluensulfonat, 2-hydroxyetansulfonat, sufanilat, xyclohexylaminsulfonat, P-hydroxybutyrat, galactarat, galacturonat, adipat, alginat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, xyclopentanpropionat, dodecylsulfat, glycoheptanoat, glyxerophosphat, heptanoat, hexanoat, nicotinat, 2-naphthalesulfonat, oxalat, palmoat, pectinat, 3-phenylpropionat, picrat, pivalat, thioxyanat, và undecanoat.

Hơn nữa, trong trường hợp các hợp chất theo sáng chế mang một phần axit, các muối dược dụng của chúng có thể bao gồm muối kim loại kiềm, cụ thể là muối natri hoặc kali; muối kim loại kiềm thổ, cụ thể như muối canxi hoặc magiê; và muối được hình thành với các phối tử hữu cơ thích hợp, cụ thể như muối amoni bậc bốn. Theo phương án thực hiện khác khác, muối bazơ được hình thành từ các bazơ tạo thành muối không độc hại, bao gồm muối nhôm, arginin, benzathin, cholin, dietylamin, diolamin, glyxin, lysin, meglumin, olamin, tromethamin và kẽm.

Các muối hữu cơ có thể được tạo ra từ các muối amin thứ cấp, bậc ba hoặc bậc bốn, cụ thể như tromethamin, dietylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain,

cholin, diethanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglucamin), và procain. Các nhóm có chứa nitơ kiềm có thể được bậc bốn hóa với các tác nhân như halogenua (C_1-C_6) alkyl thấp (cụ thể như metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua, và iodua), dialkyl sulfat (cụ thể như, dimetyl, dietyl, dibutyl, và diamyl sulfat), halogenua mạch dài (cụ thể như, decyl, lauryl, myristyl, và stearyl clorua, bromua, và iodua), arylalkyl halogenua (cụ thể như, benzyl và phenetyl bromua), và các chất khác.

Theo phương án thực hiện, nửa muối của axit và bazơ cũng có thể được tạo thành, cụ thể như muối hemisulfat và hemicanxi.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các hợp chất được gọi là "tiền thuốc". Do đó, một số dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế có thể có ít hoặc không có hoạt tính dược lý, khi được đưa vào hoặc trên cơ thể, được chuyển thành hợp chất có hoạt tính mong muốn, cụ thể như, bằng cách phân tách thủy phân. Các dẫn xuất như vậy được gọi là "tiền thuốc". Thông tin thêm về việc sử dụng tiền thuốc có thể được tìm thấy trong "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi và V. Stella, Eds.), American Chemical Society, 1975 Washington, D.C. và "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (E.B. Roche, Ed.) American Pharmaceutical Association. Tiền thuốc theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách thay thế các nhóm chức phù hợp có trong các hợp chất có công thức I bất kỳ bởi phần nhất định dưới dạng "pro-moety" được biết đến bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, cụ thể như được mô tả trong Bundgaard, H. 1985. Design of Prodrugs. New York: Elsevier.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được đánh dấu, giống hệt với các hợp chất được mô tả trong công thức I, nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về các đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, lưu huỳnh, flo và clo, như ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{11}C, ^{14}C, ^{15}N, $^{18}0$, $^{17}0$, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl. Các hợp chất của sáng chế, tiền thuốc của chúng và các muối dược dụng của các hợp chất nói trên, hoặc tiền thuốc nói trên có chứa các đồng vị được đề cập trên đây và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác thuộc phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất được

đánh dấu đồng vị của sáng chế, cụ thể như các hợp chất gắn đồng vị phóng xạ mà các đồng vị phóng xạ như ^{3}H và ^{14}C rất hữu ích trong các phân tích phân phối thuốc và/hoặc cơ chất trong mô. Triti, cụ thể là ^{3}H và cacbon 14, cụ thể là ^{14}C, là các đồng vị được sử dụng phổ biến do để dễ dàng chuẩn bị và phát hiện. Hơn nữa, việc thay thế bằng các đồng vị nặng hơn như deuteri, cụ thể là ^{2}H, có thể mang lại những lợi ích trị liệu nhất định do sự ổn định trao đổi chất lớn hơn, cụ thể là tăng thời gian bán hủy trong cơ thể hoặc giảm yêu cầu về liều lượng, và do đó, có thể được ưu tiên sử dụng trong một số trường hợp. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo công thức I của sáng chế và tiền thuốc của chúng nói chung có thể được sản xuất bằng cách thực hiện các quy trình được trình bày trên các sơ đồ và/hoặc ví dụ sản xuất dưới đây, bằng cách thế chất phản ứng đánh dấu đồng vị có sẵn cho chất phản ứng chưa đánh dấu đồng vị.

Thông thường, hợp chất của sáng chế được sử dụng với lượng hiệu quả để điều trị các bệnh như được mô tả trên đây. Các hợp chất của sáng chế được sử dụng dưới dạng dược phẩm theo đường phù hợp bất kỳ, với liều hiệu quả theo dự kiến điều trị. Liều có hiệu quả trị liệu của hợp chất cần thiết để điều trị bệnh có thể được xác định dễ dàng bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng các phương pháp tiền lâm sàng thông thường trong y học.

Thuật ngữ "điều trị", khi được sử dụng ở đây, trừ khi có chỉ dẫn khác, có nghĩa là đảo ngược, giảm bớt, ức chế sự tiến triển hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc tình trạng bệnh, hoặc một hay nhiều triệu chứng của rối loạn. Thuật ngữ "điều trị" cũng bao gồm điều trị bổ trợ cho đối tượng. Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng qua đường uống. Sử dụng thuốc qua đường uống có thể bao gồm nuốt, để hợp chất đi vào đường tiêu hóa, hoặc có thể sử dụng để ngậm hoặc ngậm dưới lưỡi, nhờ đó hợp chất đi vào máu trực tiếp từ miệng.

Theo phương án thực hiện khác, các hợp chất của sáng chế cũng có thể được đưa trực tiếp vào máu, vào cơ bắp hoặc vào cơ quan nội tạng. Cách thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch, tiêm màng bụng, tiêm nội tủy mạc, tiêm não thất, trong niệu đạo, trong xương ức, nội sọ, tiêm bắp và tiêm dưới da. Thiết bị phù hợp để sử dụng thuốc ngoài đường tiêu hóa bao gồm bơm kim tiêm (bao gồm vi kim tiêm), bơm tiêm không kim và kỹ thuật tiêm truyền. Theo phương án thực

hiện khác, các hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng tại chỗ trên da hoặc niêm mạc, nghĩa là ở da hoặc áp da. Theo phương án thực hiện khác, các hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng qua đường hô hấp hoặc bằng dạng thuốc hít. Theo phương án thực hiện khác, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng qua trực tràng hoặc âm đạo. Theo phương án thực hiện khác, các hợp chất của sáng chế cũng có thể được dùng trực tiếp cho mắt hoặc tai.

Chế độ liều đối với các hợp chất và/hoặc các chế phẩm có chứa hợp chất của sáng chế dựa trên nhiều yếu tố, bao gồm loại bệnh, tuổi, cân nặng, giới tính và tình trạng bệnh của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của bệnh; đường sử dụng thuốc; và hoạt tính của các hợp chất cụ thể được sử dụng. Do đó, chế độ liều có thể thay đổi nhiều. Liều lượng dùng thuốc khoảng 0,01-100 mg/kg thể trọng/ngày là hữu ích trong điều trị các bệnh được chỉ định ở trên. Theo phương án thực hiện, tổng liều hàng ngày của một hợp chất theo sáng chế (dùng theo một lần hay nhiều lần) thường khoảng 0,01-100 mg/kg. Theo phương án thực hiện khác, tổng liều hàng ngày của hợp chất theo sáng chế khoảng 0,1-50 mg/kg, và theo phương án thực hiện khác, khoảng 0,5-30 mg/kg (nghĩa là mg hợp chất của sáng chế trên mỗi kg thể trọng). Theo phương án thực hiện, liều dùng khoảng 0,01-10 mg/kg/ngày. Theo phương án thực hiện khác, liều dùng khoảng 0,1-1,0 mg/kg/ngày. Thành phần đơn vị liều lượng có thể chứa số lượng hoặc tiểu phần để tạo ra liều hàng ngày. Trong nhiều trường hợp, việc sử dụng hợp chất được lặp lại nhiều lần trong một ngày (thường không quá 4 lần). Cách sử dụng nhiều lần mỗi ngày thường nhằm mục đích tăng tổng liều hằng ngày.

Để sử dụng qua đường uống, dược phẩm có thể được sản xuất thành dạng viên nén bao gồm 0,01-500 mg thành phần hoạt tính, hoặc theo phương án thực hiện khác, khoảng 1-100 mg thành phần hoạt tính. Đối với tiêm tĩnh mạch, liều có thể dao động trong khoảng 0,1-10 mg/kg/phút trong khi tiêm truyền tốc độ không đổi.

Đối tượng phù hợp theo sáng chế bao gồm các đối tượng động vật có vú. Động vật có vú theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn, chó, mèo, bò, dê, ngựa, nhímđộng vật gặm nhấm, linh trưởng, và các loài tương tự, và bao gồm các động vật có vú trong tử cung. Theo phương án thực hiện, con người là đối tượng phù hợp. Con người có thể thuộc giới tính bất kỳ và ở giai đoạn phát triển bất kỳ.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất sử dụng một hoặc nhiều hợp chất của sáng chế để sản xuất dược phẩm để điều trị các bệnh được đề cập ở trên.

Để điều trị các bệnh được đề cập ở trên, hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng. Ngoài ra, muối dược dụng phù hợp cho các ứng dụng y tế vì độ hòa tan trong dung dịch lớn hơn so với hợp chất gốc.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất dược phẩm. Dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế và chất mang dược dụng. Chất mang có thể là chất rắn, chất lỏng, hoặc cả hai, và có thể được pha chế với hợp chất dưới dạng chế phẩm đơn vị liều, cụ thể là, viên nén bao gồm 0,05-95% (w/w) hoạt chất. Hợp chất của sáng chế có thể được gắn với polyme phù hợp như chất mang thuốc có thể nhắm mục tiêu. Các hoạt chất dược lý khác cũng có thể có trong chế phẩm.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo đường bất kỳ, tốt nhất là ở dạng chế phẩm dược phù hợp với đường sử dụng, và với liệu hiệu quả trong điều trị. Hoạt chất và các chế phẩm có thể được sử dụng qua đường uống, trực tràng, tiêm hoặc bôi tại chỗ.

Dạng bào chế rắn có thể có dạng đơn vị riêng, cụ thể như viên nang rắn hoặc nang mềm, thuốc viên, viên nén, viên ngậm, mỗi viên chứa một lượng nhất định ít nhất một hợp chất của sáng chế.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm để sử dụng qua đường uống có thể ở dạng bột hoặc dạng hạt. Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm để sử dụng qua đường uống có thể ở dạng phân tán sấy khô. Theo phương án thực hiện khác, dạng liều uống là dạng dùng dưới lưỡi, cụ thể là dạng viên ngậm. Ở dạng bào chế rắn, các hợp chất theo công thức I thường được kết hợp với một hoặc nhiều tá dược. Các viên nang hoặc viên có thể chứa công thức giải phóng có kiểm soát. Trong trường hợp viên nang, viên nén và thuốc viên, dạng bào chế cũng có thể bao gồm chất đệm hoặc có thể được bào chế với chất phủ ruột.

Theo phương án thực hiện khác, chế phẩm dùng qua đường uống có thể ở dạng liều lỏng. Dạng bào chế lỏng để uống bao gồm, nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi-rô và dịch chiết dược dụng có chứa chất pha loãng trơ thường được sử dụng trong lĩnh vực

dược phẩm (cụ thể như nước). Chế phẩm cũng có thể bao gồm tá dược, như chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất tạo vị (cụ thể như chất làm ngọt) và/hoặc chất thơm.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất dạng bào chế sử dụng ngoài đường tiêu hóa. "Sử dụng ngoài đường tiêu hóa" bao gồm, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm trong màng bụng, tiêm bắp, tiêm trong xương ức, và tiêm truyền. Các chế phẩm thuốc tiêm (cụ thể như, dung dịch tiêm hoặc huyền phù dầu tiêm vô trùng) có thể được bào chế bằng phương pháp đã biết trong cùng lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc làm ướt phù hợp và các chất tạo huyền phù phù hợp.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất dạng bào chế sử dụng tại chỗ. "Dạng sử dụng tại chỗ" bao gồm, dạng sử dụng áp da, cụ thể như thông qua miếng dán áp qua da hoặc thiết bị điện chuyển ion, dạng sử dụng nội nhãn, hoặc dạng sử dụng trong mũi hoặc thuốc hít. Các chế phẩm để sử dụng tại chỗ cũng bao gồm, gel bôi, thuốc xịt, thuốc mỡ và kem. Chế phẩm thuốc dùng tại chỗ có thể bao gồm hợp chất giúp tăng cường sự hấp thụ hoặc sự thâm nhập của thành phần hoạt tính qua da hoặc các khu vực bị ảnh hưởng khác. Khi các hợp chất của sáng chế được sử dụng thông qua thiết bị áp da, việc sử dụng sẽ được thực hiện bằng cách sử dụng hoặc miếng dán có chỗ chứa và loại màng xốp hoặc loại chất nền rắn.

Công thức điển hình để sử dụng tại chỗ trên da bao gồm gel, hydrogel, kem dưỡng da, dung dịch, kem, thuốc mỡ, bột rắc, băng, bọt, màng, miếng dán da, miếng dán, cấy ghép, bọt biển, sợi, băng và vi nhũ. Hạt mỡ (liposom) cũng có thể được sử dụng. Các chất mang điển hình bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, xăng lỏng, xăng trắng, glyxerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Chất tăng cường thấm qua có thể được sử dụng kết hợp; tham khảo thêm, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958, by Finnin và Morgan (October 1999).

Các công thức phù hợp để sử dụng tại chỗ cho mắt bao gồm, thuốc nhỏ mắt trong đó hợp chất của sáng chế được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất mang phù hợp. Công thức điển hình phù hợp để sử dụng cho mắt hoặc tai có thể ở dạng huyền phù hoặc dung dịch vi hóa trong nước muối đẳng trương vô trùng đã điều chỉnh pH dùng để nhỏ giọt. Các công thức khác phù hợp để sử dụng cho mắt và tai bao gồm thuốc mỡ, dạng

cấy ghép phân hủy sinh học (ví dụ như bọt biển dạng gel có thể hấp thụ, colagen) và không thể phân hủy sinh học (ví dụ như silicon), tấm mỏng, kính và hệ thống hạt hoặc ống dẫn. Polyme như axit polyacrylic liên kết chéo, rượu polyvinyl, axit hyaluronic, polyme xenluloza, cụ thể như (hydroxypropyl)metyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hoặc metyl xenluloza, hoặc polyme heteropolysacarit, cụ thể như gelan gum, có thể được kết hợp với chất bảo quản, cụ thể như benzalkoni clorua. Các công thức này cũng có thể được phân phối bởi điện chuyển ion.

Đối với dạng sử dụng trong mũi hoặc sử dụng bằng cách ít, hoạt chất của sáng chế được phân phối thuận tiện dưới dạng dung dịch hoặc hỗn dịch từ lọ phun bơm được ép hoặc bơm bởi bệnh nhân hoặc dưới dạng xịt khí dung, được phân phối từ bình chứa có áp suất hoặc máy phun sương với việc sử dụng chất đẩy phù hợp. Các công thức phù hợp để sử dụng trong mũi thường ở dạng bột khô (dưới dạng riêng lẻ hoặc hỗn hợp, cụ thể như trong một hỗn hợp khô với lactoza, hoặc dưới dạng hạt hỗn hợp, cụ thể như, được trộn với phospholipit, như phosphatidylcholin) từ ống hít bột khô hoặc phun khí dung từ bình chứa có áp suất, bơm, phun, máy phun (tốt nhất là máy phun sử dụng điện thủy động lực để tạo ra sương mù mịn), hoặc máy phun sương, có hoặc không sử dụng chất đẩy phù hợp, cụ thể như 1, 1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan. Để sử dụng trong mũi, bột có thể chứa một chất kết dính sinh học, cụ thể như chitosan hoặc xyclodextrin.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất dạng bào chế sử dụng trong trực tràng. Dạng liều trực tràng có thể ở dạng thuốc đạn. Bơ ca cao là chất nền cho thuốc đạn truyền thống, nhưng các lựa chọn thay thế khác nhau có thể được sử dụng khi thích hợp.

Các chất mang và phương thức sử dụng khác được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cũng có thể được sử dụng. Dược phẩm của sáng chế có thể được sản xuất bằng kỹ thuật phổ biến bất kỳ trong ngành dược phẩm, cụ thể nh quy trình bào chế và sử dụng hiệu quả. Quá trình xem xét trên đây có liên quan đến quy trình bào chế và sử dụng hiệu quả được biết đến trong lĩnh vực dược phẩm và được mô tả trong sách giáo khoa tiêu chuẩn. Công thức thuốc được bàn luận trong Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Lieberman

và cộng sự, Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; và Kibbe và cộng sự, Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 2000.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng, độc lập hoặc kết hợp với các tác nhân trị liệu khác, trong điều trị các bệnh khác nhau. Các hợp chất của sáng chế và tác nhân trị liệu khác có thể được sử dụng đồng thời (ở cùng liều hoặc ở liều riêng biệt) hoặc theo tuần tự.

Hai hoặc nhiều hợp chất có thể được sử dụng đồng thời hoặc tuần tự. Ngoài ra, việc sử dụng đồng thời có thể được thực hiện bằng cách trộn các hợp chất trước khi dùng hoặc sử dụng các hợp chất tại cùng một thời điểm nhưng tại các vị trí giải phẫu khác nhau, hoặc sử dụng qua các đường khác nhau.

Cụm từ "sử dụng đồng thời" có nghĩa là các hợp chất được sử dụng kết hợp.

Sáng chế đề xuất sử dụng kết hợp chất tăng cường CFTR như được biểu diễn trên công thức I và một hoặc nhiều chất có hoạt tính dược lý bổ sung. Nếu tổ hợp các thành phần hoạt tính được sử dụng, thì chúng được sử dụng lần lượt hoặc đồng thời, dưới dạng liều riêng biệt hoặc kết hợp thành dạng liều đơn. Theo đó, sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa một lượng: (a) thành phần thứ nhất bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của chúng; (b) thành phần có hoạt tính dược lý thứ hai; (c) thành phần có hoạt tính dược lý thứ ba; và (d) chất mang, chất dẫn hoặc chất pha loãng dược dụng.

Các thành phần có hoạt tính dược lý khác nhau có thể được chọn để sử dụng kết hợp với hợp chất có công thức I, tùy thuộc vào bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh cần điều trị. Cụ thể là, dược phẩm để dùng trong điều trị bệnh xơ nang có thể bao gồm hợp chất có công thức I hoặc muối dược dụng của chúng, cùng với một hay nhiều thành phần khác như chất điều biến CFTR, cụ thể như chất tăng cường CFTR khác, chất chỉnh sửa CFTR, bao gồm một chất ức CAL (phối tử liên kết CFTR), chất điều chỉnh sản xuất CFTR hoặc chất đọc qua, chất ổn định CFTR, bao gồm chất ức chế CFTR-Dab2 (Homolog 2 bất hoạt) hoặc chất khuếch đại CFTR; chất ức chế/phong tỏa kênh natri biểu mô (ENaC); miếng vá oligonucleotit, chất cảm ứng tự tiêu, và chất điều biến cân bằng protein, bao gồm chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC); hoặc các liệu pháp hỗ trợ như

thuốc chống tan mỡ, thuốc giãn phế quản, thuốc kháng sinh, thuốc chống nhiễm trùng, thuốc chống viêm, thuốcức chế phó giao cảm, chất ổn định dưỡng bào, corticosteroid, chất dinh dưỡng, hoặc chất thay thế enzyme.

Tổ hợp có thể bao gồm nhiều hơn một tác nhân từ một nhóm tác nhân cụ thể; cụ thể như: tổ hợp của hợp chất có công thức I với hai hoặc nhiều chất chỉnh sửa CFTR. Các thành phần có hoạt tính dược lý có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất có công thức I và các chế phẩm của chúng bao gồm, nhưng không giới hạn:

(i) chất tăng cường CFTR, cụ thể như VX-770 (ivacaftor), GLPG-1837, GLPG-2451, QBW-251, GLPG-3067, FDL-129, CTP-656, FDL-176, PTI-P271, và CTP-656;

(ii) Chất chỉnh sửa CFTR, cụ thể như VX-809 (lumacaftor), VX-661 (tezacaftor), VX-983, VX-152, VX-440, VX-659, GLPG-2737, P247-A, FDL-169, FDL-304, GLPG-2222, GLPG-2665, GLPG-2851, PTI-C1811, NU-001, và NU-002;

(iii) Chất khuếch đại CFTR, cụ thể như PTI-428 và PTI-130

(iv) Chất đọc qua, như ataluren

(v) Chất ổn định CFTR, cụ thể như N91115 (cavosonstat, chất ức chế S-nitrosoglutathion reductaza "GSNOR")

(vi) Các chất ức chế kênh natri biểu mô (ENaC), như SPX-101, QBW-276 và VX-371;

(vii) Miếng vá oligonucleotit, như QR-010

(viii) Chất cảm ứng tự tiêu, như CX-4945, tổ hợp của xysteamin và epigalocatechin galat (EGCG), xystamin và rapamyxin

(ix) Chất điều biến cân bằng protein, như chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC) bao gồm 4-phenylbutyrat (4-PBA)

(x) Các liệu pháp hỗ trợ, như albuterol, salmeterol, xiprofloxacin, fluticason, prednison, ipratropiu bromua, lipaza, proteaza và amylaza.

Sáng chế cũng đề xuất các bộ dụng cụ phù hợp để sử dụng trong quá trình thực hiện các phương pháp điều trị được mô tả ở trên. Theo phương án thực hiện, bộ dụng cụ bao gồm dạng liều thứ nhất có chứa một hay nhiều hợp chất của sáng chế tùy ý kết hợp với một hay nhiều tác nhân trị liệu bổ sung và vật chứa liều, với số lượng đủ để thực hiện các phương pháp của sáng chế. Theo phương án thực hiện khác, bộ dụng cụ của sáng chế bao gồm một hoặc nhiều hợp chất của sáng chế tùy ý cùng với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung.

Sơ đồ tổng hợp chung

Các hợp chất của sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp bất kỳ được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật để sản xuất các hợp chất có cấu trúc tương tự. Cụ thể là, các hợp chất của sáng chế có thể được sản xuất bằng các quy trình được mô tả bằng cách tham khảo sơ đồ sau, hoặc bằng các phương pháp cụ thể được mô tả trong ví dụ hoặc bằng các quy trình tương tự.

Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rõ các điều kiện thí nghiệm được nêu trong các sơ đồ sau đây được minh họa cho các điều kiện phù hợp để thực hiện các biến đổi được trình bày, và có thể thay đổi các điều kiện chính xác được sử dụng để sản xuất các hợp chất có công thức I.

Tất cả các dẫn xuất của công thức I có thể được sản xuất bằng các quy trình được mô tả trong các phương pháp chung được trình bày dưới đây hoặc bằng các phương pháp được cải tiến thông thường. Sáng chế cũng đề xuất một hoặc nhiều quy trình bất kỳ để sản xuất các dẫn xuất của công thức I, ngoài các quy trình trung gian bất kỳ được sử dụng. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu rõ rằng các phản ứng sau đây có thể được làm nóng bằng nhiệt hoặc dưới bức xạ của lò vi sóng.

Các con đường, bao gồm các con đường được đề cập trong các ví dụ và quy trình sản xuất, minh họa các phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức I. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu rõ rằng hợp chất của sáng chế, và các chất trung gian, có thể được tạo ra bằng phương pháp khác với các phương pháp được mô tả cụ thể sau đây, cụ thể như bằng cách điều chỉnh các phương pháp được mô tả sau đây theo cách thức phổ biến được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Các

hướng dẫn phù hợp để tổng hợp, chuyển đổi qua lại giữa các nhóm chức, sử dụng nhóm bảo vệ, v.v..., có thể tham khảo trong các tài liệu sau: "Comprehensive Organic Transformations" by RC Larock, VCH Publishers Inc. (1989); Advanced Organic Chemistry" by J. March, Wiley Interscience (1985); "Designing Organic Synthesis" by S Warren, Wiley Interscience (1978); "Organic Synthesis – The Disconnection Approach" by S Warren, Wiley Interscience (1982); "Guidebook to Organic Synthesis" by RK Mackie and DM Smith, Longman (1982); "Protective Groups in Organic Synthesis" by TW Greene and PGM Wuts, John Wiley and Sons, Inc. (1999); and "Protecting Groups" by PJ Kocienski, Georg Thieme Verlag (1994); và phiên bản cập nhật bất kỳ của các tài liệu tiêu chuẩn nói trên.

Ngoài ra, người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu rõ rằng, ở giai đoạn bất kỳ trong quá trình tổng hợp hợp chất của sáng chế có thể cần thiết phải bảo vệ một hay nhiều nhóm mẫn cảm, để ngăn các phản ứng phụ không mong muốn. Cụ thể là, có thể cần phải bảo vệ các nhóm axit amin hoặc axit cacboxylic. Về vấn đề này, có thể tham khảo trong "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W Greene and Peter GM Wuts, fifth edition, (John Wiley and Sons, 2014), trong đó phương pháp loại bỏ các nhóm được mô tả.

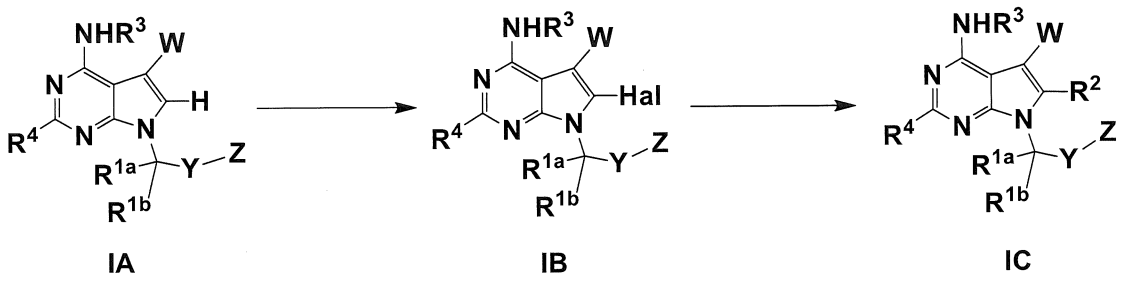
Trong các phương pháp tổng hợp chung dưới đây, trừ khi có quy định khác, các nhóm thế như được định nghĩa ở trên với tham chiếu đến các hợp chất có công thức I ở trên. Khi tỷ lệ dung môi được đưa ra, tỷ lệ được tính theo thể tích trừ khi có quy định khác.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp bất kỳ được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật để sản xuất các hợp chất có cấu trúc tương tự. Cụ thể là, các hợp chất của sáng chế có thể được sản xuất bằng các quy trình được mô tả bằng cách tham chiếu đến các sơ đồ kèm theo, hoặc bằng các phương pháp cụ thể được mô tả trong các ví dụ, hoặc bằng các quy trình tương tự.

Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu rõ rằng các điều kiện thí nghiệm được nêu trong các sơ đồ sau đây minh họa cho các điều kiện phù hợp để thực hiện các biến đổi được trình bày, và có thể thay đổi các điều kiện chính xác được sử dụng để sản xuất các hợp chất có công thức I.

Theo quy trình thứ nhất, các hợp chất có công thức IC (trong đó R^2 = CN) có thể được sản xuất từ các hợp chất của công thức IA và IB như được minh họa trên sơ đồ 1.

Sơ đồ 1



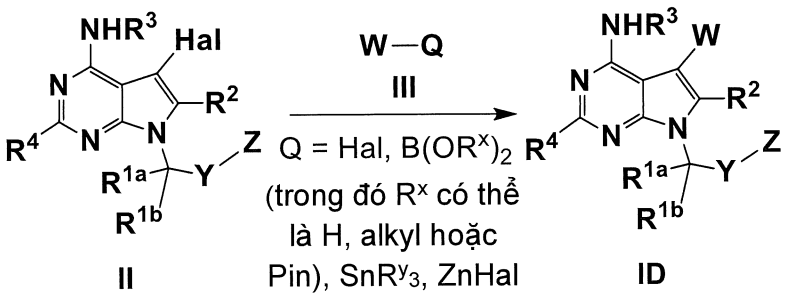
Trên sơ đồ 1, hợp chất có công thức IA được chuyển đổi thành hợp chất có công thức IB, trong đó Hal là clo, brom hoặc iot (tốt nhất là brom) bằng cách xử lý bằng chất halogen hóa thích hợp như N-(Hal) sucxinimit, tốt nhất là N-bromsuxinimit (NBS), trong dung môi thích hợp, cụ thể như diclorometan (DCM) hoặc dimetylformamit (DMF) ở nhiệt độ thích hợp như 0°C. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cũng biết rõ rằng phương pháp thay thế để đưa vào nhóm halogen phù hợp như Br có thể đạt được bằng cách sử dụng chất phản ứng, duung môi và nhiệt độ thay thế. Hợp chất có công thức được chuyển đổi thành hợp chất có công thức IC bằng các xử lý bằng

Một người có kỹ năng cũng biết rằng các phương pháp thay thế để giới thiệu cụ thể một nhóm halogen phù hợp như Br có thể đạt được bằng cách sử dụng thuốc thử, dung môi và nhiệt độ thay thế. Một hợp chất có công thức IB được chuyển đổi thành hợp chất có công thức IC bằng cách xử lý với nguồn xyanua hữu cơ kim loại thích hợp như $Zn(CN)_2$ hoặc CuCN với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, như $Pd(dppf)Cl_2$ (hoặc $Pd_2(dba)_3$ cộng với dppf) trong dung môi thích hợp, cụ thể như DMF hoặc NMP ở nhiệt độ phù hợp. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cũng biết rằng các quy trình gắn hữu cơ kim loại thay thế có thể được sử dụng liên quan đến các tổ hợp thành phần, kim loại, và dung môi gắn thay thế. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng hợp chất có công thức IB được sản xuất và tách như mô tả ở trên hoặc được sản xuất tại chỗ (*in situ*) mà không cần tách trong truy trình phản ứng tuần tự dẫn đến hợp chất có công thức IC. Trong trường hợp các hợp chất có công thức IA, IB hoặc IC trong đó R^{1a} và R^{1b} là các nhóm khác nhau (cụ thể là, R^{1a}

là C_1-C_3 alkyl và R^{1b} là H) dẫn đến sự hiện diện của trung tâm đồng phân quang học bất đối xứng (chiral) mà người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ có thể thu được bằng cách sử dụng phương pháp phân tách phù hợp như sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) để thu được cả chất đồng phân đối ảnh (+) và (-) của các hợp chất có công thức IA, IB hoặc IB hoặc IC. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ của hợp chất có công thức IA, IB hoặc IC được sản xuất và tách như mô tả ở trên hoặc được tách bằng cách sử dụng kỹ thuật phân tách thay thế như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) bằng cách sử dụng quá trình rửa giải pha tĩnh chiral phù hợp cùng với phan di động phù hợp khi được xác định là cần thiết để tách các chất đồng phân đối ảnh cần thiết.

Theo quy trình thứ hai, các hợp chất có công thức ID (trong đó R_2 = H, CN, C_1-C_3 alkyl) có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức II và III như được minh họa trên sơ đồ 2.

Sơ đồ 2



Trên sơ đồ 2, các hợp chất có công thức ID, trong đó Hal là clo, brom hoặc iot, có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức II và III bằng cách sử dụng phản ứng ghép chéo hữu cơ kim loại thích hợp như phản ứng ghép chéo Suzuki trước đó nếu cần thiết bởi sự hình thành este boric. Các điều kiện liên kết chéo Suzuki điển hình bao gồm chất xúc tác paladi chứa các phối tử phosphin thích hợp, với sự có mặt của một bazơ vô cơ, trong dung dịch dioxan hoặc metanol, ở nhiệt độ cao hoặc dưới bức xạ vi sóng. Các điều kiện ưu tiên bao gồm $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$ với natri, xesi hoặc kali cacbonat trong dung dịch dioxan hoặc metanol ở nhiệt độ phòng đến 120°C. Các

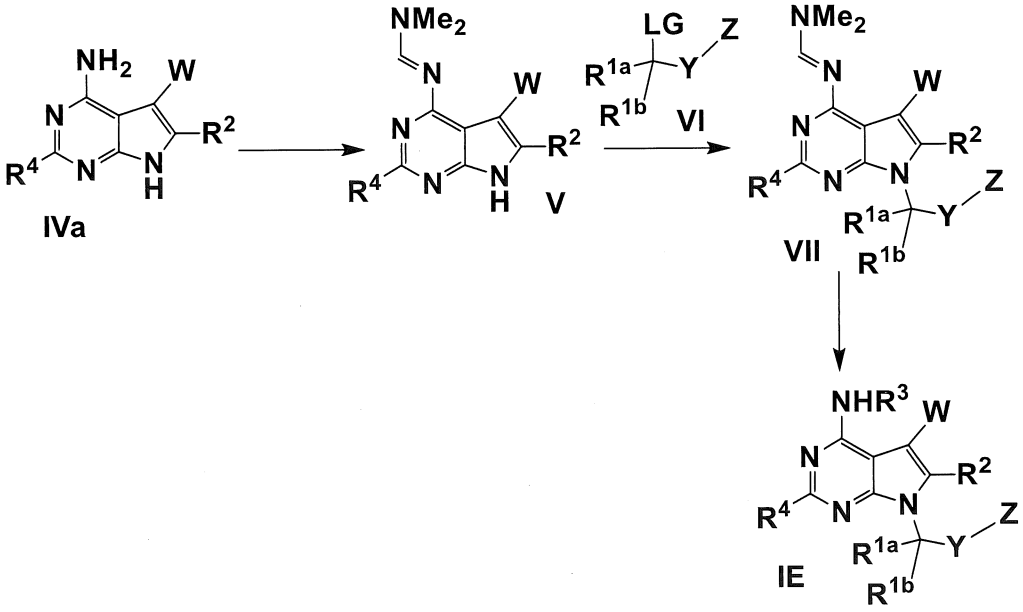
điều kiện hình thành este boric điển hình bao gồm $Pd(dppf)Cl_2$ và kali axetat với Bis(pinacolato)dibo với các hợp chất có công thức W-Q (trong đó Q = clo, brom hoặc iot) trong dioxan khi hồi lưu. Ngoài ra, các hợp chất có công thức ID có thể được sản xuất bằng các quy trình gắn chéo thay thế như gắn Migita-Kosugi-Stille bằng cách sử dụng trước hợp chất có công thức II và Công thức III (trong đó Q = SnR^y_3 và R^y là alkyl (cụ thể là butyl)) nếu cần thiết bởi phản ứng tạo arylstannane.

Các hợp chất có công thức ID cũng có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức II bằng cách sử dụng chất phản ứng kẽm thích hợp như hợp chất có công thức III (trong đó Q = ZnBr) với chất xúc tác paladi như $Pd(OAc)_2$ với sự có mặt của các phối tử phosphin thích hợp như s-Phos, trong dung môi phù hợp như tetrahydrofuran (THF), ở nhiệt độ thích hợp như nhiệt độ phòng.

Các hợp chất có công thức ID cũng có thể được sản xuất bằng quy trình hoạt hóa CH phù hợp bằng cách sử dụng hợp chất có công thức II và hợp chất có công thức III (trong đó Q = H) với sự có mặt của chất xúc tác paladi cùng với sự có mặt của chất xúc tác bazơ vô cơ, ở nhiệt độ thích hợp, cụ thể như 50°C. Các điều kiện điển hình bao gồm $Pd(OAc)_2$, với natri axetat và Bu_4NCl. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật sẽ biết rằng các điều kiện thay thế có sẵn và có thể được lựa chọn tùy thuộc vào khả năng phản ứng của các cơ chất. Các hợp chất có công thức III có thể mua trên thị trường hoặc được sản xuất bằng phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả ở đây.

Theo quy trình thứ ba, các hợp chất có công thức IE có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức IVa, V, VI và VII như được minh họa trên sơ đồ 3.

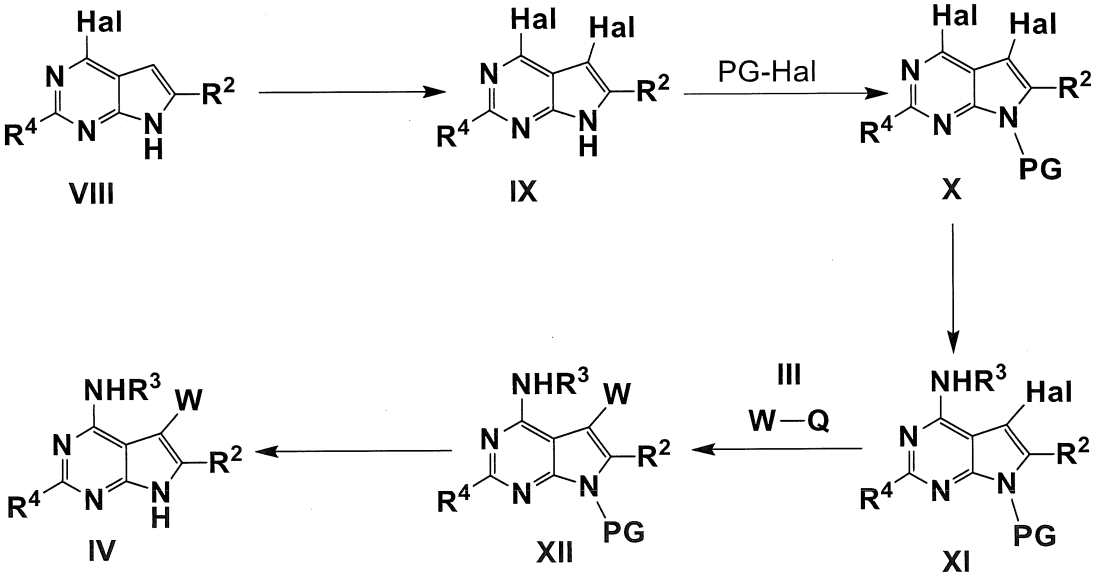
Sơ đồ 3



Trên sơ đồ 3, các hợp chất có công thức IE (trong đó R^2 và R^3 = H) có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức VII bằng phản ứng của dung dịch amoni hydroxit trong dung môi thích hợp như metanol (MeOH) ở nhiệt độ thích hợp, cụ thể như 70°C, trong một thời gian thích hợp, cụ thể như 18 giờ, trong ống kín. Các hợp chất có công thức VII có thể được sản xuất bằng phản ứng ankyl hóa phù hợp với các hợp chất có công thức V và VI (LG là nhóm rời đi thích hợp như halogen, cụ thể như nguyên tử clo hoặc mesylat) khi có mặt bazơ thích hợp như Cs_2CO_3 trong dung môi thích hợp như DMF ở nhiệt độ phù hợp như 80°C. Các hợp chất có công thức VI có thể mua trên thị trường hoặc được sản xuất bằng phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong tài liệu này. Các hợp chất có công thức V có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức IVa bằng phản ứng với DMF-DMA ở nhiệt độ thích hợp từ nhiệt độ phòng đến 100°C, tốt nhất là ở 50°C.

Các hợp chất có công thức IV có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức III, VIII, IX, X, XI và XII như được minh họa trên sơ đồ 4.

Sơ đồ 4

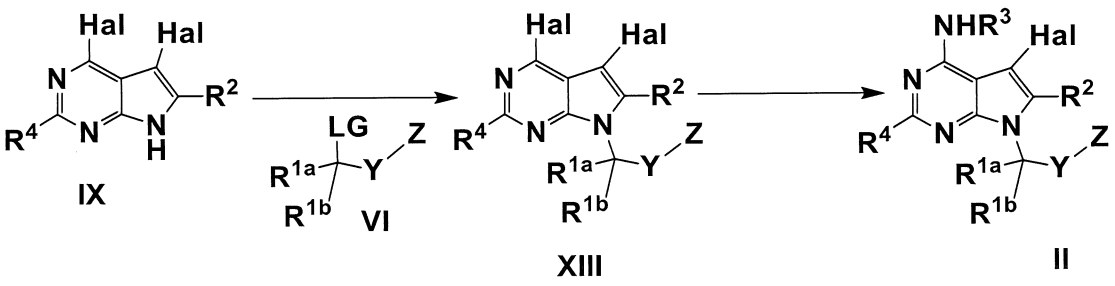


Trên sơ đồ 4 Hal là clo, brom hoặc iot; PG là một nhóm bảo vệ phù hợp được hiểu rõ bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật; và hợp chất có công thức III (W-Q) được định nghĩa trên sơ đồ 2. Các hợp chất có công thức IX có thể được sản xuất bằng cách halogen hóa các hợp chất có công thức VIII. Các hợp chất có công thức IX có thể được sản xuất bằng cách xử lý các hợp chất có công thức VIII bằng chất halogen hóa thích hợp như N- (Hal) sucxinimit, tốt nhất là N-iotsucxinimit (NIS), trong dung môi thích hợp, như DCM hoặc DMF ở nhiệt độ thích hợp như là 0°C. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cũng biết rằng các phương pháp thay thế để đưa vào nhóm halogen phù hợp cụ thể như iot có thể đạt được bằng cách sử dụng chất phản ứng, dung môi và nhiệt độ thay thế. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cũng biết rằng các quy trình halogen hóa thay thế có thể được sử dụng liên quan đến nguồn halogen, dung môi và nhiệt độ thay thế. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng hợp chất có công thức IX được sản xuất và tách như mô tả ở trên hoặc được sản xuất tại chỗ mà không cần tách trong quy trình phản ứng tuần tự dẫn đến hợp chất có công thức X. Các hợp chất có công thức X có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức IX bằng cách sử dụng nhóm bảo vệ phù hợp như trimetylsilylethoxymetyl (SEM) bằng phản ứng của SEMCl với các hợp chất có công thức IX và bazơ phù hợp như NaH trong dung môi phù hợp như THF và ở nhiệt

độ thích hợp như từ 0°C đến nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức XI (trong đó R^3 là H) có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức X bằng phản ứng của dung dịch amoni hydroxit trong dung môi thích hợp như MeOH ở nhiệt độ thích hợp như 70°C trong thời gian thích hợp như 18 giờ trong ống kín. Ngoài ra, các hợp chất có công thức XI (trong đó R3 là C_1-C_3 alkyl) có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức X bằng phản ứng với amin chính thích hợp như metylamin trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ thích hợp như 70°C trong ống kín. Các hợp chất có công thức XII có thể được sản xuất trước từ các hợp chất có công thức XI và III bằng cách sử dụng phản ứng ghép chéo hữu cơ kim loại thích hợp như phản ứng ghép chéo Suzuki nếu thiết bởi phản ứng tạo este boric, như được mô tả trên Sơ đồ 2. Các điều kiện hình thành este boric điển hình bao gồm $Pd(dppf)Cl_2$ và kali axetat cùng với bispinacolatodibo với các hợp chất có công thức III (trong đó Q = Hal) trong dioxan khi hồi lưu. Ngoài ra, các hợp chất có công thức XII có thể được sản xuất bằng các quy trình ghép chéo thay thế như ghép cặp Migita-Kosugi-Stille bằng cách sử dụng hợp chất có công thức XII và công thức III (trong đó Q = SnR^y_3) trước nếu cần thiết bằng phản ứng hình thành arylstannane. Các hợp chất có công thức IV có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XII (trong đó PG = SEM) sử dụng phương pháp khử nhóm bảo vệ thích hợp như axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi thích hợp như DCM ở nhiệt độ phù hợp, cụ thể như trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng các phương pháp thay thế khác để khử nhóm bảo vệ có thể được sử dụng như tetra-n-butylamoni florua (TBAF) trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ phù hợp như trong khoảng 0-70°C.

Các hợp chất có công thức II có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức V), IX và XIII trong đó Hal là clo, brom hoặc iot như được minh họa trên sơ đồ 5.

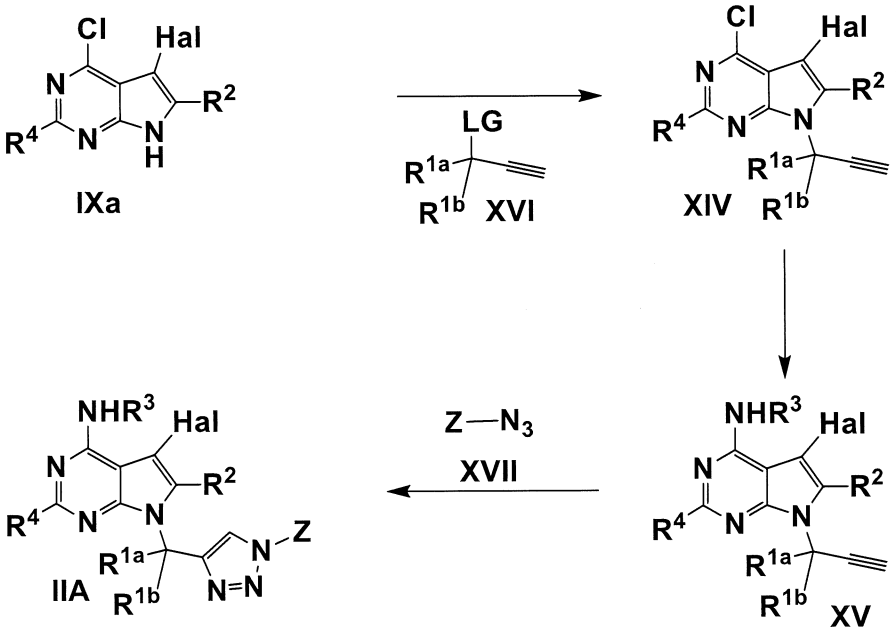
Sơ đồ 5



Các hợp chất có công thức XIII có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức IX và công thức VI (LG là nhóm rời đi thích hợp như halogen, cụ thể là nguyên tử clo hoặc mesylat) với sự có mặt của một bazơ phù hợp như Cs_2CO_3 trong dung môi thích hợp như DMF ở nhiệt độ phù hợp như 80°C. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng các phương pháp thay thế để sản xuất các hợp chất có công thức XIII có sẵn như phản ứng Mitsonobu với các hợp chất có công thức IX và VI (trong đó LG = OH) sử dụng chất phản ứng hoạt hóa rượu phù hợp như DIAD và PPh_3 trong một dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ thích hợp như trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức II (trong đó R^3 là H) có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XIII bằng phản ứng của dung dịch amoni hydroxit trong dung môi thích hợp như MeOH ở nhiệt độ thích hợp như 70°C trong một thời gian thích hợp, cụ thể như 18 giờ, trong một ống kín. Ngoài ra, các hợp chất có công thức II (trong đó R^3 là C_1-C_3 alkyl) có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XIII bằng phản ứng với amin chính thích hợp như metylamin trong dung môi thích hợp như THF tại nhiệt độ thích hợp như 70°C trong ống kín.

Các hợp chất có công thức IIA (trong đó Y = 1,2,3-triazol) có thể được sản xuất từ hợp chất có công thức IXa, XIV, XV, XVI và XVII trong đó Hal là clo, brom hoặc iot như minh họa trên sơ đồ 6.

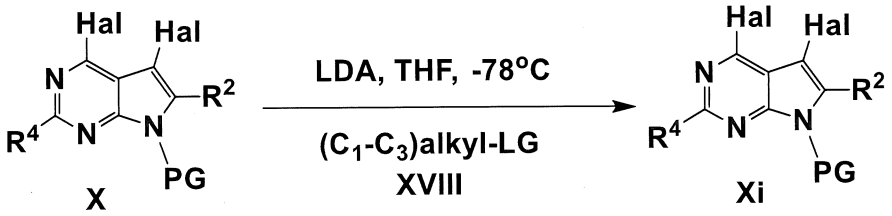
Sơ đồ 6



Các hợp chất có công thức IIA có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XV và XVII bằng cách sử dụng phản ứng cộng vòng 1,3 lưỡng cực thích hợp như phản ứng Click xúc tác bằng đồng sử dụng chất xúc tác như CuI trong dung môi thích hợp như toluen và tBuOH và bazơ phù hợp như DIPEA và ở nhiệt độ phù hợp như trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cũng hiểu rằng các phương pháp thay thế để tạo hợp chất dị vòng cũng có thể được sử dụng. Các hợp chất có công thức XV (trong đó R^3 là H) có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XIV bằng phản ứng của dung dịch amoni hydroxit trong dung môi thích hợp như MeOH ở nhiệt độ thích hợp như 70°C trong thời gian thích hợp như 18 giờ trong ống kín. Ngoài ra, các hợp chất có công thức XV (trong đó R^3 là C_1-C_3 alkyl) có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XIV bằng phản ứng với amin chính thích hợp như metylamin trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ thích hợp như 70°C trong ống kín. Các hợp chất có công thức XIV có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức IXa và công thức XVI (LG là một nhóm rời đi thích hợp như halogen, cụ thể là nguyên tử clo hoặc mesylat) với sự có mặt của một bazơ phù hợp như Cs_2CO_3 trong dung môi thích hợp như DMF ở nhiệt độ phù hợp như 80°C, khi cần thiết bởi một phản ứng chuyển nhóm chức phù hợp như chuyển rượu (LG = OH) thành clorua (LG = Cl) bằng các phương pháp đã biết trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Các hợp chất có công thức XI (trong đó R^2 = C_1-C_3 alkyl, PG = SEM và Hal là clo, brom hoặc iot) có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức X, (trong đó R^2 = H và Hal là clo, brom hoặc iot) như được minh họa trên sơ đồ 7.

Sơ đồ 7



R^2 = H, PG = SEM

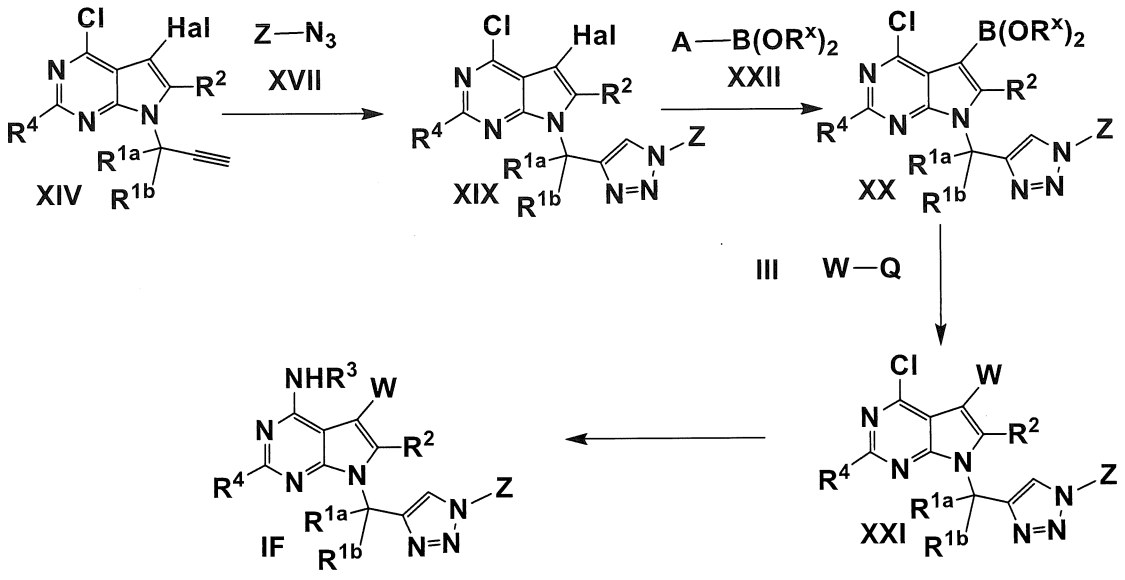
R^2 = (C_1-C_3)alkyl, PG = SEM

Các hợp chất có công thức XI (trong đó R^2 = C_1-C_3 alkyl và PG = SEM) có thể được sản xuất từ hợp chất có công thức X (trong đó R_2 = H và PG = SEM) và các hợp chất có công thức XVIII sử dụng bazơ không proton (aprotic) thích hợp như LDA ở

nhiệt độ phù hợp như -78°C trong dung môi thích hợp như THF. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng các phương pháp khử proton-alkyl hóa theo hướng phối tử chọn lọc có thể được sử dụng với tổ hợp nhóm PG, bazơ và alkyl hóa thay thế trong dung môi thích hợp và ở nhiệt độ thích hợp.

Các hợp chất có công thức IF có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức III, XVII, XIV, XIX, XX, XXI và XXII, trong đó Q là Hal và Hal là clo, brom hoặc iot, như được minh họa trên sơ đồ 8.

Sơ đồ 8



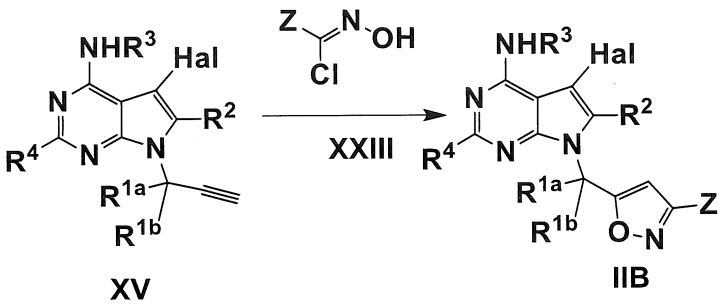
Các hợp chất có công thức IF có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XXI bằng cách thế halogen phù hợp tương tự như ở các sơ đồ 4, 5 và 6.

Các hợp chất có công thức XXI có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XX và công thức III (trong đó Q = Hal) bằng phản ứng ghép chéo hữu cơ kim loại thích hợp như phản ứng ghép chéo Suzuki như mô tả trên sơ đồ 8. Các điều kiện ghép chéo Suzuki điển hình bao gồm chất xúc tác paladi chứa các phối tử phosphin thích hợp, với sự có mặt của bazơ vô cơ, trong dung dịch dioxan hoặc metanol, ở nhiệt độ cao hoặc dưới bức xạ vi sóng. Các điều kiện ưu tiên bao gồm $Pd(OAc)_2$, $Pd(dppf)Cl_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$ với natri, xesi hoặc kali cacbonat trong dung dịch dioxan hoặc metanol ở nhiệt độ phòng đến 120°C. Các hợp chất có công thức XX có thể được tạo ra từ các hợp chất có công thức XIX và XXII bằng phản ứng tạo este boric. Các điều kiện hình thành este

boric điển hình bao gồm $Pd(dppf)Cl_2$ và kali axetat với bispinacolatodibo trong dioxan khi hồi lưu. Các hợp chất có công thức XIX có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XIV và XVII bằng cách sử dụng phản ứng cộng vòng 1,3 lưỡng cực thích hợp như phản ứng click xúc tác đồng sử dụng chất xúc tác như CuI trong dung môi thích hợp như toluen và tBuOH và bazơ phù hợp như DIPEA và ở nhiệt độ phù hợp trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cũng hiểu rằng các phương pháp thay tế để tạo thành dị vòng cũng có thể được sử dụng.

Các hợp chất có công thức IIB có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XV và XXIII và trong đó Hal là clo, brom hoặc iot như được minh họa trên sơ đồ 9.

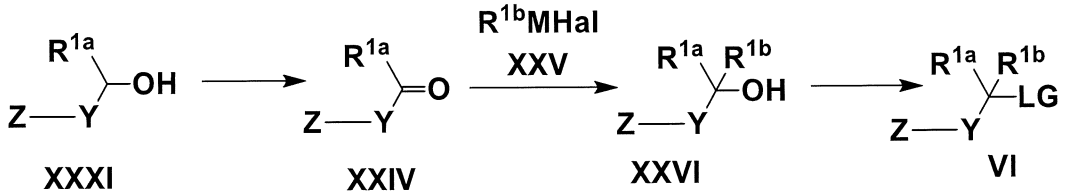
Sơ đồ 9



Các hợp chất có công thức IIB có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XV và XXIII bằng phản ứng cộng vòng 1,3 lưỡng cực thích hợp trong dung môi thích hợp như toluen với sự có mặt của bazơ phù hợp như Et3N ở nhiệt độ 0-60°C trong một thời gian thích hợp như 16 giờ.

Các hợp chất có công thức VI có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XXXI, XXIV, XXV và XXVI, như được minh họa trên sơ đồ 10 trong đó Hal là clo, brom hoặc iot; M là kim loại phù hợp.

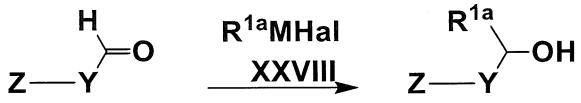
Sơ đồ 10



Các hợp chất có công thức VI (trong đó LG = Cl) có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XXVI bằng cách clo hóa thích hợp như $SOCl_2$ hoặc trong dung môi thích hợp ở nhiệt độ thích hợp. Các hợp chất có công thức XXVI có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XXIV và XXV bằng phản ứng cộng hữu cơ kim loại thích hợp bằng cách sử dụng kim loại M phù hợp như Mg trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ phù hợp, cụ thể như trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức XXIV có thể được sản xuất từ quá trình oxy hóa các hợp chất có công thức XXXI phù hợp bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp như MnO_2 trong một dung môi thích hợp. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cũng biết rằng các quy trình oxy hóa thay thế có thể được sử dụng liên quan đến các chất oxy hóa và tổ hợp dung môi thay thế.

Các hợp chất có công thức XXXI có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XXVII như được minh họa trên sơ đồ 11 trong đó Hal là clo, brom hoặc iot; M là kim loại phù hợp.

Sơ đồ 11

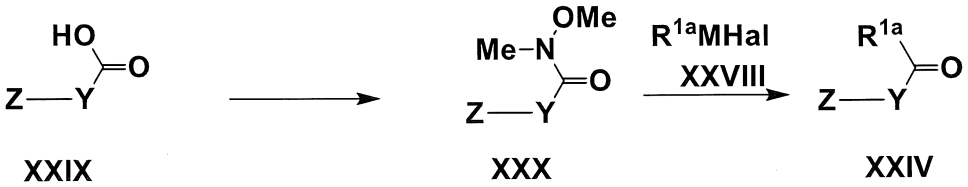


XXVII XXXI

Các hợp chất có công thức XXXI có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XXVII và hợp chất hữu cơ kim loại phù hợp của công thức XXVIII trong dung môi không proton thích hợp như THF ở nhiệt độ thích hợp như 0°C để hồi lưu. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu rõ rằng các phương pháp thay thế có sẵn để thêm nhóm alkyl vào aldehyt bằng cách sử dụng các chất cho điện tử hữu cơ kim loại khác nhau.

Các hợp chất có công thức XXIV có thể được sản xuất thay các hợp chất có công thức XXVII, XXIX và XXX như được minh họa trên sơ đồ 12 trong đó Hal là clo, brom hoặc iot; M là kim loại phù hợp.

Sơ đồ 12



Các hợp chất có công thức XXIV có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XXX và XXVIII bằng cách sử dụng kim loại M phù hợp như Mg trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ thích hợp như từ 0°C đến nhiệt độ phòng. Các hợp chất có công thức XXX có thể được sản xuất từ các hợp chất có công thức XXIX và N,O-dimetylhydroxylamin với sự có mặt của chất phản ứng găn peptit thích hợp như HATU và với sự có mặt của bazơ thích hợp như DipEA trong một dung môi thích hợp như DCM ở nhiệt độ phù hợp như từ 0°C đến nhiệt độ phòng.

Trong trường hợp các hợp chất được mô tả trong tất cả các sơ đồ phương pháp chung trước đó, trong đó R^{1a} và R^{1b} là các nhóm khác nhau (cụ thể là, trong đó R^{1a} là C_1-C_3 alkyl và R^{1b} là H) dẫn đến sự hiện diện của trung tâm chiral, và có thể được hiểu rõ bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật, trong đó các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ có thể thu được bằng cách sử dụng phương pháp phân tách phù hợp như sắc ký SFC để thu được cả chất đồng phân đối ảnh (+) và (-) của các hợp chất này. Người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hiểu rõ rằng chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ của hợp chất được mô tả trong các sơ đồ phương pháp chung trước đó được sản xuất và phân tách như được mô tả ở trên hoặc phân tách bằng cách sử dụng một kỹ thuật phân tách khác như HPLC sử dụng phương pháp rửa giải pha tĩnh chiral phù hợp với pha di động khi được xác định là cần thiết để phân tách các chất đồng phân đối ảnh cần thiết.

Các quy trình sản xuất và ví dụ không giới hạn sau đây minh họa quá trình sản xuất các hợp chất và muối của sáng chế. Trong các ví dụ và quy trình sản xuất được nêu dưới đây và ở các sơ đồ trên đây, các từ viết tắt, định nghĩa và quy trình phân tích sau đây có thể được đề cập. Các chữ viết tắt phổ biến khác trong cùng lĩnh vực kỹ thuật cũng được sử dụng. Danh pháp IUPAC tiêu chuẩn đã được sử dụng.

The following abbreviations may be used: AcOH là axit axetic; aq là nước; Bn là benzyl; Boc là tert-butoxy cacbonyl; Boc_2O là di-*tert*-butyl dicacbonat; br là độ rộng; tBu là tert-butyl; tBuOH là *tert*-butanol; n-BuLi là n-butyl liti; Bu_4NCl là tetrabutyl amoni clorua; $CDCl_3$ là deuteri-cloroform; δ là độ dời hóa học; d là cặp đôi; DCM là diclometan hoặc metylen clorua; DIAD là diisopropyl azodicacboxylat; DIPEA là N-etyldiisopropylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin; DMA là N,N-dimetyl axetamit; DMAP là 4-dimetylaminpyridin; DMF là N,N-dimetylformamit; DMF-DMA là N,N-dimetylformamit dimetyl axetal; DMSO là dimetyl sulfoxit; DPPA là diphenyl phosphoryl azua; Dppf là 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferocen; EDA là etylendiamin; Et_2O là dietyl ete; EtOAc là etyl axetat; EtOH là etanol; Et_3N là trietylamin; Et_3SiH là trietylsilan; HATU là 1-[Bis(dimetylamin)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat; KOAc là kali axetat; LCMS là sắc ký lỏng khối phổ; LDA là liti diisopropylamit $LiAlH_4$ hoặc LAH là liti nhôm hydrua; LiHMDS là liti bis(trimetylsilyl) amit; Li-Selectride® là liti tri-sec-butylbohydrua; m là bội số; M là mol; MeCN là axetonitril; MeMgBr là metyl magie bromua; MeOH là metanol; 2-MeTHF là 2-metyl tetrahydrofuran; MS m/z là đỉnh phổ khối; MTBE là *tert*-butyl metyl ete; MsCl là mesyl clorua; NaCN là natri cyanide; NaHMDS là natri bis(trimetylsilyl)amit; NaOAc là natri axetat; NaOMe là natri metoxit; NBS là N-brom sucxinimit; NCS là N-closucxinimit; NH_4OAc là amoni axetat; NIS là N-iodosucxinimit; NMP là 1-metyl-2-pyrolidinon; NMR là cộng hưởng từ hạt nhân; Pd/C là paladi trên cacbon; $Pd_2(dba)_3$ là Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi; $Pd(dppf)Cl_2$ là [1,1'-bis(diphenylphosphino) ferocen]diclopaladi(II); $Pd(OH)_2$ là paladi hydroxit; $Pd(OAc)_2$ là paladi axetat; PPh_3 là triphenylphosphin; $Pd(PPh_3)_4$ là tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0); Pet. Ete là ete dầu mỏ; ppm là phần triệu; q là nhóm bốn; rt là nhiệt độ phòng; RT là thời gian duy trì; s là đơn lẻ; SCX là trao đổi cation mạnh; SEM-Cl là 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua; SFC là sắc ký lỏng siêu tới hạn; S-Phos là 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl; $SOCl_2$ là thionyl clorua; t là nhóm ba; T3P là propylphosphonic anhydrit; TBAF là tert-butyl amoni florua; TBD là 1,5,7-triazabixyclo[4.4.0]dec-5-en; TBME là tert-butyl dimetyl ete; TFA là axit trifloaxetic; TFP là tri(2-furyl)phosphin; THF là tetrahydrofuran; $Ti(OiPr)_4$ là titan (IV) isopropoxit; TPTU là 2-(2-pyridon-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetrafloborat; XPhos là 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-trisopropylbiphenyl.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) ^{1}H và ^{19}F trong mọi trường hợp phù hợp với cấu trúc đề xuất. Độ dời hóa học đặc trưng (δ) được đưa ra trong phần triệu ở vùng dưới từ tetrametylsilan (đối với ^{1}H-NMR) và vùng trên từ triclo-flo-metan (đối với ^{19}F NMR) bằng cách viết tắt thông thường để chỉ các đỉnh chính: ví dụ: s, đơn lẻ; d, cặp đôi; t, nhóm ba; q, nhóm bốn; m, bội số; br, rộng. Các chữ viết tắt sau đây đã được sử dụng cho các dung môi phổ biến: CDCl3, deuteri cloform; DMSO-d6, deuteri dimetylsulfoxit; và MeOH-d4, deuteri metanol. Khi thích hợp, đồng phân hỗ biến có thể được ghi lại trong dữ liệu NMR; và một số proton trao đổi có thể không nhìn thấy được.

Phổ khối, MS (m/z), đã được ghi lại bằng phương pháp ion hóa tia điện (ESI) hoặc ion hóa hóa học áp suất khí quyển (APCI).

Trừ khi có quy định khác, dữ liệu m/z được cung cấp là cho các đồng vị ^{19}F, ^{35}Cl, ^{79}Br và ^{127}I.

Trong đó phương pháp sắc ký bản mỏng (TLC) hoặc sắc ký gel silic để bào chế đã được sử dụng, người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể chọn tổ hợp bất kỳ của các dung môi thích hợp để tinh chế hợp chất mong muốn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây là các phương pháp sắc ký phân tích và bào chế được sử dụng để phân tích và tinh chế các hợp chất của sáng chế.

Phương pháp SFC điều chế

Phương pháp SFC A1: Cột: Lux Cellulose-3, 250 mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động - Điều kiện đẳng dòng: CO_2/MeOH, 80/20 (v/v); Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC A3: Cột: Lux Cellulose-3, 250 mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); Điều kiện đẳng dòng: 70%A/30%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC A4: Cột: Lux Cellulose-1, 250 mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); Điều kiện đẳng dòng: 75%A/25%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC A6 : Cột: Lux Cellulose-1, 250mm x 21,2mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeCN/MeOH, 50/50 (v/v); Điều kiện đẳng dòng: 80%A/20%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC A7: Cột: Lux Cellulose-3, 500 mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Điều kiện đẳng dòng: 70%A/30%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC A9: Cột: Lux Cellulose-3, 500 mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Điều kiện đẳng dòng: 90%A/10%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC A10: Cột: Lux Cellulose-3, 250 mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Điều kiện đẳng dòng: 92,5%A/7,5%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC B1: Cột: Chiral Tech OJ-H, 250 mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Điều kiện đẳng dòng: 80%A/20%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC B3: Cột: Chiral Tech OJ-H, 250 mm x 50 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Điều kiện đẳng dòng: 85%A/15%B; Tốc độ dòng: 250,0 ml/phút.

Phương pháp SFC B4: Cột: Chiral Tech OJ-H, 500 mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Điều kiện đẳng dòng: 75%A/25%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC C1: Cột: Chiral Tech AS-H, 250mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Điều kiện đẳng dòng: 75%A/25%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC C3: Cột: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Điều kiện đẳng dòng: 80%A/20%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC C4: Cột: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Điều kiện đẳng dòng: 85%A/15%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC C5: Cột: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 21,2 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Điều kiện đẳng dòng: 85%A/15%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC D1: Chiral Tech IA 250 mm x 21,5 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: IPA; Điều kiện đẳng dòng: 6 0%A/40%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC D4: Chiral Tech IA 250 mm x 21,5 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH; Điều kiện đẳng dòng: 6 0%A/40%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC F1: Chiral Tech OD-H 500 mm x 21,5 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: EtOH + 0,2% NH_4OH; Điều kiện đẳng dòng: 80%A/20%B; Tốc độ dòng: 80,0 ml/phút.

Phương pháp SFC phân tích

Phương pháp SFC A2: Cột: Lux Cellulose-3, 250 mm x 4,6 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0,00 phút, 95%A, 5%B), (1,00 phút, 95%A, 5%B), (9,00 phút, 40%A, 6 0%B), (9,50 phút, 40%A, 6 0%B), (10,00 phút, 95%A, 5%B); Tốc độ dòng: 3,0 ml/phút.

Phương pháp SFC A5: Cột: Lux Cellulose-1, 250 mm x 4,6 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH/MeCN, 50/50, (v/v); Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0,00 phút, 95%A, 5%B), (1,00 phút, 95%A, 5%B), (9,00 phút, 40%A, 6 0%B), (9,50 phút, 40%A, 6 0%B), (10,00 phút, 95%A, 5%B); Tốc độ dòng: 3,0 ml/phút.

Phương pháp SFC A8: Cột: Lux Cellulose-3, 250 mm x 4,6 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B):

(0,00 phút, 95%A, 5%B), (1,00 phút, 95%A, 5%B), (9,00 phút, 40%A, 6 0%B), (9,50 phút, 40%A, 6 0%B), (10,00 phút, 95%A, 5%B); Tốc độ dòng: 3,0 ml/phút.

Phương pháp SFC B2: Cột: Chiral Tech OJ-H, 250 mm x 4,6 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0,00 phút, 95%A, 5%B), (1,00 phút, 95%A, 5%B), (9,00 phút, 40%A, 6 0%B), (9,50 phút, 40%A, 6 0%B), (10,00 phút, 95%A, 5%B); Tốc độ dòng: 3,0 ml/phút.

Phương pháp SFC C2: Cột: Chiral Tech AS-H, 250 mm x 4,6 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0,00 phút, 95%A, 5%B), (1,00 phút, 95%A, 5%B), (9,00 phút, 40%A, 6 0%B), (9,50 phút, 40%A, 6 0%B), (10,00 phút, 95%A, 5%B); Tốc độ dòng: 3,0 ml/phút.

Phương pháp SFC D2: Cột: Chiral Tech IA 250 mm x 4,6 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: MeOH + 0,2% NH_4OH; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0,00 phút, 95%A, 5%B), (1,00 phút, 95%A, 5%B), (9,00 phút, 40%A, 6 0%B), (9,50 phút, 40%A, 6 0%B), (10,00 phút, 95%A, 5%B); Tốc độ dòng: 3,0 ml/phút.

Phương pháp SFC D3: Cột: Chiral Tech IA 250 mm x 4,6 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: IPA; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0,00 phút, 95%A, 5%B), (1,00 phút, 95%A, 5%B), (9,00 phút, 40%A, 6 0%B), (9,50 phút, 40%A, 6 0%B), (10,00 phút, 95%A, 5%B); Tốc độ dòng: 3,0 ml/phút.

Phương pháp SFC F2: Cột: Chiral Tech OD-H 250 mm x 4,6 mm 5µ; Pha di động A: CO_2; Pha di động B: EtOH + 0,2% NH_4OH; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0,00 phút, 95%A, 5%B), (1,00 phút, 95%A, 5%B), (9,00 phút, 40%A, 6 0%B), (9,50 phút, 40%A, 6 0%B), (10,00 phút, 95%A, 5%B); Tốc độ dòng: 3,0 ml/phút.

Phương pháp HPLC điều chế

Phương pháp HPLC C20A: Cột: CHIRALPAK IC, 2,5 cm I.D. x 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C,

Phương pháp HPLC C20B: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. x 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C,

Phương pháp HPLC C21: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/MeOH, 90/10 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút.

Phương pháp HPLC C22A: Cột: CHIRALPAK IC, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C22B: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C23A: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C23B: Cột: CHIRALPAK IC, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C24A: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C24B: Cột: CHIRALPAK IC, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C25A: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hex/EtOH, 70/30 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút.

Phương pháp HPLC C25B: Cột: CHIRALPAK IC, 2,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hex/EtOH, 70/30 (v/v); Tốc độ dòng: 9 ml/phút.

Phương pháp HPLC C26 : Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/IPA, 70/30 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút.

Phương pháp HPLC C27: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOAc/DEA, 6 0/40/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C,

Phương pháp HPLC C28: Cột: CHIRALPAK IC, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOH, 85/15 (v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút.

Phương pháp HPLC C29: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/EtOH, 80/20 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút.

Phương pháp HPLC C30: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/EtOH, 75/25 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút.

Phương pháp HPLC C31: Cột: CHIRALPAK IC 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút.

Phương pháp HPLC C32: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/EtOH/DEA, 85/15/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút.

Phương pháp HPLC C33: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOH, 50/50 (v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút.

Phương pháp HPLC C34: Cột: CHIRALPAK IC, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: 100% MeOH; Tốc độ dòng: 60 ml/phút.

Phương pháp HPLC B4: Cột: CHIRALCEL OJ, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: MeOH/DEA, 90/10 (v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC B5: Cột: CHIRALCEL OJ, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: MeOH/DEA, 100/0,1 (v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC B6 : Cột: CHIRALCEL OJ, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: EtOH/DEA, 100/0,1 (v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC D4: Cột: CHIRALPAK AD-H, 25 cm I.D. × 250 cm dài; Pha di động đẳng dòng: EtOH/MeCN, 80/20 (v/v); Tốc độ dòng: 20 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC D5: Cột: CHIRALPAK AD-H, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOH, 70/30 (v/v), Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC D6 : Cột: CHIRALPAK AD-H, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: MeOH/MeCN, 90/10 (v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút.

Phương pháp HPLC D7: Cột: CHIRALPAK AD-H, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/IPA, 70/30 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút.

Phương pháp HPLC E3: Cột: CHIRALPAK IE, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOH, 70/30 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC E4: Cột: CHIRALPAK IE, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Tốc độ dòng: 55 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC E5: Cột: CHIRALPAK IE, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOH, 80/20 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC E6 : Cột: CHIRALPAK IE, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOH/DEA, 50/50/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC E8: Cột: CHIRALPAK IE, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOH, 50/50 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC F1: Cột: CHIRALPAK AS-H, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOH, 85/15 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC F2: Cột: CHIRALPAK AS-H, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/MeOH, 6 0/40 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC F4: Cột: CHIRALPAK AS-H, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: EtOH/DEA, 100/0,1 (v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC F7: Cột: CHIRALPAK AS-H, 2,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOH/DEA, 50/50/0,2 (v/v/v); Tốc độ dòng: 14 ml/phút; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC F8: Cột: CHIRALPAK AS-H, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC F9: Cột: CHIRALPAK AS-H, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng: 60 ml/phút; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC G2: Cột: CHIRALCEL OD-H, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/IPA, 6 0/40 (v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC G3: Cột: CHIRALCEL OD-H, 2,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: IPA/TFA, 100/0,2 (v/v); Tốc độ dòng: 40 ml/phút; Nhiệt độ: 40°C.

Phương pháp HPLC H1: Cột: CHIRALCEL OZ-H, 5,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOH, 50/50 (v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC H3: Cột: CHIRALCEL OZ-H, 2,5 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hexan/EtOH, 80/20 (v/v); Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC J1: Cột: Xterra RP18 (19 x 250 mm, 10µ); Pha di động A: 20 mM $(NH_4)_2CO_3$ trong nước; Pha di động B: MeCN; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0 phút, 90%A, 10%B), (3 phút, 75%A, 25%B), (18 phút, 40%A, 6 0%B), (19 phút, 5%A, 95%B), (20 phút, 5%A, 95%B); Tốc độ dòng: 16 ml/phút;

Phương pháp HPLC K1: Cột: YMC Triart C18 (20 x 250mm, 5µ); Pha di động A: 20 mM $(NH_4)_2CO_3$ trong nước; Pha di động B: MeCN; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0 phút, 90%A, 10%B), (3 phút, 75%A, 25%B), (18 phút, 40%A, 6 0%B), (19 phút, 5%A, 95%B), (20 phút, 5%A, 95%B); Tốc độ dòng: 16 ml/phút.

Phương pháp HPLC L1: Cột: Reprosil Gold C18 (30x100 mm, 5µ); Pha di động A: 10 mM $(NH_4)_2CO_3$ trong nước; Pha di động B: MeCN; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0 phút, 90%A, 10%B), (2 phút, 6 0%A, 40%B), (10 phút, 30%A, 70%B), (11 phút, 5%A, 95%B), (12 phút, 5%A, 95%B); Tốc độ dòng: 30 ml/phút.

Phương pháp HPLC L2: Cột: Reprosil Gold C18 (250 x 20 mm, 5µ); Pha di động A: 20 mM NH_4HCO_3 trong nước; Pha di động B: MeCN; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0 phút, 90%A, 10%B), (3 phút, 70%A, 30%B), (18 phút, 40%A, 6 0%B), (19 phút, 5%A, 95%B); Tốc độ dòng: 20 ml/phút.

Phương pháp HPLC N1: Cột: Hydrosphere C18 (250 x 20mm, 5µ); Pha di động A: 10 mM NH_4OAc trong nước; Pha di động B: MeCN; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0 phút, 90%A, 10%B), (3 phút, 70%A, 30%B), (18 phút, 40%A, 6 0%B), (19 phút, 5%A, 95%B); Tốc độ dòng: 20 ml/phút.

Phương pháp HPLC N2: Cột: Hydrosphere C18 (250 x 20mm, 5µ); Pha di động A: 0,1% Axit formic trong nước; Pha di động B: MeCN; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0 phút, 90%A, 10%B), (3 phút, 80%A, 20%B), (18 phút, 40%A, 6 0%B), (19 phút, 5%A, 95%B); Tốc độ dòng: 20 ml/phút.

Phương pháp HPLC P1: Cột: Gephúti C18 (100 x 30mm, 5µ); Pha di động A: 20 mM NH_4HCO_3 trong nước; Pha di động B: MeCN; Tốc độ dòng: 30 ml/phút; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0 phút, 90%A, 10%B), (2 phút, 70%A, 30%B), (10 phút, 35%A, 65%B), (12 phút, 5%A, 95%B).

Phương pháp HPLC Q1: Cột: CHIRALPAK IB, 2,0 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động đẳng dòng: Hex/EtOH (50/50) (v/v); Tốc độ dòng: 14 ml/phút; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC phân tích

Phương pháp HPLC A [Axit]: Cột: Acquity BEH C18, 50×2,1mm,1,7µ; Pha di động: MeCN(0,05%TFA)-Nước(0,05%TFA); Gradient: 5%-95% MeCN trên 2 phút, giữ ở 95% MeCN trong 0,5 phút; tái cân bằng trở lại về 5% MeCN đến 2,7 phút; Tốc độ dòng: 0,8 ml/phút; Nhiệt độ: 45°C.

Phương pháp HPLC B1: Cột: CHIRALCEL OJ-H, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Tiêm mẫu: 20,0 µ; Pha di động: MeOH/MeCN, 90/10 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 254 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC B2: Cột: CHIRALCEL OJ-H, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Tiêm mẫu: 2,0 µ; Pha di động: MeOH/DEA, 100/0,1(v/v); Tốc độ dòng : 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC B3: Cột: CHIRALCEL OJ-H, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Tiêm mẫu: 1,0 µ; Pha di động: EtOH; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C1: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC C2: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: DCM/EtOH, 95/5 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC C3: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài, Pha di động: DCM/EtOH, 98/2 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 254 nm; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC C4: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC C5: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài, 5µ; Pha di động: DCM/MeOH, 95/5 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 254 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C6 : Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: DCM/EtOH, 90/10 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 254 nm; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC C7: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: DCM/MeOH/DEA, 95/5/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C8: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: MeOH; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C9: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: DCM/MeOH, 90/10 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 254 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C10: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: DCM/EtOH/DEA, 90/10/0,1 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 254 nm; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC C11: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOH, 70/30 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C12: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOH, 85/15 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C13: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOAC/DEA, 6 0/40/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C14: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOH, 80/20 (v/v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C15: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOH/DEA, 50/50/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng : 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C16 : Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: MeOH/MeCN, 90/10 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C16 A: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động: DCM/EtOAc/DEA, 85/15/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 254 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC C17: Cột: CHIRALPAK IC, 0,46 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOH, 50/50 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 254 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC D1: Cột: CHIRALPAK AD-H, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động EtOH/MeCN, 80/20 (v/v); Tốc độ dòng 1,0 ml/phút; Bước sóng UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC D2: Cột: CHIRALPAK AD-H, 0,46 cm ID x 15 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOH, 70/30 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC D3: Cột: CHIRALPAK AD-H, 0,46 cm ID x 15 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOH, 6 0/40 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC E1: Cột: CHIRALPAK IE, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOH, 70/30 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 214 nm; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC E2: Cột: CHIRALPAK IE, 0,46 cm I.D. × 15 cm dài; Pha di động: Hexan/IPA, 70/30 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 254 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC E7: Cột: CHIRALPAK IE, 0,46 cm I.D. × 25 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOH/DEA, 50/50/0,1 (v/v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: UV 254 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC F3: Cột: CHIRALPAK AS-H, 0,46 cm x 15 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOH, 85/15 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: 254 nm; Nhiệt độ: 35°C.

Phương pháp HPLC F5: Cột: CHIRALPAK AS-H, 0,46 cm x 15 cm dài; Pha di động: MeOH; Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: 254 nm; Nhiệt độ: 35°C.

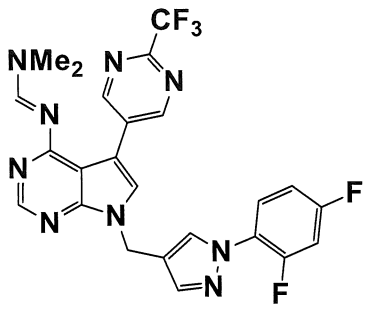
Phương pháp HPLC G1: Cột: CHIRALPAK OD-H, 0,46 cm x 15 cm dài; Pha di động: Hexan/IPA, 6 0/40 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: 214 nm; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC H2: Cột: CHIRALCEL OZ-H, 0,46 cm x 15 cm dài; Pha di động: Hexan/EtOH, 50/50 (v/v); Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; Bước sóng: 214 nm; Nhiệt độ: 25°C.

Phương pháp HPLC M1: Cột: RESTEK C18 (30x2,1) 3µ; Nhiệt độ: 50°C; Tốc độ dòng: 1,5 ml/phút; Lượng tiêm: 3 µl; Pha di động A: 05% HCOOH trong nước; Pha di động B: MeCN; Rửa giải gradient (thời gian,%A,%B): (0 phút, 98%A, 2%B), (0,75 phút, 98%A, 2%B), (1,0 phút, 90%A, 10%B), (2,0 phút, 2%A, 98%B), (2,25 phút, 2%A, 98%B).

Sản xuất các chất trung gian

Sản xuất hợp chất 1: N'-(7-{[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetyl formimidamit



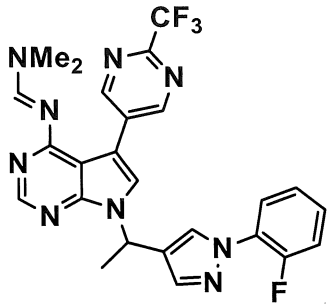
Bước 1: Dung dịch (1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol (hợp chất 102, 0,698 g, 3,324 mmol) trong DCM (15 ml) được bổ sung $SOCl_2$ (0,48 ml, 6,648 mmol) ở 0°C trong điều kiện N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được 4-(clometyl)-1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol dưới dạng dầu màu nâu (0,74 g, hiệu suất 93%). Sản phẩm được sử dụng trong phản ứng sau đó mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Dung dịch N,N-dimetyl-N'-{5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}formimidamit (hợp chất 17, 0,87 g, 2,591 mmol) trong DMF (15 ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (1,69 g, 5,182 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. 4-(Clometyl)-1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol (Bước 1, 0,74 g, 3,109 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở

60°C trong 4 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và được rửa giải bằng EtOAc (150 ml), được rửa bằng nước muối (2 × 100 ml) và được sấy khô (Na_2SO_4). Chất hữu cơ được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được cặn mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và pha loãng bằng MeOH trong DCM (0%-5%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (750 mg, 54%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,94 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,49 (s, 2H), LCMS *m/z* = 528,1 $[MH]^+$

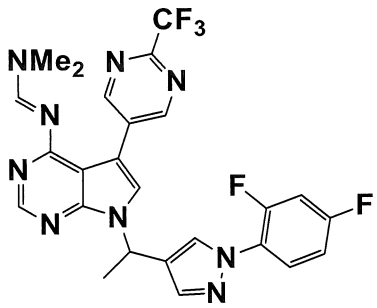
Sản xuất hợp chất 2: N'-(7-{1-[1-(4-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl] -7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetyl formimidamit



Dung dịch 1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etanol (869 mg, 4,2 mmol) trong DCM (20 ml) được bổ sung $SOCl_2$ (613 µl) ở 0°C và dung dịch được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô, N,N-dimetyl-N'-[5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)formimidamit (hợp chất 17, 1,4 g, 4,2 mmol), Cs_2CO_3 (5,46 g, 16,8 mmol) và DMF (30 ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 14 giờ. Hỗn hợp đã nguội được đổ vào nước (15 ml) và được chiết bằng EtOAc (15 ml x 3). Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (20 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, (800 mg, 36%).

LCMS *m/z* = 524,1 $[MH]^+$

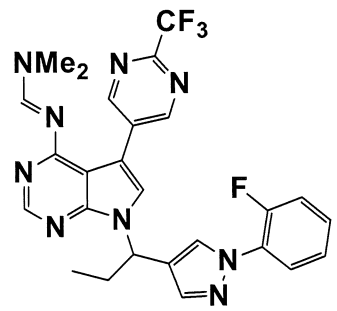
Sản xuất hợp chất 3: N'-(7-(1-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



Dung dịch 4-(1-cloetyl)-1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol (hợp chất 146, 1,08 g, 4,45 mmol) trong DMF (30 ml) được bổ sung (E)-N-metyl-N'-(5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)formimidamit (hợp chất 17, 0,99 g, 52,97 mmol) và Cs_2CO_3 (4,84 g, 14,85 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 6 giờ trong điều kiện N_2. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết (EtOAc). Sản phẩm chiết hỗn hợp được rửa (nước muối), được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn (400 mg, 25%).

LCMS m/z = 542,1 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 4: N'-(7-(1-(1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)propyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetyl formimidamit

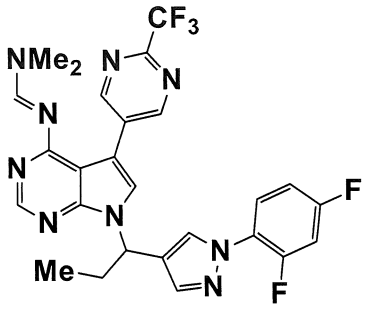


Dung dịch 4-(1-clopropyl)-1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol (hợp chất 100, 0,58 g, 2,42 mmol) trong DMF (30 ml) được bổ sung N,N-dimetyl-N'-(5-(2-

(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)formimidamit (hợp chất 17, 0,54 g, 1,61 mmol) và Cs_2CO_3 (2,62 g, 8,05 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong điều kiện N_2 qua đêm. Phản ứng được dừng bằng H_2O, sản phẩm được chiết bằng EtOAc (100 ml x 2) và sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM:MeOH = 9:1) để thu được hợp chất mong muốn (0,3 g, 35%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,80 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 5,97 (t, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,74 (t, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), LCMS *m/z* = 538,1 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 5: N'-(7-(1-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)propyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



Bước 1: $SOCl_2$ (976 mg, 8,4 mmol) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch 1-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)propan-1-ol (hợp chất 104, 1,0 g, 4,2 mmol) trong DCM (40 ml) ở 0°C, Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và được làm bay hơi đến khi khô để thu được 4-(1-clopropyl)-1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol (1,1 g, thô) dưới dạng dầu màu nâu, vốn được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

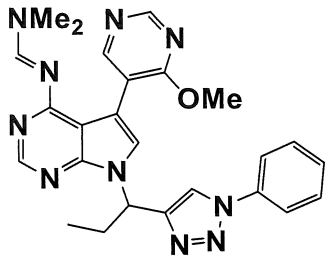
LCMS *m/z* = 253,2 $[MH]^+$

Bước 2: Hỗn hợp N,N-dimetyl-N'-(5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)formimidamit (hợp chất 17, 1,44 g, 4,28 mmol) trong DMF (30 ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (6,95 g, 21,4 mmol) và 4-(1-clopropyl)-1-(2,4-

diflophenyl)-1H-pyrazol (1,1 g, 4,28 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp và cặn được phân tách giữa nước (50 ml) và EtOAc (30 ml). Lớp được phân tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (30 ml x 3). Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng metanol trong diclometan 0-10% trong 20 phút để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (650 mg, 27% trong 2 bước).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,83 (t, 3H), 2,33 (q, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 5,96 (q, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 9,52 (s, 2 H), LCMS *m/z* = 556,2 $[MH]^+$

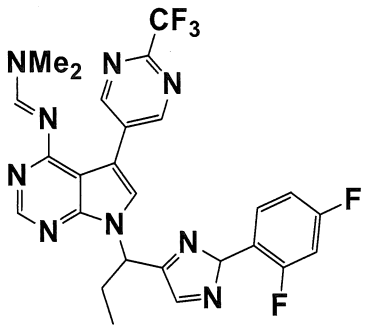
Sản xuất hợp chất 6 : N'-{5-(4-Metoxypyrimidin-5-yl)-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-N,N-dimetylformimidamit



Dung dịch đã khuấy gồm N'-[5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl]-N,N-dimetylimidoformamit (hợp chất 19, 1 g, 3,36 mmol) và 4-(1-clopropyl)-1-phenyl-1H-1,2,3-triazol (hợp chất 119, 895 mg, 4,06 mmol) trong DMF (20 ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (2,74 g, 8,41 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước rồi tiếp đó bằng nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (3:97) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1 g, 61,7%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,85 (t, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,11 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,67 (s 1H), 8,72 (d, 2H), 8,95 (s, 1H), LCMS *m/z* = 482,8 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 7: N'-(7-(1-(2-(2,4-diflophenyl)-2H-imidazol-4-yl)propyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetyl formimidamit

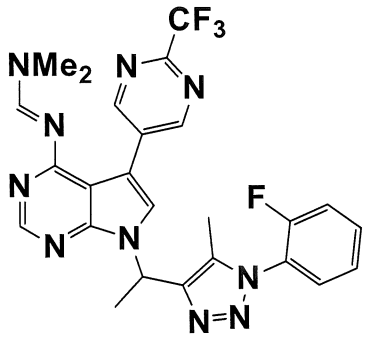


Bước 1: $SOCl_2$ (5 ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch 1-(2-(2,4-diflophenyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-1-ol (hợp chất 137, 1,4 g, 5,88 mmol) trong DCM (50 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được 4-(1-clopropyl)-2-(2,4-diflophenyl)-1H-imidazol được sử dụng trực tiếp trong Bước 2 (1,4 g, 92%).

Bước 2: Dung dịch N,N-dimetyl-N'-(5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)formimidamit (hợp chất 17, 1,22 g, 3,64 mmol) trong DMF (50 ml) được bổ sung 4-(1-clopropyl)-2-(2,4-diflophenyl)-1H-imidazol (Bước 1, 1,4 g, 5,45 mmol) và Cs_2CO_3 (5,93 g, 18,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C qua đêm, được làm mát và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM:MeOH = 9:1) để thu được hợp chất mong muốn (450 mg, 22%).

LCMS m/z = 556,1 $[MH]^+$

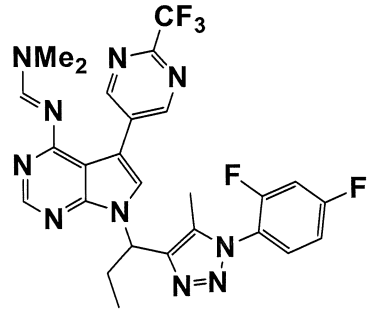
Sản xuất hợp chất 8: N'-(7-(1-(1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetyl formimidamit



Dung dịch N,N-dimetyl-N'-(5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)formimidamit (hợp chất 17, 839 mg, 2,5 mmol) trong DMF (30 ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (3,25 g, 10 mmol) và 4-(1-cloetyl)-1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol (hợp chất 114, 600 mg, 2,5 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ và hỗn hợp phản ứng đã làm mát tiếp đó được rót vào nước (20 ml) và được chiết bằng EtOAc (15 ml x 3). Sản phẩm chiết hỗn hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tán nhỏ với ete dầu mỏ (petroleum ete) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (900 mg, 66%).

LCMS *m/z* = 539,1 [MH^+]

Sản xuất hợp chất 9: N'-(7-(1-(1-(2,4-diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit

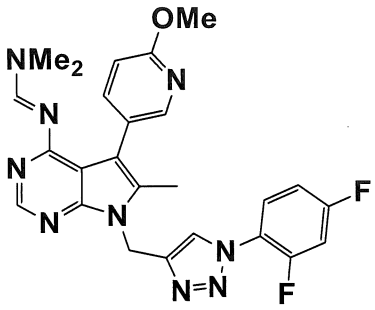


Dung dịch 4-(1-clopropyl)-1-(2,4-diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol (hợp chất 111, 2,2 g, 8,83 mmol) trong DMF (80 ml) được bổ sung N,N-dimetyl-N'-(5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl) formimidamit (hợp chất 17, 2,96 g, 8,83 mmol) và Cs_2CO_3 (11,5 g, 35,32 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy

ở 80°C trong 5 giờ, được rót vào nước (100 ml) và được chiết bằng EtOAc (50 ml × 3). Sản phẩm chiết hữu cơ được rửa (nước muối, 100 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách rửa giải nhanh với EtOAc trong petroleum ete (20-80%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,8 g, 55%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4): 0,87 (t, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,89 (s, 6 H), 6,04 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,29 (s, 2H), LCMS *m/z* = 571 $[MH]^+$

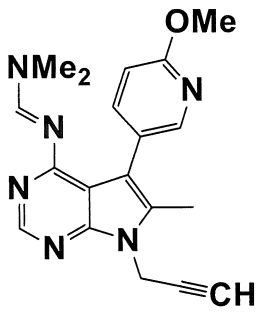
Sản xuất hợp chất 10: N'-(7-((1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



Dung dịch N'-(5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl-7-(prop-2-ynyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 11, 0,23 g, 0,66 mmol) trong toluen (20 ml), trong điều kiện N_2, được bổ sung t-BuOH (5 ml), DIPEA (2 ml), 1-azido-2,4-diflobenzen (0,26 g, 1,65 mmol) và CuI (76 mg, 0,40 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được thu thập, được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH=9/1) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn, (0,22 g, 66,2%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,50 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,75-7,90 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,68 (s, 2H).

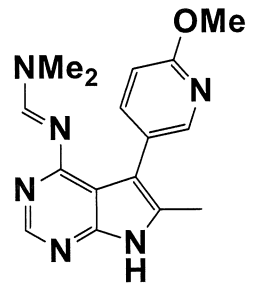
Sản xuất hợp chất 11: N'-(5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



Dung dịch N'-(5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 12, 0,42 g, 1,35 mmol) trong DMF (25 ml) được bổ sung NaH (60%, 81 mg, 2,03 mmol) và được khuấy trong 10 phút, 3-Bromprop-1-yn (0,24 g, 2,03 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dừng cẩn thận bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc/MeOH=10/1) để thu được hợp chất mong muốn (0,23 g, 48,9%) dưới dạng chất rắn màu xám.

LCMS m/z = 349,2 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 12: N'-(5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



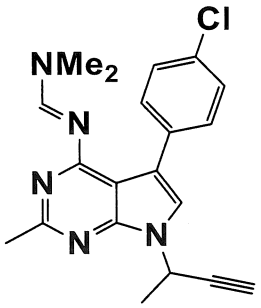
Dung dịch 5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 23, 0,45 g, 1,7 mmol) trong DMF-DMA (30 ml) được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và cặn được pha loãng bằng EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được

sấy khô và được làm bay hơi đến khi khô để thu được hợp chất mong muốn (0,42 g, 79,6%) dưới dạng chất rắn.

LCMS *m/z* = 311,2 $[MH]^+$;

RT [Phương pháp HPLC A] = 1,183 phút.

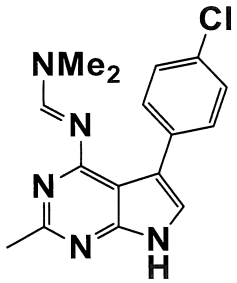
Sản xuất hợp chất 13: N'-[7-(But-3-yn-2-yl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-N,N-dimetylimidoformamit



Natri etoxit (66,4 mg, 0,96 mmol) được bổ sung vào dung dịch được làm lạnh bằng nước đá N'-[7-(but-3-yn-2-yl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-N,N-dimetylimidoformamit (hợp chất 14, 200 mg, 0,637 mmol) trong DMF khan (4 ml) và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, 3-Brom-1-butyn (0,134 ml, 1,27 mmol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:heptan (20:80 - 100:0) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu.

LCMS *m/z* = 366,1 $[MH]^+$

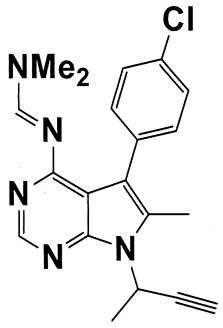
Sản xuất hợp chất 14: N'-(5-(4-clophenyl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



Dung dịch 5-(4-clophenyl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 79, 300 mg, 1,16 mmol) trong N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (4,8 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và rồi khuấy tiếp 16 giờ ở 50°C. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (350 mg, 96,2%).

LCMS m/z = 314,1 $[MH]^+$

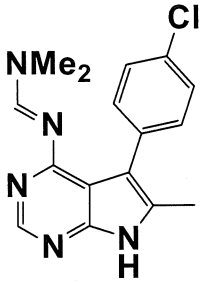
Sản xuất hợp chất 15: N'-(7-(but-3-yn-2-yl)-5-(4-clophenyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



Dung dịch đã khuấy N'-(5-(4-clophenyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 16, 50 mg, 0,16 mmol) trong DMF (1,5 ml) được bổ sung NaH (9,56 mg, 0,24 mmol) ở 0°C. Sau 15 phút, 3-brom-but-1-yn (0,022 ml, 0,24 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng 50% EtOAc:Hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (30 mg, 51,5%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 1,79 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 6,14 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,50 (br s, 1H).

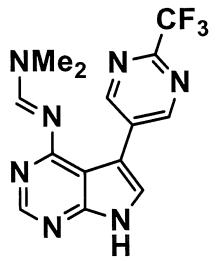
Sản xuất hợp chất 16 : N'-(5-(4-clophenyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



N,N-dimetylformamitdimetylaxetal (2,0 ml) được bổ sung vào 5-(4-clophenyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 24, 100,0 mg, 0,4 mmol) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô và được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (80,0 mg, 66%).

LCMS m/z = 314,2 $[MH]^+$

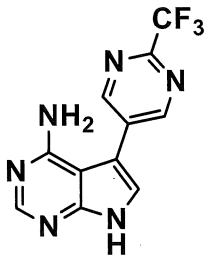
Sản xuất hợp chất 17: N,N-dimetyl-N'-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl] -7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)formimidamit



Dung dịch 5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 18, 24 g, 85,7 mmol) trong DMF-DMA (300 ml) được làm nóng đến 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp đã nguội được cô đặc trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và pha rửa giải DCM:MeOH = 20:1 để thu được hợp chất mong muốn (25 g, 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,96 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 7,92 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 9,52 (s, 2H), LCMS *m/z* = 336,1 $[MH]^+$

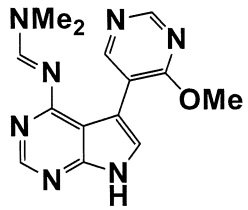
Sản xuất hợp chất 18: 5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl] -7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch 5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 25, 38 g, 92,7 mmol) trong DCM (200 ml) được bổ sung từ từ TFA (100 ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và pH được điều chỉnh về 8 sử dụng nước amoniac. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 16 giờ, rồi được lọc để thu được hợp chất mong muốn (24g, 92%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 6,53 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 243,4, 245,2 $[MH]^+$

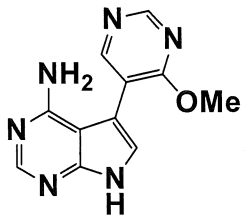
Sản xuất hợp chất 19: N'-[5-(4-Metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-N,N-dimetylimidoformamit



Dung dịch đã khuấy gồm 5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 20, 3 g, 12,38 mmol) trong DMF-DMA (45 ml) được làm nóng ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm mát được cô đặc trong chân không và sản phẩm được rửa bằng hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu xám (3 g, 81,5%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,77 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,48 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 11,98 (s, 1H), LCMS *m/z* = 298,1 $[MH]^+$

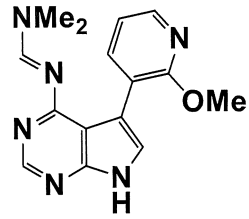
Sản xuất hợp chất 20: 5-(4-Metoxypyrimidin-5-yll)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy 5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 27, 32 g, 85,90 mmol) trong DCM (300 ml) được bổ sung TFA (131,5 ml, 1718,1 mmol) ở 0° C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng MeOH và nước amoniac (150 ml) được thêm vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ và hỗn hợp phản ứng tiếp đó được cô đặc và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng nước, rồi tiếp đó bằng 10% MeOH:DCM và được sấy khô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu xám (18,2 g, 87,5%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 3,94 (s, 3H), 6,14 (br s, 2H), 7,26 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 11,82 (s, 1H), LCMS *m/z* = 243,2 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 21: N'-(5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit

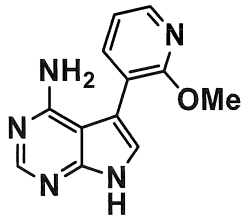


Dung dịch 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 22, 1 g, 4,145 mmol) trong DMF-DMA (20 ml) được khuấy ở 60°C trong 6 giờ.

Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp và chất rắn thu được được tán nhỏ với Et_2O để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (900 mg, 73%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,74 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,98 (dd, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 11,83 (s, 1H), LCMS *m/z* = 297,4 $[MH]^+$

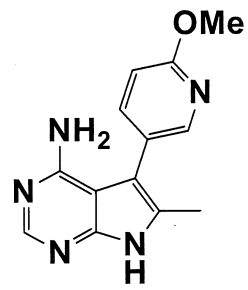
Sản xuất hợp chất 22: 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (11 g, 84,5%) từ 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 26, 20 g, 53,77 mmol) theo quy trình tương tự được mô tả trong Sản xuất hợp chất 190.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 3,87 (s, 3H), 5,91 (br s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 11,79 (s, 1H), LCMS *m/z* = 242,0 $[MH]^+$

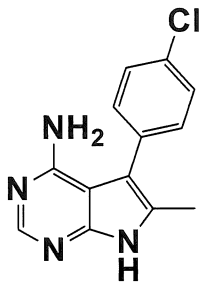
Sản xuất hợp chất 23: 5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch 5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin -4-amin (hợp chất 28, 0,8 g, 2,1 mmol) trong 25% TFA trong DCM (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc và dung dịch $NaHCO_3$ dư được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng DCM và sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi đến khi khô. Cặn được rửa bằng TBME để thu được hợp chất mong muốn (0,45 g, 83,9%) dưới dạng chất rắn màu xám.

LCMS m/z = 256,2 $[MH]^+$

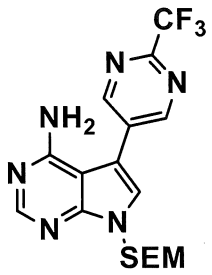
Sản xuất hợp chất 24: 5-(4-clophenyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



TFA (2,4 ml,30,7 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy 5-(4-clophenyl)-6-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 29, 400 mg, 1,023 mmol) trong DCM (10,0 ml) ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong điều kiện áp suất thấp và cặn được hòa tan trong metanol (3 ml) và được xử lý với NH_4OH (6 ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (200 mg, 75%).

LCMS m/z = 259,0 $[MH]^+$

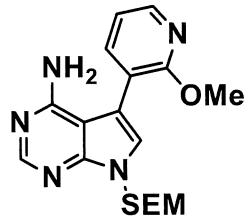
Sản xuất hợp chất 25: 5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl] -7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy] metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch gồm 5-iodo-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 33, 43 g, 110 mmol), axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl boric (36,2 g, 132 mmol) trong 1,4-dioxan (220 ml) ở nhiệt độ phòng được bổ sung K_2CO_3 (30 g, 217 mmol) trong H_2O (40 ml) và $PdCl_2$(dppf) (8,1 g, 11,1 mmol) trong điều kiện N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng petroleum ete:EtOAc (50:50) để thu được hợp chất mong muốn (38 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,00 (s, 9H), 0,93 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 5,64 (s, 2H), 6,73 (br s, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), LCMS *m/z* = 411,1 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 26 : 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin

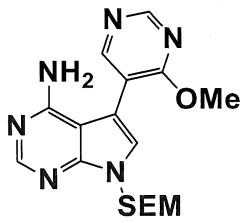


Dung dịch đã khuấy chứa 5-iodo-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 33, 25 g, 64,05 mmol) trong EtOH: nước (4:1, 750 ml) được bổ sung axit 2-metoxypridin-3-yl boric (14,69 g, 96,08 mmol) rồi tiếp đó được bổ sung Na_2CO_3 (27,15 g, 256,21 mmol) và hỗn hợp được khử khí bằng Ar trong 15 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (7,39 g, 6,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng nước và dung dịch được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica

gel để thu được hợp chất mong muốn (40 g, 79% trong mẻ tổng hợp) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): -0,08 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,06 (br s, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,55-7,64 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), LCMS *m/z* = 372,4 $[MH]^+$

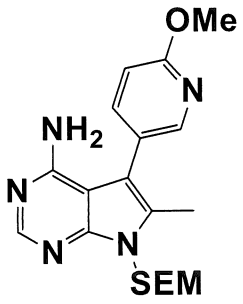
Sản xuất hợp chất 27: 5-(4-Metoxypyrimidin-5-yl)-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 5-iodo-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 33, 35 g, 89,68 mmol) trong EtOH: nước (1,4 L, 4:1) được bổ sung 4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin (25,4 g, 107,61 mmol) rồi tiếp đó bổ sung Na_2CO_3 (28,51 g, 269,0 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng Ar trong 15 phút, $Pd(PPh_3)_4$ (10,36 g, 8,97 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng axeton-DCM (30:70) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (17,81 g, 53,4%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,07 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 6,34 (br s, 2H), 7,46 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), LCMS *m/z* = 373,0 $[MH]^+$

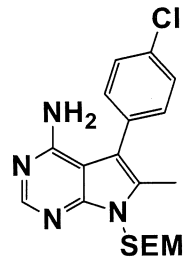
Sản xuất hợp chất 28: 5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch 5-iodo-6-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 34, 1,5 g, 3,7 mmol) trong dioxan (60 ml) được bổ sung axit 6-metoxypyridin-3-yl boric (0,85 g, 5,6 mmol), dung dịch $NaHCO_3$ (15 ml) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,21 g, 0,185 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm trong điều kiện N_2. Hỗn hợp phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi đến khi khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (petroleum ete:EtOAc = 3:1) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (0,8 g, 56,1%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 0,00 (s, 9H), 0,98 (t, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,64 (t, 2H), 4,05 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,45-7,75 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), LCMS *m/z* = 256,2 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 29: 5-(4-clophenyl)-6-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

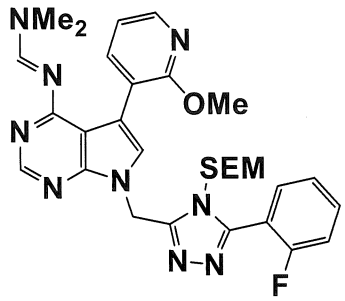


Dung dịch đã khử khí gồm 5-iodo-6-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 34, 800 mg,1,97 mmol), axit 4-clo phenyl boric (433,2 mg, 2,77 mmol) và Na_2CO_3 (838,8 mg, 7,92 mmol) trong EtOH-nước (4:1, 20 ml) trong điều kiện N_2 được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (71,5 mg, 0,062 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng Ar trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 90°C trong 5giờ, được lọc xe-lit và được rửa bằng EtOAc (2x30 ml). Dịch lọc được rửa

bằng nước, được sấy khô (Na_2SO_4), và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (20-25% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (400 mg, 51,98%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): -0,09 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,80 (br s, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), LCMS *m/z* = 389,0 $[MH]^+$

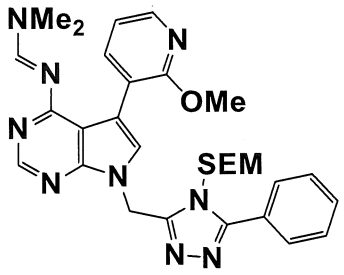
Sản xuất hợp chất 30: N'-(7-((5-(2-flophenyl)-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



Dung dịch đã khuấy gồm N'-(5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 21, 100 mg, 0,337 mmol) trong DMF được bổ sung Cs_2CO_3 (220,02 mg, 0,675 mmol) rồi tiếp đó bằng 3-(clometyl)-5-(2-flophenyl)-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4H-1,2,4-triazol (hợp chất 121, 172,6 mg, 0,506 mmol, dưới dạng hỗn hợp các đồng phân) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước đá và được chiết bằng EtOAc (30 ml x 2). Sản phẩm chiết hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn nhớt màu vàng (160 mg, 78%, hỗn hợp của hai đồng phân). Hỗn hợp đồng phân được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS *m/z* = 602 $[MH]^+$

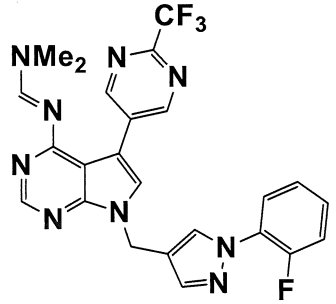
Sản xuất hợp chất 31: N'-(5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-((5-phenyl-4-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



Hợp chất mong muốn được sản xuất (140 mg, 71%) dưới dạng hỗn hợp các đồng phân theo cách tương tự như quy trình sản xuất hợp chất 30 sử dụng 3-(clometyl)-5-phenyl-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4H-1,2,4-triazol (hợp chất 122, 163,5 mg, 0,506 mmol) và N'-(5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 21, 100 mg, 0,337 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): -0,09 (s, 6 H), 0,79 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,80 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,95 (m, 3H), 8,05 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), LCMS *m/z* = 584,2 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 32: N'-(7-((1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



Hỗn hợp 7-((1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 57, 160 mg, 0,352 mmol) trong DMF-DMA (8 ml) được khuấy ở 90°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cột silica gel và

rửa giải bằng MeOH trong DCM (0%-5%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu cam (110 mg, 61%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): -0,09 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,52 (t, 2H), 5,58 (s, 2H), 5,80 (br s, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 8,13 (s, 1H), LCMS *m/z* = 510,1 $[MH]^+$

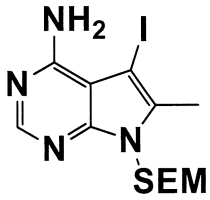
Sản xuất hợp chất 33: 5-Iodo-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 4-clo-5-iodo-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 72, 40 g, 97,8 mmol) trong dioxan: MeOH (110 ml, 5:1) được bổ sung $NH_4OH_{(aq)}$ (570 ml) và dịch huyền phù thu được được khuấy trong nồi hấp ở 70°C trong 2 giờ, tiếp đó ở 90° C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng DCM, các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tán nhỏ với dietyl ete và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (32 g, 83,84%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,09 (s, 9H), 0,82 (t, 2H), 3,48 (t, 2H), 5,44 (s, 2H), 6,66 (br s, 2H), 7,56 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), LCMS *m/z* = 391,0 $[MH]^+$

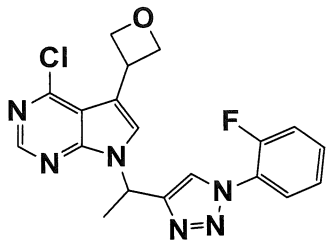
Sản xuất hợp chất 34: 5-iodo-6-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



NH_4OH được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm 4-clo-5-iodo-6-metyl-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 73, 1 g, 2,36 mmol) trong dioxan (25,0 ml) (75 ml) và được làm nóng đến 120°C trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và được chiết bằng EtOAc (3x25 ml), được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (400 mg, 42,11%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): -0,10 (s, 9H), 0,82 (t, 2H), 2,38 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 5,54 (s, 2H), 6,58 (br s, 2H), 8,09 (s, 1H), LCMS *m/z* = 405,2 $[MH]^+$

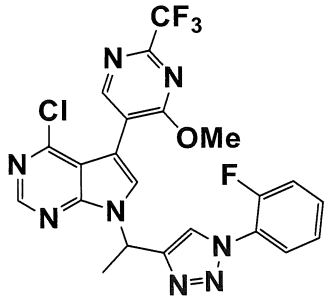
Sản xuất hợp chất 35: 4-Clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(oxetan-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Axit (4-Clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)boric (hợp chất 61, 340 mg, 0,88 mmol), bột NiI (40 mg, 0,12 mmol) và *trans*-2-aminxyclohexanol (20 mg, 0,12 mmol) được tạo huyền phù trong rượu isopropyl (iPrOH) khan (1,25 ml) và DMSO (1,75 ml), NaHMDS (1M trong THF, 0,97 ml, 0,97 mmol) được bổ sung, dịch huyền phù được khử khí trong điều kiện N_2, iodo-oxetan (70 µl, 0,79 mmol) trong rượu isopropyl khan (0,5 ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 30 phút dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp được phân tách giữa nước và EtOAc, các lớp được phân tách, lớp dung dịch nước được chiết bằng EtOAC và sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Dầu màu vàng thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:heptan (50:50-100:0) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (77,4 mg, 14)%.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,98 (d, 3H), 4,50-4,60 (m, 3H), 5,04 (m, 2H), 6,38 (q, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), LCMS *m/z* = 399,0 $[MH]^+$

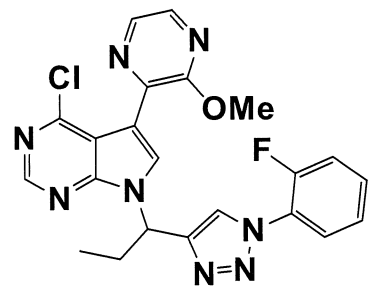
Sản xuất hợp chất 36 : 4-Clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Dịch huyền phù gồm axit (4-clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)boric (hợp chất 61, 35 mg, 0,074 mmol), 5-brom-4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin (hợp chất 141, 19 mg, 0,074 mmol) và Na_2CO_3 (32 mg, 0,3 mmol) trong EtOH (4,5 ml) và H_2O (0,5 ml) được khử khí bằng N_2, $Pd(PPh_3)_4$ (8 mg) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở ~90 °C trong 2 giờ. Dung môi được đuổi hết bằng dòng khí N_2. Cặn được phân tách giữa nước và EtOAc, các lớp được phân tách và lớp dung dịch nước được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$) được lọc, và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn với hiệu suất định lợng. Sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS *m/z* = 519,0 $[MH]^+$

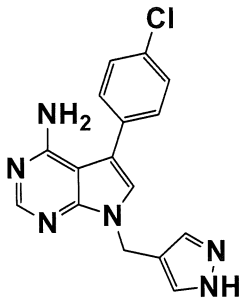
Sản xuất hợp chất 37: 4-Clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(3-metoxypyrazin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Dịch huyền phù gồm 4-clo-7-(1-(1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 63, 827 mg, 1,71 mmol), 2-clo-3-metoxypyrazin (521 mg, 3,61 mmol), và Na_2CO_3 (726 mg, 6,85 mmol) trong EtOH (9 ml) và H_2O (1,5 ml) được khử khí trong điều kiện N_2, $Pd(PPh_3)_4$ (198 mg, 0,17 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được phân tách giữa nước và EtOAc, các lớp được phân tách và pha nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc để thu được dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:DCM (40:60-100:0) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng bọt màu trắng nhạt (370 mg, 46,6%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,25 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,22-8,30 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), LCMS *m/z* = 465,1 $[MH]^+$

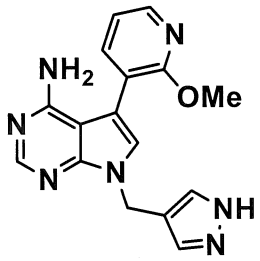
Sản xuất hợp chất 38: 5-(4-Clophenyl)-7-(1H-pyrazol-4-ylmetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch 5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 80, 5,43 g, 22,2 mmol) trong DMF (120 ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (14,5 g, 44,4 mmol) và 4-(clometyl)-1H-pyrazol hydroclorua (5,1 g, 33,3 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và được sấy khô (Na_2SO_4). Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng DCM:MeOH (15:1) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g, hiệu suất 15%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 5,24 (s, 2H), 6,17 (br s, 2H), 7,40-7,76 (m, 7H), 8,19 (s, 1H), 12,81 (s, 1H), LCMS *m/z* = 325,2 $[MH]^+$

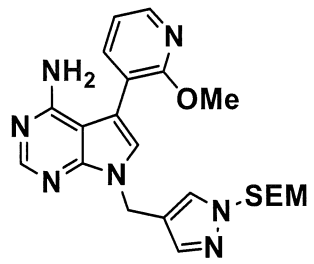
Sản xuất hợp chất 39: 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-(1H-pyrazol-4-ylmetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-((1-((2-(trimetylsilyl) etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 40, 22 g, 48,78 mmol) trong DCM (300 ml) được bổ sung TFA (37,35 ml, 487,8 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được pha loãng bằng cold nước. Nước amoniac được bổ sung và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc, chất rắn được rửa bằng nước, tiếp đó rửa bằng dietyl ete và được sấy khô trong điều kiện chân không. Chất rắn được tạo huyền phù trong DCM/MeOH và được tinh chế bằng cho đi qua tấm nhôm trung tính để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (10 g, 67,7%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 3,85 (s, 3H), 5,21 (s, 2H), 5,98 (br s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,43-7,77 (m, 3H), 8,16 (s, 2H), 12,76 (s, 1H), LCMS *m/z* = 323 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 40: 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

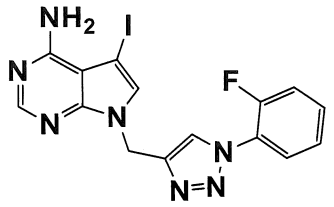


Dung dịch đã khuấy gồm 5-iodo-7-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 74, 35 g, 74,4 mmol)

trong EtOH: nước (4:1, 875 ml) được bổ sung axit 2-metoxypyridin-3-yl boric (17,07 g, 111,61 mmol) rồi tiếp đó bằng Na_2CO_3 (31,54 g, 297,62 mmol) và hỗn hợp được khử khí bằng Ar trong 15 phút, $Pd(PPh_3)_4$ (8,59 g, 7,44 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng nước, dung dịch được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (22 g, 65,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): -0,12 (s, 9H), 0,78 (t, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,33 (s, 2H), 6,00 (br s, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,16 (s, 2H), LCMS *m/z* = 452,0 $[MH]^+$

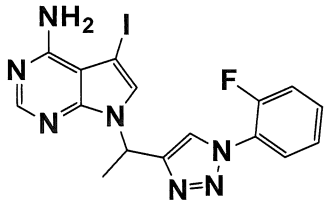
Sản xuất hợp chất 41: 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Hỗn hợp 5-iodo-7-(prop-2-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 85, 60 g, 0,201 mol), CuI (21,08 g, 0,11 mol), DIPEA (347,4 ml, 2,01 mol) và 1-azido-2-flobenzen (56,92 g, 0,362 mol) trong toluen (1,9 lít) và t-BuOH (480 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng hexan (500 ml) và hỗn hợp được lọc trong điều kiện áp suất thấp. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong metan bão hòa NH_3: DCM (1:5, 2 lít) và được lọc qua xe-lit, được rửa bằng metan bão hòa NH_3 : DCM (1:5, 5 x 500 ml). Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp, cặn được tán nhỏ với dietyl ete (200 ml), được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (40 g, 45,9%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 5,50 (s, 2H), 6,64 (br s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,53-7,63 (m, 3H), 7,79 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), LCMS *m/z* = 436,0 $[MH]^+$

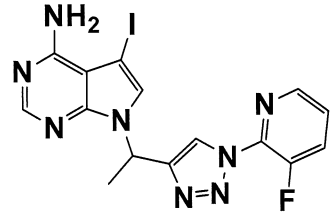
Sản xuất hợp chất 42: 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 7-(but-3-yn-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 86, 19 g, 60,88 mmol) trong toluen (37,5 ml) được bổ sung t-BuOH (12,5 ml), CuI (5,80 g, 30,44 mmol) và DIPEA (99,75 ml, 547,88 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được làm mát về 0°C, 1-azido-2-flo-benzen (14,39 g, 103,49 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong THF nóng và hỗn hợp được lọc để thu được nguyên liệu thô. Sản phẩm được rửa bằng Et_2O và được sấy khô trong chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (22,2 g, 81,17%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,87 (d, 3H), 6,21-6,26 (m, 1H), 6,62-6,76 (br s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 3H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,17-8,29 (m, 1H), 8,64 (s, 1H), LCMS m/z = 450,0 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 43: 7-{1-[1-(3-Flopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin

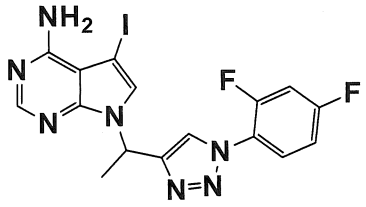


Dung dịch đã khuấy gồm 7-(but-3-yn-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 86, 700 mg, 2,24 mmol) trong hỗn hợp toluen:tBuOH (3:1) (70 ml) được bổ sung liên tiếp 2-azido-3-flopyridin (hợp chất 144, 624,16 mg, 4,49 mmol), DIPEA (4,02 ml, 22,44 mmol) và CuI (235 mg, 1,23 mmol) ở 0°C trong điều kiện N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được pha loãng

bằng EtOAc và được rửa bằng nước rồi tiếp đó bằng nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (4:96) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (250 mg, 24,75%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,88 (d, 3H), 6,22-6,27 (m, 1H), 6,63 (br s, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 8,13-8,17 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,72 (s, 1H), LCMS *m/z* = 450,8 $[MH]^+$

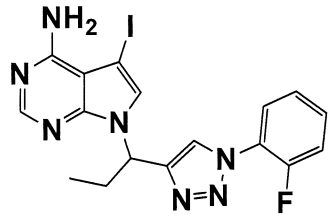
Sản xuất hợp chất 44: 7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (2,7 g, 72%) từ 7-(but-3-yn-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 86) và 1-azido-2,4-diflobenzen theo quy trình tương tự như sản xuất hợp chất 43.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,89 (d, 3H), 6,24 (m, 1H), 6,70-6,90 (br s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), LCMS *m/z* = 468,0 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 45: 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

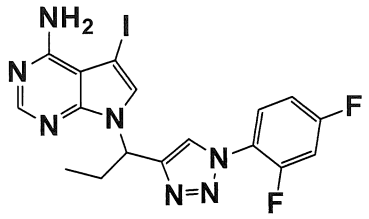


DIPEA (15 ml, 82,8 mmol) và CuI (876 mg, 4,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch 5-iodo-7-(pent-1-yn-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 87, 3 g, 9,2

mmol) trong toluen:t-BuOH (100ml, 4:1) ở 0°C, rồi tiếp đó bằng 1-azido-2-flobenzen (2,2 g, 16,06 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng hoặc 16 giờ. Hỗn hợp được lọc, được rửa bằng ete: hexan (1:4) và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (3 g, 96,15%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,80 (t, 3H), 2,32 (m, 2H), 6,04 (m, 1H), 6,64 (br s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,55-7,67 (m, 4H), 7,85 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), LCMS *m/z* = 463,9 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 46 : 7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

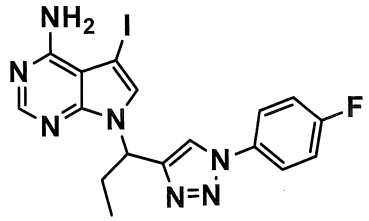
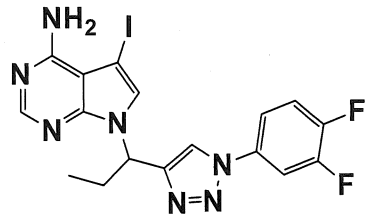
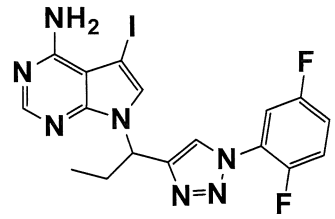
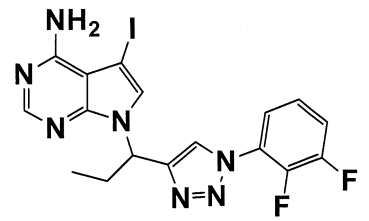


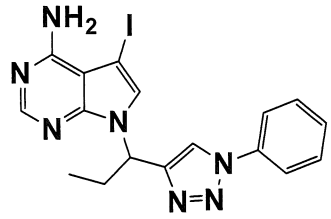
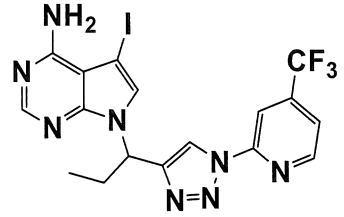
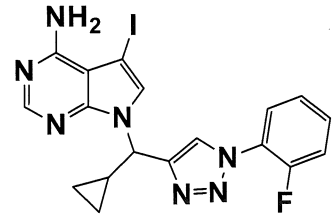
Dung dịch 5-iodo-7-(pent-1-yn-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 87, 70 g, 214,85 mmol) trong toluen (200 ml) được bổ sung 1-azido-2,4-diflobenzen (50 g, 322,25 mmol), CuI (24,55 g, 128,9 mmol), DIPEA (177,5 ml, 1,07 mol) và t-BuOH (750 ml) được bổ sung trong điều kiện N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc, được cô đặc trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (rửa giải bằng DCM : MeOH = 20 : 1) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (70 g, 67,8%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,79 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 6,00 (m, 1H), 6,65 (br s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), LCMS *m/z* = 482,0 $[MH]^+$

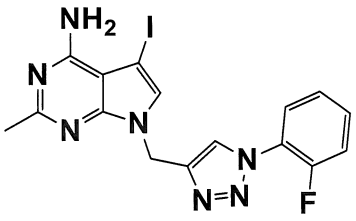
Sản xuất các hợp chất 47-53

Các hợp chất sau đây được sản xuất từ 5-iodo-7-(pent-1-yn-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 87) và azua thương mại phù hợp, theo quy trình được mô tả như quy trình sản xuất hợp chất 46.

Hợp chất số	Cấu trúc/tên	Dữ liệu phân tích
47	 7-{1-[1-(4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,78 (t, 3H), 2,25-2,33 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 6,64 (br s, 2H), 7,42-7,58 (m, 3H), 7,97 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), LCMS *m/z* = 463,9 $[MH]^+$
48	 7-{1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,79 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 5,97 (m, 1H), 6,65 (br s, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 8,08-8,14 (m, 2H), 8,90 (s, 1H), LCMS *m/z* = 482,0 $[MH]^+$
49	 7-{1-[1-(2,5-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,79 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 6,01 (m, 1H), 6,66 (br s, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,63-7,68 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), LCMS *m/z* = 482,1 $[MH]^+$
50		^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,79 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 6,02 (m, 1H), 6,68 (br s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,63-7,71 (m, 3H),

Hợp chất số	Cấu trúc/tên	Dữ liệu phân tích
	7-{1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	8,18 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), LCMS *m/z* = 482,1 $[MH]^+$
51	 5-iodo-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	LCMS *m/z* = 446,1 $[MH]^+$
52	 5-iodo-7-(1-{1-[4-(triflometyl) pyridin-2-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,81 (t, 3H), 2,34 (m, 2H), 6,03 (m, 1H), 6,63 (br s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), LCMS *m/z* = 514,8 $[MH]^+$
53	 7-{Xyclopropyl[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,38 (m, 1H), 0,53-0,60 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 5,35 (d, 1H),6,03 (m, 1H), 6,64 (br s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), LCMS *m/z* = 475,8 $[MH]^+$

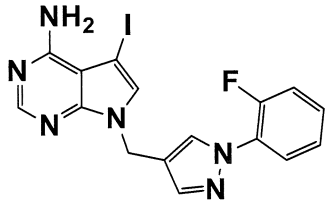
Sản xuất hợp chất 54: 7-((1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-5-iodo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch 5-iodo-2-metyl-7-prop-2-ynyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ylamin (hợp chất 89, 3,8 g, 12,18 mmol) trong toluen: t-BuOH (60 ml, 4:1) được bổ sung DIPEA (16,84 ml, 97,45 mmol), CuI (1,16 g, 6,09 mmol) và 1-azido-2-flobenzen (hợp chất 145, 2,87 g, 20,71 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và nước được bổ sung rồi tiếp đó bổ sung dung dịch amoni hydroxit và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút và được lọc (quy trình được lặp lại cho đến khi thu được sản phẩm không màu). Chất rắn được rửa bằng 5% EtOAc trong hexan và được sấy khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (0,5% MeOH trong DCM) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (3,35 g, 61,4%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,56 (s, 3H), 5,51 (s, 4H), 7,19 (s, 1H), 7,25-7,44 (m, 3H), 7,93 (t, 1H), 8,08 (d, 1H), LCMS *m/z* = 450,0 $[MH]^+$

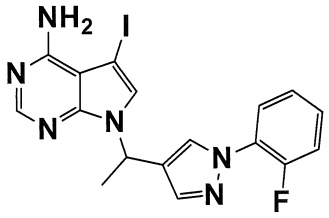
Sản xuất hợp chất 55: 7-((1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hỗn hợp 4-clo-7-((1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 67, 20 g, 44,2 mmol) và NH_4OH (100 ml) trong 1,4-dioxan (50 ml) được khuấy ở 100°C trong nồi hấp trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, chất rắn được lọc ra và được rửa bằng nước để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (17 g, 89%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 5,27 (s, 2H), 6,63 (br s, 2H), 7,31-7,48 (m, 3H), 7,56 (s, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), LCMS *m/z* = 434,9 $[MH]^+$

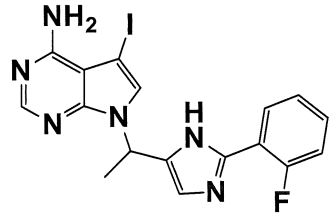
Sản xuất hợp chất 56 : 7-(1-(1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Trong ống kín, dung dịch 4-clo-7-(1-(1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 69, 0,5 g, 1,07 mmol) trong dioxan (10 ml) và NH_3•H_2O (30 ml) được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 ml) và lớp hữu cơ được thu lấy, được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất mong muốn (360 mg, 75%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,81 (d, 3H), 6,04 (q, 1H), 6,50-6,75 (br s, 2H), 7,30-7,48 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), LCMS *m/z* = 449,1 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 57: 7-(1-(2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)etyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

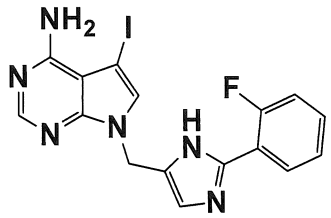


Phản ứng sau đó được thực hiện song song 4 lần. Dung dịch đã khuấy gồm 4-clo-7-(1-(2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)etyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 70, 2 g, 4,277 mmol) trong 1,4-dioxan (35 ml) được bổ sung nước, NH_3 (75 ml) trong ống kín và huyền phù thu được được làm nóng đến 130°C trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và cặn được hòa tan trong

H_2O và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để thu được mẫu không tinh khiết của hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (2,02 g). Sản phẩm của tất cả bốn phản ứng được kết hợp và được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4,8 g, 62,6%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,74 9d, 3H), 5,98 (q, 1H), 6,59 (br s, 2H), 7,20-7,43 (m, 5H), 7,94 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 12,19 (s, 1H), LCMS *m/z* = 449 $[MH]^+$

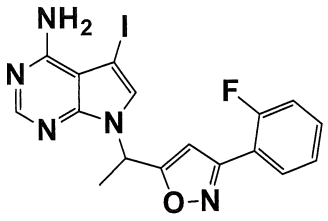
Sản xuất hợp chất 58: 7-((2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)metyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



NH_4OH (75,0 ml) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm 4-clo-7-[2-(2-flophenyl)-3H-imidazol-4-ylmetyl]-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 68, 8 g, 17,63 mmol) trong dioxan (25,0 ml) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng trong 16 giờ ở 120°C. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và cặn được chiết bằng EtOAc (3x100 ml). Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, tiếp đó nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4 g, 52%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,14 (s, 2H), 6,60 (br s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,26 - 7,35 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,94 (t, 1H), 8,14 (s, 1H), LCMS *m/z* = 435 $[MH]^+$

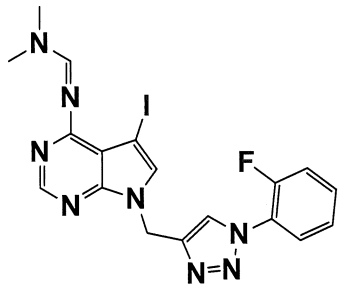
Sản xuất hợp chất 59: 7-(1-(3-(2-flophenyl)isoxazol-5-yl)etyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 7-(but-3-yn-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 85, 15 g, 48,06 mmol) và 2-flo-N-hydroxybenzimidoyl clorua (hợp chất 130, 12,51 g, 72,09 mmol) trong toluen (600 ml) được bổ sung Et_3N (11,32 ml, 81,70 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được làm bay hơi đến khi khô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rồi rửa giải bằng 50% EtOAc:hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (11 g, 51%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,90 (d, 3H), 6,24 (q, 1H), 6,69 (br s, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,33-7,42 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,86 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), LCMS *m/z* = 450 $[MH]^+$

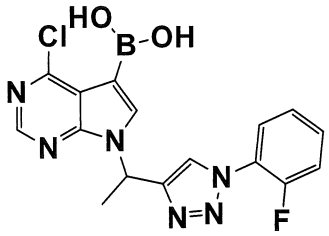
Sản xuất hợp chất 60: N'-(7-((1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit



Dung dịch 7-((1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 41, 1,0 g, 2,99 mmol) trong DMF-DMA (15 ml) được khuấy ở 80°C qua đêm. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được hợp chất mong muốn (1,1 g, 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 3,20 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 5,58 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), LCMS *m/z* = 491 $[MH]^+$

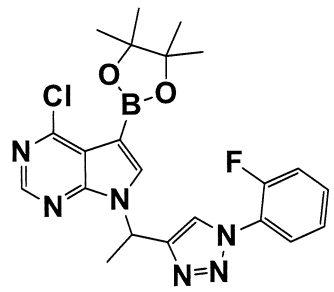
Sản xuất hợp chất 61: Axit (4-Clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)boric



Natri periodat (2,24 g, 10,5 mmol) được bổ sung vào 4-clo-7-{1-[1[(2-flo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 62, 2,46 g, 5,25 mmol) trong THF (30 ml) và nước (40 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được axit hóa đến pH 2 sử dụng HCl 1N, tiếp đó được rót vào nước và được chiết bằng DCM (3x). Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:EtOAc (0:100-5:95) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng bọt màu trắng nhạt (741 mg, 36,6%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,98 (d, 3H), 4,08 (br s, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), LCMS *m/z* = 386,9 $[MH]^+$

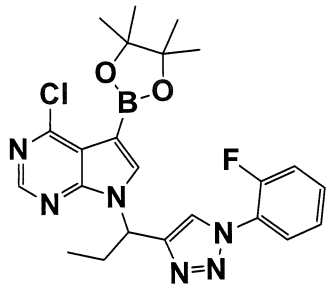
Sản xuất hợp chất 62: 4-Clo-7-{1-[1[(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Dung dịch 4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan trong THF (9,2 ml, 1M, 9,2 mmol) được bổ sung vào dịch huyền phù gồm 4-clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 65, 3,44 g, 7,3 mmol), Et_3N (1,3 ml, 9,2 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (400 mg, 0,37 mmol), và XPhos (361 mg, 0,73 mmol) trong dioxan (37 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 75°C trong 18 giờ. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng EtOAc, được lọc qua xe-lit và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Dầu thô màu cam tối được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:heptan (20:80-80:20) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng bọt màu vàng (2,46 g, 72%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 1,26 (s, 3H), 1,29 (s, 1H), 1,39 (2xs, 6 H), 2,10 (d, 3H), 6,43 (m, 1H), 7,26 -7,37 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,92-8,01 (m, 3H), 8,76 (s, 1H), LCMS m/z = 469,1 $[MH]^+$

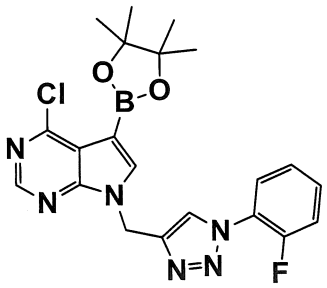
Sản xuất hợp chất 63: 4-clo-7-(1-(1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Hợp chất mong muốn thu được (827 mg, 69%) từ 4-clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 66) theo quy trình tương tự như trong sản xuất hợp chất 62.

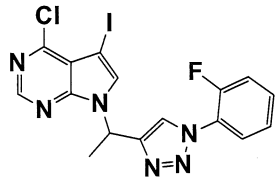
^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 1,32 (s, 12H), 2,48 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), LCMS *m/z* = 483,1 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 64: 4-Clo-7-[1-(2-flo-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Dung dịch đã khuấy 4-clo-7-[1-(2-flo-phenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl]-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 95, 2,5 g, 5,507 mmol) trong dioxan (50 ml) được bổ sung X-Phos (449 mg, 0,551 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (226 mg, 0,275 mmol) và 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (22,03 ml, 22,03 mmol, dung dịch 1M trong THF) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Et_3N (3,07 ml, 22,026 mmol) được bổ sung và được khuấy ở 75°C trong 2 giờ. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xe-lit và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (100% DCM) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,2g, 88%), ^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 1,35 (s, 12H), 5,65 (s, 2H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,87-7,90 (m, 2H), 8,07 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), LCMS *m/z* = 455,0 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 65: 4-Clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

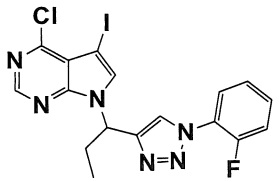


7-(But-3-yn-2-yl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 91, 3,0 g, 9,0 mmol) được tạo huyền phù trong toluen (40 ml) và tBuOH (10 ml) trong điều kiện N_2, 1-azido-2-flobenzen (1,96 g, 13,6 mmol), CuI (0,95 mg, 5,0 mmol), và bazơ Hunig (16 ml, 90 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sản phẩm phản ứng được phân tách giữa EtOAc và nước. Hỗn hợp được lọc qua xe-lit và các lớp được phân tách. Pha nước được chiết bằng EtOAc và sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Chất rắn màu nâu sáng được tán nhỏ với Et_2O để loại bỏ azua dư. Sản phẩm thô được tinh chế

bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:DCM (0:100-10:90) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3,44 g, 81,7%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,98 (d, 3H), 6,35 (q, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,70 (m, 2H), LCMS *m/z* = 469,1 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 66 : 4-Clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Bước 1: 2-Flophenyl azua (2,26 g, 16,5 mmol), CuI (1,25g, 6,5 mmol), và bazơ Hunig (10 đương lượng (eq), 118 mmol, 21 ml) được bổ sung vào dung dịch 1-pentyn-3-ol (1g, 12 mmol) trong toluen (40 ml) và tBuOH (10 ml) trong điều kiện N_2. Dịch huyền phù được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được cô đặc trong chân không và được phân tách giữa EtOAc và 15% NH_4OH. Pha nước được chiết bằng EtOAc (2x) và sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được lắc mạnh với 15% NH_4OH (2x) cho đến khi dung dịch gần như không màu. Chất hữu cơ được sấy khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách sử dụng cột 50g Biotage, rửa giải bằng 50-80-100% EtOAc/heptan gradient để thu được 1-(1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-ol (2,29 g, 86,3%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 1,05 (t, 3H), 1,90-2,20 (m, 3H), 4,95 (m, 1H), 7,30-7,50 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), LCMS *m/z* = 222,2 $[MH]^+$

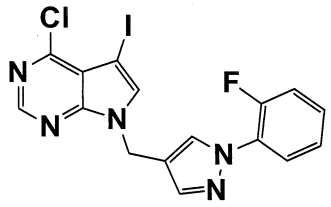
Bước 2: 1-(1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-ol (Bước 1, 1g, 4,5 mmol) được hòa tan trong DCM (24 ml), $SOCl_2$ (5,0 ml, 67,8 mmol) được bổ sung từ từ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và dầu màu nâu thu được tạo thành hỗn hợp đẳng sôi vài lần với toluen để loại bỏ hoàn toàn $SOCl_2$ để thu được 4-(1-clopropyl)-1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol (1,1g, 100%), là sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS m/z = 242,1$[MH]^+$

Bước 3: 4-Clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 71, 898 mg, 3,21 mmol) được hòa tan trong DMF (20 ml), Cs_2CO_3 (2,09 g, 6,43 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng tiếp đó được làm mát trong nước đá/bể nước, 4-(1-clopropyl)-1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol (Bước 2, 1,54 g, 6,43 mmol) trong DMF (7 ml) được bổ sung nhỏ giọt, sản phẩm phản ứng được để ấm đến nhiệt độ phòng và tiếp đó được khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được phân tách giữa nước và EtOAc và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp và dầu còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc: heptan (10:90-50:50) để thu được hợp chất mong muốn (1,24 g, 44%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 0,95 (t, 3H), 2,42-2,60 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 7,24-7,39 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), LCMS m/z = 483,0 $[MH]^+$

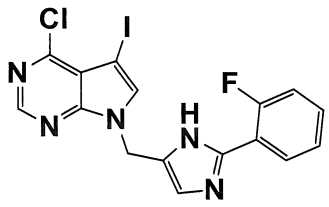
Sản xuất hợp chất 67: 4-clo-7-((1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Hỗn hợp 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 71, 20 g, 71,7 mmol) trong DMF (200 ml) được bổ sung K_2CO_3 (49,5 g, 358,5 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng trước khi 4-(clometyl)-1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol (hợp chất 98, 20 g, 95,2 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong 6 giờ, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để thu được sản phẩm thô, sản phẩm thô được rửa bằng EtOAc và nước để thu được hợp chất mong muốn (20 g, 62,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 5,41 (s, 2H), 7,20-7,32 (m, 3H), 7,42 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,68 (s, 1H), LCMS m/z = 453,9 $[MH]^+$

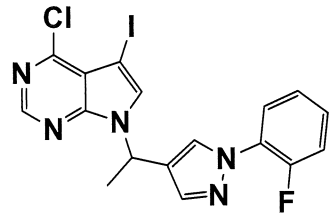
Sản xuất hợp chất 68: 4-clo-7-((2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)metyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Xesi cacbonat (42,43 g,130,55 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm 5-clometyl-2-(2-flo-phenyl)-1H-imidazol (hợp chất 108, 11 g, 52,22 mmol) trong DMF (100 ml) ở 0° C, rồi tiếp đó bổ sung 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin (hợp chất 71, 14,6 g, 52,22 mmol) trong DMF (50 ml) ở cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, được pha loãng bằng EtOAc. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng H_2O, nước muối và được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (8 g, 33,77%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4): 5,48 (s, 2H), 7,20-7,26 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,92 (t, 1H), 8,60 (s, 1H), LCMS *m/z* = 453,8 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 69: 4-clo-7-(1-(1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

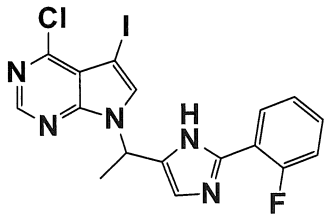


Dung dịch 4-(1-cloetyl)-1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol (WO2013/071232 hợp chất 32, 2,17 g, 9,7 mmol) trong DMF (50 ml) được bổ sung 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 71, 2,46 g, 8,8 mmol) và Cs_2CO_3 (14,3 g, 44,0 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 18 giờ. Sau khi làm mát, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (60 ml × 2). Sản phẩm chiết hữu cơ được thu lại, được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi để thu được cặn, cặn này được tinh

chế bằng sắc ký cột silica gel (petroleum ete/EtOAc =1/9) để thu được hợp chất mong muốn (0,5 g, 12%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,89 (d, 3H), 6,20 (q, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,72 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), LCMS *m/z* = 468,0 $[MH]^+$

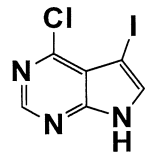
Sản xuất hợp chất 70: 4-clo-7-(1-(2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)etyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Dung dịch đã khuấy gồm 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 71, 5 g, 17,89 mmol) trong THF (150 ml) được bổ sung DIAD (3,90 ml, 19,68 mmol) rồi tiếp đó bổ sung PPh_3 (5,25 g, 20,038 mmol) ở 0°C và được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp được bổ sung dung dịch 1-(2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-ol (hợp chất 135, 3,68 mg, 17,89 mmol) trong THF (100 ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng H_2O và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trong 20% EtOAc: Hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4 g, 48%).

LCMS m/z = 468,8 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 71: 4-Clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Hỗn hợp 4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (500 g, 3255,84 mmol) và NIS (805,74 g, 3581,43 mmol) trong DMF (3,3 lít) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được đổ vào nước đá (20 lít) và chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa (4 x 2,5 lít), nước (4 x 2,5 lít) và được sấy khô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (780 g, 85,8%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 7,94 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), LCMS *m/z* = 279,6 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 72: 4-Clo-5-iodo-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



NaH (60%, 15,74 g, 393,60 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch lạnh gồm 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 71, 100 g, 357,82 mmol) trong THF (2,5 L) và dịch huyền phù thu được được khuấy ở 0° C trong 1giờ. SEM-Cl (69,81 ml, 393,60 mmol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về 0°C và được dừng phản ứng bằng nước muối và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:Hexan (7:93) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (85 g, 58,0%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,10 (s, 9H), 0,82 (t, 2H), 3,51 (t, 2H), 5,60 (s, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), LCMS *m/z* = 410,0 $[MH]^+$

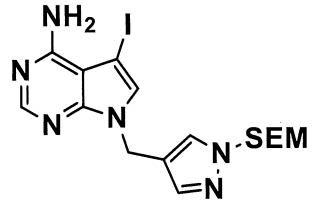
Sản xuất hợp chất 73: 4-Clo-5-iodo-6-metyl-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Dung dịch 4-clo-5-iodo-7-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 72, 43 g, 105,68 mmol) trong THF (500 ml) được bổ sung LDA (79,26 ml, 158,52 mmol) ở -78°C trong điều kiện N_2. Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 2 giờ rồi được làm lạnh lại về -78°C và MeI (8 ml, 126,82 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -20°C trong 2 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch bão bão hòa NH_4Cl và được chiết bằng EtOAc (3 x 500 ml). Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước (100 ml), nước muối (100 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (petroleum ete/ EtOAc 10:1) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (10 g, 65%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,11 (s, 9H), 0,83 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 5,70 (s, 2H), 8,62 (s, 1H), LCMS *m/z* = 424, 426 $[MH]^+$

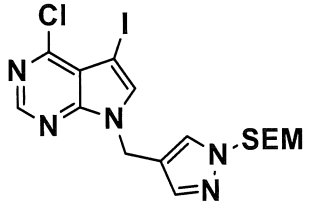
Sản xuất hợp chất 74: 5-iodo-7-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 4-clo-5-iodo-7-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 75, 5 g, 10,2 mmol) trong dioxan (30 ml) được bổ sung NH_4OH (100 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong ống kín trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng nước đá lạnh. Chất rắn được lọc, được rửa bằng nước, hexan và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn (12 g, 83,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,10 (s, 9H), 0,76 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,34 (s, 2H), 6,58 (br s, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,13 (s, 1H).

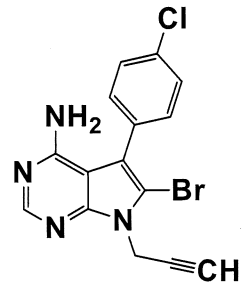
Sản xuất hợp chất 75: 4-clo-5-iodo-7-((1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



NaH (60% trong oil, 3,4 g, 85,87 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 71, 20 g, 71,56 mmol) trong DMF (400 ml), rồi tiếp đó bổ sung 4-(clometyl)-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1H-pyrazol (26,49 g, 107,34 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước và EtOAc (mỗi loại 250 ml), các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước rồi tiếp đó bằng dung dịch nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (15,2 g, 43,3%) dưới dạng gum không màu.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,11 (s, 9H), 0,73 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 5,32 (m, 4H), 7,57 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), LCMS *m/z* = 489,6 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 76 : 6-Brom-5-(4-clophenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

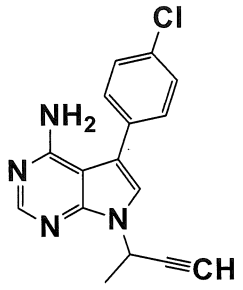


Propargyl bromua (73,8 mg, 0,5 mmol) được cho vào dung dịch 6-Brom-5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 78, 107 mg, 0,331 mmol) trong

DMF (6 ml) và hỗn hợp được làm mát về 0°C, NaOEt (27 mg, 0,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước, NH_4Cl và được chiết bằng EtOAc (3 x50 ml). Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng dung dịch 20% LiCl, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:heptan (0:100-100:0) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu be (67 mg, 55,9%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 2,98 (s, 1H), 5,04 (br s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,45-7,53 (m, 4H), 8,36 (s, 1H), LCMS *m/z* = 363,0 $[MH]^+$

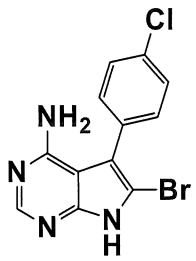
Sản xuất hợp chất 77: 7-(But-3-yn-2-yl)-5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 7-(but-3-yn-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 86, 5 g, 16,02 mmol) trong EtOH: nước (125 ml, 9:1) được bổ sung axit 4-clophenyl boric (3,50 g, 22,43 mmol) rồi tiếp đó bổ sung Na_2CO_3 (6,79 g, 64,08 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng $Ar_{(g)}$ trong 15 phút, $Pd(PPh_3)_4$ (1,11 g, 0,96 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp đã nguội được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng nước, được chiết bằng DCM. Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:hexan (50:50) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,7 g, 56,84%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,70 (d, 3H), 3,62 (s, 1H), 5,70 (m, 1H), 6,22 (br s, 2H), 7,48-7,53 (m, 5H), 8,17 (s, 1H), LCMS *m/z* = 297,0 $[MH]^+$

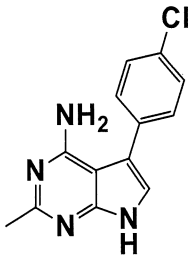
Sản xuất hợp chất 78: 6-Brom-5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hỗn hợp 6-brom-5-(4-clophenyl)-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 82, 150 mg, 0,331 mmol) và TBAF (343 mg, 1,24 mmol) trong THF (3,3 ml) được làm nóng ở 70°C trong 18 giờ. Dung dịch HCl 1M (2 ml) và nước (2 ml) được bổ sung và hỗn hợp đã nguội tiếp đó được bazơ hóa bằng cách bổ sung dung dịch bão hòa $NaHCO_3$. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (3x 50 ml) và sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn, hợp chất được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS m/z = 324,9 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 79: 5-(4-Clophenyl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

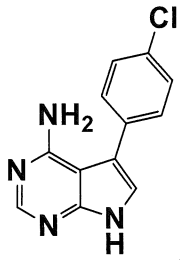


Dung dịch 5-(4-clophenyl)-2-metyl-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 81, 500 mg, 1,28 mmol) trong TFA (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch được pha loãng bằng heptan và được cô đặc trong chân không để loại bỏ TFA. Cặn được hòa tan trong MeCN (12 ml), dung dịch 35% NH_4OH (~6 ml) được bổ sung để điều chỉnh pH về ~10. Hỗn hợp được pha loãng bằng MeCN và nước, chất rắn được lọc và được sấy khô trong điều kiện chân

không, để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, hợp chất được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS m/z = 289,0 $[MNa]^+$

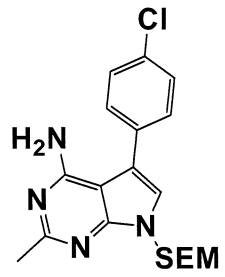
Sản xuất hợp chất 80: 5-(4-Clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



TFA (73,52 ml, 960,13 mmol) được bổ sung vào dung dịch lạnh đã khuấy gồm 5-(4-clophenyl)-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 83, 18 g, 48,0 mmol) trong DCM (180 ml) và dịch huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, được pha loãng bằng MeOH (80 ml) và được xử lý với EDA (57,75 ml, 480,06 mmol) và dung dịch được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và được lọc. Chất rắn thu được được rửa bằng nước và được sấy khô trong điều kiện chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (10 g, 85,11%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 6,06 (br s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,46 -7,51 (m, 4H), 8,11 (s, 1H), 11,84 (br s, 1H), LCMS m/z = 245,0 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 81: 5-(4-Clophenyl)-2-metyl-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy}metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

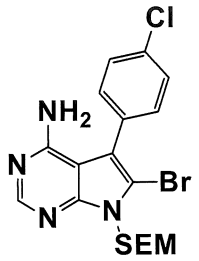


4-Clo-5-iodo-2-metyl-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 84, 1,1g, 2,60 mmol) được tạo huyền phù trong NH_4OH (3 ml) và

dioxan (1 ml) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 130°C dưới bức xạ vi sóng trong 60 phút. Hỗn hợp đã nguội được cô đặc và cặn được tạo huền phù trong nước và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc và được sấy khô để thu được chất rắn màu nâu. Hỗn hợp chất rắn (680 mg, 1,68 mmol), axit 4-clophenyl boric (312 mg, 1,93 mmol) và Na_2CO_3 (713 mg, 6,73 mmol) được tạo huyền phù trong EtOH (9 ml) và nước (1 ml) rồi được khử khí trong 5 phút, $Pd(PPh_3)_4$ (97,1 mg, 0,084 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 90°C trong 18 giờ. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối rồi được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng 50-100% EtOAc: heptan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn (500 mg, 49,4%).

LCMS m/z = 390,1 $[MH]^+$

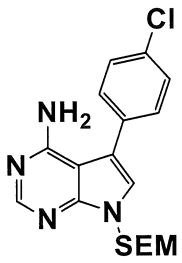
Sản xuất hợp chất 82: 6-Brom-5-(4-clophenyl)-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 5-(4-clophenyl)-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl} -7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 83, 500 mg, 1,334 mmol) trong DMF (20 ml) được bổ sung NBS (284,8 mg, 1,6 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc và sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước rồi tiếp đó bằng nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (500 mg, 82,62%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,08 (s, 9H), 0,85 (t, 2H), 3,58 (t, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,09 (br s, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), LCMS m/z = 454,8 $[MH]^+$

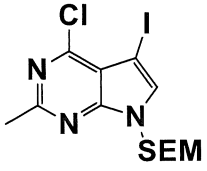
Sản xuất hợp chất 83: 5-(4-Clophenyl)-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 5-iodo-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 33, 25 g, 64,05 mmol) trong EtOH:nước (620 ml, 9:1) được bổ sung axit 4-clophenyl boric (14,02 g, 89,68 mmol) rồi tiếp đó bổ sung Na_2CO_3 (27,15 g, 256,21 mmol) và hỗn hợp được khử khí bằng Ar trong 15 phút, $Pd(PPh_3)_4$ (4,44 g, 3,84 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp đã nguội được lọc, dịch lọc được cô đặc và cặn được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:hexan (40:60) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (18 g, 74,94%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,08 (s, 9H), 0,84 (t, 2H), 3,55 (t, 2H), 5,53 (s, 2H), 6,21 (br s, 2H), 7,46 -7,53 (m, 5H), 8,18 (s, 1H), LCMS *m/z* = 451,0 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 84: 4-Clo-5-iodo-2-metyl-7-{[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

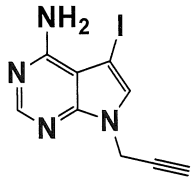


Hỗn hợp 4-clo-5-iodo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,7 g, 5,79 mmol) trong DMF (25 ml) được bổ sung từ từ NaH 60% (0,290 g, 7,24 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút trong điều kiện Ar, SEM-Cl (1,28 ml, 7,24 mmol) được bổ sung từng phần trong 5 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ.

Dung dịch bão hòa natri bicacbonat (25 ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hữu cơ được sấy khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu (1,1 g, 44,9%), sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4): -0,05 (s, 9H), 0,89 (t, 2H), 2,71 (s, 3H), 3,59 (t, 2H), 5,63 (s, 2H), 7,78 (s, 1H), LCMS *m/z* = 423,9 $[MH]^+$

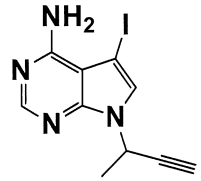
Sản xuất hợp chất 85: 5-Iodo-7-(prop-2-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hỗn hợp 4-clo-5-iodo-7-(prop-2-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 90, 8 g, 0,025 mol) và dung dịch NH_4OH (30%, 100 ml) trong 1,4-dioxan (45 ml) được làm nóng đến 90°C trong 4 giờ rồi tiếp đó giữ 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Sản phẩm phản ứng được lọc và được rửa bằng EtOAc (15 ml) để thu được hợp chất mong muốn (6,8 g, 90%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 3,57 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 6,66 (br s, 2H), 7,52 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), LCMS *m/z* = 299,0 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 86 : 7-(But-3-yn-2-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

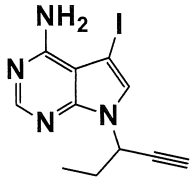


Dung dịch đã khuấy gồm 7-(but-3-yn-2-yl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 91, 28 g, 84,45 mmol) trong dioxan (120 ml) được bổ sung NH_4OH (400 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong ống kín trong 16 giờ. Hỗn hợp đã nguội được lọc, chất rắn được rửa bằng nước rồi tiếp đó rửa bằng 50%

EtOAc-Hexan và được sấy khô trong chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (20 g, 75,87%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,63 (d, 3H), 3,51 (d, 1H), 5,61 (m, 1H), 6,67 (br s, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), LCMS *m/z* = 312,8 $[MH]^+$

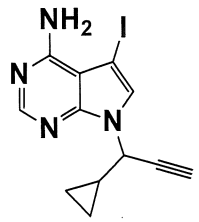
Sản xuất hợp chất 87: 5-Iodo-7-(pent-1-yn-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hỗn hợp 4-clo-5-iodo-7-(pent-1-yn-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 92, 350,0 g, 1,012 mol) trong dioxan (1,75 L) được bổ sung NH_3·H_2O (5,0 L) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong nồi hấp (10L) trong 10 giờ. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được lọc và được hòa tan trong EtOAc (7,0 L). Dung dịch được rửa bằng nước muối (2 x 5,0 L), được sấy khô (Na_2SO_4), và được cô đặc trong chân không. Chất rắn thô được tán nhỏ (petroleum ete:EtOAc = 3,0 L:300,0 ml) trong 24 giờ, được lọc và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (200,0 g, 60,61%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 0,97 (t, 3H), 1,96 -2,02 (m, 2H), 2,50 (d, 1H), 5,55 (m, 1H), 5,76 (br s, 2H), 7,33 (s, 1H), 8,26 (s, 1H).

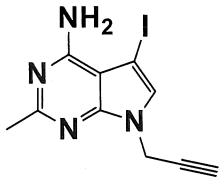
Sản xuất hợp chất 88: 5-Iodo-7-(1-xyclopropylprop-2-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (1,8 g 65%) từ 4-clo-7-(1-xyclopropylprop-2-yn-1-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 93), theo quy trình được mô tả trong sản xuất hợp chất 85.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,38 (m, 1H), 0,48 (m, 1H), 0,61-0,66 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 3,53 (s, 1H), 5,17 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), LCMS *m/z* = 338,8 $[MH]^+$

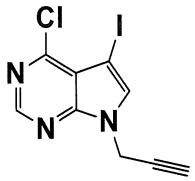
Sản xuất hợp chất 89: 5-Iodo-2-metyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch 4-clo-5-iodo-2-metyl-7-prop-2-ynyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 94, 10 g, 30,21 mmol) trong 1,4-dioxan (40 ml) được bổ sung dung dịch amoni hydroxit (75 ml) trong ống kín và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 10 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm giảm thể tích xuống một nửa so với ban đầu và được làm mát. Chất rắn được kết tủa và được lọc, được rửa bằng Et_2O và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4,8 g, 50,9%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,39 (s, 3H), 3,38 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 6,57 (br s, 2H), 7,39 (s, 1H), LCMS *m/z* = 312,9 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 90: 4-Clo-5-iodo-7-(prop-2-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

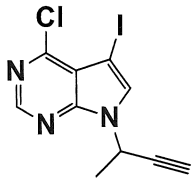


Dung dịch đã khuấy gồm 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (155 g, 0,554 mol) trong DMF (750 ml) được bổ sung dung dịch NaOEt (21% trong EtOH, 215,7 g, 0,665 mol) ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, tiếp đó được làm mát

về 0°C. Propargyl bromua (dung dịch 80% trong toluen, 123,7 g, 0,831 mol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước lạnh (1 lít), dịch huyền phù thu được được lọc và được rửa bằng nước rồi tiếp đó bằng hexan (2 x 200 ml) và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (162 g, 92,5%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 3,49 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), LCMS *m/z* = 318,0 $[MH]^+$

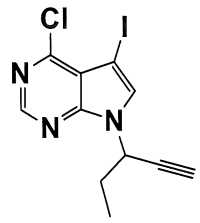
Sản xuất hợp chất 91: 7-(But-3-yn-2-yl)-4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Dung dịch đã khuấy gồm 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (80 g, 286,26 mmol) trong DMF (1 lít) được bổ sung K_2CO_3 (79,12 g, 572,51 mmol) rồi tiếp đó bằng but-3-yn-2-yl metansulfonat (63,62 g, 429,38 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về 0°C và được pha loãng bằng nước. Chất rắn được lọc lấy, được rửa bằng ete và được sấy khô trong chân không để thu được hợp chất mong muốn, dưới dạng chất rắn màu vàng (49 g, 51,63%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,70 (d, 3H), 2,54 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), LCMS *m/z* = 331,6 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 92: 4-Clo-5-iodo-7-(pent-1-yn-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

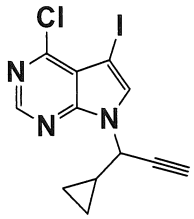


K_2CO_3 (296,72 g, 2146,92 mmol) và pent-1-yn-3-yl metansulfonat (hợp chất 138, 313,4 g, 1932,22 mmol) được bổ sung vào dung dịch 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-

d]pyrimidin (hợp chất 71, 300 g, 1073,46 mmol) trong DMF (2500 ml), được làm mát về 5°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Nước (4 lít) được bổ sung vào hỗn hợp đã nguội và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Chất rắn được lọc, được rửa bằng nước (3 lít), 10% EtOAc:hexan, dietyl ete (500 ml) và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (190g, 57,2%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 0,97 (t, 3H), 1,96 -2,09 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 5,61 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), LCMS *m/z* = 345,9 $[MH]^+$

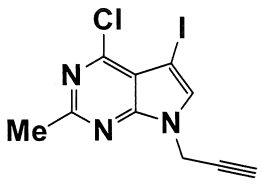
Sản xuất hợp chất 93: 4-Clo-7-(1-xyclopropylprop-2-yn-1-yl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Dung dịch đã khuấy gồm 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (9,0 g, 34,61 mmol) trong DMF (75 ml) ở 0-5°C được bổ sung Cs_2CO_3 (33,75 g, 103,8 mmol) rồi tiếp đó bằng (1-cloprop-2-yn-1-yl)xyclopropane (9,91 g, 86,53 mmol và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (6,5 g, 38%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,38 (m, 1H), 0,53 (m, 1H), 0,65-0,76 (m, 2H), 1,62-1,69 (m, 1H), 3,62 (s, 1H), 5,31 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), LCMS *m/z* = 357,8 $[MH]^+$

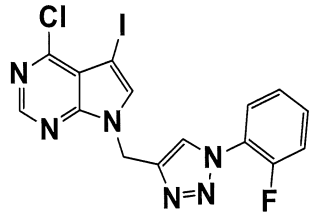
Sản xuất hợp chất 94: 4-clo-5-iodo-2-metyl-7-(prop-2-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Dung dịch 4-clo-5-iodo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (10 g, 34,13 mmol) trong DMF (55 ml) được bổ sung dung dịch natri etoxit (19,177 ml, 51,195 mmol, 2,67 M trong etanol) rồi tiếp đó bằng, propargyl bromua (4,56 ml, 51,19 mmol) ở 0°C và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (2% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (4 g, 35,34%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 2,73 9s, 3H), 5,00 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), LCMS *m/z* = 332 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 95: 4-clo-7-((1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

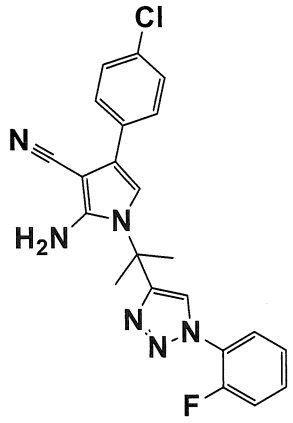


Dung dịch đã khuấy gồm 4-clo-5-iodo-7-(prop-2-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 90, 48 g, 151,17 mmol) trong toluen: t-BuOH (1000 ml, 4:1) được bổ sung CuI (15,83 g, 83,14 mmol) và DIPEA (263,3 ml, 1511,72 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng, 1-Azido-2-flobenzen (hợp chất 145, 31,09 g, 226,76 mmol) được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước và nước amoniac và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn

được tán nhỏ với 20% EtOAc-Hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (38 g, 55,3%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 5,68 (s, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,80 (t, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), LCMS *m/z* = 455 $[MH]^+$

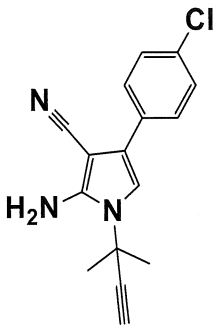
Sản xuất hợp chất 96 : 2-Amin-4-(4-clophenyl)-1-{2-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propan-2-yl}-1H-pyrol-3-cacbonitril



1-Azido-2-flobenzen (hợp chất 145, 38 mg, 0,26 mmol), CuI (19 mg, 0,10 mmol) và bazơ Hunig (0,31 ml, 1,8 mmol) được bổ sung vào 2-amin-4-(4-clophenyl)-1-[2-metylbut-3-yn-2-yl]-1H-pyrol-3-cacbonitril (hợp chất 97, 50 mg, 0,18 mmol) trong toluen (2,5 ml) và tBuOH (0,6 ml) trong điều kiện N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được đổ vào nước, được chiết hai lần bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc, và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:heptan (20:80-80:20) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu lục đậm (78,4 mg, 71,7%).

LCMS *m/z* = 421,4 $[MH]^+$

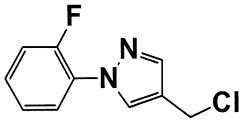
Sản xuất hợp chất 97: 2-Amin-4-(4-clophenyl)-1-[2-metylbut-3-yn-2-yl]-1H-pyrol-3-cacbonitril



Malononitril (187 mg, 2,8 mmol) được bổ sung vào 4-clo-N-(2-metylbut-3-yn-2-yl)benzamit (587 mg, 2,1 mmol) trong MeOH (10 ml) và dung dịch được khử khí trong điều kiện N_2 trong khi được làm mát trong bể nước đá/nước, KOH (336 mg, 5,93 mmol) trong nước (1,5 ml) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng tiếp đó được khuấy ở 65°C trong 1 giờ. Hỗn hợp đã nguội được đổ vào nước, được chiết bằng EtOAc (3 x). Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc trong chân không. Dầu màu nâu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:heptan (20:80-80:20) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu vàng đậm (288mg, 48,4%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,85 (s, 6 H), 2,68 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,46 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), LCMS *m/z* = 284,3 $[MH]^+$

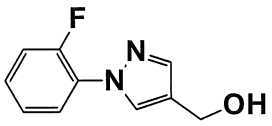
Sản xuất hợp chất 98: 4-(clometyl)-1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol



Dung dịch (1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol (hợp chất 99, 20 g, 130,2 mmol) trong DCM (200 ml) được bổ sung nhỏ giọt $SOCl_2$ (45,3 ml, 625 mmol) ở 0°C. Sau khi quá trình bổ sung hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (20 g, 99%) dươi dạng dầu màu nâu đậm có thể được sử dụng ngay trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 4,62 (s, 2H), 7,22-7,36 (m, 3H), 7,83 (s, 1H), 7,88-7,92 (m, 1H), 8,05 (d, 1H).

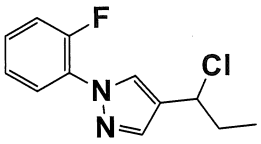
Sản xuất hợp chất 99: (1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol



Hỗn hợp 1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehit (20,0 g, 131,6 mmol) và MeOH (200 ml) được bổ sung $NaBH_4$ (12 g, 315,6 mmol) theo từng phần ở 0°C. Sau khi quá trình bổ sung hoàn thành, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng cẩn thận bằng nước (100 ml) ở 0°C. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (200 ml × 3), được sấy khô (Na_2SO_4), và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn (20 g, 99%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 2,02 (br s, 1H), 4,68 (s, 2H), 7,20-7,31 (m, 3H), 7,75 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,00 (d, 1H), LCMS *m/z* = 193,1 $[MH]^+$

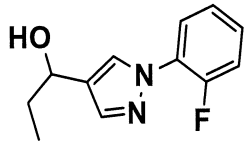
Sản xuất hợp chất 100: 4-(1-clopropyl)-1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol



$SOCl_2$ (2 ml) được bổ sung từ từ vào dung dịch 1-(1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)propan-1-ol (hợp chất 101, 0,5 g, 2,42 mmol) trong DCM (20 ml) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được hợp chất mong muốn (0,58 g, 100%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,09 (t, 3H), 2,15 (m, 2H), 4,95 (t, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,74 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), LCMS *m/z* = 235,1 $[MH]^+$

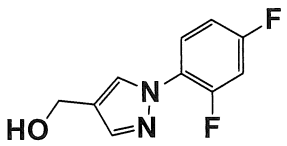
Sản xuất hợp chất 101: 1-[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propan-1-ol



Dung dịch 1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehit (3 g, 15,8 mmol) trong THF (50 ml) được bổ sung nhỏ giọt EtMgBr (31,6 ml, 31,6 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Nước được bổ sung vào để dừng phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được thu thập, được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng DCM:MeOH (95:5) để thu được hợp chất mong muốn (3 g, 86%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,00 (t, 3H), 1,88 (m, 2H), 4,71 (m, 1H), 7,19-7,27 (m, 3H), 7,71 (s, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), LCMS *m/z* = 221,2 $[MH]^+$

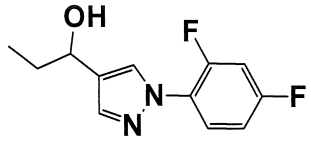
Sản xuất hợp chất 102: (1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metanol



Dung dịch 1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehit (0,7 g, 3,365 mmol) trong MeOH (20 ml) được bổ sung nhỏ giọt $NaBH_4$ (0,32 g, 8,43 mmol) ở 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được dừng bằng nước, được chiết bằng EtOAc (150 ml × 2). Sản phẩm chiết hỗn hợp được rửa bằng nước muối (2 × 100 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất mong muốn (0,70 g, 99%) dưới dạng dầu.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 4,45 (d, 2H), 5,02 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), LCMS *m/z* = 211,1 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 103: 1-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)propan-1-ol

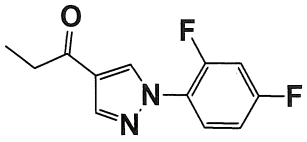


Dung dịch 1-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)propan-1-on (1,5 g, 6,35 mmol) trong MeOH (60 ml) được bổ sung $NaBH_4$ (360 mg, 9,52 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được dừng bằng HCl

1N (2 ml), dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp và cặn được phân tách giữa EtOAc (20 ml) và nước (30 ml). Pha nước được chiết bằng EtOAc (20 ml x 2) và sản phẩm chiết kết hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH trong DCM 0-15% trong 20 phút để thu được hợp chất mong muốn (1,0 g, 66%) dưới dạng dầu màu đỏ.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,88 (t, 3H), 1,67 (q, 2H), 4,50 (q, 1H), 5,04 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), LCMS *m/z* = 239,2 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 104: 1-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)propan-1-on



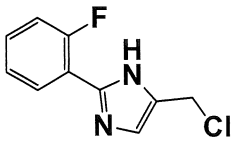
Bước 1: Hỗn hợp đã khử khí gồm (E)-2-(etoxymetylen)-3-oxopentanenitril (Australian, J, Chem, 44(9) 1263-73; 1991; 6 g, 39,17 mmol), Et_3N (11,89 g, 117,5 mmol) và (2,4-diflophenyl)hydrazin hydroclorua (10,61 g, 58,75 mmol) trong EtOH (200 ml) được làm nóng hồi lưu trong 2 giờ trong điều kiện N_2. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất thấp để thu được cặn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng petroleum ete:EtOAc (10:1-1:1) để thu được 1-(5-amin-1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)propan-1-on dưới dạng dầu màu vàng (5 g, 50,8%).

LCMS *m/z* = 252,1 $[MH]^+$

Bước 2: Hỗn hợp 1-(5-amin-1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)propan-1-on (5 g, 19,9 mmol) trong THF (150 ml) được bổ sung nhỏ giọt tert-butyl nitrit (4,1 g, 39,8 mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 65°C trong 4 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng petroleum ete:EtOAc (10:1-1:1) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (2 g, 42,54%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 1,19 (t, 3H), 2,92 (q, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), LCMS *m/z* = 237,1 $[MH]^+$

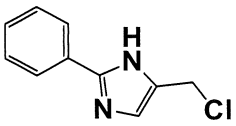
Sản xuất hợp chất 105: 5-(clometyl)-2-(2-flophenyl)-1H-imidazol



(2-(2-Flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)metanol (hợp chất 110, 100 mg, 0,52 mmol) được làm nóng với $SOCl_2$ (0,075 ml, 1,041 mmol) ở 80°C trong 3 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và cặn được hòa tan trong $CHCl_3$ và được làm bay hơi đến khi khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (80 mg, 73%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 4,90 (s, 2H), 7,42-7,57 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,02 (m, 1H), LCMS *m/z* = 175 $[M-Cl]^+$

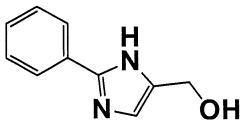
Sản xuất hợp chất 106 : 5-(clometyl)-2-phenyl-1H-imidazol



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (312 mg, 93%), theo cách tương tự như quy trình sản xuất hợp chất 105 từ (2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)metanol (hợp chất 107).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 4,93 (s, 2H), 7,64-7,66 (m, 3H), 7,86 (s, 1H), 8,18-8,21 (m, 2H).

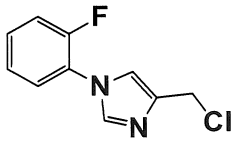
Sản xuất hợp chất 107: (2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)metanol



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (3,6 g, 43%) theo cách tương tự như quy trình sản xuất hợp chất 110 từ benzamidin hydroclorua. Hợp cất được sử dụng mà không cần tinh tế thêm như trong quy trình sản xuất hợp chất 106.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 4,43 (s, 2H), 4,87-5,06 (m, 1H), 6,91-7,04 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 12,31-12,44 (m, 1H), LCMS *m/z* = 175,0 $[MH]^+$

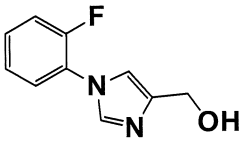
Sản xuất hợp chất 108: 4-(clometyl)-1-(2-flophenyl)-1H-imidazol



Dung dịch đã khuấy gồm (1-(2-flophenyl)-1H-imidazol-4-yl)metanol (hợp chất 109, 80 mg, 0,416 mmol) trong DCM (1 ml) được bổ sung $SOCl_2$ (0,06 ml, 0,833 mmol) ở 0°C. Dung dịch thu được được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn (80 mg, 91,24%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 4,83 (s, 2H), 7,40-7,78 (m, 5H), 7,93 (s, 1H).

Sản xuất hợp chất 109: (1-(2-flophenyl)-1H-imidazol-4-yl)metanol

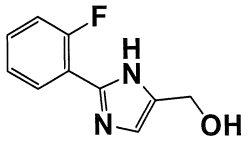


Phức Boran-THF (dung dịch 1M) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã khuấy gồm axit 1-(2-flophenyl)-1H-imidazol-4-cacboxylic (300 mg, 1,46 mmol) trong THF (2 ml) ở nhiệt độ phòng và được làm nóng hồi lưu trong 2 giờ rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về 0°C và MeOH (1,5 ml) được bổ sung nhỏ giọt rồi hỗn hợp được làm bay hơi đến khi khô. Cặn được hòa tan trong 1,5ml dung dịch HCl 2N rồi được hồi lưu trong 2 giờ, được làm lạnh về 0°C và được xử lý bằng cách nhỏ giọt 2ml dung dịch 2N NaOH. Chất rắn được loại bỏ bằng

cách lọc và sản phẩm được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (250mg, 89%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 4,21 (d, 2H), 4,99 (t, 1H), 7,32-7,52 (m, 4H), 7,63 (t, 1H), 7,96 (s, 1H), LCMS *m/z* = 193 $[MH]^+$

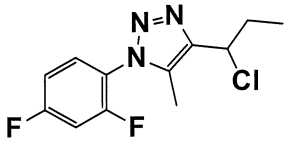
Sản xuất hợp chất 110: (2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)metanol



Dịch huyền phù gồm 2-flo-benzamidin hydroclorua (3 g, 17,18 mmol), 1,3-dihydroxy-propan-2-on (3,17 g, 35,22 mmol), và NH_4Cl (4,2 g) trong NH_4Cl (30 ml) được làm nóng ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (50 ml x 3), được rửa bằng nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn, tiếp đó chất rắn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng metanol 2% trong DCM để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,2 g, 66,6%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6, 100°C) 4,50 (s, 2H), 7,01 (s, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), LCMS *m/z* = 175 $[M-Cl]^+$

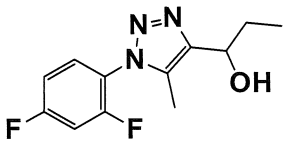
Sản xuất hợp chất 111: 4-(1-clopropyl)-1-(2,4-diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol



Dung dịch 1-(1-(2,4-diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-ol (hợp chất 112, 2,8 g, 11,1 mmol) trong DCM (80 ml) được bổ sung $SOCl_2$ (2,64 g, 22,2 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 5 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (2,4 g, 80%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,11 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 5,07 (t, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), LCMS *m/z* = 272,1 $[MH]^+$

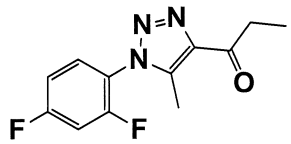
Sản xuất hợp chất 112: 1-(1-(2,4-diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-ol



Dung dịch 1-(1-(2,4-diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-on (hợp chất 113, 1,24 g, 4,94 mmol) trong MeOH (25 ml) được bổ sung $NaBH_4$ (374 mg, 9,88 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng HCl 1N và sản phẩm được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng EtOAc (50 ml), được rửa bằng nước muối (30 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng cách rửa giải nhanh với EtOAc trong petroleum ete (10-70%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g, 88%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 1,01 (t, 3H), 2,02 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 4,81 (t, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), LCMS *m/z* = 254,1 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 113: 1-(1-(2,4-diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-on



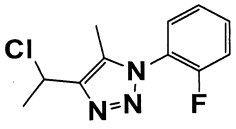
Bước 1: Dung dịch đã khuấy gồm axit 1-(2,4-diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-cacboxylic (7 g, 29,3 mmol) trong DCM (150 ml) được bổ sung HATU (22,3 g, 58,6 mmol) và DIPEA (11,34 g, 87,9 mmol) đồng thời ở 0-5°C trong điều kiện N_2 và dung dịch được khuấy trong 15 phút. N,O-Dimetylhydroxylamin (3,7 g, 38 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước (150 ml) và được chiết bằng DCM (150 ml × 2). Lớp

hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (100 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc trong petroleum ete (20-70%) để thu được 1-(2,4-diflophenyl)-N-metoxy-N,5-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-4-cacboxamit (7,6 g) dưới dạng chất rắn sáng màu.

Bước 2: Dung dịch 1-(2,4-diflophenyl)-N-metoxy-N,5-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-4-cacboxamit (Bước 1, 2 g, 7,09 mmol) trong THF (25 ml) được bổ sung EtMgBr (1,42 ml, 14,2 mmol, 1M) ở 0°C trong điều kiện N_2 và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch NH_4Cl (20 ml) và được chiết bằng EtOAc (100 ml × 2). Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (50 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc trong petroleum ete (10-70%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,24 g, 69%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,19 (t, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,16 (q, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), LCMS *m/z* = 252,2 $[MH]^+$

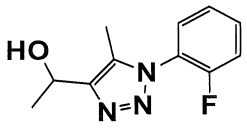
Sản xuất hợp chất 114: 4-(1-cloetyl)-1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol



Dung dịch 1-(1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etanol (hợp chất 115, 650 mg, 2,94 mmol) trong DCM (10 ml) được bổ sung $SOCl_2$ (699 mg, 5,88 mmol) ở 0°C. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và được làm bay hơi đến khi khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (600 mg, 85%).

LCMS *m/z* = 240,1 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 115: 1-(1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethan-1-ol



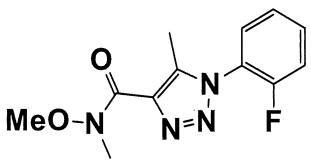
Bước 1: Dung dịch 1-(2-flophenyl)-N-metoxy-N,5-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-4-cacboxamit (hợp chất 116, 900 mg, 3,4 mmol) trong THF (30 ml) được bổ sung CH_3MgBr (2,3 ml, 6,8 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch amoni clorua (20 ml) và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (30 ml × 2). Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (50 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được 1-(1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)ethan-1-on (700 mg, 94%), sản phẩm được sử dụng trong Bước 2 mà không cần tinh chế thêm.

LCMS *m/z* = 220,1 $[MH]^+$

Bước 2: Dung dịch 1-(1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etanon (700 mg, 3,2 mmol) trong MeOH (20 ml) được bổ sung $NaBH_4$ (182 mg, 4,8 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng 1N HCl và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được chiết bằng EtOAc (20 ml), được rửa bằng nước muối (10 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng rửa giải nhanh với 10-50% EtOAc trong petroleum ete để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (650 mg, 91%).

LCMS *m/z* = 222,1 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 116 : 1-(2-flophenyl)-N-metoxy-N,5-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-4-cacboxamit

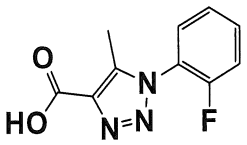


Dung dịch axit 1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-cacboxylic (hợp chất 117, 5 g, 22,6 mmol) trong DCM (80 ml) được bổ sung HATU (12,88 g, 33,9 mmol) và

DIPEA (12 ml, 67,8 mmol) đồng thời ở 0-5°C trong điều kiện N_2 và được khuấy trong 20 phút. N,O-dimetylhydroxylamin (3,3 g, 33,9 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước (50 ml) và được chiết bằng DCM (100 ml × 2). Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối (100 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc trong petroleum ete (20-60%) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (4,8 g, 80%).

LCMS m/z = 265,1$[MH]^+$

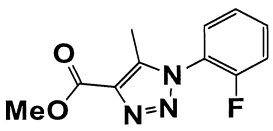
Sản xuất hợp chất 117: axit 1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-cacboxylic



LiOH (1,68 g, 70,2 mmol) được cho vào dung dịch metyl 1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat (hợp chất 118, 5,5 g, 23,4 mmol) trong MeOH/H_2O (30 ml/10 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được xử lý với 1N HCl. Chất rắn được thu lấy bằng cách lọc, được rửa bằng nước (20 ml) và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (5 g, 96%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,41 (s, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 13,25 (br s, 1H), LCMS m/z = 222,1 $[MH]^+$

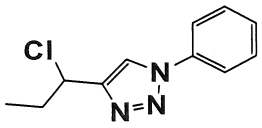
Sản xuất hợp chất 118: metyl 1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-cacboxylat



1-Azido-2-flobenzen (hợp chất 145, 7,13 g, 52 mmol) và metyl 3-oxobutanoat (6 g, 52 mmol) được bổ sung vào dịch huyền phù gồm K_2CO_3 nghiền (14,35 g, 104 mmol) trong DMSO (100 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (50 ml) và chất rắn được thu lấy, được rửa bằng nước (50 ml) và dietyl ete (20 ml) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (5,5 g, 44,7%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,42 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 7,50 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,71-7,77 (m, 2H), LCMS *m/z* = 236,1 $[MH]^+$

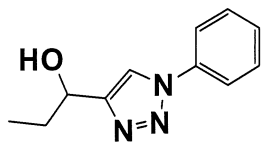
Sản xuất hợp chất 119: 4-(1-clopropyl)-1-phenyl-1H-1,2,3-triazol



$SOCl_2$ (0,23 ml, 3,171 mmol) được bổ sung vào dung dịch gồm 1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-ol (hợp chất 120, 200 mg, 1,057 mmol) trong DCM (10 ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 3 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô để thu được hợp chất mong muốn (200 mg, 85,4%), sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,03 (t, 3H), 2,15-2,30 (m, 2H), 5,31 (t, 1H), 7,50 (t, 1H), 7,61 (t, 2H), 7,91 (d, 2H),

Sản xuất hợp chất 120: 1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propan-1-ol

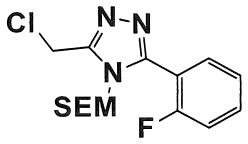


Dung dịch đã khuấy gồm 1-pentyn-3-ol (1 g, 11,89 mmol) trong toluen: t-BuOH (4:1, 28 ml) được bổ sung CuI (1,24 g, 6,538 mmol) và DIPEA (20,7 ml, 118,88 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng rồi tiếp đó bổ sung phenylazua (hợp chất 143, 2,61 g, 21,40 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng

bằng dung dịch NH_4OH và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,3 g, 53,7%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,91 (t, 3H), 1,73-1,89 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,58 (t, 2H), 7,91 (d, 2H), 8,63 (s, 1H), LCMS *m/z* = 204,4 $[MH]^+$

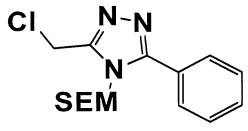
Sản xuất hợp chất 121: 3-(clometyl)-5-(2-flophenyl)-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy) metyl)-4H-1,2,4-triazol



Dung dịch đã khuấy gồm 3-(clometyl)-5-(2-flophenyl)-4H-1,2,4-triazol (hợp chất 123, 400 mg, 1,896 mmol) trong DCM (40 ml) được bổ sung nhỏ giọt SEM-Cl (1,009 ml, 5,687 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút và Et_3N (1,056 ml, 7,583 mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước đá lạnh và được kiềm hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$. Hai lớp được tách ra và pha nước được chiết bằng DCM (40 ml). Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng EtOAc 10-15% trong hexan để thu được hợp chất mong muốn chất lỏng dạng dầu không màu (180 mg, 27,77%, hỗn hợp của hai đồng phân).

LCMS *m/z* = 342 $[MH]^+$

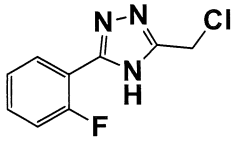
Sản xuất hợp chất 122: 3-(clometyl)-5-phenyl-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4H-1,2,4-triazol



Hợp chất mong muốn được sản xuất theo phương pháp tương tự như quy trình sản xuất hợp chất 121 sử dụng 3-(clometyl)-5-phenyl-4H-1,2,4-triazol (300 mg, 1,554 mmol) để thu được hợp chất mong muốn (160 mg, 31,78%, hỗn hợp của hai đồng phân).

LCMS m/z = 324 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 123: 3-(clometyl)-5-(2-flophenyl)-4H-1,2,4-triazol hydroclorua



Bước 1: Dung dịch etyl (Z)-2-amin-2-(2-(2-flobenzoyl)hydrazono) axetat (hợp chất 143, 6,2 g, 24,484 mmol) trong n-butanol (50 ml) được khuấy ở 180°C trong 24 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 10-20% EtOAc trong Hexan) để thu được hỗn hợp gồm etyl 5-(2-flophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-cacboxylat và butyl 5-(2-flophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-cacboxylat dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,5 g, 43%), hỗn hợp được sử dụng trong Bước 2.

LCMS m/z = 236,0, 264,0 $[MH]^+$

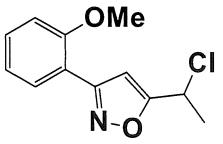
Bước 2: Huyền phù đã khuấy gồm LAH (1,297 g, 34,185 mmol) trong THF khan (140 ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch hợp chất của Bước 1 (6 g, 22,79 mmol) trong THF khan (20 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về 0°C và được dừng phản ứng bằng phương pháp Fischer (1,3 ml H_2O + 1,3 ml NaOH 15% + 2,6 ml H_2O), và chất rắn được lọc qua xe-lit. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel sử dụng 3-5% MeOH trong DCM để thu được (5-(2-flophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol dưới dạng chất rắn màu vàng (1,07 g, 24%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6, 100°C) 4,64 (s, 2H), 5,20 (br s, 1H), 7,29 (br s, 2H), 7,45 (br s, 1H), 7,97 (t, 1H), 13,70 (br s, 1H), LCMS m/z = 194 $[MH]^+$

Bước 3: (5-(2-Flophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metanol (Bước 2, 350 mg, 1,81 mmol) được hòa tan trong $SOCl_2$ (48 mmol, 3 ml) và được làm nóng đến ~80°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm mát được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và cặn được tạo thành hỗn hợp đồng sôi một vài lần với toluen để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (450mg, 100%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 4,82 (s, 2H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), LCMS *m/z* = 212,2 $[MH]^+$

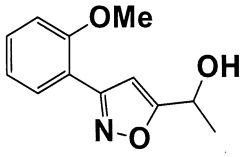
Sản xuất hợp chất 124: 5-(1-cloetyl)-3-(2-metoxyphenyl)isoxazol



$SOCl_2$ (0,11 ml, 1,60 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm 1-(3-(2-metoxyphenyl)isoxazol-5-yl)ethan-1-ol (hợp chất 125, 100 mg, 0,46 mmol) trong DCM (3ml) và được làm nóng hồi lưu trong 4 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không trong điều kiện N_2 để thu được hợp chất mong muốn (107 mg), hợp chất được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 1,87 (d, 3H), 3,88 (s, 3H), 5,59 (m, 1H), 6,96 - 7,75 (m, 5H), LCMS *m/z* = 237,6 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 125: 1-(3-(2-metoxyphenyl)isoxazol-5-yl)ethan-1-ol



Bước 1: $NH_2OH.HCl$ (612 mg, 8,814 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm 2-metoxybenzaldehit (1g, 7,35 mmol) và KOH (989 mg, 17,63 mmol) trong nước (5 ml) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến pH 3 bằng HCl 2N ở 0°C, và được chiết bằng EtOAc (50 ml x 3). Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước (20 ml x 2), nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được 2-

metoxybenzaldehit oxime dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,1 g,), sản phẩm được sử dụng trong Bước 2 mà không cần tinh chế thêm.

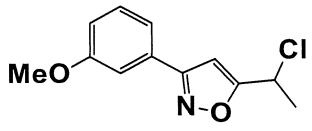
^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,50 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 6,95 (t, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 11,20 (s, 1H),

Bước 2: Dung dịch đã khuấy gồm 2-metoxybenzaldehit oxime (Bước 1, 500 mg, 3,311 mmol) trong DMF (5 ml) được bổ sung NCS (530 mg, 3,974 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng MTBE (2x). Sản phẩm chiết hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được (Z)-N-hydroxy-2-metoxybenzimidoyl clorua (400 mg, 65,08%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt, sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Et_3N (0,51 ml, 3,696 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm (Z)-N-hydroxy-2-metoxybenzimidoyl clorua (300 mg, 21,17 mmol) trong toluen (7 ml) và rượu metylpropargyl (167 mg, 2,39 mmol) trong toluen (3 ml) ở 0°C, Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 80°C trong 3 giờ. Sản phẩm phản ứng được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp và cặn được tinh chế bằng nhanh bằng EtOAc 10-20% trong hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt (325mg, 68,19%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,44 (d, 3H), 3,87 (d, 3H), 4,89 (m, 1H), 5,75 (m, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 7,01-7,25 (m, 2H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H).

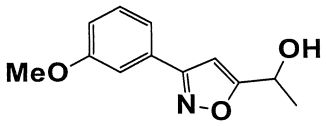
Sản xuất hợp chất 126 : 5-(1-cloetyl)-3-(3-metoxyphenyl)isoxazol



Hợp chất mong muốn được sản xuất theo cách tương tự như quy trình sản xuất hợp chất 124, từ 1-(3-(3-metoxyphenyl)isoxazol-5-yl)ethan-1-ol (hợp chất 127).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,88 (d, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,57 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,38-7,48 (m, 3H),

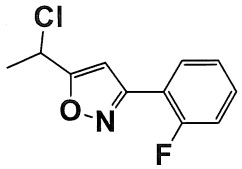
Sản xuất hợp chất 127: 1-(3-(3-metoxyphenyl)isoxazol-5-yl)ethan-1-ol



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất 44% (210 mg), theo cách tương tự như quy trình sản xuất hợp chất 124, bắt đầu với 3-metoxybenzaldehit.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,45 (d, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,88 (m, 1H), 5,78 (d, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,38-7,47 (m, 3H), LCMS *m/z* = 220,4 $[MH]^+$

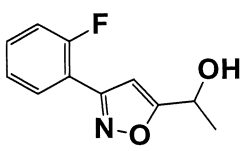
Sản xuất hợp chất 128: 5-(1-cloetyl)-3-(2-flophenyl)isoxazol



$SOCl_2$ (1,225 ml, 16,891 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm 1-(3-(2-flophenyl)isoxazol-5-yl)ethan-1-ol (hợp chất 129, 1,0 g, 4,826 mmol) trong DCM ở 0-5°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 5 giờ, được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và cặn được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4), và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc/Hexan 13% để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng màu nâu (600 mg, 55%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,89 (d, 3H), 5,61 (q, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,32-7,46 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), LCMS *m/z* = 225 $[M]^+$

Sản xuất hợp chất 129: 1-(3-(2-flophenyl)isoxazol-5-yl)ethan-1-ol



Et_3N (38,202 ml, 274,225 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm 2-flo-N-hydroxybenzimidoyl clorua (hợp chất 130, 28 g, 161,3 mmol) và but-3-yn-2-ol (13,53 ml, 177,4 mmol) trong toluen ở 0-5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 4 giờ rồi được làm lạnh và chất rắn được lọc bỏ. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EtOAc/Hexan 15% để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng màu nâu (15 g, 45%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,46 (d, 3H), 4,92 (m, 1H), 5,83 (d, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,32-7,42 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), LCMS *m/z* = 208,2 $[MH]^+$

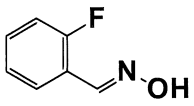
Sản xuất hợp chất 130: 2-flo-N-hydroxybenzimidoyl clorua



NCS (26,39 g, 197,66 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch đã khuấy gồm (E)-2-flobenzaldehit oxime (hợp chất 131, 25,0 g, 179,69 mmol) trong DMF (50 ml) ở 10-20°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng Et_2O. Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được hợp chất mong muốn (28 g, 90%) dưới dạng chất lỏng keo màu trắng.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,32 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 12,61 (s, 1H).

Sản xuất hợp chất 131: (E)-2-flobenzaldehit oxime

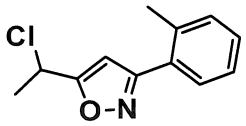


Dịch huyền phù gồm 2-flobenzaldehit (48 g, 386,75 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (29,56 g, 425,42 mmol) trong EtOH được bổ sung nước dưới 10°C. Dung dịch NaOH được bổ sung nhỏ giọt ở 10°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Sản phẩm phản ứng được axit hóa về pH 4 bằng HCl (5N) và được

chiết bằng DCM. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel sử dụng EtOAc/Hexan 4% để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (32 g, 59,47%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,21-7,28 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), LCMS *m/z* = 139 $[M]^+$

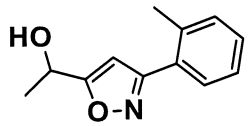
Sản xuất hợp chất 132: 5-(1-cloetyl)-3-(o-tolyl)isoxazol



Dung dịch đã khuấy gồm 1-[3-(o-tolyl)isoxazol-5-yl]ethan-1-ol (hợp chất 133, 100 mg, 0,49 mmol) trong DCM (5 ml) được bổ sung $SOCl_2$ (0,1 ml, 1,476 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng hồi lưu trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm mát được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp và được làm đồng bay hơi với DCM để thu được hợp chất mong muốn (104 mg, thô) dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,88 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 5,59 (q, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,30-7,43 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), LCMS m/z = 222,0 $[MH]^+$

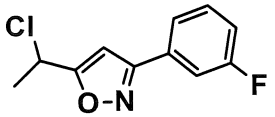
Sản xuất hợp chất 133: 1-[3-(o-tolyl)isoxazol-5-yl]ethan-1-ol



Dung dịch đã khuấy gồm N-hydroxy-2-metylbenzencacboximidoyl clorua (400 mg, 2,358 mmol) trong toluen (10ml) được bổ sung but-3-yn-2-ol (181 mg, 2,594 mmol) rồi tiếp đó bổ sung Et_3N (0,55 ml, 4,01 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm mát được lọc và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để thu được chất lỏng màu nâu. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (250 mg, 52,16%) chất lỏng màu vàng nhạt.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,43 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,90 (m, 1H), 5,77 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,29-7,40 (m, 3H), 7,51 (d, 1H), LCMS *m/z* = 204,2 $[MH]^+$

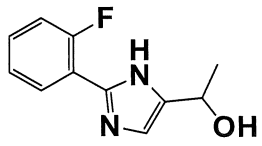
Sản xuất hợp chất 134: 5-(1-cloetyl)-3-(3-flophenyl)isoxazol



Dung dịch đã khuấy gồm 1-[3-(3-flophenyl)isoxazol-5-yl]etanol (100 mg, 0,483 mmol) trong DCM (5 ml) được bổ sung $SOCl_2$ (0,12 ml, 1,69 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng đã làm mát được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp; sản phẩm thô được tán nhỏ với hexan, được lọc và được sấy khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn (108 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

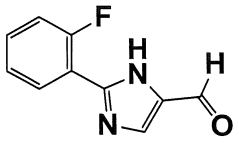
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,93 (d, 3H), 5,15 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,40-7,57 (m, 3H),

Sản xuất hợp chất 135: 1-(2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-ol



CH_3MgBr (90,2 ml, 126,32 mmol, 1,4 M) được bổ sung từ từ vào dung dịch đã khuấy gồm 2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-carbaldehit (hợp chất 136, 8 g, 42,105 mmol) trong THF khan (250 ml) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C rồi tiếp đó khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về 0°C và được dừng phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6,3g, 72,6%), LCMS *m/z* = 207,2 $[MH]^+$

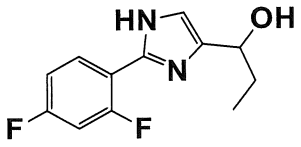
Sản xuất hợp chất 136 : 2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-carbaldehit



MnO_2 (45,28 g, 520,83 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm (2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl)metanol (hợp chất 110, 10 g, 52,08 mmol) trong DCM (320 ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xe-lit và được rửa bằng DCM. Dịch lọc kết hợp được làm bay hơi đến khi khô trong chân không và cặn được tinh chế bằng cách tán nhỏ với hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (7,8 g, 79%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,36 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 13,2 (br s, 1H), LCMS *m/z* = 191 $[MH]^+$

Sản xuất hợp chất 137: 1-(2-(2,4-diflophenyl)-1H-imidazol-4-yl)propan-1-ol



Bước 1: Dung dịch 0°C gồm LiHMDS (360 ml, 359,5 mmol) trong THF (200 ml) được bổ sung nhỏ giọt 2,4-diflobenzonitril (20 g, 143,8 mmol) trong THF (100 ml). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm về nhiệt độ phòng và được khuấy trong 4 giờ và HCl (100 ml) được bổ sung nhỏ giọt để giữ nhiệt độ dưới 30°C. EtOAc được bổ sung và pha nước được thu thập. pH được điều chỉnh về 10 bằng cách bổ sung cẩn thận NaOH 6 N và lớp hữu cơ được thu lấy, và được làm bay hơi đến khi khô để thu được 2,4-diflo benzimidamit (10 g, 44%), sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong Bước 2.

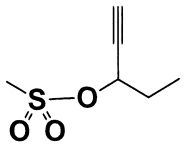
Bước 2: Dung dịch 2,4-diflobenzimidamit (10 g, 64,0 mmol) trong NH_3•H_2O (250 ml) được bổ sung 1,3-dihydroxypropan-2-on (11,5 g, 128,0 mmol) và NH_4Cl (13,7 g). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, được làm mát, được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô và được làm bay hơi đến khi khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM/MeOH=9/1) để thu được (2-(2,4-

diflophenyl)-1H-imidazol-4-yl)metanol (2 g,15%), sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong Bước 3.

Bước 3: Dung dịch (2-(2,4-diflophenyl)-1H-imidazol-4-yl)metanol (Bước 2, 2 g, 8,09 mmol) trong DCM (100 ml) được bổ sung MnO_2 (22,6 g, 66,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và hỗn hợp được lọc. Dịch lọc được thu thập và được làm bay hơi trong chân không để thu được 2-(2,4-diflophenyl)-1H-imidazol-4-carbaldehit (1,5 g, 75%), sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong Bước 4.

Bước 4: Dung dịch 2-(2,4-diflophenyl)-1H-imidazol-4-carbaldehit (Bước 3, 1,5 g, 7,2 mmol) trong THF (50 ml) được bổ sung nhỏ giọt EtMgBr (21,6 ml, 21,6 mmol) ở 0°C. Sau khi hoàn thành quá trình bổ sung, hỗn hợp phản ứng được làm ấm về nhiệt độ phòng và được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng được dừng lại (dung dịch NH_4Cl) và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hỗn hợp được rửa (nước muối), được sấy khô và được làm bay hơi để thu được hợp chất mong muốn (1 g, 58%), LCMS m/z = 239,2 $[MH]^+$

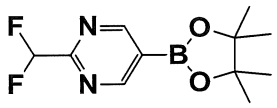
Sản xuất hợp chất 138: Pent-1-yn-3-yl metansulfonat



Et_3N (745,6 ml, 5349,48 mmol) và DMAP (43,56 g, 356,61 mmol) được bổ sung dung dịch lạnh gồm pent-1-yn-3-ol (300g, 3566,33 mmol) trong DCM (2400 ml) và dung dịch được khuấy trong 15 phút. Metan sulfonyl clorua (333,48 ml, 4279,59 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3giờ. Phản ứng được dừng lại bằng nước (1200 ml) ở 0°C và các lớp hữu cơ được phân tách, được rửa bằng nước (1200 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng màu nâu (580 g).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,98 (t, 3H), 1,82 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,86 (d, 1H), 5,21 (m, 1H).

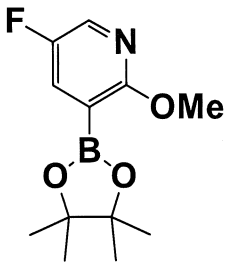
Sản xuất hợp chất 139: 2-(Diflometyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin



Hỗn hợp 2-(diflometyl)-5-brompyrimidin (500 mg, 2,23 mmol), bis(pinacolato)dibo (623 mg, 2,5 mmol) và KOAc (657 mg, 6,7 mmol) trong DMF (11 ml) của DMF được khử khí trong điều kiện N_2, $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (82 mg, 0,11 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 2,5 giờ. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc (2 x). Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:Heptan (0:100-20:80) để thu được hợp chất mong muốn (388,8 mg, 68%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,38 (s, 12H), 6,86 -7,13 (dd, 1H), 8,52 (s, 2H), LCMS *m/z* = 175,0 $[M-C_6H_{10}]^+$

Sản xuất hợp chất 140: 5-flo-2-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin

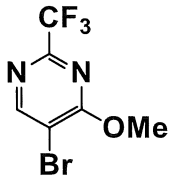


3-Brom-5-flo-2-metoxypyridin (250 mg, 1,21 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm KOAc (238,2 mg, 2,42 mmol) trong dioxan (10 ml) rồi tiếp đó bổ sung bispinacolatodiboran (308,1 mg, 1,21 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 trong 10 phút và $PdCl_2(dppf)$.DCM (99,02 mg, 0,12 mmol) được bổ sung và tiếp tục được khử khí trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 45 phút và được làm bay hơi đến khi khô trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được hòa tan trong 50% EtOAc trong hexan, được lọc qua xe-lit và được làm bay hơi đến khi khô trong

chân không để thu được hợp chất mong muốn (250 mg, 81,4%), hợp chất được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

LCMS m/z = 254 $[MH]^+$

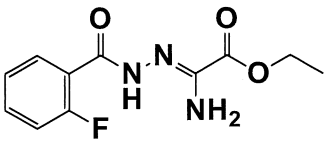
Sản xuất hợp chất 141: 5-brom-4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin



5-Brom-4-clo-2-(triflometyl)pyrimidin (740 mg 2,83 mmol,) được hòa tan trong MeOH (5,5 ml) và được làm mát trong bể nước đá/nước, NaOMe (156 mg 2,83 mmol) được hòa tan trong 2,5 ml MeOH và được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã làm mát. Sản phẩm phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. NaOMe (60 mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng đã làm mát và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được dừng bằng nước và được chiết bằng DCM (2x). Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$), và được làm bay hơi đến khi khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu cam (638,7 mg, 98%), sảm phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 4,08 (s, 3H), 8,62 (s, 1H),

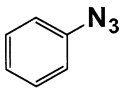
Sản xuất hợp chất 142: etyl (Z)-2-amin-2-(2-(2-flobenzoyl)hydrazono)axetat



Dung dịch etyl 2-etoxy-2-iminoaxetat (19 g, 123,26 mmol) và 2-flobenzoic hydrazua (19,68 g, 135,59 mmol) trong DCM (350 ml) được khuấy hồi lưu trong 12giờ. Chất rắn được thu lấy bằng cách lọc và được rửa bằng DCM (200 ml) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (24,5 g, 80%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,28 (t, 3H), 4,25 (q, 2H), 6,66 (s, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 10,18 (s, 1H), LCMS m/z = 254 $[MH]^+$

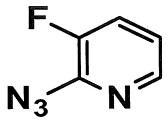
Sản xuất hợp chất 143: Phenylazua



Dung dịch đã khuấy gồm anilin (2 g, 21,475 mmol) trong nước (20 ml) được bổ sung HCl (10 ml) rồi tiếp đó bổ sung nhỏ giọt dung dịch $NaNO_2$ (1,92 g, 27,918 mmol) trong nước (10 ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút và được bổ sung dung dịch NaN_3 (1,67 g, 25,77 mmol) trong nước (10 ml) ở cùng nhiệt độ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng MTBE và sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, NaHCO3, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp (giữ nhiệt độ bể ở 10°C) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất lỏng màu vàng (2,61 g).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,11 (d, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,42 (t, 2H).

Sản xuất hợp chất 144: 2-Azido-3-flopyridin



Dung dịch đã khuấy gồm 2-brom-3-flo-pyridin (500 mg, 2,84 mmol) trong EtOH:H_2O (20 ml) được bổ sung etylendiamin (0,056 ml, 0,57 mmol), axit ascorbic (muối Na) (112,6 mg, 0,57 mmol), CuI (54,11 mg, 0,3 mmol) và NaN_3 (277,0 mg, 4,3 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp đã nguội được cô đặc trong chân không. Cặn được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước rồi nước muối và được sấy khô (Na_2SO_4). Lớp hữu cơ tiếp đó được lọc và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (300 mg, 75,91%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 7,47 (m, 1H), 7,81 (dd, 1H), 9,44 (d, 1H), LCMS m/z = 138 $[MH]^+$, 110 $[M\text{-}N_2]^+$

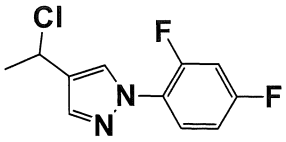
Sản xuất hợp chất 145: 1-azido-2-flobenzen



Dung dịch $NaNO_2$ (6,52 g, 94,5 mmol) trong H_2O (10 ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch 2-flobenzenamin (10 g, 90 mmol) trong TFA (50 ml) và H_2SO_4 (20 ml) trong khi giữ nhiệt độ bên trong trong khoảng 0-10°C. Sau khi hoàn thành quá trình bổ sung, hỗn hợp được giữ ở 0-10°C trong 1 giờ và dung dịch NaN_3 (6,44 g, 99 mmol) trong H_2O (10 ml) được bổ sung nhỏ giọt trong khi giữ nhiệt độ bên trong trong khoảng 0-10°C và và khuấy thêm 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (50 ml) và sản phẩm chiết kết hợp được rửa bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ (20 ml × 2), nước muối (20 ml) và được sấy khô (Na_2SO_4). Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất mong muốn (10 g, 81%) dưới dạng dầu màu vàng.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 7,05-7,12 (m, 5H).

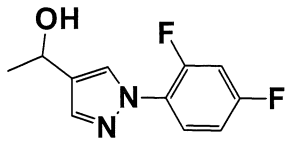
Sản xuất hợp chất 146 : 4-(1-cloetyl)-1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol



Dung dịch 1-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etanol (hợp chất 147, 6,0 g, 26,67 mmol) trong DCM (15 ml) được bổ sung $SOCl_2$ (4,83 ml, 66,67 mmol) ở 0°C trong điều kiện N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu nâu (6,46 g, 99%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,90 (d, 3H), 5,21 (q, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,93 (s, 1H).

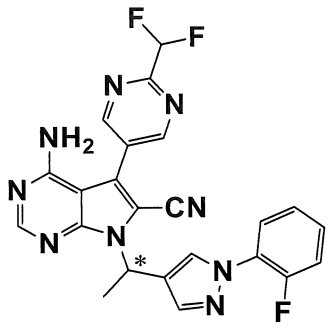
Sản xuất hợp chất 147: 1-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)ethan-1-ol



Dung dịch 1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-carbaldehit (8 g, 38,462 mmol) trong THF (50 ml) được bổ sung nhỏ giọt nhanh CH_3MgBr (32 ml, 96,154 mmol) ở 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp được để ấm lên nhiệt độ phòng và được khuấy trong 30 min. Phản ứng được dừng lại bằng dung dịch NH_4Cl, tiếp đó sản phẩm được pha loãng bằng EtOAc (50 ml) và được rửa bằng nước muối (150 ml × 2). Dung dịch hữu cơ được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu cam (6 g, 65%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,38 (d, 3H), 4,77 (m, 1H), 5,08 (d, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,98 (d, 1H), LCMS *m/z* = 225,1 $[MH]^+$

Ví dụ 1 và 2: 4-Amin-5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1 và 2



Dung dịch 6-Brom-5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 46, 160 mg, 0,30 mmol) trong NMP (5 ml) được bổ sung $Zn(CN)_2$ (106 mg, 0,91 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0,03 mmol) và dppf (33 mg, 0,06 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 155°C trong 3 giờ dưới bức xạ vi sóng. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng nước và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (30 ml × 2). Lớp hữu cơ được thu thập, được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng petroleum ete: EtOAc (20:80) để thu được 4-amin-5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril (80 mg, 56%). Sản phẩm tiếp tục được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế E6 để thu được Ví dụ 1, chất đồng phân đối ảnh 1.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,01 (d, 3H), 6,36 (m, 1H), 7,00-7,25 (br s, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,74 (t, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), LCMS *m/z* = 476,2 $[MH]^+$;

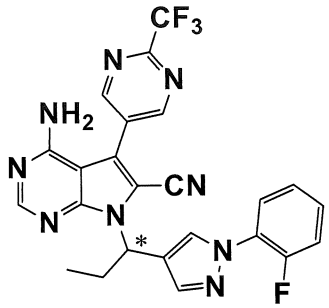
nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC E7] = 9,845 phút.

Tiếp tục rửa giải để tạo ra Ví dụ 2, chất đồng phân đối ảnh 2.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,01 (d, 3H), 6,36 (m, 1H), 7,00-7,25 (br s, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,74 (t, 2H), 8,25 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), LCMS *m/z* = 476,2 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC E7] = 10,941 phút.

Ví dụ 3 và 4: 4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1 và 2



4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril được sản xuất với hiệu suất 66% từ 6-brom-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 50), theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1/2. Hợp chất này tiếp tục được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế H3 để thu được Ví dụ 3, chất đồng phân đối ảnh 1.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,50 (d, 2H), 6,10 (t, 1H), 7,19 (br s, 2H), 7,30-7,48 (m, 3H), 7,75-7,80 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), LCMS *m/z* = 508,2 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C16] = 4,128 phút.

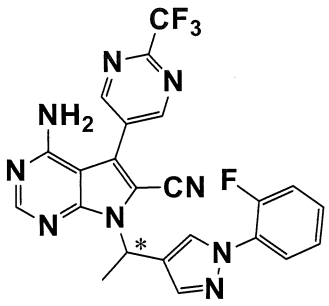
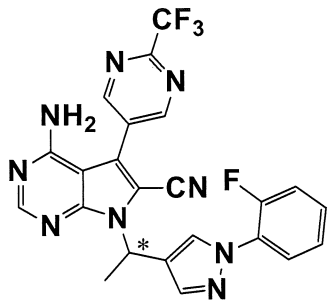
Tiếp tục rửa giải để tạo ra Ví dụ 4, chất đồng phân đối ảnh 2.

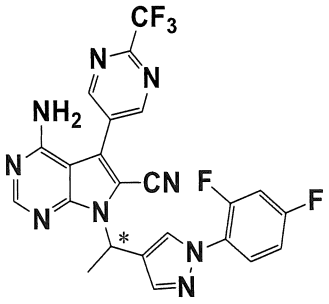
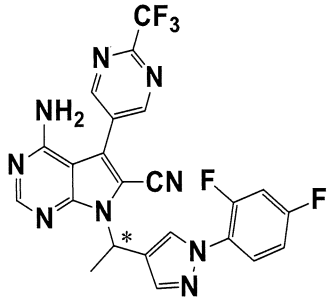
^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,53 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,18 (br s, 2H), 7,35-7,46 (m, 3H), 7,74-7,79 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), LCMS *m/z* = 508,1 $[MH]^+$;

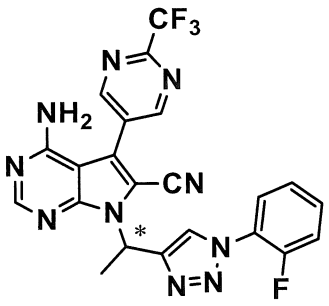
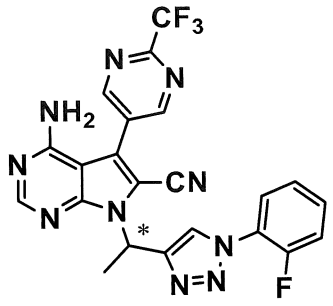
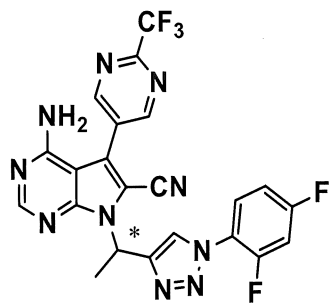
nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C16] = 7,540 phút.

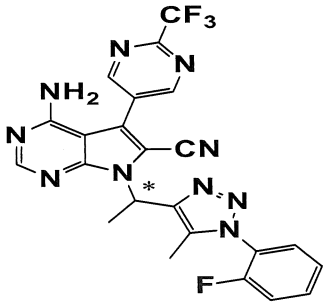
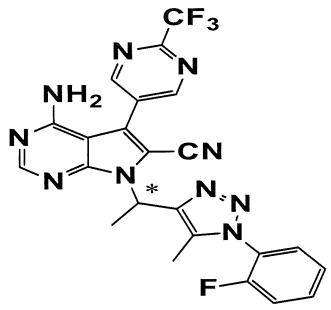
Ví dụ 5-19

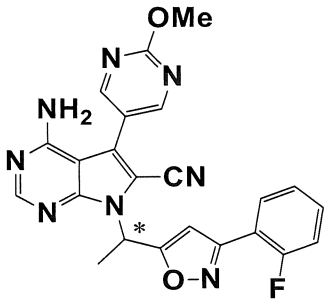
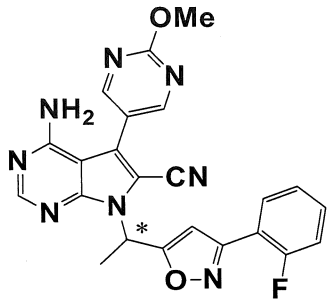
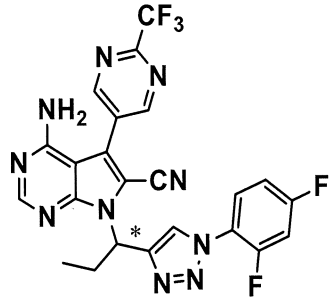
Hợp chất của các ví dụ sau đây thu được từ hợp chất triệt quang thích hợp bằng cách sử dụng điều kiện chiral HPLC hoặc SFC thích hợp.

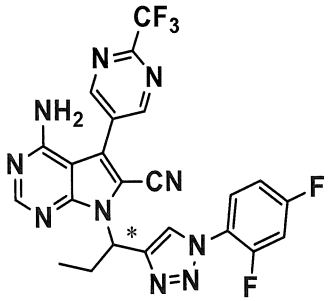
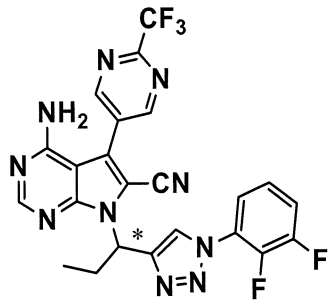
Ví dụ	**Cấu trúc**	**Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu**	**Dữ liệu phân tích**
5	 chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C34; 4-Amin-7-(1-(1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflo metyl) pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 31)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,01 (d, 3H), 6,38 (q, 1H), 7,00-7,25 (br s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), LCMS *m/z* = 494,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C11] = 4,324 phút.
6		Phương pháp HPLC C34; 4-Amin-7-(1-(1-(2-flo phenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflo metyl) pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,01 (d, 3H), 6,38 (q, 1H), 7,00-7,25 (br s, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,74 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,19 (s, 2H),

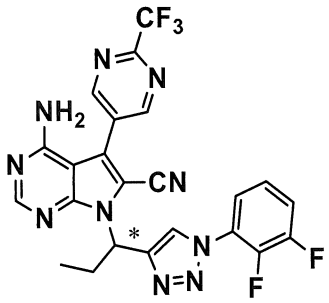
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	chất đồng phân đối ảnh 2	pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 31)	LCMS *m/z* = 494,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C11] = 7,111 phút.
7	 chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C25B; 4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflo phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 32)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,00 (d, 3H), 6,37 (q, 1H), 7,00-7,25 (br s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), LCMS *m/z* = 512,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C8] = 2,672 phút.
8	 chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C25B; 4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflo phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 32)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,00 (d, 3H), 6,37 (q, 1H), 7,00-7,25 (br s, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), LCMS *m/z* = 512,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C8] = 3,283 phút.

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
9	 chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C23A; 4-amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 28)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) : 2,06 (d, 3H), 6,53 (q, 1H), 7,20 (br s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), LCMS *m/z* = 495,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C6] = 2,270 phút.
10	 chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C23A; 4-Amin-7-{1-[1-(2-flo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 28)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,06 (d, 3H), 6,52 (q, 1H), 7,21 (br s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,77 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), LCMS *m/z* = 495,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C6] = 4,536 phút.
11		Phương pháp HPLC C21; 4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,07 (d, 3H), 6,53 (q, 1H), 7,25-7,38 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), LCMS *m/z* = 513,1 $[MH]^+$; nhiệt độ

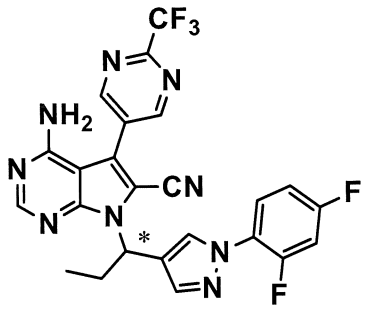
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	chất đồng phân đối ảnh 1	pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 33)	phòng [Phương pháp HPLC C5] = 2,393 phút
12	 chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C32 4-amin-7-(1-(1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 34)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,07 (s, 3H), 2,12 (d, 3H), 6,58 (m, 1H), 7,18 (br s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), LCMS *m/z* = 509,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C16 A] = 5,733 phút
13	 chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C32 4-amin-7-(1-(1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 34)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,06 (s, 3H), 2,12 (d, 3H), 6,58 (m, 1H), 7,19 (br s, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,20 (s, 2H), LCMS *m/z* = 509,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C16 A] = 6,505 phút

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
14	 chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC F7 4-amin-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxy pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 39)	^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 2,18 (d, 3H), 4,12 (s, 3H), 6,58 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,55 (br s, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), LCMS *m/z* = 457,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC F4] = 9,189 phút
15	 chất đồng phân đối ảnh 2	HPLC Method F7 4-amin-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxy pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 39)	^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 2,18 (d, 3H), 4,11 (s, 3H), 6,58 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,51 (br s, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), LCMS *m/z* = 457,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC F4] = 13,190 phút
16		Phương pháp HPLC H1 4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,04 (t, 3H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 5,36 (br s, 2H), 6,40 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,91 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,49 (s, 1H),

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	chất đồng phân đối ảnh 1	(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 38)	9,15 (s, 2H), LCMS *m/z* = 527,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC H2] = 3,613 phút
17	 chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC H1; 4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 38)	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,04 (t, 3H), 2,60-2,65 (m, 1H), 2,67-2,76 (m, 1H), 5,36 (br s, 2H), 6,40 (t, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 9,15 (s, 2H), LCMS *m/z* = 527,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC H2] = 5,132 phút
18	 chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C21; 4-amin-7-{1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 36)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,92 (t, 3H), 2,56 -2,62 (m, 2H), 6,29 (t, 1H), 7,20 (br s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), LCMS *m/z* = 527,0 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C9] = 2,133 phút

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
19	 chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C21; 4-amin-7-{1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril (Ví dụ 36)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,92 (t, 3H), 2,56 -2,62 (m, 2H), 6,30 (t, 1H), 7,20 (br s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,67 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), LCMS *m/z* = 527,0 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C9] = 2,558 phút

Ví dụ 20 và 21: 4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1 và 2



Hỗn hợp gồm 6-brom-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 51, 150 mg, 0,25 mmol) trong NMP (2 ml) được bổ sung $Zn(CN)_2$ (59 mg, 0,5 mmol), dppf (14 mg, 0,025 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (23 mg, 0,025 mmol) trong điều kiện N_2 và hỗn hợp phản ứng được làm nóng dưới bức xạ vi sóng trong 1,5 giờ ở 155°C. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng nước (25 ml) và sản phẩm được chiết bằng DCM (15 ml × 4). Lớp hữu cơ

kết hợp được sấy khô (Na_2SO_4), được lọc và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng MeCN trong nước (0,1% TFA) 55%-65% để thu được 4-amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril (90 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm rắn tiếp tục được tinh chế bằng phương pháp chiral HPLC E8, để thu được Ví dụ 20, chất đồng phân đối ảnh 1.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,53 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,17 (br s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), LCMS *m/z* = 526,2 $[MH]^+$;

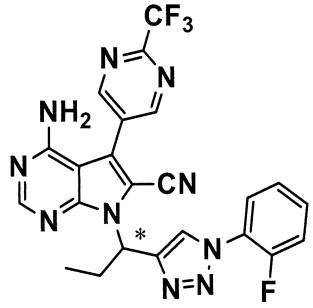
nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C17] =3,301 phút.

Tiếp tục rửa giải để tạo ra Ví dụ 21, chất đồng phân đối ảnh 2.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,53 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,17 (br s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), LCMS *m/z* = 526,2 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C17] =7,568 phút.

Ví dụ 22 và 23: 4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1 và 2



Dung dịch 6-brom-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 52, 3,3 g, 6,238 mmol) trong DMF (30 ml) được bổ sung $Zn(CN)_2$ (1,04 g, 8,82 mmol), dppf (0,65 g, 1,176 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,57 g, 0,624 mmol) rồi hỗn hợp phản ứng được khuấy trong

bình phản ứng vi sóng ở 140°C trong 2 giờ trong điều kiện N_2. Hỗn hợp đã nguội được cô đặc và được pha loãng bằng EtOAc (150 ml). Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 × 100 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 4-amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril (1,7g, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất tiếp tục được tinh chế bằng phương pháp chiral HPLC C20B để thu được Ví dụ 23, chất đồng phân đối ảnh 1.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,92 (t, 3H), 2,57-2,62 (m, 2H), 6,30 (t, 1H), 7,20 (br s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), LCMS *m/z* = 509,2 $[MH]^+$;

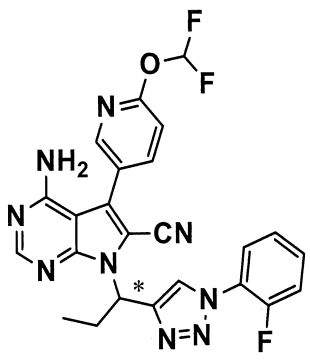
nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C5] = 2,143 phút.

Tiếp tục rửa giải để tạo ra Ví dụ 23, chất đồng phân đối ảnh 2.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,92 (t, 3H), 2,57-2,62 (m, 2H), 6,30 (t, 1H), 7,22 (br s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), LCMS m/z = 509,2 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C5] = 2,585 phút.

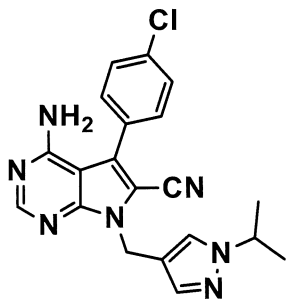
Ví dụ 24: 4-Amin-5-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh đơn



Đồng xyanua (32 mg, 0,35 mmol) được cho vào dung dịch 6-brom-5-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh đơn (Ví dụ 55, 66 mg, 0,12 mmol) trong DMF (1 ml) sản phẩm phản ứng được khử khí bằng N_2 và được làm nóng ở 165°C trong 1 giờ dưới bức xạ vi sóng. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng DCM (30 ml), NH_4OH 30% được bổ sung và hỗn hợp được khuấy mạnh trong 45 phút. Các pha được phân tách, pha nước được chiết bằng DCM và sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng NH_4OH 30% (30 ml), tiếp đó được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Dầu màu cam được tạo huyền phù trong DCM/heptan và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp để tạo ra chất rắn màu cam. Chất rắn được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất mong muốn (27 mg, 44%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,92 (t, 3H), 2,56 -2,62 (m, 2H), 6,25 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), LCMS *m/z* = 506,3 $[MH]^+$

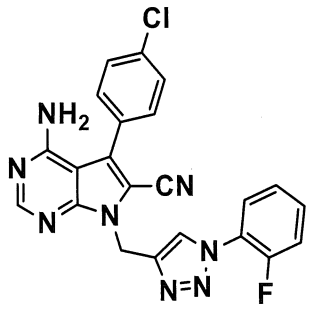
Ví dụ 25: 4-Amin-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril



Dung dịch 6-brom-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 43, 0,15 g, 0,34 mmol) trong DMF (3 ml) được bổ sung $Zn(CN)_2$ (40 mg, 0,50 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31 mg, 0,034 mmol) và dppf (38 mg, 0,068 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 140°C trong 3 giờ. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng nước tiếp đó được chiết bằng EtOAc, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn (25,6 mg, 19%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,35 (d, 6 H), 4,46 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,76 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), LCMS *m/z* = 392,2 $[MH]^+$

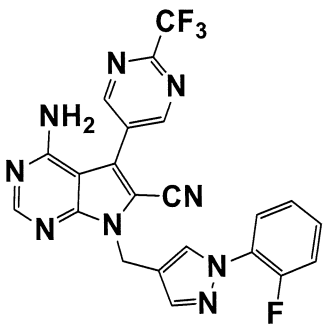
Ví dụ 26 : 4-Amin-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril



Hỗn hợp gồm 6-brom-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 56, 20 mg, 0,04 mmol), $Zn(CN)_2$ (4,71 mg, 0,04 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,84 mg, 0,002 mmol) và TFP (1,40 mg, 0,006 mmol) trong DMF (0,4 ml) trong lọ được làm sạch bằng Ar. Hỗn hợp phản ứng tiếp đó được làm nóng ở 90°C trong 18 giờ dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp đã nguội được lọc qua xe-lit và dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (0:100-5:95) để thu được hợp chất mong muốn (4,6 mg, 26%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 5,10 (s, 2H), 5,45 (br s, 2H), 7,28-7,58 (m, 7H), 7,92 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), LCMS *m/z* = 445,1$[MH]^+$

Ví dụ 27: 4-Amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril



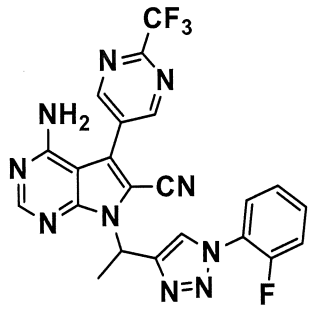
Hỗn hợp gồm 6-brom-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 40, 1,5 g, 2,81 mmol), $Zn(CN)_2$ (660 mg, 5,63 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (258 mg, 0,281 mmol), dppf (306 mg, 0,563 mmol) và DMF (15 ml) được khuấy ở 140°C trong 1 giờ trong điều kiện N_2 dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp đã nguội được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để thu được cặn sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (rửa giải bằng DCM:MeOH = 10:1) để thu được hợp chất mong muốn (500 mg, hiệu suất: 37,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 5,54 (s, 2H), 7,18 (br s, 2H), 7,32-7,47 (m, 3H), 7,76 (m, 1H), 7,79 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), LCMS *m/z* = 480,0 $[MH]^+$

Nguyên liệu rắn tiếp tục được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (rửa giải bằng 50-100% EtOAc/CH_2Cl_2 gradient) để tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt dưới dạng bùn trong etanol. Bùn được ngưng lạnh trong 1 giờ và được thu lấy bằng cách lọc hút chân không, được rửa với lượng tối thiểu etanol lạnh. Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn kết tinh (415 mg, 30,8%) sau khi sấy hút chân không qua đêm.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 5,55 (s, 2H), 7,19 (br s, 2H), 7,34-7,38 (m, 1H), 7,41-7,50 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), LCMS *m/z* = 480,0 $[MH]^+$

Ví dụ 28: 4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril

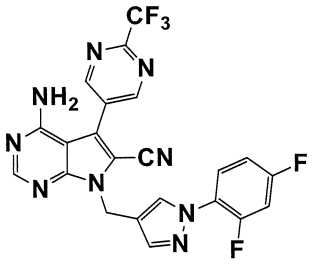
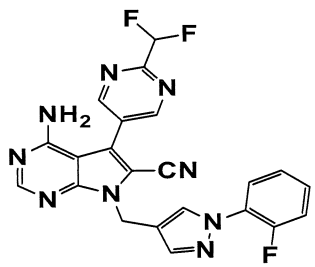


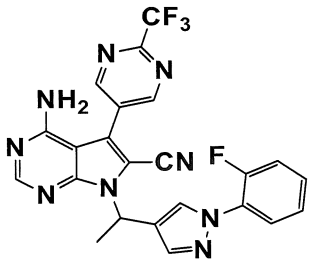
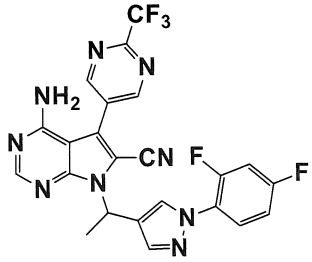
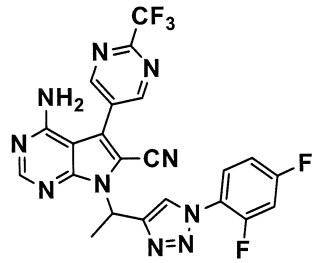
Dung dịch 6-brom-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 44, 0,2 g, 0,36 mmol) trong DMF (6 ml) được bổ sung $Zn(CN)_2$ (64mg, 0,55mmol), $Pd_2(dba)_3$ (33 mg, 0,036 mmol) và dppf (40 mg, 0,072 mmol) trong điều kiện N_2 và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 140°C trong 1,5 giờ dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp đã nguội được phân tách giữa nước và EtOAc, các lớp được phân tách và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn (110 mg, 61,8%).

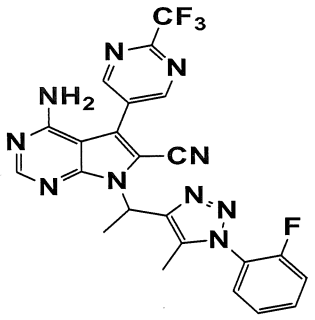
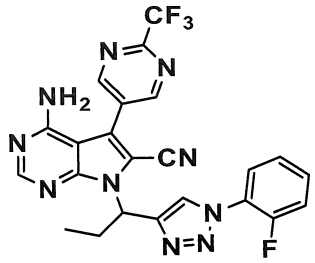
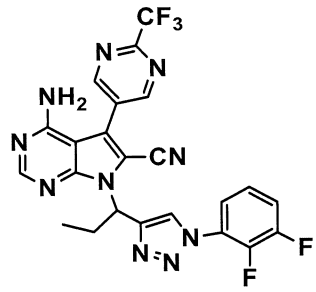
LCMS m/z = 495,1 $[MH]^+$

Ví dụ 29-36

Hợp chất của các ví dụ sau đây được sản xuất theo quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 28 từ vật liệu khởi đầu chứa brom thích hợp.

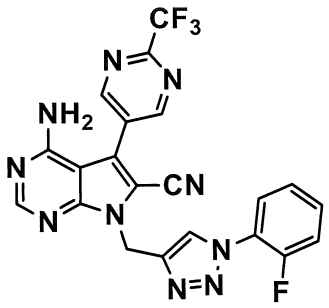
Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
29[a]		6-Brom-7-{[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 41)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 5,53 (s, 2H), 7,00-7,30 (m, 3H), 7,53 (t, 1H), 7,70-7,85 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), LCMS m/z = 498,2 $[MH]^+$
30[a]		6-Brom-5-[2-(diflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7-{[1-(2-flo phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 42)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 5,52 (s, 2H), 6,94-7,50 (m, 6 H), 7,74-7,78 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), LCMS m/z = 462,2 $[MH]^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
31		6-Brom-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 47)	LCMS *m/z* = 512,2 $[MH]^+$
32		6-Brom-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 48)	LCMS *m/z* = 512,0 $[MH]^+$
33		6-Brom-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 45)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,06 (d, 3H), 6,53 (q, 1H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,69 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 9,21 (s, 2H), LCMS *m/z* = 513,1 $[MH]^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
34		6-Brom-7-{1-[1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 49)	LCMS *m/z* = 509,1 [MH^+]
35		6-Brom-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 52)	^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4): 0,93 (t, 3H), 2,60 (m, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,30-7,65 (m, 5H), 7,80 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 9,24 (s, 2H), LCMS m/z = 509,1 $[MH]^+$
36 [a]		6-Brom-7-{1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 54)	LCMS m/z = 527,0 $[MH]^+$

[a] NMP được sử dụng dưới dạng dung môi phản ứng, thay vì DMF.

Ví dụ 37: 4-Amin-7-{[1-(2-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril



Bước 1: Dung dịch N'-(7-((1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 60, 500 mg, 1,02mmol) trong dioxan (10 ml) được bổ sung H_2O (2 ml), axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl boric (391 mg, 2,04 mmol), $PdCl_2$(dppf) (75 mg, 0,102 mmol) và K_2CO_3 (282 mg, 2,04 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 5 giờ trong điều kiện N_2. Hỗn hợp đã nguội được lọc và dịch lọc được cô đặc. Cặn được pha loãng bằng EtOAc (150 ml) dung dịch được rửa bằng nước muối (2x150 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (1:20) để thu được N'-(7-((1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit dưới dạng chất rắn màu vàng (300 mg, 57%).

LCMS *m/z* = 511,2 $[MH]^+$

Bước 2: Dung dịch N'-(7-((1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (Bước 1, 300 mg, 0,588 mmol) trong MeOH (5 ml) được bổ sung NH_3,H_2O (5 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70° C trong 18 giờ trong ống kín. Hỗn hợp đã nguội được cô đặc để thu được chất rắn màu nâu (240 mg, 90%).

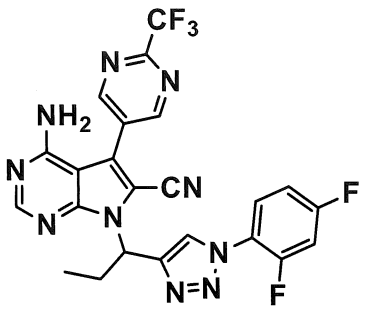
Bước 3: Dung dịch lạnh gồm chất rắn từ Bước 2 trong DMF (4 ml) được bổ sung NBS (103 mg, 0,578 mmol) từng phần trong 1 phút, tiếp đó hỗn hợp được để ấm lên nhiệt độ phòng và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (1:20) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (140 mg, 50%).

LCMS *m/z* = 511,2 $[MH]^+$

Bước 4: Dung dịch hợp chất từ Bước 3, (140 mg, 0,262 mmol) trong DMF (4 ml) được bổ sung CuCN (71 mg, 0,787 mmol) trong lọ. Dung dịch được khử khí bằng N_2 trong 2 phút, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 160°C trong 2 giờ dưới bức xạ vi sóng. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được lọc và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (9,4 mg, 7%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4): 5,83 (s, 2H), 7,33-7,49 (m, 2H), 7,52-7,62 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 9,19 (s, 2H), LCMS *m/z* = 481,1 $[MH]^+$

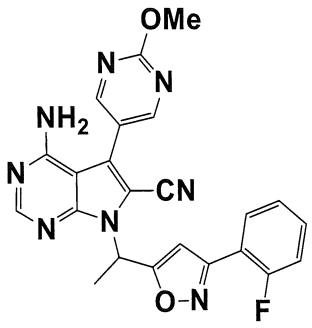
Ví dụ 38: 4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril



Dung dịch 6-brom-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 53, 170 mg, 0,29 mmol), $Zn(CN)_2$ (137 mg, 1,17 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (40 mg, 0,044 mmol) và dppf (48 mg, 0,087 mmol) trong DMF (3 ml) được khuấy ở 145°C trong 2 giờ dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp đã nguội được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp để thu được cặn, cặn được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (0:100-10:90) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (80 mg, 52,44%).

LCMS *m/z* = 527,0 $[MH]^+$

Ví dụ 39: 4-Amin-7-{(1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril



Bước 1: Dung dịch 4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 71, 1,2 g, 4,285 mmol) trong DMF (8 ml) được bổ sung 18-Crown-6 (1,13 g, 4,285 mmol), K_2CO_3 (1,18 g, 8,571 mmol) và 5-(1-cloetyl)-3-(2-flophenyl)isoxazol (hợp chất 128, 1,34 g, 4,714 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ, được làm bay hơi đến khi khô trong chân không, được pha loãng bằng EtOAc (80 ml) và được rửa bằng nước muối (2 × 100 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột với cột silica gel 20 g và rửa giải bằng MeOH:DCM (1:30) để thu được 5-[1-(4-clo-5-iodo-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-7-yl]etyl)-3-(2-flophenyl)isoxazol (1,42 g, 71%) dưới dạng chất rắn màu cam.

LCMS m/z = 468,9 $[MH]^+$

Bước 2: Dung dịch hợp chất từ Bước 1, (1,42 g, 3,04 mmol) trong dioxan (15 ml) được bổ sung $NH_3 \cdot H_2O$ (5 ml). Hỗn hợp được khuấy ở 90°C qua đêm trong ống kín và tiếp đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được 1-{1-[3-(2-flophenyl)isoxazol-5-yl]etyl}-3-iodo-1H-pyrolo[2,3-d]pyridin-4-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g, 97,0%) sẽ được sử dụng trong Bước 3.

LCMS m/z = 450,0 $[MH]^+$

Bước 3: Dung dịch hợp chất từ Bước 2, (1,3 g, 2,895 mmol) trong dioxan (16 ml) được bổ sung H_2O (4 ml), axit 2-metoxypyrimidin-5-yl boric (0,54 g, 3,474 mmol), $PdCl_2$(pddf)·DCM (0,21g, 0,289 mmol) và K_2CO_3 (0,8 g, 5,790 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ trong điều kiện N_2. Sản phẩm phản ứng được lọc, và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (1:20) để thu được 7-{1-[3-(2-flophenyl)isoxazol-5-yl]etyl}-

5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu nâu (0,77 g, hiệu suất 61%) sẽ được sử dụng trong Bước 4.

LCMS *m/z* = 432,1 $[MH]^+$

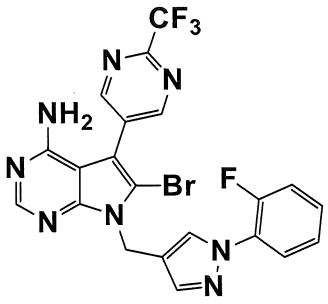
Bước 4: Dung dịch hợp chất từ Bước 3, (0,77 g, 1,786 mmol) trong DMF (15 ml) được bổ sung NBS (0,35 g, 1,965 mmol) từng phần. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C qua đêm, được cô đặc và được pha loãng bằng EtOAc (80 ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 × 70 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (1:20) để thu được 5-(4-amin-6-brom-7-{1-[3-(2-flophenyl)isoxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)pyrimidin-2-ol dưới dạng chất rắn màu nâu (0,56 g, 62%) sẽ được sử dụng trong Bước 5.

LCMS *m/z* = 510,0, 512,0 $[MH]^+$

Bước 5: Dung dịch hợp chất từ Bước 4, (560 mg, 1,1 mmol) trong DMF (15 ml) trong lọ được bổ sung $Zn(CN)_2$ (193 mg, 1,65 mmol), dppf (123 mg, 0,22 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (100 mg, 0,11 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở 140°C trong 2 giờ trong điều kiện N_2. Hỗn hợp được cô đặc và được pha loãng bằng EtOAc (100 ml), được rửa bằng nước muối (2 × 100 ml), được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn (92,9 mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,06 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 6,51 (m, 1H), 6,98-7,17 (m, 3H), 7,32-7,45 (m, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), LCMS *m/z* = 457,2 $[MH]^+$

Ví dụ 40: 6-Brom-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

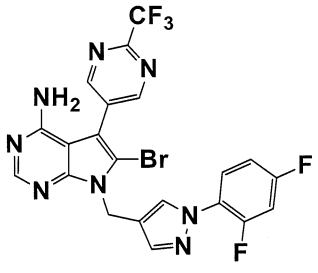


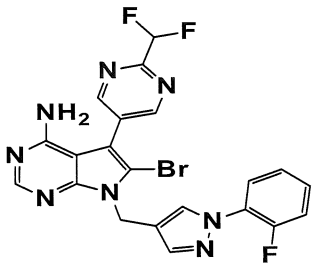
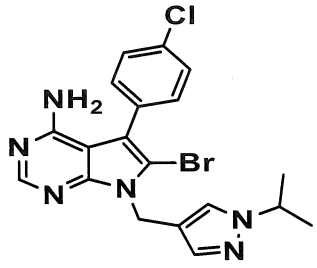
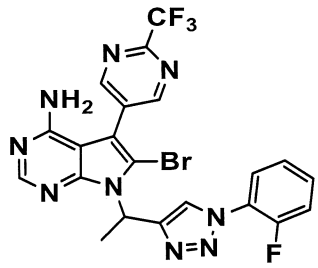
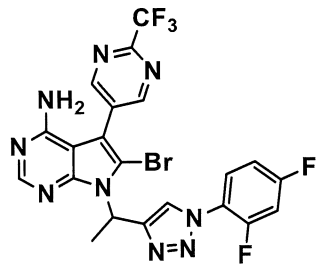
Hỗn hợp 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 57, 13 g, 28,6 mmol) và DCM (130 ml) được bổ sung NBS (5,09 g, 28,6 mmol) theo từng phần ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 60 phút. Phản ứng được dừng lại (dung dịch 5% $NaHCO_3$), được chiết bằng DCM (150 ml × 3), được rửa (nước muối, 100 ml × 1), được sấy khô (Na_2SO_4) và dung môi được loại bỏ trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (rửa giải bằng DCM:MeOH = 20:1) để thu được hợp chất mong muốn (13 g, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

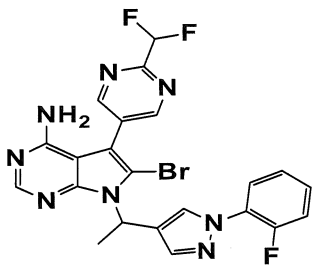
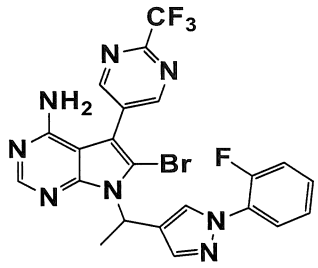
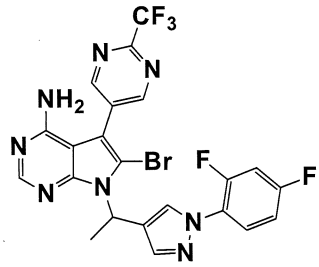
^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 5,54 (s, 2H), 5,65 (br s, 2H), 7,19-7,29 (m, 3H), 7,81-7,82 (m, 2H), 8,16 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 532,9 $[MH]^+$

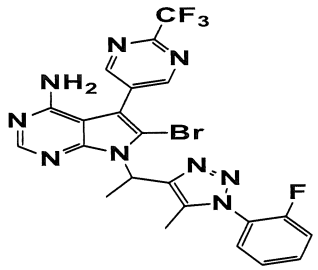
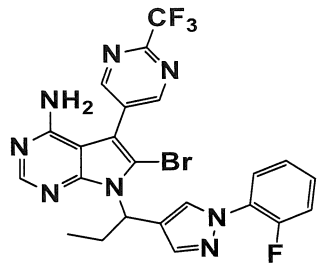
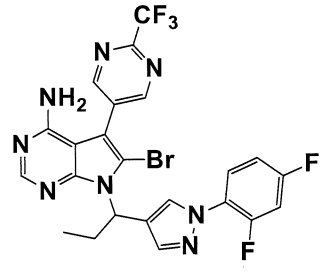
Ví dụ 41-55

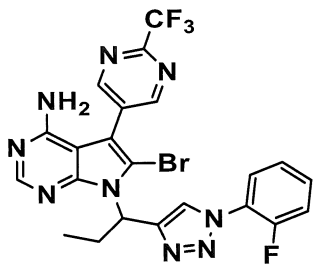
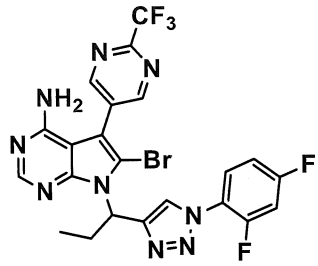
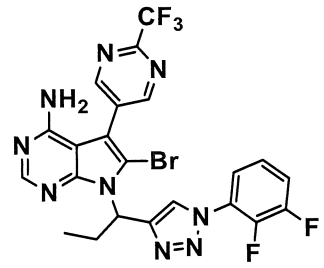
Hợp chất của các ví dụ sau đây được sản xuất theo quy trình tương tự như trong Ví dụ 40, từ vật liệu khởi đầu pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin thích hợp.

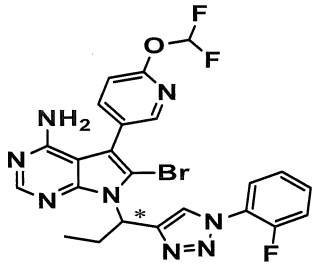
Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
41		7-{[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-(2-(triflo metyl) pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 279)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 5,46 (s, 2H), 6,66 (br s, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,70-7,85 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 550,9 và 552,9 $[MH]^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
42		5-[2-(Diflometyl) pyrimidin-5-yl]-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 204)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 5,46 (s, 2H), 6,61 (br s, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,30-7,50 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 8,34 (s, 2H), 8,98 (s, 2H), LCMS *m/z* = 515,1 và 517,1 $[MH]^+$
43		5-(4-Clophenyl)-7-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 254)	LCMS *m/z* = 447,1 $[MH]^+$
44		7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 216)	LCMS *m/z* = 548,1 và 550,0 $[MH]^+$
45		7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 217)	LCMS *m/z* = 566,0 và 568,0 $[MH]^+$

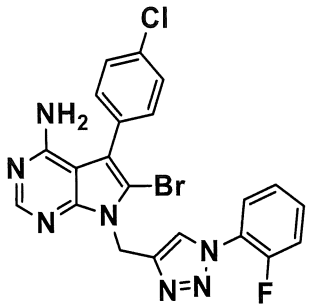
Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
46		5-[2-(Diflometyl) pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 205)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,08 (d, 3H), 6,26 (br s, 1H), 6,54 (br s, 2H), 7,10 (t, 1H), 7,25-7,50 (m, 3H), 7,75 (m, 2H), 8,20 (m, 2H), 8,98 (s, 2H), LCMS *m/z* = 529,1 và 531,1 $[MH]^+$
47		7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 277)	LCMS *m/z* = 547,0 và 549,0 $[MH]^+$
48		7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 275)	LCMS *m/z* = 564,9 và 566,9 $[MH]^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
49		7-{1-[1-(2-Flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 273)	LCMS *m/z* 562,0 [MH^+]
50		7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 271)	LCMS *m/z* = 561,0 và 563,0 $[MH]^+$
51		7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 274)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,48 (m, 2H), 5,98 (br s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,25-7,40 (br s, 2H), 7,58 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), LCMS *m/z* = 579,0 và 581,1 $[MH]^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
52		7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 224)	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,03 (t, 3H), 2,65 (m, 2H), 5,19 (br s, 2H), 6,27 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,41(m, 1H), 9,11 (s, 2H), LCMS *m/z* = 562,0 $[MH]^+$
53		7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 235)	LCMS *m/z* = 580,1 $[MH]^+$
54		7-{1-[1-(2,3-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-5-(2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 187/188, Bước 1)	LCMS *m/z* = 580,0 $[MH]^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
55	 Chất đồng phân đối ảnh đơn	(+) 5-[6-(Diflo metoxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin. chất đồng phân đối ảnh 2 (Ví dụ 142)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,48-2,55 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,66 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), LCMS *m/z* = 561,1 $[MH]^+$

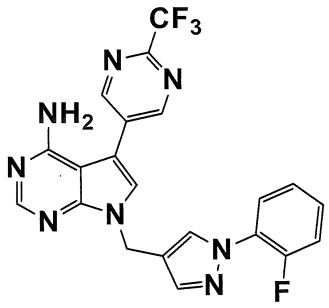
Ví dụ 56 : 6-Brom-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



CuI (19,6 mg, 0,102 mmol), Bazơ Hunig (0,33 ml, 1,85 mmol) và 2-flophenyl azua (35,6 mg, 0,259 mmol) được bổ sung vào dịch huyền phù gồm 6-brom-5-(4-clophenyl)-7-(prop-2-yn-1-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 76, 67 mg, 0,19 mmol) trong t-BuOH (0,5 ml) và toluen (2 ml), tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, NH_4OH (20 ml) được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4), được lọc và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn (26 mg, 28%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 5,20 (br s, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,28-7,34 (m, 2H), 7,44-7,51 (m, 5H), 7,94 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), LCMS *m/z* = 499,9 $[MH]^+$

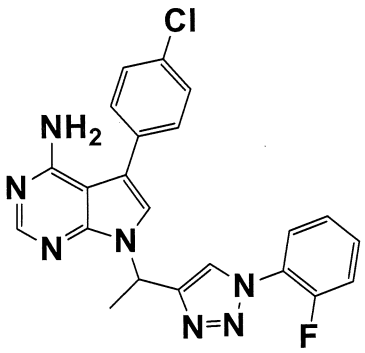
Ví dụ 57: 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hỗn hợp gồm 7-((1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 55, 17 g, 39,2 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)pyrimidin (16 g, 58,8 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,43 g, 1,96 mmol) và K_2CO_3 (13,5 g, 98 mmol) trong DMF (170 ml) và nước (17 ml) được khuấy ở 85°C trong 6 giờ trong điều kiện N_2. Hỗn hợp thu được được lọc và được cô đặc để thu được chất rắn màu đen, rồi được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng petroleum ete:EtOAc (2:1) để thu được hợp chất mong muốn (13 g, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 5,25 (br s, 2H), 5,45 (s, 2H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,76 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (d, 1H); 8,48 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), LCMS *m/z* = 455,1 $[MH]^+$

Ví dụ 58: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

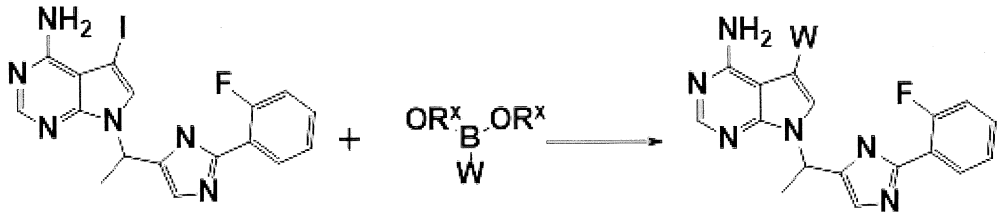


Dung dịch đã khuấy gồm 7-(but-3-yn-2-yl)-5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (hợp chất 77, 800 mg, 2,70 mmol) trong toluen (24 ml) và tBuOH (8 ml) được bổ sung CuI (283 mg, 1,49 mmol), DIPEA (0,29 ml, 1,69 mmol) và hỗn hợp sau đó được làm lạnh trong nước đá. 1-Azido-2-flobenzen (676 mg, 4,87 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc qua xe-lit, được pha loãng bằng EtOAc và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Chất rắn được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, rồi nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:Hexan (60:40) để thu được hợp chất mong muốn, dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (550 mg, 46,9%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,91 (d, 3H), 6,12-6,22 (br s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,42-7,59 (m, 8H), 7,80 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), LCMS *m/z* = 434,0 $[MH]^+$

Ví dụ 59-71

Ví dụ 59-71 được sản xuất nhờ phản ứng ghép chéo axit boric có xúc tác paladi của 7-{1-[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 57) và 13 axit boric hoặc este khác nhau sử dụng quy trình phản ứng chín bước được mô tả sau đây.



Dung dịch A Dung dịch B Ví dụ 59-71

1. Dung dịch axit boric hoặc monome este 0,3 M trong hỗn hợp được khử khí gồm Dioxan:EtOH:H_2O (7:3:2) được chuẩn bị (dung dịch B).

2. Dung dịch 0,2 M của 7-{1-[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 57) trong hỗn hợp được khử khí gồm Dioxan:EtOH:H_2O (7:3:2) được chuẩn bị (dung dịch A).

3. 10 ml dung dịch Na_2CO_3 2 M được chuẩn bị trong nước cất được khử khí (dung dịch C).

4. 500 µl dung dịch A (1,5 đương lượng, 150 µmol) được bổ sung rồi tiếp đó bổ sung 500 µl dung dịch B (1 đương lượng, 100 µmol) vào mỗi ống phản ứng được làm sạch bằng Ar.

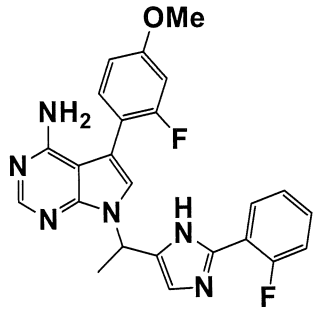
5. 150 µl (3 đương lượng, 300 µmol) dung dịch C được bổ sung vào mỗi ống.

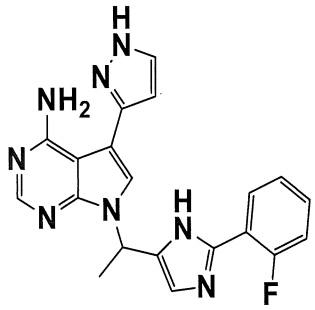
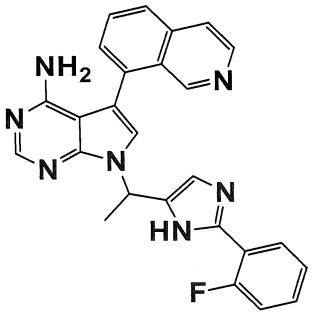
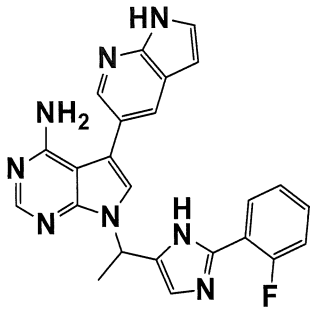
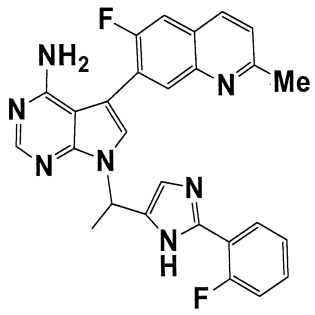
6. $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng, 10 µmol, 12 mg) được phân tán dưới dạng chất rắn dưới dòng argon.

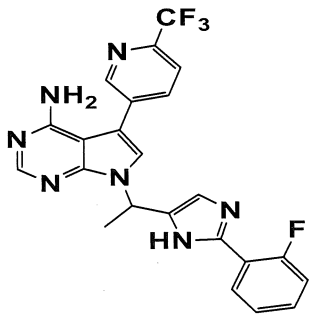
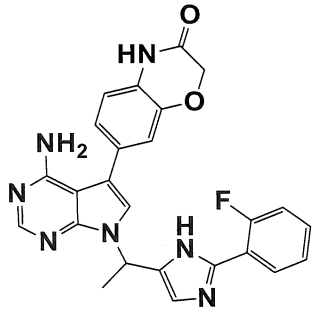
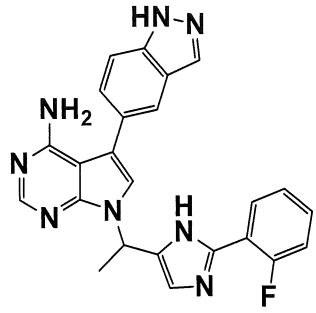
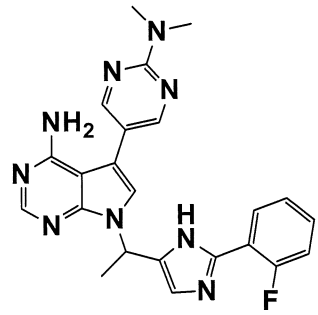
7. Mỗi ống phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ.

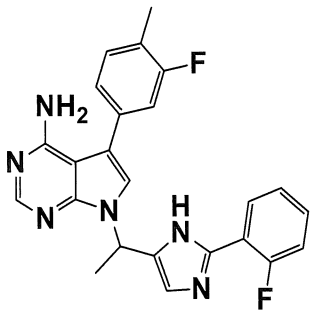
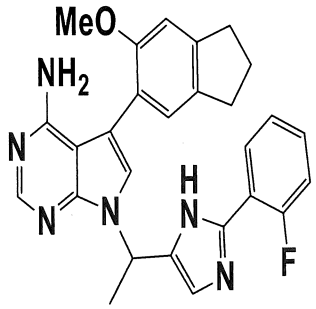
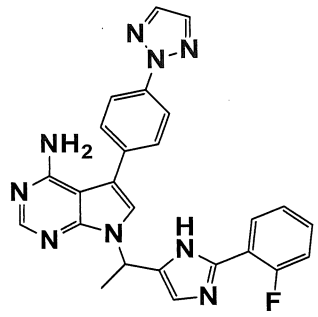
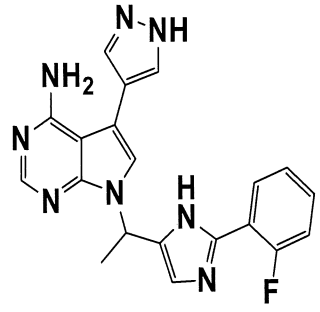
8. Sản phẩm phản ứng được lọc và dung môi được làm bay hơi trong thiết bị dò nhiệt (1 giờ, 5 torr, và 45°C).

9. 1 ml DMSO được bổ sung vào sản phẩm thô, 10 µl dung dịch DMSO được pha loãng thành 200 µl với DMSO để phân tích QC và lượng còn lại được đưa vào HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn.

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tinh chế	Dữ liệu phân tích
59		Phương pháp HPLC N1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,43 phút LCMS *m/z* = 447,25 $[MH]^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tinh chế	Dữ liệu phân tích
60		Phương pháp HPLC L2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,29 phút LCMS *m/z* = 389,25 $[MH]^+$
61		Phương pháp HPLC P1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,32 phút LCMS *m/z* = 450,27 $[MH]^+$
62		Phương pháp HPLC P1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,35 phút LCMS *m/z* = 439,29 $[MH]^+$
63		Phương pháp HPLC P1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,38 phút LCMS *m/z* = 482,29 $[MH]^+$

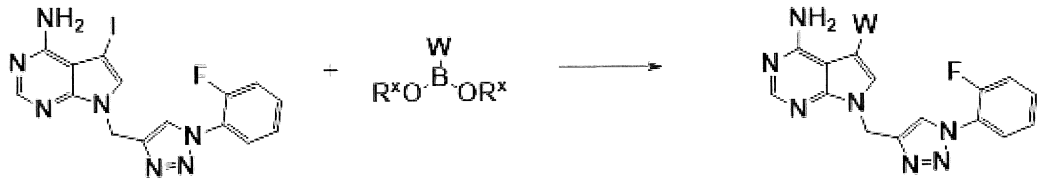
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tinh chế	Dữ liệu phân tích
64		Phương pháp HPLC N1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,44 phút LCMS *m/z* = 468,27 $[MH]^+$
65		Phương pháp HPLC N1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,34 phút LCMS *m/z* = 470,3 $[MH]^+$
66		Phương pháp HPLC L2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,34 phút LCMS *m/z* = 439,29 $[MH]^+$
67		Phương pháp HPLC N1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,36 phút LCMS *m/z* = 444,32 $[MH]^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tinh chế	Dữ liệu phân tích
68		Phương pháp HPLC P1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,49 phút LCMS *m/z* = 431,3 $[MH]^+$
69		Phương pháp HPLC L2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,46 phút LCMS *m/z* = 466,27 $[MH]^+$
70		Phương pháp HPLC P1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,46 phút LCMS *m/z* = 466,27 $[MH]^+$
71		Phương pháp HPLC L2	RT [HPLC M1] = 1,24 phút LCMS *m/z* = 389,26 $[MH]^+$

Ví dụ 72-86

Ví dụ 72-86 được sản xuất nhờ phản ứng ghép chéo axit boric có xúc tác paladi của 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-

d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 41) và 15 axit boric hoặc este khác nhau sử dụng quy trình phản ứng tám bước được mô tả sau đây.



Dung dịch B | Dung dịch A | Ví dụ 72-86

1. Dung dịch axit boric hoặc monome este 0,2 M trong hỗn hợp được khử khí gồm DMF:H_2O (4:1) được chuẩn bị (dung dịch A).

2. Dung dịch 0,2 M của 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 41) trong hỗn hợp được khử khí gồm DMF:H_2O (4:1) được sản xuất (dung dịch B).

3. 500 µl dung dịch A (1 đương lượng, 100 µmol) được bổ sung rồi tiếp đó bổ sung 500 µl dung dịch B (1 đương lượng, 100 µmol) vào mỗi ống phản ứng được làm sạch bằng Ar.

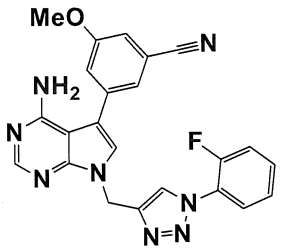
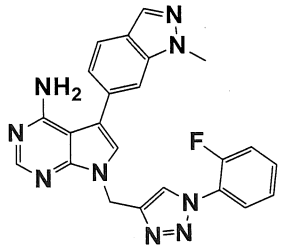
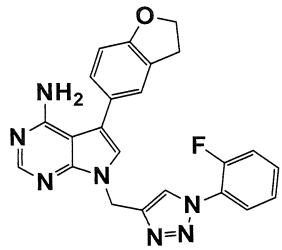
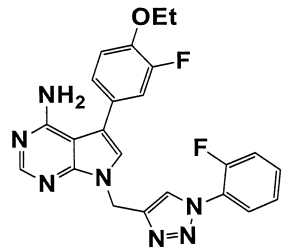
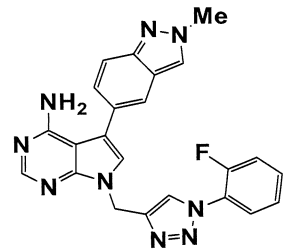
4. 98 mg (3 đương lượng, 300 µmol) Cs_2CO_3 khan được bổ sung vào mỗi ống.

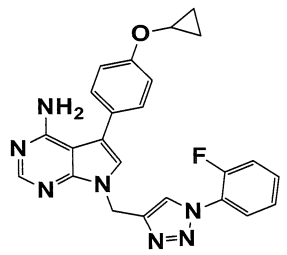
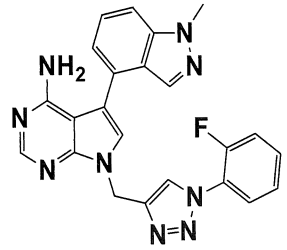
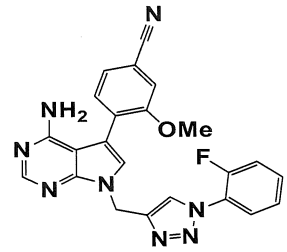
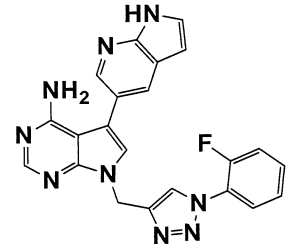
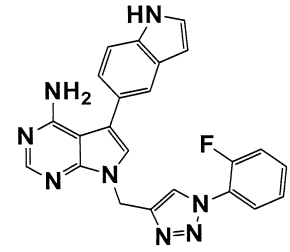
5. $PdCl_2$ (dppf)·DCM (0,17 đương lượng, 17 µmol, ~15 mg) được phân tán dưới dòng argon.

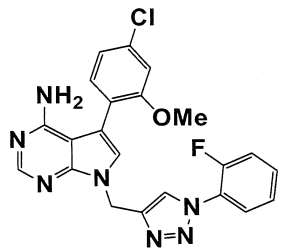
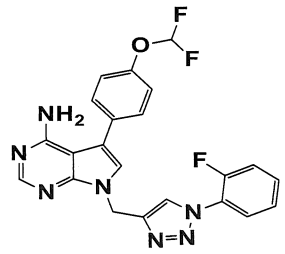
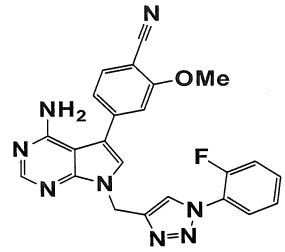
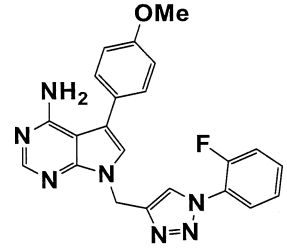
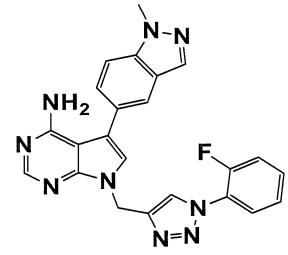
6. Mỗi ống phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ.

8. Sản phẩm phản ứng được lọc và dung môi được làm bay hơi trong thiết bị dò nhiệt (1 giờ, 5 torr, 45°C).

9. 1 ml DMSO được bổ sung vào sản phẩm thô, 10 µl dung dịch DMSO được pha loãng thành 200 µl với DMSO để phân tích QC và lượng còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn.

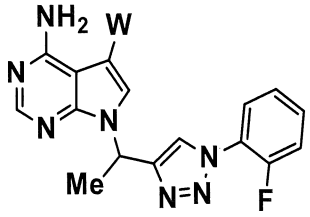
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tinh chế	Dữ liệu phân tích
72		Phương pháp HPLC N2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,48 phút LCMS *m/z* = 441,3 $[MH]^+$
73		Phương pháp HPLC N2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,45 phút LCMS *m/z* = 440,32 $[MH]^+$
74		Phương pháp HPLC N2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,46 phút LCMS *m/z* = 428,27 $[MH]^+$
75		Phương pháp HPLC N2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,52 phút LCMS *m/z* = 448,27 $[MH]^+$
76		Phương pháp HPLC N2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,41 phút LCMS *m/z* = 440,32 $[MH]^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tinh chế	Dữ liệu phân tích
77		Phương pháp HPLC P1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,53 phút LCMS *m/z* = 442,27 $[MH]^+$
78		Phương pháp HPLC P1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,44 phút LCMS *m/z* = 440,28 $[MH]^+$
79		Phương pháp HPLC P1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,45 phút LCMS *m/z* = 441,3 $[MH]^+$
80		Phương pháp HPLC N1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,39 phút LCMS *m/z* = 426,28 $[MH]^+$
81		Phương pháp HPLC N1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,44 phút LCMS *m/z* = 425,3 $[MH]^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tinh chế	Dữ liệu phân tích
82		Phương pháp HPLC N1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,51 phút LCMS *m/z* = 450,23 $[MH]^+$
83		Phương pháp HPLC N2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,75 phút LCMS *m/z* = 452,27 $[MH]^+$
84		Phương pháp HPLC N2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,48 phút LCMS *m/z* = 441,25 $[MH]^+$
85		Phương pháp HPLC N1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,46 phút LCMS *m/z* = 416,28 $[MH]^+$
86		Phương pháp HPLC N2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,44 phút LCMS *m/z* = 440,28 $[MH]^+$

Ví dụ 87-100

Các hợp chất có cấu trúc chung:



được sản xuất theo quy trình sau đây.

1. Dung dịch 0,2 M của axit boric phù hợp trong hỗn hợp được khử khí gồm DMF:H_2O (4:1) được chuẩn bị (dung dịch A).

2. Dung dịch 0,2 M của 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 42) trong hỗn hợp được khử khí gồm DMF:H_2O (4:1) được chuẩn bị (dung dịch B).

3. 500 µl dung dịch A (1 đương lượng, 100 µmol), rồi tiếp đó 500 µl dung dịch B (1 đương lượng, 100 µmol) được bổ sung vào mỗi ống phản ứng trong điều kiện Ar.

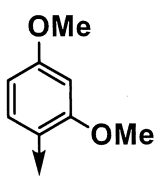
4. 98 mg (3 đương lượng, 300 µmol) Cs_2CO_3 khan được bổ sung vào mỗi ống.

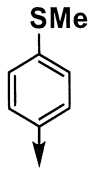
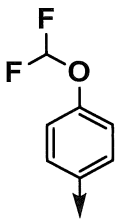
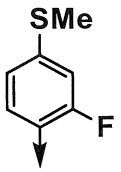
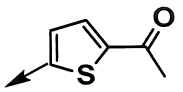
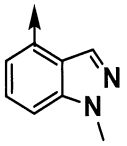
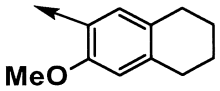
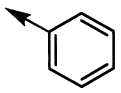
5. $PdCl_2$ (dppf)·DCM (0,17 đương lượng, 17 µmol, ~15 mg) được phân tán trong điều kiện Ar.

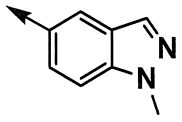
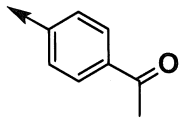
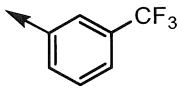
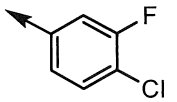
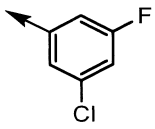
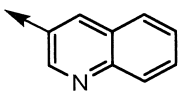
6. Mỗi ống phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ.

7. Sản phẩm phản ứng được lọc và dung môi được làm bay hơi trong chân không.

8. DMSO (1 ml) được bổ sung vào sản phẩm thô và dung dịch được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn.

Ví dụ	**Cấu trúc của nhóm W**	**Phương pháp tinh chế**	**Dữ liệu phân tích**
87		Phương pháp HPLC L1	LCMS *m/z* = 460,22 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,47 phút

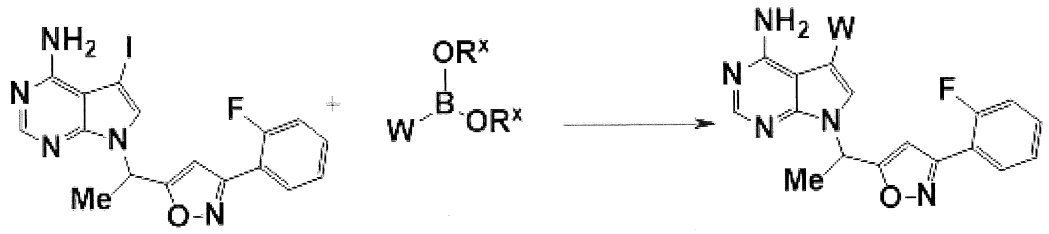
Ví dụ	Cấu trúc của nhóm W	Phương pháp tinh chế	Dữ liệu phân tích
88		Phương pháp HPLC K1	LCMS *m/z* = 446,31 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,56 phút
89		Phương pháp HPLC K1	LCMS *m/z* = 466,27 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,55 phút
90		Phương pháp HPLC L1	LCMS *m/z* = 464,18 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,57 phút
91		Phương pháp HPLC L1	LCMS *m/z* = 448,18 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,51 phút
92		Phương pháp HPLC L1	LCMS *m/z* = 454,23 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,47 phút
93		Phương pháp HPLC L1	LCMS *m/z* = 484,26 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,61 phút
94		Phương pháp HPLC J1	LCMS *m/z* = 400,29 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,49 phút

Ví dụ	Cấu trúc của nhóm W	Phương pháp tinh chế	Dữ liệu phân tích
95		Phương pháp HPLC L1	LCMS *m/z* = 454,36 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,46 phút
96		Phương pháp HPLC K1	LCMS *m/z* = 442,24 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,48 phút
97		Phương pháp HPLC K1	LCMS *m/z* = 468,18 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,61 phút
98		Phương pháp HPLC K1	LCMS *m/z* = 452,15 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,61 phút
99		Phương pháp HPLC J1	LCMS *m/z* = 452,24 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,62 phút
100		Phương pháp HPLC J1	LCMS *m/z* = 451,3 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC M1] = 1,51 phút

[a] Este borat được sử dụng thay vì axit boric. Liên kết với mũi tên biểu thị điểm gắn của nhóm W.

Ví dụ 101-107

Các ví dụ sau đây được sản xuất nhờ phản ứng ghép chéo axit boric có xúc tác paladi của 7-{1-[3-(2-flophenyl)isoxazol-5-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 59) và 7 axit boric hoặc este borat khác nhau sử dụng quy trình phản ứng được mô tả sau đây.



Dung dịch B Dung dịch A Ví dụ 101-107

1. Dung dịch 0,2 M của axit boric hoặc monome este trong hỗn hợp được khử khí gồm DMF:H_2O (4:1) được chuẩn bị (dung dịch A).

2. Dung dịch 0,2 M của 7-{1-[3-(2-flophenyl)isoxazol-5-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 59) trong hỗn hợp được khử khí gồm DMF:H_2O (4:1) được chuẩn bị (dung dịch B).

3. 500 µl dung dịch A (1 đương lượng, 100 µmol) được bổ sung rồi tiếp đó bổ sung 500 µl dung dịch B (1 đương lượng, 100 µmol) vào mỗi ống phản ứng được làm sạch bằng argon.

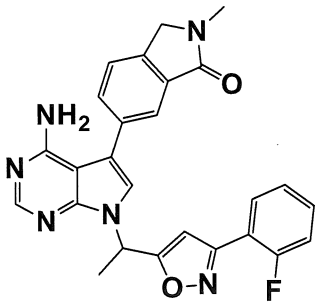
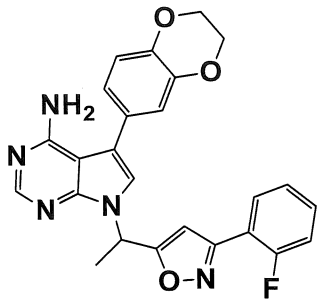
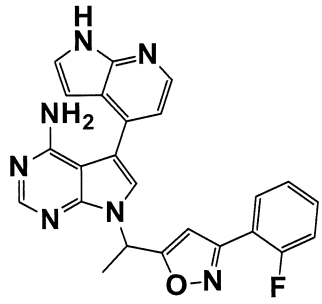
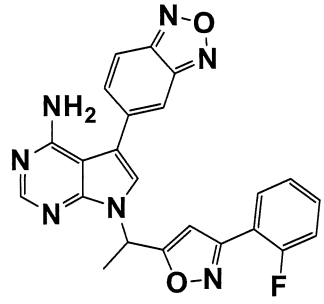
4. 98 mg (3 đương lượng, 300 µmol) Cs_2CO_3 khan được bổ sung vào mỗi ống.

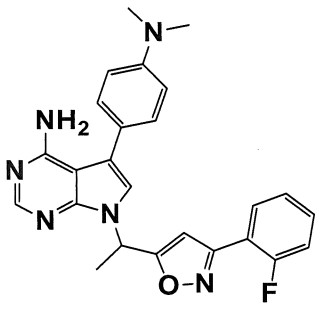
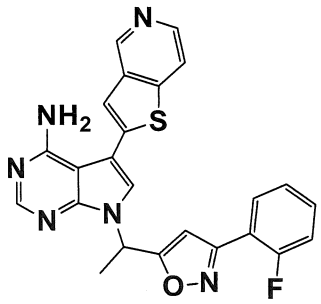
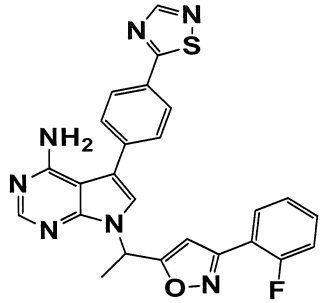
5. $PdCl_2$ (dppf)·DCM (0,17 đương lượng, 17 µmol, ~15 mg) được phân tán dưới dòng argon.

6. Mỗi ống phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ.

7. Sản phẩm phản ứng được lọc và dung môi được làm bay hơi trong thiết bị dò nhiệt (1giờ, 5 torr, 45°C).

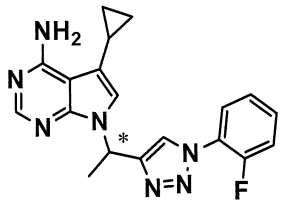
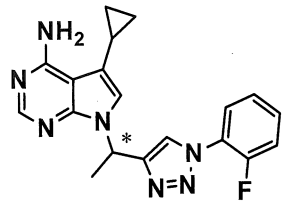
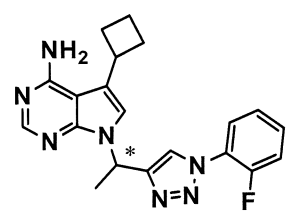
8. 1 ml DMSO được bổ sung vào sản phẩm thô, 10 µl dung dịch DMSO được pha loãng thành 200 µl với DMSO dùng để phân tích QC và lượng còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn.

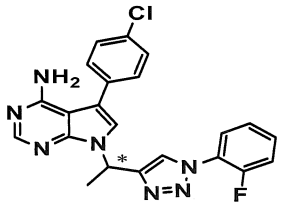
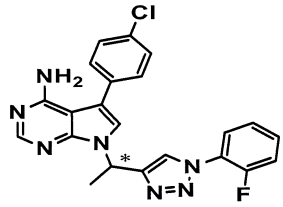
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tinh chế	Dữ liệu phân tích
101		Phương pháp HPLC L2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,52 phút LCMS *m/z* = 469,22 $[MH]^+$
102		Phương pháp HPLC K1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,58 phút LCMS *m/z* = 458,2 $[MH]^+$
103		HPLC Method L2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,49 phút LCMS *m/z* = 440,28 $[MH]^+$
104		Phương pháp HPLC K1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,65 phút LCMS *m/z* = 442,18 $[MH]^+$

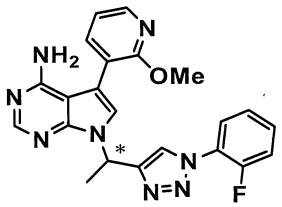
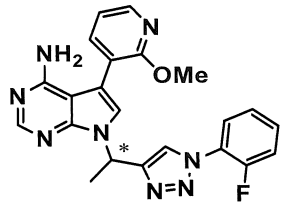
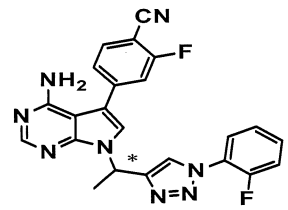
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tinh chế	Dữ liệu phân tích
105		Phương pháp HPLC K1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,6 phút LCMS *m/z* = 443,2 $[MH]^+$
106		Phương pháp HPLC K1	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,49 phút LCMS *m/z* = 457,12 $[MH]^+$
107		Phương pháp HPLC L2	RT [Phương pháp HPLC M1] = 1,68 phút LCMS *m/z* = 484,13 $[MH]^+$

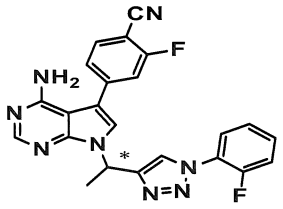
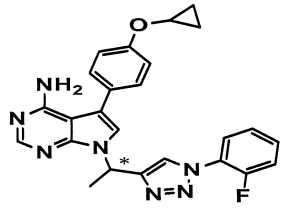
Ví dụ 108-182

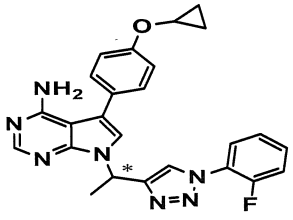
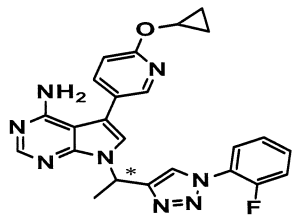
Các ví dụ sau đây thu được từ hợp chất triệt quang thích hợp sử dụng các điều kiện chiral HPLC hoặc SFC như được mô tả.

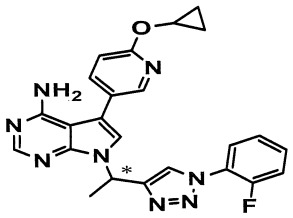
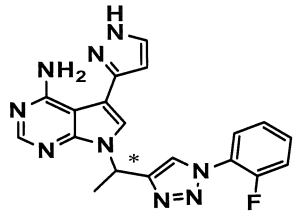
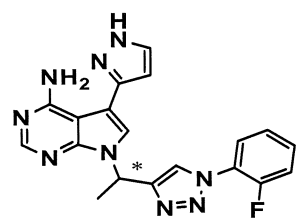
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
108	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC A7; 5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 238)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,52-0,58 (m, 2H), 0,84-0,89 (m, 2H), 1,82 (d, 3H), 2,04 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,58 (br s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), LCMS *m/z* = 364,4 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A8] = 4,338 phút
109	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC A7; 5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 238)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,52-0,58 (m, 2H), 0,84-0,89 (m, 2H), 1,82 (d, 3H), 2,04 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,58 (br s, 2H), 6,97 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), LCMS *m/z* = 364,4 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A8] = 4,645 phút
110		Phương pháp SFC A9; 5-Xyclobutyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,91-1,95 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 8H), 2,33-2,42 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,41

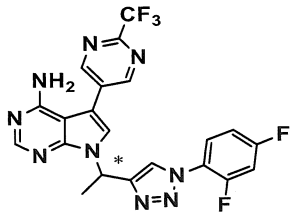
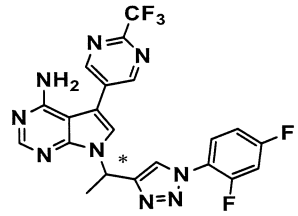
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	Chất đồng phân đối ảnh 2	pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 247)	(m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), LCMS *m/z* = 378,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A8] = 5,199 phút
111	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC A1; 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 58)	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 2,12 (d, 3H), 5,48 (br s, 2H), 6,48 (m, 1H), 7,35-7,60 (m, 8H), 7,98 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), LCMS *m/z* = 434,1 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -51,12°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A2] = 6,350 phút
112	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC A1; 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 58)	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 2,12 (d, 3H), 5,49 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 7,32-7,60 (m, 8H), 7,98 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (m, 1H), LCMS *m/z* = 434,1 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +48,3°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A2] = 6,884 phút

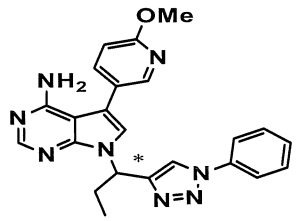
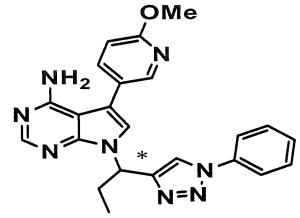
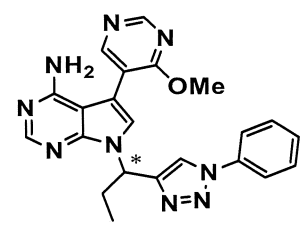
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
113	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC B1; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(2-metoxy pyridin-3-yl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 215)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,90 (d, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,04 (br s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), LCMS *m/z* = 431,2 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -27,9°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC B2] = 5,598 phút
114	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC B1; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(2-metoxy pyridin-3-yl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 215)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,90 (d, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,04 (br s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,65 (s, 1H), LCMS *m/z* = 431,2 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +32,6°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC B2] = 5,775 phút
115		Phương pháp SFC A1; 4-(4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl]-7H-	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,95 (d, 3H), 6,34 (m, 1H), 6,48 (br s, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,25 (s, 1H),

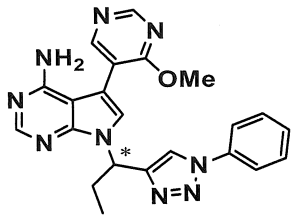
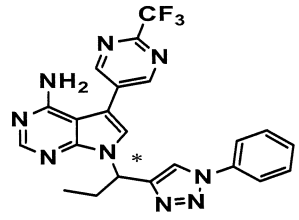
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	Chất đồng phân đối ảnh 1	pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-flobenzonitril (Ví dụ 239)	8,68 (s, 1H), LCMS *m/z* = 443,0 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A2] = 6,451 phút
116	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC A1; 4-(4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-flobenzonitril (Ví dụ 239)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,95 (d, 3H), 6,34 (m, 1H), 6,48 (br s, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,52-7,60 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), LCMS *m/z* = 443,0 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A2] = 7,408 phút
117	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC C1 5-[4-(Xyclopropyloxy) phenyl]-7-{1-[1-(2-flo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 212)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,90 (d, 3H), 3,87 (m, 1H), 6,32 (q, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H) LCMS *m/z* = 456,5 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +48,8°; nhiệt độ phòng

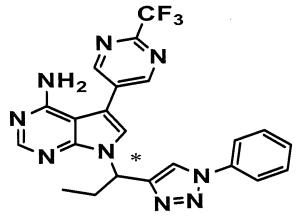
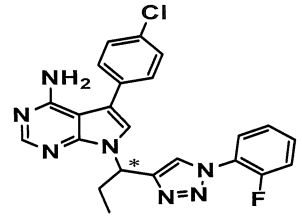
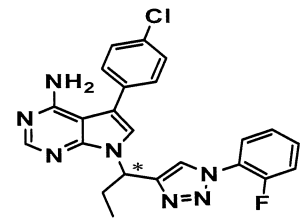
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
			[Phương pháp SFC C2] = 6,871 phút
118	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC C1 5-[4-(Xyclopropyloxy) phenyl]-7-{1-[1-(2-flo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 212)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,90 (d, 3H), 3,87 (m, 1H), 6,32 (q, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H) LCMS *m/z* = 456,5 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -42,9°; nhiệt độ phòng [SFC-method C2] = 7,555 phút
119	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC A3; 5-[4-(Xyclopropyloxy) pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 213)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,69 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,91 (d, 3H), 4,22 (m, 1H), 6,18 (br s, 2H), 6,32 (q, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,77-7,84 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), LCMS *m/z* = 457,1 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -48,8°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A5] = 5,808 phút

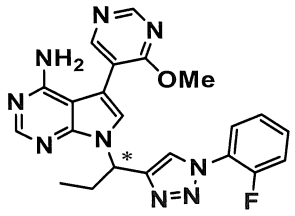
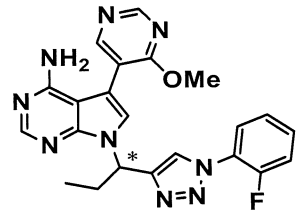
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
120	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC A3; 5-[4-(Xyclopropyloxy) pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 213)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,69 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,91 (d, 3H), 4,22 (m, 1H), 6,18 (br s, 2H), 6,32 (q, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,77-7,84 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), LCMS *m/z* = 457,1 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +50,1°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A5] = 6,269 phút
121	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC F1; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 218)	^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 1,96 (d, 3H), 6,30 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), LCMS *m/z* = 390,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC F3] = 6,657 phút
122		Phương pháp HPLC F1; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-	^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 1,96 (d, 3H), 6,30 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,74 (m, 1H),

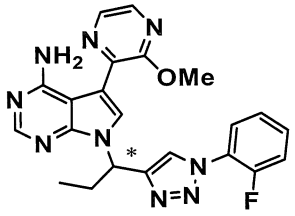
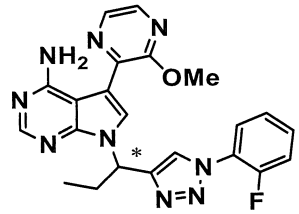
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	Chất đồng phân đối ảnh 2	triazol-4-yl]etyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 218)	7,82 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), LCMS *m/z* = 390,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC F3] = 11,212 phút
123	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C20B; 7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflo metyl) pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 217)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,97 (d, 3H), 6,37 (q, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,54-7,70 (m, 3H), 7,87 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), LCMS *m/z* = 488,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C5] = 2,711 phút
124	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C20B; 7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflo metyl) pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 217)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,97 (d, 3H), 6,36 (q, 1H), 7,33-7,45 (m, 3H), 7,67 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), LCMS *m/z* = 488,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C5] = 3,982 phút

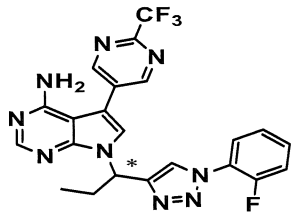
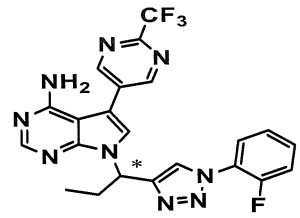
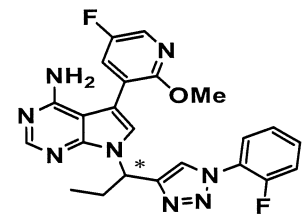
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
125	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC B4; 5-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 220)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2, 35 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 6,06 (t, 1H), 6,18 (br s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), LCMS *m/z* = 427,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC B2] = 4,530 phút
126	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC B4; 5-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 220)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2, 35 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 6,08 (t, 1H), 6,18 (br s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,78 (m, 1H), 7,89 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), LCMS *m/z* = 427,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC B2] = 9,460 phút
127		Phương pháp SFC C4; 5-(4-Metoxypyrimidin-5-yl)-7-{1-[1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,38 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,18 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,88 (m,

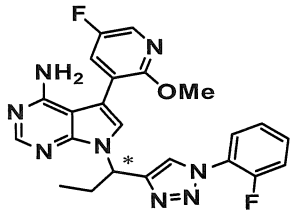
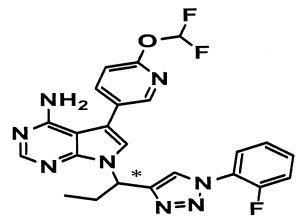
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	Chất đồng phân đối ảnh 1	yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 248)	2H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), LCMS *m/z* = 428,3 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -21,8°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC C2] = 6,113 phút
128	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC C4; 5-(4-Metoxypyrimidin-5-yl)-7-{1-[1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 248)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,38 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 6,10 (m, 1H), 6,30 (s, 2H), 7,50 (m, 2H), 7,60 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), LCMS *m/z* = 428,3 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +23,6 °; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC C2] = 6,382 phút
129	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC B4; 7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 219)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) : 0,87 (t, 3H), 2,34-2,44 (m, 2H), 6,12 (t, 1H), 7,12 (s, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,89 (m, 3H), 8,34 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), LCMS m/z = 466,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC E2] = 10,002 phút

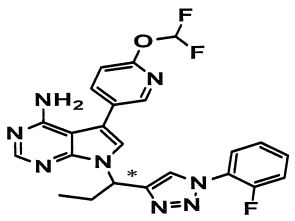
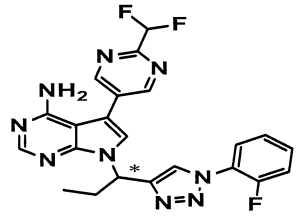
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
130	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC B4; 7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 219)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,33-2,43 (m, 2H), 6,11 (t, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,88 (m, 3H), 8,29 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), LCMS *m/z* = 466,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC E2] = 12,342 phút
131	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC A7; 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 211)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (t, 3H), 2,38 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,18 (br s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,48-7,63 (m, 7H), 7,83 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), LCMS *m/z* = 448,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A8] = 6,274 phút
132		Phương pháp SFC A7; 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (t, 3H), 2,38 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,18 (br s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,48-7,63 (m, 7H), 7,83 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H),

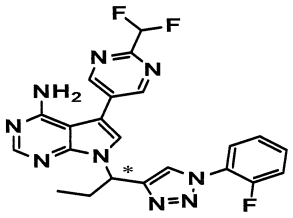
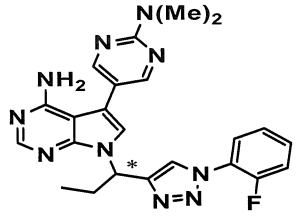
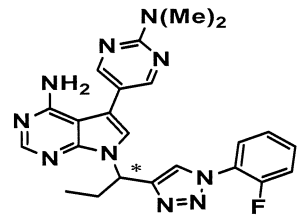
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	Chất đồng phân đối ảnh 2	pyrimidin-4-amin (Ví dụ 211)	LCMS *m/z* = 448,2 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +53,2°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A8] = 7,088 phút
133	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC B4; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-[4-metoxy pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 244)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (t, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,12 (t, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), LCMS *m/z* = 446,2 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -18,2°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC B2] = 5,194 phút
134	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC B4; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-[4-metoxy pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 244)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (t, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,12 (t, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), LCMS *m/z* = 446,2 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +20,6 °; nhiệt độ phòng

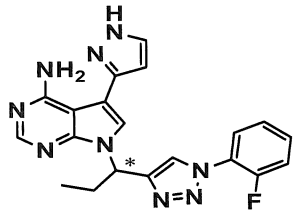
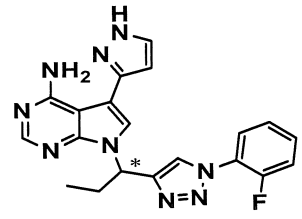
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
			[Phương pháp SFC B2] = 5,597 phút
135	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC D1; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(3-metoxy pyrazin-2-yl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 251)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,25 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,22-8,30 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), LCMS *m/z* = 446,2 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -98,9°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC D2] = 8,390 phút
136	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC D1; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(3-metoxy pyrazin-2-yl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 251)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,48 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,25 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,22-8,30 (m, 3H), 8,78 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), LCMS *m/z* = 446,2 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +87,6°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC D2] = 9,059 phút

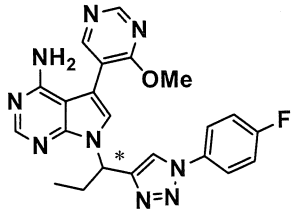
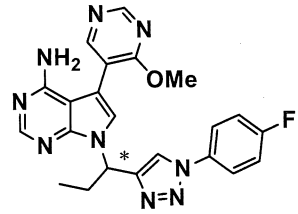
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
137	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC C29; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 224)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,66 (br s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,52-7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 484,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C6] = 3,893 phút
138	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC C29; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 224)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,66 (br s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,52-7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 484,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C6] = 5,176 phút
139		Phương pháp SFC C5; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,24 (br s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 4H),

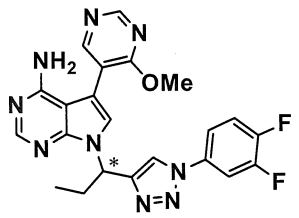
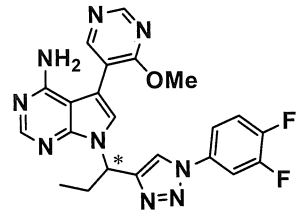
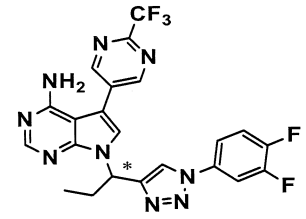
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	Chất đồng phân đối ảnh 1	5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 223)	7,85 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), LCMS *m/z* = 463,1 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +37,1°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC C2] = 2,90 phút
140	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC C5; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 223)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,24 (br s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,57-7,65 (m, 4H), 7,85 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), LCMS *m/z* = 463,1 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -33,7°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC C2] = 3,19 phút
141	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC B4; 5-[6-(Diflometoxy) pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 240)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,3 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -31,7°; nhiệt

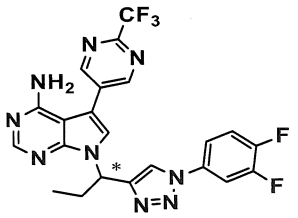
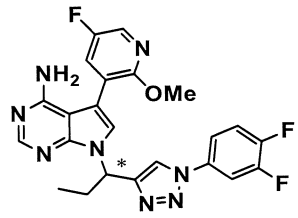
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
			độ phòng [Phương pháp SFC B2] = 6,160 phút
142	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC B4; 5-[6-(Diflometoxy) pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 240)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,3 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +37,1°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC B2] = 7,065 phút
143	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C22A; 5-[2-(Diflometyl) pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 221)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,60 (br s, 2H), 6,88-7,14 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), LCMS *m/z* = 466,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C7] = 2,873 phút

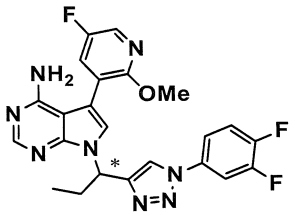
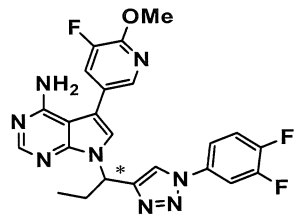
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
144	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C22A; 5-[2-(Diflometyl) pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 221)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,60 (br s, 2H), 6,88-7,14 (dd, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,82-7,80 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), LCMS *m/z* = 466,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C7] = 3,931 phút
145	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C24A; 5-[2-(Dimetylamin) pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 222)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,16 (s, 6 H), 6,08 (m, 1H), 6,24 (br s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), LCMS *m/z* = 459,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC A] = 1,278 phút
146		Phương pháp HPLC C24A; 5-[2-(Dimetylamin) pyrimidin-5-yl]-7-{1-	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,16 (s, 6 H), 6,08 (m, 1H), 6,24 (br s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,56 -

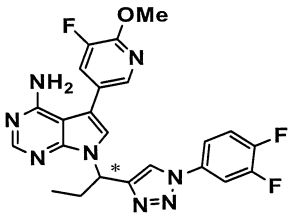
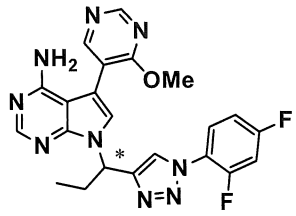
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	Chất đồng phân đối ảnh 2	[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 222)	7,63 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), LCMS *m/z* = 459,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC A] = 1,278 phút
147	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC F2; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 226)	^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 0,96 (t, 3H), 2,43-2,51 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), LCMS *m/z* = 404,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC D3] = 4,538 phút
148	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC F2; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 226)	^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 0,96 (t, 3H), 2,43-2,51 (m, 2H), 6,09 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 7,35-7,45 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), LCMS *m/z* = 404,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương

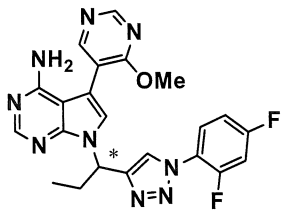
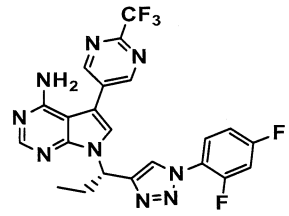
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
			pháp HPLC D3] = 5,961 phút
149	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC A4; 7-{1-[1-(4-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-[4-metoxy pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 241)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,29 (br s, 2H), 7,42-7,48 (m, 3H), 7,95 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), LCMS *m/z* = 446,01 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +24,1°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A5] = 6,959 phút
150	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC A4; 7-{1-[1-(4-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-[4-metoxy pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 241)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,95 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), LCMS *m/z* = 446,01 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -23,8°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A5] = 7,770 phút

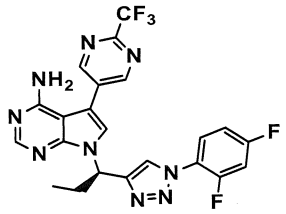
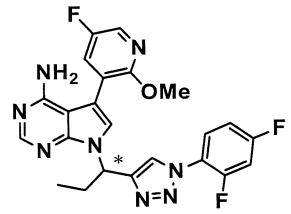
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
151	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC A3; 7-{1-[1-(3,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxypyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 245)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) : 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), LCMS *m/z* = 465,3 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +28,5°
152	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC A3; 7-{1-[1-(3,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxypyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 245)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), LCMS *m/z* = 465,3 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH= -22,5°
153	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC G2; 7-{1-[1-(3,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflo	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (t, 3H), 2,31-2,43 (m, 2H), 6,10 (t, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,08 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,2

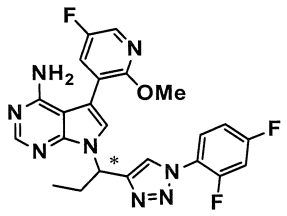
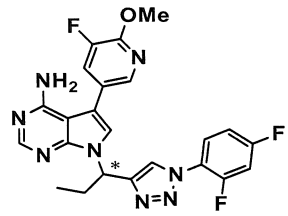
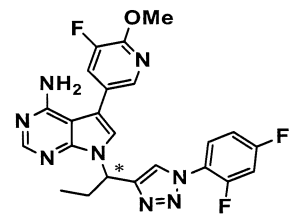
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
		metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 227)	$[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC G1] = 6,820 phút
154	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC G2; 7-{1-[1-(3,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 227)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,87 (t, 3H), 2,34-2,43 (m, 2H), 6,12 (t, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,09 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC G1] = 9,739 phút
155	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC B6; 7-{1-[1-(3,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 228)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,07 (m, 1H), 6,61 (br s, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,08 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC B2] = 3,866 phút

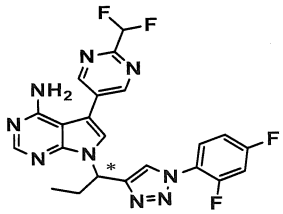
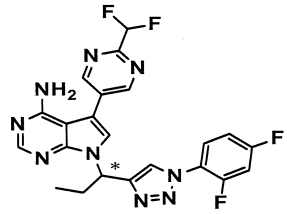
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
156	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC B6; 7-{1-[1-(3,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 228)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,06 (m, 1H), 6,25 (br s, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,10 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC B2] = 5,840 phút
157	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC B5; 7-{1-[1-(3,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 229)	^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 0,85 (t, 3H), 2,31-2,39 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 5,99 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC B2] = 4,327 phút

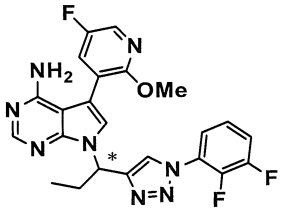
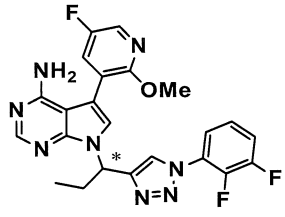
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
158	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC B5; 7-{1-[1-(3,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 229)	^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 0,84 (t, 3H), 2,33-2,38 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,99 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC B2] = 5,926 phút
159	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC A6; 7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxypyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 246)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,32-2,40 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), LCMS *m/z* = 464,2 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +23,2°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A5] = 6,709 phút

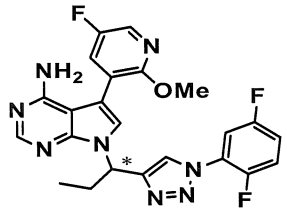
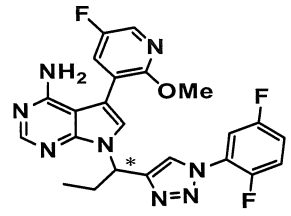
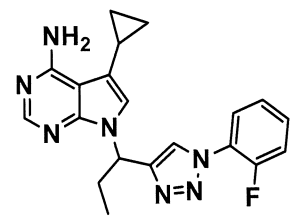
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
160	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp SFC A6; 7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxypyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 246)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,32-2,40 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,62-7,70 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), LCMS *m/z* = 464,2 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -23,5°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A5] = 7,063 phút
161	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C21; 7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 235)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,65 (br s, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,0 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C9] = 4,472 phút (+) optical rotation

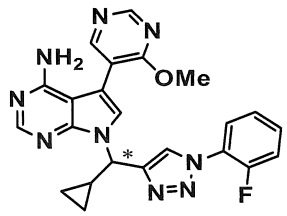
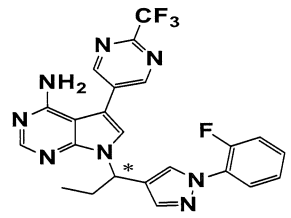
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
162	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C21; 7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 235)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,65 (br s, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,85-7,91 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,0 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C9] = 4,841 phút (-) optical rotation
163	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC B6; 7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 231)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,32-2,38 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (t, 1H), 6,38 (br s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,59-7,75 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC B3] = 7,019 phút

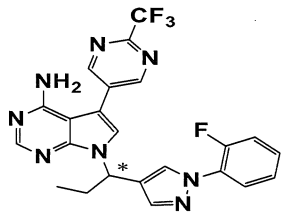
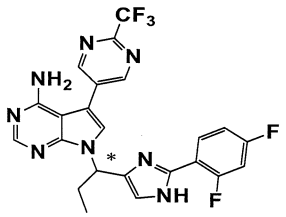
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
164	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC B6; 7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 231)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,32-2,36 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (t, 1H), 6,40 (br s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,59-7,75 (m, 3H), 7,85 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC B3] = 9,528 phút
165	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC B5; 7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 232)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,37 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,51 (br s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), LCMS *m/z* = 481,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC B2] = 4,230 phút
166		Phương pháp HPLC B5; 7-{1-[1-(2,4-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,37 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,51 (br s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,73

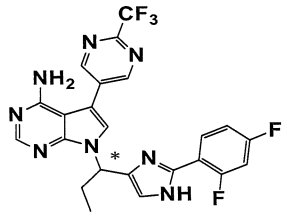
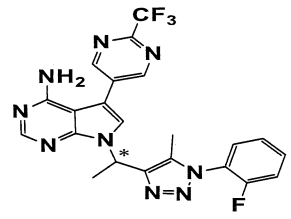
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	Chất đồng phân đối ảnh 2	triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 232)	(m, 2H), 7,96 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,69 (d, 1H), LCMS *m/z* = 481,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC B2] = 10,052 phút
167	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC F8; 5-[2-(Diflometyl) pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 230)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,87 (t, 3H), 2,38-2,42 (m, 2H), 6,15 (t, 1H), 7,05 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,65-7,71 (m, 3H), 7,90 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), LCMS *m/z* = 484,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C5] = 3,056 phút
168	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC F8; 5-[2-(Diflometyl) pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 230)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (t, 3H), 2,37-2,42 (m, 2H), 6,12 (t, 1H), 6,79 (br s, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,00 (s, 2H), LCMS *m/z* = 484,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương

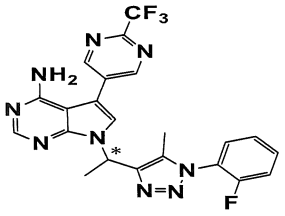
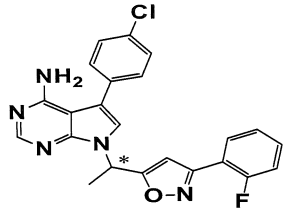
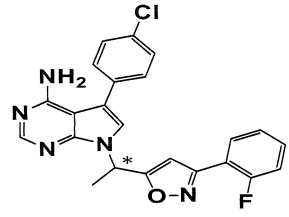
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
			pháp HPLC C5] = 4,166 phút
169	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C30; 7-{1-[1-(2,3-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 233)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,10 (m, 1H), 6,40 (br s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C10] = 2,190 phút
170	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C30; 7-{1-[1-(2,3-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 233)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,35 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,10 (m, 1H), 6,30 (br s, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C10] = 2,511 phút

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
171	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C30; 7-{1-[1-(2,5-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 234)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,34 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,30 (br s, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), LCMS *m/z* = 481,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C10] = 2,214 phút
172	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C30; 7-{1-[1-(2,5-Diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 234)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,34 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,30 (br s, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,60-7,65 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), LCMS *m/z* = 481,1 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C10] = 2,570 phút
173		Phương pháp SFC C3; 5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,54 (m, 2H), 0,76 -0,85 (m, 6 H), 2,20-2,33 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 6,60 (br s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,42 (m,

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	Chất đồng phân đối ảnh 1	yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 236)	1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), LCMS *m/z* = 378,4 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -26,0°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC C2] = 5,618 phút
174	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC D4; 7-{Xyclopropyl[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 243)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,45 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (d, 1H), 6,29 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,56 -7,63 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), LCMS *m/z* = 458,1 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +29,5°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC D2] = 8,319 phút
175	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C33; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,83 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 5,92 (t, 1H), 6,63 (br s, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 483,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng

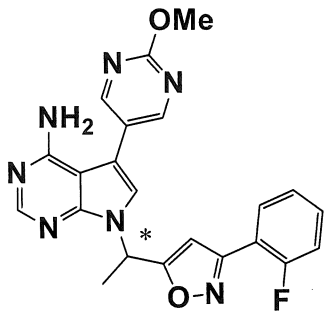
Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
		d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 271)	[Phương pháp HPLC C12] = 3,70 phút
176	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C33; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 271)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,83 (t, 3H), 2,31 (m, 2H), 5,92 (t, 1H), 6,63 (br s, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,74 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 483,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C12] = 4,460 phút
177	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C20B; 7-{1-[2-(2,4-Diflo phenyl)-2H-imidazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 276)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,82 (t, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 5,88 (t, 1H), 6,59 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 12,22 (s, 1H), LCMS *m/z* = 501,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C2] = 2,994 phút

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
178	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C20B; 7-{1-[2-(2,4-Diflo phenyl)-2H-imidazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (Ví dụ 276)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,82 (t, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 5,88 (t, 1H), 6,59 (s, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,98 (t, 1H), 8,24 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), 12,22 (s, 1H), LCMS *m/z* = 501,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C2] = 3,524 phút
179	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp HPLC C34; 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 273)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,98 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 6,31 (m, 1H), 6,65 (br s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), LCMS *m/z* = 484,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC F5] = 3,796 phút

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
180	 Chất đồng phân đối ảnh 2	Phương pháp HPLC C34 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 273)	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,98 (d, 3H), 2,17 (s, 3H), 6,31 (m, 1H), 6,65 (br s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,93 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), LCMS *m/z* = 484,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC F5] = 4,868 phút
181	 Chất đồng phân đối ảnh 1	Phương pháp SFC C1; 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 258)	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 2,01 (d, 3H), 5,18 (br s, 2H), 6,46 (q, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,48 (s, 4H), 7,95 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), LCMS *m/z* = 434,3 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = +23,3°; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC C2] = 2,90 phút
182		Phương pháp SFC C1; 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 2,01 (d, 3H), 5,18 (br s, 2H), 6,46 (q, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,48 (s, 4H), 7,95 (t, 1H), 8,38 (s,

Ví dụ	Cấu trúc	Phương pháp tách Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
	Chất đồng phân đối ảnh 2	d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 258)	1H), LCMS *m/z* = 434,3 $[MH]^+$; $[\alpha]_D$ MeOH = -22,3°

Ví dụ 183 và 184: 7-{1-[3-(2-flophenyl)isoxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1 và 2



Dung dịch đã khuấy gồm 7-{1-[3-(2-flophenyl)isoxazol-5-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 59, 1 g, 2,226 mmol) trong EtOH:H_2O (30 ml, 4:1) được bổ sung axit 2-metoxypyrimidin-5-yl boric (0,514 g, 3,34 mmol) và Na_2CO_3 (0,944 g, 8,904 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng Ar trong 15 phút và $Pd(PPh_3)_4$ (0,154 g, 0,134 mmol) được bổ sung rồi hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 90°C trong 6 giờ. Hỗn hợp đã nguội được cô đặc đến khô trong chân không, được pha loãng bằng H_2O và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4), được làm bay hơi đến khi khô và cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh để thu được hợp chất mong muốn (530 mg, 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Sản phẩm này được kết hợp với sản phẩm của các phản ứng song song (210 mg).

Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp chiral SFC A7, để thu được Ví dụ 183, chất đồng phân đối ảnh 1, (-) 7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (238,5 mg).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,95 (d, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,32 (q, 1H), 6,46 (br s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), LCMS *m/z* = 432,3 $[MH]^+$;

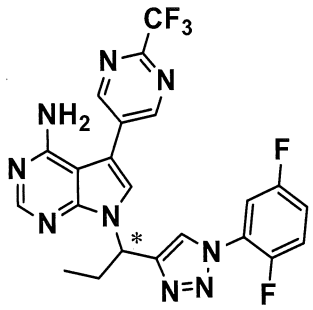
nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A8] = 7,434 phút; $[\alpha]_D$ MeOH = -11,7°.

Tiếp tục rửa giải để tạo ra Ví dụ 184, chất đồng phân đối ảnh 2, (+) 7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (323,8 mg).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,95 (d, 3H), 3,96 (s, 3H), 6,32 (q, 1H), 6,46 (br s, 2H), 6,92 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,63 (s, 2H), LCMS *m/z* = 432,3 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A8] = 8,212 phút; $[\alpha]_D$ MeOH = +12,6°.

Ví dụ 185 và 186 : 7-{1-[1-(2,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1 và 2



Bước 1: Dung dịch 7-{1-[1-(2,5-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 49, 400 mg, 0,83 mmol) trong dioxan (20 ml) và nước (5 ml) trong điều kiện N_2, được bổ sung 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)pyrimidin (250 mg, 0,91 mmol), Pd(dppf)Cl_2 (61 mg, 0,08 mmol), K_2CO_3 (344 mg, 2,49 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 85°C trong 6 giờ. Hỗn hợp đã nguội được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp và cặn được tinh chế bằng HPLC để thu được 7-{1-[1-(2,5-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-

yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (125 mg, 30%).

Bước 2: Sản phẩm triệt quang tiếp tục được tinh chế bằng chiral HPLC sử dụng phương pháp C31 để thu được 7-{1-[1-(2,5-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1, Ví dụ 185, dưới dạng chất rắn màu trắng (77 mg).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,78 (br s, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,1 $[MH]^+$;

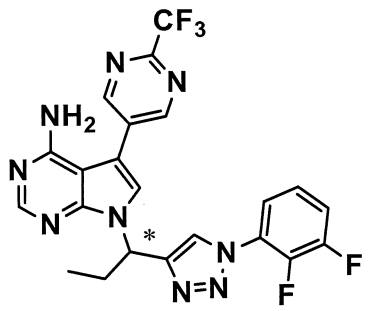
nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C10] = 2,318 phút.

Tiếp tục rửa giải để tạo ra chất đồng phân đối ảnh 2, Ví dụ 186, dưới dạng chất rắn màu trắng, (46 mg).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,13 (m, 1H), 6,84 (br s, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,1 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C10] = 2,871 phút.

Ví dụ 187 và 188: 7-{1-[1-(2,3-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1 và 2



Bước 1: 7-{1-[1-(2,3-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin được sản xuất từ 7-{1-

[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 50) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)pyrimidin, theo quy trình tương tự được mô tả trong Bước 1 của Ví dụ 185/186.

Bước 2: Hợp chất từ Bước 1 được tinh chế bằng phương pháp chiral HPLC F9, để thu được 7-{1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 6,72 (br s, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,1 $[MH]^+$;

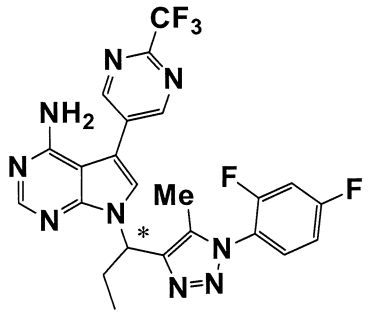
nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C10] = 2,311 phút.

Và chất đồng phân đối ảnh 2.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,14 (m, 1H), 6,72 (br s, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,92 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,1 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C10] = 2,843 phút

Ví dụ 189 và 190: 7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1 và 2



Dung dịch N'-(7-(1-(1-(2,4-diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-

dimetylformimidamit (hợp chất 9, 2,8 g, 4,92 mmol) trong dioxan được bổ sung NH_4OH (25 ml) và ống kín được làm nóng ở 100°C trong 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cặn được pha loãng bằng EtOAc (150 ml) và nước. Sản phẩm chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra 7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin dưới dạng chất rắn màu trắng (1,9 g, 75%). Chất rắn được phân tách bằng HPLC sử dụng cột CHIRALPAK IC để thu được chất đồng phân đối ảnh 1 (700 mg, 36%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4): 0,87 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 6,01 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), LCMS *m/z* = 516,2 $[MH]^+$;

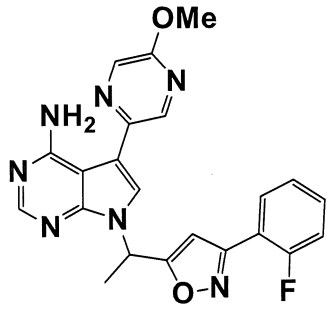
nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C13] = 2,297 phút;

Tiếp tục rửa giải để tạo ra chất đồng phân đối ảnh 2 (725 mg, 38%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4): 0,87 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 6,01 (t, 1H), 7,11 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,98 (s, 2H), LCMS *m/z* = 516,2 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C13] = 3,405 phút.

Ví dụ 191: 7-{1-[3-(2-Flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(5-metoxypyrazin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

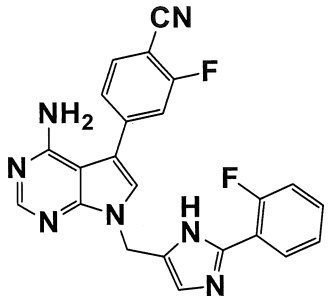


Dung dịch đã khuấy gồm 7-{1-[3-(2-Flophenyl)isoxazol-5-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 59, 100 mg, 0,226 mmol), 2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrazin (105 mg, 0,445 mmol) và K_3PO_4

(189 mg, 0,89 mmol) trong dioxan:nước (2,5 ml, 4:1) được khử khí bằng N_2 trong 30 phút. Hỗn hợp được bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (20,38 mg, 0,022 mmol) và S-Phos (18,25 mg, 0,045 mmol), tiếp đó hỗn hợp được khử khí trong 5 phút và được làm nóng đến 110°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước và EtOAc, và pha nước tiếp tục được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (0:100-1:10) rồi tiếp đó tinh chế bằng TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (18,5 mg, 19,3%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,98 (d, 3H), 3,94 (s, 3H), 6,33 (q, 1H), 6,90 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,56 (q, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,13 (br s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,89 (s, 1H), LCMS *m/z* = 432,2 $[MH]^+$

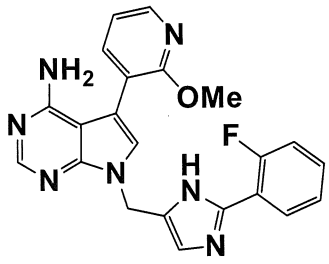
Ví dụ 192: 4-(4-Amin-7-{[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-flobenzonitril



Dung dịch đã khuấy gồm 7-{[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 58, 100 mg, 0,23 mmol), axit (4-xyano-3-flophenyl)boric (76,76 mg, 0,46 mmol) và Na_2CO_3 (97,47 mg, 0,92 mmol) trong EtOH:nước (4:1, 5 ml) được khử khí bằng N_2 trong 30 phút. Hỗn hợp được bổ sung $Pd(PPh_3)_4$ (15,9 mg, 0,014 mmol) và huyền phù thu được được làm nóng đến 110°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (2X). Sản phẩm chiết hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (0:100-1:10) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (24 mg, 24,4%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOH-d_4) : 5,58 (s, 2H), 7,32-7,44 (m, 3H), 7,56 (m, 1H), 7,60-7,67 (m, 3H), 7,93 (t, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), LCMS *m/z* = 428 $[MH]^+$

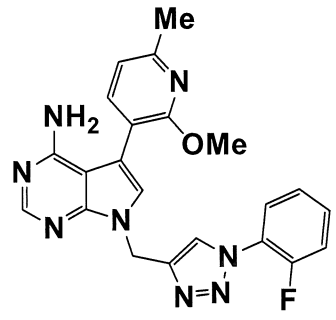
Ví dụ 193: 7-{[2-(2-Flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]metyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu trắng (235 mg, 41%) theo quy trình tương tự như ở Ví dụ 192 sử dụng 7-{[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 68, 500 mg, 1,15 mmol) và axit (2-metoxypyridin-3-yl) boric (352 mg, 2,3 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4): 3,92 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,12-7,30 (m, 4H), 7,40 (q, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,95 (t, 1H), 8,12-8,22 (m, 3H), LCMS *m/z* = 416 $[MH]^+$

Ví dụ 194: 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(2-metoxy-6-metylpyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

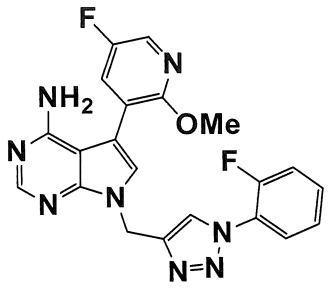


Dung dịch đã khuấy gồm 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 95, 150 mg, 0,345 mmol) trong EtOH:nước (4:1, 3 ml), axit (2-metoxy-6-metylpyridin-3-yl) boric (86,32 mg, 0,517 mmol) và Na_2CO_3 (146,14 mg, 1,37 mmol) được khử khí bằng Ar trong 15 phút và

$Pd(PPh_3)_4$ (39,8 mg, 0,034 mmol) được bổ sung, rồi hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh và TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (26 mg, 15%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,44 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,55 (s, 2H), 6,00 (br s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,51-7,61 (m, 3H), 7,82 (t, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), LCMS *m/z* = 431 $[MH]^+$

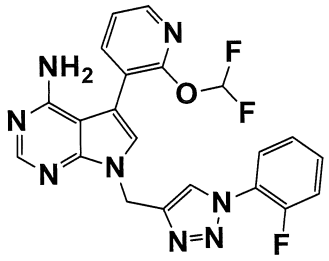
Ví dụ 195: 5-(5-Flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất theo cách tương tự như Ví dụ 194 sử dụng 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 95) và 5-flo-2-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (hợp chất 140) và sản phẩm thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (25 mg, 20,8%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 3,85 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,23 (br s, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,47-7,63 (m, 4H), 7,81 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), LCMS *m/z* = 435 $[MH]^+$

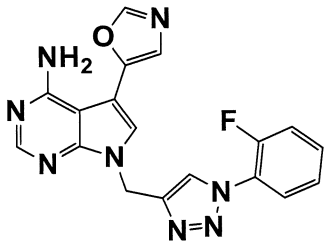
Ví dụ 196 : 5-[2-(Diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 95, 100 mg, 0,23 mmol), 2-(diflometoxy)-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (155 mg, 0,575 mmol) và Cs_2CO_3 (299,7 mg, 0,92 mmol) trong DMF:nước (4:1, 10ml) được khử khí bằng Ar trong 15 phút. $PdCl_2$(dppf).DCM (37,5 mg, 0,046 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 6 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm mát về nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh và TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (12,5 mg, 12,02%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 5,59 (s, 2H), 6,22 (br s, 2H), 7,32-7,90 (m, 8H), 8,19 (s, 1H), 8,22 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), LCMS *m/z* = 453 $[MH]^+$

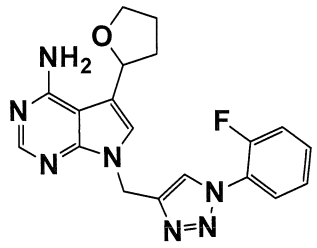
Ví dụ 197: 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(1,3-oxazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu trắng (15 mg, 11,6%) theo cách tương tự như Ví dụ 196 sử dụng 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 95, 150 mg, 0,345 mmol) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol (168,1 mg, 0,862 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 5,62 (s, 2H), 7,32-7,43 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), LCMS *m/z* = 377,0 $[MH]^+$

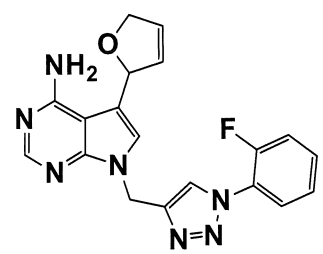
Ví dụ 198: 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(tetrahydrofuran-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 5-(2,5-dihydrofuran-2-yl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (Ví dụ 199, 40 mg, 0,106 mmol) trong MeOH (2,0 ml) được bổ sung Pd/C ẩm 50% (20,0 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện H_2 trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xe-lit và dung môi được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (10 mg, 32%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 1,24 (s, 1H), 1,87-2,23 (m, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,96 (m, 1H), 5,47 (s, 2H), 6,79 (br s, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,53-7,62 (m, 2H), 7,81 (t, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), LCMS *m/z* = 380 $[MH]^+$

Ví dụ 199: 5-(2,5-Dihydrofuran-2-yl)-7-((1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

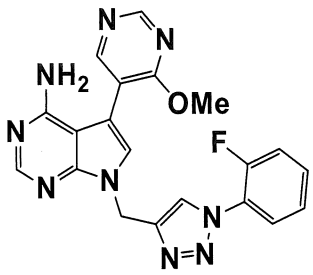


Dung dịch đã khử khí gồm 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 95, 2,0 g, 4,59 mmol) được bổ sung

Bu_4NCl (1,59 g, 5,74 mmol), NaOAc (1,31 g, 13,78 mmol), 2,3-dihydrofuran (3,47 ml, 45,95 mmol) và $Pd(OAc)_2$ (1,03 g, 4,59 mmol). Quá trình kử khí được tiếp tục trong 15 phút và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 50°C trong 2 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rồi tiếp đó bằng HPLC điều chế, để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (80 mg, 4,6%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 4,67 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 6,02 (br s, 1H), 6,22 (m, 2H), 6,67 (br s, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,51-7,64 (m, 2H), 7,81 (t, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), LCMS m/z = 378 $[MH]^+$

Ví dụ 200: 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

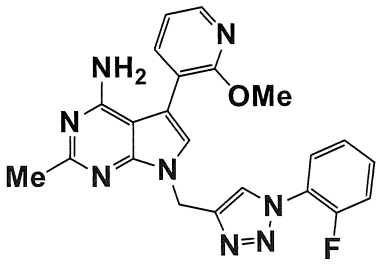


Dung dịch đã khử khí gồm 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 95, 2 g, 4,56 mmol) trong MeCN:H_2O (80 ml, 4:1) được bổ sung axit (4-metoxypyrimidin-5-yl) boric (1,19 g, 5,055 mmol) rồi tiếp đó bổ sung CsF (3,49 g, 23,0 mmol). Hỗn hợp thu được được khử khí bằng Ar trong 15 phút và $Pd(PPh_3)_4$ (0,69 g, 0,597 mmol) được bổ sung rồi hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 70°C trong 6 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng DCM. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel, rồi tiếp đó được tán nhỏ với DCM-ete để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,5 g, 78%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 3,93 (s, 3H), 5,57 (s, 2H), 6,33 (s, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,81 (t, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,75 (s, 1H), LCMS *m/z* = 418 $[MH]^+$

Ví dụ 201: Ví dụ 201 không được sản xuất,

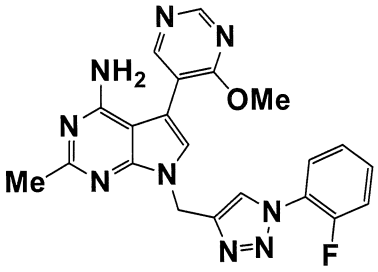
Ví dụ 202: 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 7-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-ylmetyl]-5-iodo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 54, 150,0 mg, 0,334 mmol) trong EtOH-nước (4:1) (8,0 ml) được bổ sung 2-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin (153,2 mg, 1,002 mmol) và Na_2CO_3 (106,16 mg, 1,002 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng Ar trong 15 phút và $Pd(PPh_3)_4$ (38,6 mg, 0,033 mmol) được bổ sung, rồi hỗn hợp tiếp tục được khử khí bằng Ar trong 5 phút và được làm nóng đến 90°C trong 6 giờ. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xe-lit, được rửa bằng 5% MeOH/DCM. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được làm bay hơi đến khi khô trong điều kiện áp suất thấp và cặn được tạo thành hỗn hợp đồng sôi với toluen. Chất rắn được tán nhỏ với Et_2O và được tinh chế bằng TLC điều chế (3% MeOH:DCM) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (45,0 mg, 31,31%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 2,53 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 7,03 (dd, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,81 (t, 1H), 8,14 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), LCMS *m/z* = 431 $[MH]^+$

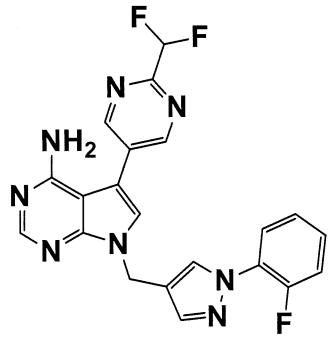
Ví dụ 203: 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (32,19 mg, 16,8%) theo cách tương tự như được mô tả trong Ví dụ 202 sử dụng 7-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-ylmetyl]-5-iodo-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 54, 200,0 mg, 0,445 mmol) và 4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin (94 mg,0,49 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 2,60 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,91 (s, 2H), 5,60 (s, 2H), 7,25-7,32 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), LCMS *m/z* = 432 $[MH]^+$

Ví dụ 204: 5-(2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

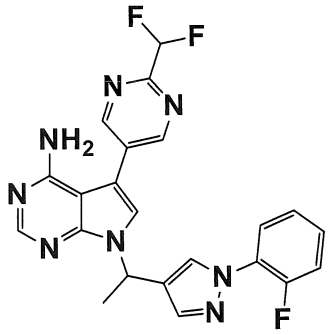


Dung dịch 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 55, 375 mg, 0,86 mmol) trong DMF (20 ml) trong điều kiện N_2 được bổ sung axit 2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl boric (0,3 g, 1,73 mmol), dung dịch Na_2CO_3 (5 ml) và $Pd(dppf)Cl_2$ (63 mg, 0,086 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 6 giờ tiếp đó nước được bổ sung vào hỗn hợp đã nguội. Sản phẩm phản ứng được chiết bằng EtOAc (40 ml x2) và sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh

chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM:MeOH = 9:1) để thu được hợp chất mong muốn (200 mg, 58%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 5,38 (s, 2H), 6,59 (br s, 2H), 7,05 (t, 1H), 7,33-7,50 (m, 3H), 7,74 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,98 (s, 2H), LCMS *m/z* = 437,1 [MH

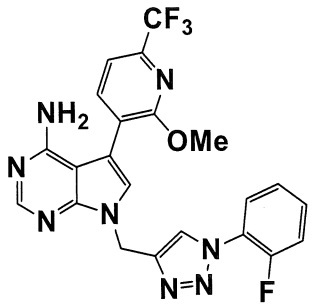
Ví dụ 205: 5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 56, 360 mg, 0,80 mmol) trong DMF (30 ml) được bổ sung axit 2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl boric (279 mg, 1,60 mmol), dung dịch Na_2CO_3 (8 ml), Pd(dppf)Cl_2 (59 mg, 0,08 mmol) được bổ sung trong điều kiện N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm, được làm mát và nước được bổ sung. Sản phẩm được chiết bằng EtOAc (50 ml × 2) và sản phẩm chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM:MeOH = 10:1) để thu được hợp chất mong muốn (300 mg, 70%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,88 (d, 3H), 6,17 (q, 1H), 6,53 (br s, 2H), 7,00 (t, 1H), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,74 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,26 (m, 2H), 8,99 (s, 2H), LCMS *m/z* = 451,2 $[MH]^+$

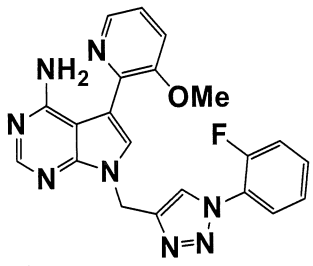
Ví dụ 206 : 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-[2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy và khử khí bao gồm 7-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-ylmetyl]-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 95, 100,0 mg, 0,229 mmol) trong MeCN/nước (8,0ml) được bổ sung axit 2-metoxy-6-triflometylpyridin-3 boric (65,6 mg, 0,298 mmol), CsF (138,5 mg, 0,917mmol), và hỗn hợp được khử khí bằng N_2 trong 5 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (26,5 mg, 0,023mmol) được bổ sung và hỗn hợp tiếp tục được khử khí bằng N_2 trong 5 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 90°C trong 16 giờ, axit 2-metoxy-6-triflometylpyridin-3 boric (0,5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 90°C trong 16 giờ nữa. Sản phẩm phản ứng được lọc qua xe-lit và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (70% EtOAc trong hexan) lặp lại để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (13,0mg, 11,7%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 4,03 (s, 3H), 5,04 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 7,26 -7,50 (m, 6 H), 7,72 (d, 1H), 7,90 (t, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), LCMS *m/z* = 485 $[MH]^+$

Ví dụ 207: 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(3-metoxypyridin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

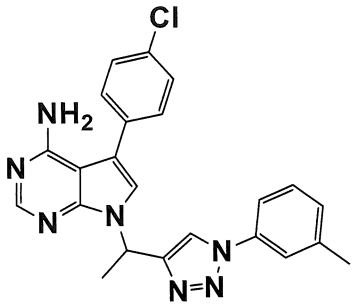


Dung dịch đã khuấy gồm 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 95, 200 mg, 0,46 mmol) và 3-metoxy-2-(tributylstannyl)pyridin (845,8 mg, 2,298 mmol) trong DMF (10 ml) được bổ sung LiCl khan (58,4 mg, 1,379 mmol) và hỗn hợp thu được được khử khí bằng Ar trong

15 phút, $Pd(PPh_3)_4$ được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng nước, được chiết bằng EtOAc, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không, tiếp đó cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh và bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (11,5 mg, 6%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 3,98 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 7,18 (br s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,51-7,63 (m, 3H), 7,80 (t, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 9,95 (br s, 1H), LCMS *m/z* = 417 $[MH]^+$

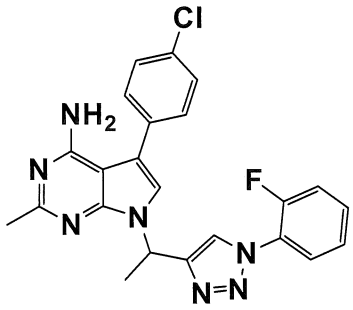
Ví dụ 208: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(3-metylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khử khí gồm 7-(but-3-yn-2-yl)-5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 77, 50 mg, 0,30 mmol), được bổ sung dung dịch 0,5(M) 3-metylphenylazua (0,58 ml, 0,286 mmol) trong t-butyl ete, DIPEA (0,27 ml, 2,9 mmol) trong t-BuOH:toluen (4:1, 5 ml) và CuI (16 mg, 0,145 mmol), tiếp đó hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 16 giờ trong ống kín. Hỗn hợp đã nguội được lọc qua xe-lit, dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (70 ml), được rửa bằng nước (25 ml) và nước muối (25 ml). Dung dịch hữu cơ được sấy khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (12,4 mg, 17%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 2,00 (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 6,29-6,35 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,39-7,48 (m, 5H), 7,60 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), LCMS *m/z* = 430,0 $[MH]^+$

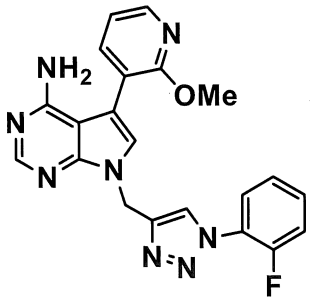
Ví dụ 209: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



N'-[7-(but-3-yn-2-yl)-5-(4-clophenyl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl]-N,N-dimetylimidoformamit (hợp chất 13, 175mg, 0,48 mmol), 2-flophenyl azua (104mg, 0,72 mmol), CuI (50,6 mg, 0,263 mmol) và DIPEA (0,84 ml, 4,8 mmol) được tạo huyền phù trong t-BuOH (1 ml) và toluen (4 ml), tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được phân tách giữa EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:Heptan (70:100-100:0). Sản phẩm được xử lý với TFA rồi tiếp đó bằng amoni hydroxit, tiếp đó hỗn hợp được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp để thu được hợp chất mong muốn, dưới dạng chất rắn (130 mg, 60%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,85 (d, 3H), 3,35 (s, 3H), 6,09 (br s, 2H), 6,33 (m, 1H), 7,38-7,48 (m, 6 H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 8,64 (m, 1H), LCMS *m/z* = 448,1 $[MH]^+$

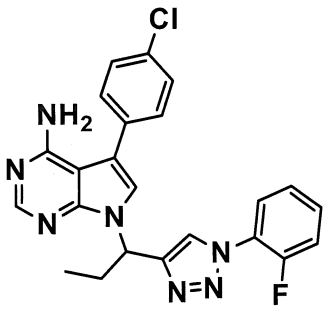
Ví dụ 210: 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(2-metoxy-pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dịch huyền phù đã khuấy gồm 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 41, 60 g, 0,137 mol), axit (2-metoxy-pyridin-3-yl) boric (31,6 g, 0,206 mol) và Na_2CO_3 (58,4 g, 0,551 mol) trong EtOH: Nước (750 ml, 4:1) được khử khí trong điều kiện N_2 trong 30 phút, tiếp đó $Pd(PPh_3)_4$ (15,97 g, 0,0137 mol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 90°C trong 16 giờ trong điều kiện N_2. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng nước (1 lít) và EtOAc (500 ml), các lớp được phân tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (2 x 1 lít). Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa bằng nước (2 x 250 ml) rồi nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH: DCM, 0:100-10:100, để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (35 g, 61,4%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 3,86 (s, 3H), 5,56 (s, 2H), 6,05 (br s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,81 (m, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,63 (s, 1H), LCMS *m/z* = 417,1 $[MH]^+$

Ví dụ 211: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

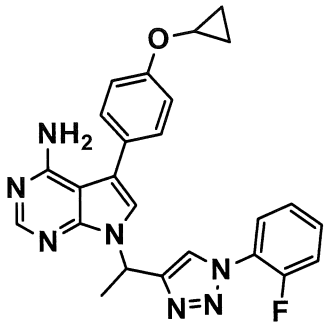


Dịch huyền phù gồm 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 45, 3,0 g, 6,47 mmol), axit 4-

clophenyl boric (2,02 g, 12,9 mmol), và Na_2CO_3 (2,7 g, 25,9 mmol) trong EtOH (13,5 ml) và H_2O (3,5 ml) được khử khí bằng N_2, tiếp đó $Pd(PPh_3)_4$ (449 mg, 0,39 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp đã nguội được lọc qua xe-lit, được rửa bằng MeOH:DCM 10% và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (1:99) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (1,9g, 65,5%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,83 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 6,22-6,35 (br s, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,42-7,61 (m, 7H), 7,81 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), LCMS *m/z* = 447,9 $[MH]^+$

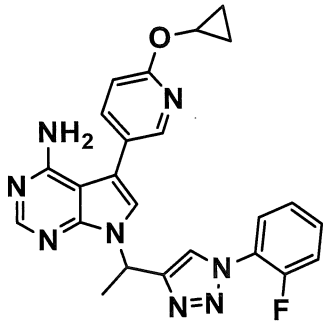
Ví dụ 212: 5-[4-(Xyclopropyloxy)phenyl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (550 mg, 34%), từ 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 42) và axit 4-xyclopropyloxyphenyl boric, theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 211.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,68 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,90 (d, 3H), 3,87 (m, 1H), 6,10 (br s, 2H), 6,32 (q, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), LCMS *m/z* = 456,0 $[MH]^+$

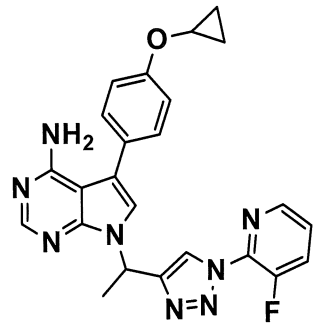
Ví dụ 213: 5-[6-(Xyclopropyloxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (590 mg, 25%) từ 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 42) và axit 6-xyclopropyloxy-3-pyridinyl boric theo quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 211, ngoại trừ 3 đương lượng axit boric được sử dụng.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,69 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 1,91 (d, 3H), 4,22 (m, 1H), 6,18 (br s, 2H), 6,32 (q, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,77-7,84 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), LCMS *m/z* = 457,1 $[MH]^+$

Ví dụ 214: 5-[4-(Xyclopropoxy)phenyl]-7-{1-[1-(3-flopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

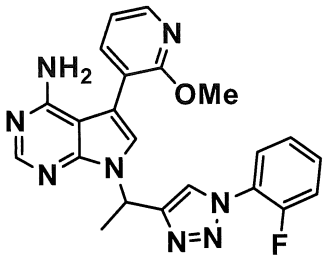
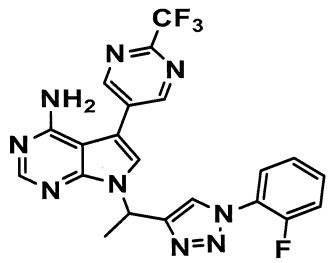


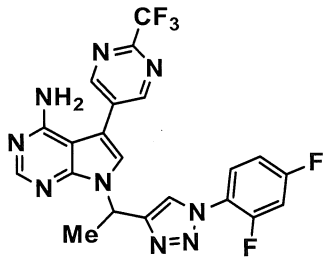
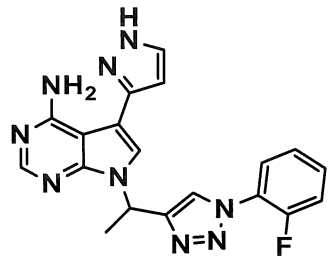
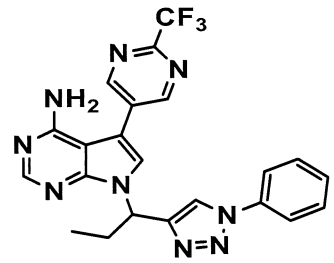
Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (26 mg, 37%) từ 7-{1-[1-(3-flopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 42) và axit 4-xyclopropoxyphenyl boric, theo quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 211.

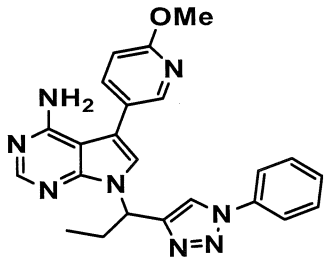
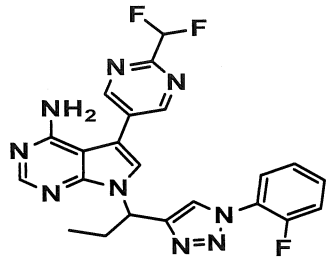
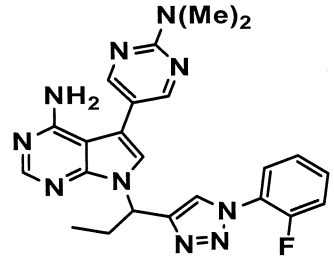
^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,67 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,95 (d, 3H), 3,87 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 7,13 (d, 2H), 7,37-7,42 (m, 3H), 7,69-7,73 (m, 1H), 8,12-8,19 (m, 2H), 8,48 (m, 1H), 8,74 (s, 1H), LCMS *m/z* = 457,0 $[MH]^+$

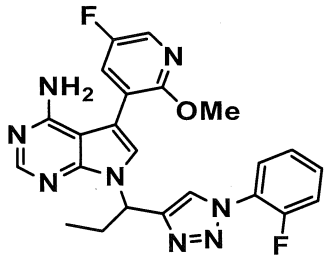
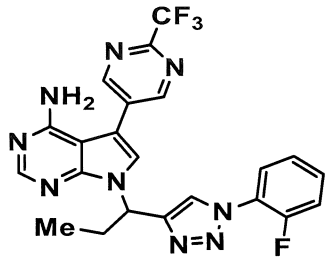
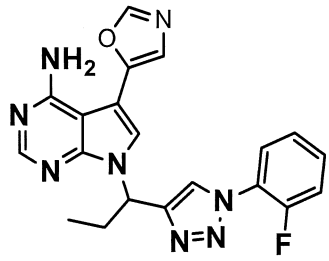
Ví dụ 215-234

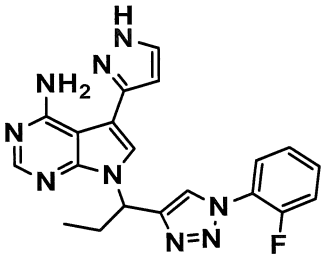
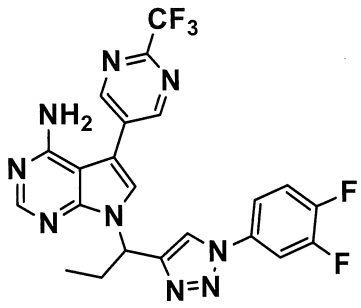
Hỗn hợp gồm vật liệu khởi đầu iot thích hợp (1 đương lượng), axit boric hoặc este của nó (1,5 -2,0 đương lượng), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 đương lượng) và K_2CO_3 (1-3 đương lượng) trong dioxan:H_2O (4:1 v/v) được khử khí bằng N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong điều kiện N_2 trong 2-4 giờ. Hỗn hợp đã nguội được đổ vào nước và được chiết bằng DCM. Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng DCM:MeOH để thu được hợp chất mong muốn.

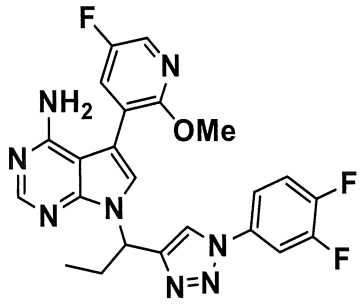
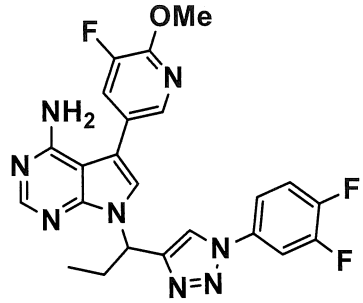
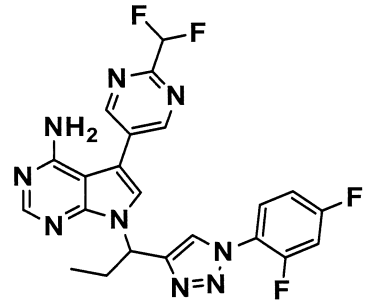
Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
215[b,c]		7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 42) và axit 2-metoxy pyridin-3 boric	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,90 (d, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,04 (br s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,53-7,65 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), LCMS *m/z* = 431,2 $[MH]^+$
216 [d]		7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 42) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,95 (d, 3H), 6,35 (m, 1H), 6,66 (br s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,55-7,61 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,67 (s, 1H),

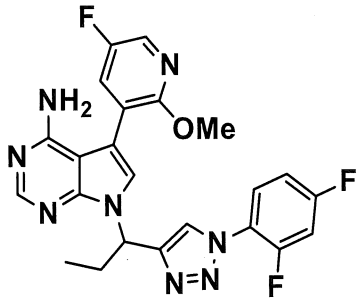
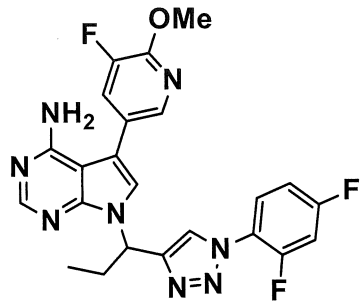
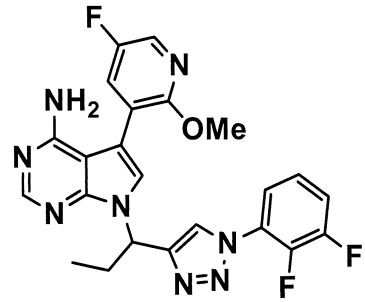
Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
		yl)-2-(triflometyl) pyrimidin	9,05 (s, 2H), LCMS *m/z* = 470,1 $[MH]^+$
217		7-{1-[1-(2,4-diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 44) và axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl boric	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,97 (d, 3H), 6,40 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,85-8,08 (m, 4H), 8,51 (m, 1H), 8,51 (s, 1H), 9,10 (s, 2H), LCMS *m/z* = 488,2 $[MH]^+$
218[d,e]		7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 42) và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol	LCMS *m/z* = 390,1 $[MH]^+$
219		5-iodo-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 51) và axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl boric	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,88 (t, 3H), 2,35-2,44 (m, 2H), 6,13 (t, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,88 (d, 2H), 8,02 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,97 (s, 1H), 9,10 (s, 2H),

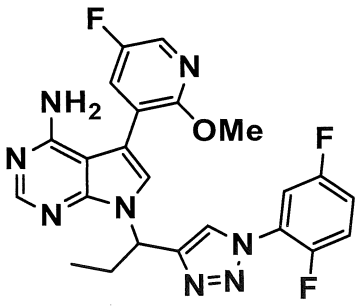
Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
220		5-iodo-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 51) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl -1,3,2-dioxa borolan-2-yl)-2-(triflo metyl)pyrimidin	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,87 (t, 3H), 2,36 -2,44 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,12 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,80 (m, 2H), 7,90 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,98 (s, 1H),
221[a]		7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 45) và 2-(diflometyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyrimidin	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 6,12 (m, 1H), 6,28 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), LCMS *m/z* = 466,2 $[MH]^+$
222		7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (hợp chất 45) và axit 2-(dimetyl amin)pyrimidin-5-yl boric	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,83 (t, 3H), 2,32 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (t, 1H), 6,22 (br s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 4H), 7,82 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,70 (s,

Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
			1H), LCMS *m/z* = 463,2 $[MH]^+$
223		7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 45) và 5-flo-2-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) pyridin	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,83 (t, 3H), 2,32 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,09 (t, 1H), 6,22 (br s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,54-7,62 (m, 4H), 7,82 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), LCMS *m/z* = 463,2 $[MH]^+$
224[d]		7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 45) và axit 2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl boric	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 0,98 (t, 3H), 2,44-2,59 (m, 2H), 6,09 (t, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 9,05 (s, 2H), LCMS *m/z* = 484,2 $[MH]^+$
225[a,c]		7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 45) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 0,94 (t, 3H), 2,40-2,57 (m, 2H), 5,75 (s, 2H), 6,12 (t, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H), 7,41 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,93 (m, 2H), 8,07 (s,

Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
		1,3,2-dioxaborolan-2-yl)oxazol	1H), 8,34 (s, 1H), LCMS *m/z* = 405,2 $[MH]^+$
226 d,e		7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 45) và 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 0,96 (t, 3H), 2,46 -2,62 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 6,11 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,89 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), LCMS *m/z* = 404,1 $[MH]^+$
227[c]		7-{1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 48) và 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-(triflometyl)pyrimidin	^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 0,99 (t, 3H), 2,45-2,48 (m, 2H), 6,14 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,1 $[MH]^+$

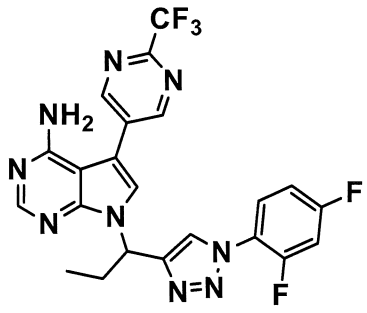
Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
228		7-{1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 48) và axit 5-flo-2-metoxy-3-pyridinyl boric	^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 0,99 (t, 3H), 2,45-2,56 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,24 (t, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,90 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,1 $[MH]^+$
229		7-{1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 48) và 3-flo-2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) pyridin	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,80 (t, 3H), 2,45 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 7,65-7,80 (m, 6 H), 8,15 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,2 $[MH]^+$
230		7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 46) và 2-(diflometyl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-	^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,87 (t, 3H), 2,38-2,45 (m, 2H), 6,15 (m, 1H), 6,91-7,18 (dd, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,67-7,88 (m, 4H), 8,03 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 9,03 (s, 2H),

Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
		yl)pyrimidin (hợp chất 139)	LCMS *m/z* = 484,2 $[MH]^+$
231		7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 46) và axit 5-flo-2-metoxy-3-pyridinyl boric	^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 0,99 (t, 3H), 2,48-2,56 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,26 (t, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,1 $[MH]^+$
232		7-{1-[1-(2,4-diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl} -5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 46) và 3-flo-2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) pyridin	
233		7-{1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl} -5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 50) và 5-flo-2-	LCMS *m/z* = 481,2 $[MH]^+$

Ví dụ	Cấu trúc	Vật liệu khởi đầu	Dữ liệu phân tích
		metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) pyridin	
234		7-{1-[1-(2,5-diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 49) và 5-flo-2-metoxy-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) pyridin	LCMS *m/z* = 481,1 $[MH]^+$

[a] DMF được sử dụng làm dung môi phản ứng, [b] Cs_2CO_3 được sử dụng thay vì K_2CO_3, [c] $PdCl_2$(dppf),DCM được sử dụng thay vì Pd(dppf)Cl_2, [d] Na_2CO_3 được sử dụng làm bazơ, [e] DMF/Nước (5:1 v/v) được sử dụng làm dung môi phản ứng.

Ví dụ 235: 7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

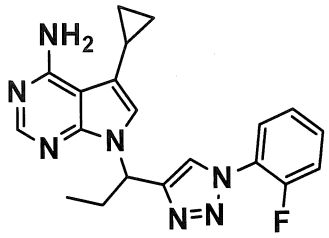


Dung dịch 7-(1-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl)-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 46, 55 g, 114,33 mmol) trong dioxan (1100 ml) và H_2O (275 ml) được bổ sung 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-

(triflometyl)pyrimidin (37,6 g, 137,2 mmol), Na_2CO_3 (36,3 g, 343 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (13,2 g, 11,43 mmol), tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 10 giờ trong điều kiện N_2. Hỗn hợp đã nguội được cô đặc trong chân không và cặn được pha loãng bằng EtOAc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (sử dụng petroleum ete:EtOAc = 1:10) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (32,8 g, 57%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,35-2,43 (m, 2H), 6,13 (t, 1H), 6,67 (br s, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 9,07 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,1 $[MH]^+$

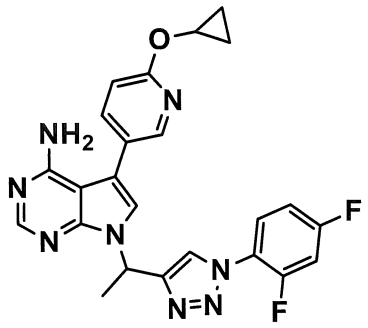
Ví dụ 236 : 5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 45, 2,0 g, 4,32 mmol) và K_3PO_4 (4,58 g, 21,59 mmol) trong dioxan:H_2O (2:1, 60 ml) được bổ sung axit xyclopropyl boric (927 mg, 1,79 mmol) rồi hỗn hợp được khử khí trong điều kiện Ar, $PdCl_2(dppf)_2$,DCM (705 mg, 0,86 mmol) được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ N_2. Hỗn hợp đã nguội được cô đặc trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được hòa tan trong EtOAc, được rửa bằng nước rồi tiếp đó bằng nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế hai lần bằng TLC điều chế, rửa giải bằng MeOH:DCM để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (250 mg, 15,34%).

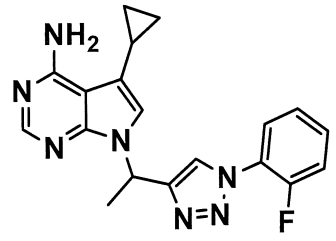
^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 0,64 (m, 2H), 0,84-0,92 (m, 5H), 1,98 (m, 1H), 2,30-2,43 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,36 -7,43 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), LCMS *m/z* = 378,4 $[MH]^+$

Ví dụ 237: 5-(6-Xyclopropoxypyridin-3-yl)-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch 7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 44, 1 g, 2,14 mmol) trong dioxan (20 ml) và H_2O (5 ml) được bổ sung axit 6-xyclopropoxypyridin-3-yl boric (462 mg, 2,57 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (247 mg, 0,214 mmol) và Na_2CO_3 (680 mg, 6,42 mmol) trong điều kiện N_2, tiếp đó hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp đã nguội được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng DCM:MeOH (15:1) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (500 mg 49%), LCMS *m/z* = 475,1 $[MH]^+$

Ví dụ 238: 5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

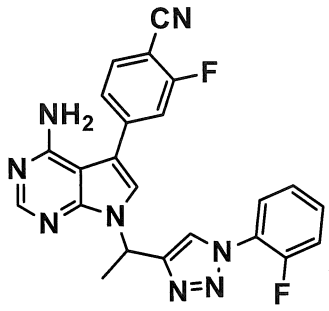


Dịch huyền phù gồm 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 42, 36,1 g, 80,4 mmol), axit xyclopropyl boric (14,2 g, 161 mmol), S-Phos (13,5 g, 32,2 mmol), và K_3PO_4 (68,2 g, 321 mmol) trong dioxan(220 ml) và H_2O (110 ml) được khử khí bằng N_2 trong 30 phút. $Pd_2(dba)_3$ (14,7 mmol, 16,1 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp đã nguội được phân tách giữa EtOAc (800 ml) và nước (600 ml), hỗn hợp được lọc qua xe-lit và các lớp được phân tách, Pha nước được chiết bằng EtOAc.

Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng axeton:DCM (30:70-0:100) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu cam nhạt (6,74 g, 23%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,51-0,57 (m, 2H), 0,83 (m, 2H), 1,81 (d, 3H), 2,04 (m, 1H), 6,15 (q, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,53-7,61 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), LCMS *m/z* = 364,24 $[MH]^+$

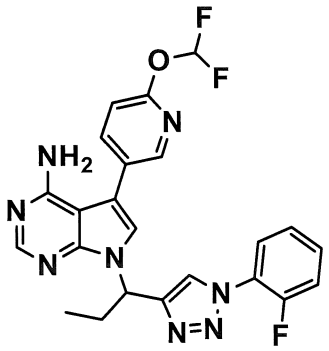
Ví dụ 239: 4-(4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-flobenzonitril



Dung dịch đã khuấy gồm 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 42, 1,5 g, 3,34 mmol) trong dioxan-nước (15:7,5 ml) được bổ sung axit 4-xyano-3-flophenyl boric (1,1 g, 6,67 mmol), kali phosphat (2,83 g, 13,35 mmol) và S-Phos (0,274 mg, 0,668 mmol). Hỗn hợp được khử khí bằng N_2 trong 15 phút. $Pd_2(dba)_3$ (0,306 mg, 0,334 mmol) được bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 trong 10 phút, tiếp đó được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp đã nguội được lọc qua xe-lit và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:Hex (60:40) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (550mg, 37,16%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 2,02 (d, 3H), 6,36 (m, 1H), 7,36 -7,43 (m, 2H), 7,48 (m, 2H), 7,52-7,58 (m, 2H), 7,76 -7,82 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), LCMS *m/z* = 443,0 $[MH]^+$

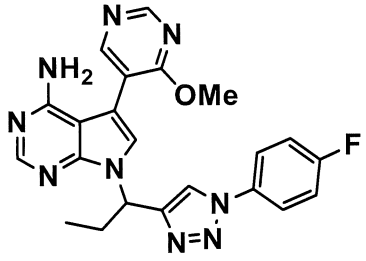
Ví dụ 240: 5-[6-(Diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch gồm 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 45, 470 mg, 1,0 mmol), (2-diflo metoxy)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3-dioxaborolan-2-yl)pyridin (385mg, 1,4 mmol), và CsF (623 mg, 4,1 mmol) trong MeCN (8 ml) và H_2O (2 ml) được khử khí trong điều kiện N_2, $Pd(PPh_3)_4$ (234 mg, 0,20 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 75°C trong 18 giờ. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc (2 x). Sản phẩm chiết hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (0:100-10:90). Sản phẩm được tinh chế lại bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc:heptan (50:50-100:0) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng bọt màu vàng (211 mg, 43,8%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 6,10 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), LCMS *m/z* = 481,3 $[MH]^+$

Ví dụ 241: 7-{1-[1-(4-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxy pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

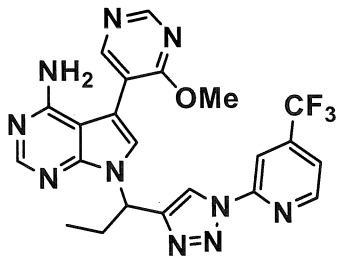


Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng bọt màu cam (240,5 mg, 54%) từ 7-{1-[1-(4-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-

d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 47, và 4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin, theo quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 240.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,42-7,50 (m, 3H), 7,95 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), LCMS *m/z* = 446,2 $[MH]^+$

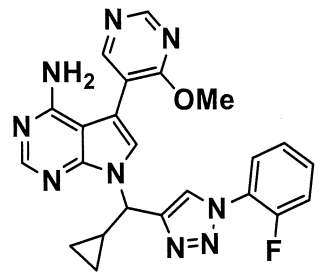
Ví dụ 242: 5-(4-Metoxypyrimidin-5-yl)-7-(1-{1-[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt trong (18 mg, 11%) từ 5-iodo-7-(1-{1-[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 52), và 4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin, theo quy trình tương tự như được mô tả trong Ví dụ 240.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (t, 3H), 2,39 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,11 (q, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,61 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,41 (m, 3H), 8,74 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), LCMS *m/z* = 496,8 $[MH]^+$

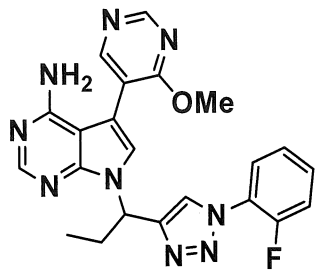
Ví dụ 243: 7-{Xyclopropyl[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (900 mg, 44%) từ 7-{xyclopropyl[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 53) và 4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin, theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 240.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,45 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (d, 1H), 6,29 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,56 -7,63 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), LCMS *m/z* = 458,0 $[MH]^+$

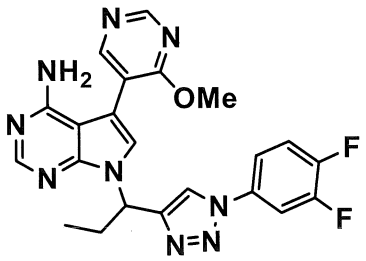
Ví dụ 244: 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxypyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dịch huyền phù đã khuấy gồm 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl]-propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 45, 100 g, 216,0 mmol) trong MeCN:nước (4 L, 4:1) được bổ sung 4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin (71,36 g, 302,37 mmol) và hỗn hợp được khử khí bằng Ar trong 15 phút, $Pd(PPh_3)_4$ (24,95 g, 21,6 mmol), rồi tiếp đó CsF (131,23 g, 863,9 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước và nước muối, và pha hữu cơ được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:EtOAc (3:97) để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn được xử lý được xử lý với EtOAc và than củi nóng (60°C). Hỗn hợp được lọc qua xe-lit và dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Chất rắn thu được được tạo huyền phù trong MeCN, được khuấy trong 1 giờ, được lọc, được rửa bằng MTBE và được sấy khô để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (39g, 45%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), LCMS *m/z* = 445,8 $[MH]^+$

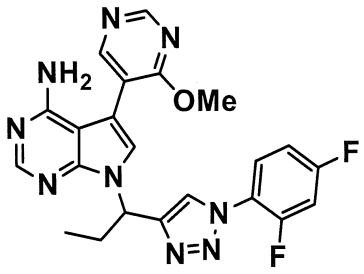
Ví dụ 245: 7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxypyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dịch huyền phù gồm 7-{1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 48, 400 mg, 0,86 mmol), 4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin (275mg, 1,16 mmol) và CsF (510 mg, 3,32 mmol) trong MeCN (13 ml) và H_2O (4 ml) được khử khí trong điều kiện N_2, $Pd(PPh_3)_4$ (100mg, 0,09 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 70°C trong 2 giờ. Sản phẩm phản ứng đã làm mát được đổ vào nước với một ít nước muối và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$) được lọc và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:EtOAc (0:100-10:90) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng bọt màu cam (235 mg, 58,7%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), LCMS *m/z* = 465,3 $[MH]^+$

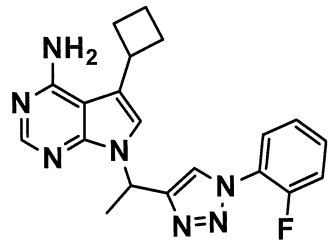
Ví dụ 246 : 7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxypyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn thu được với hiệu suất 60% (241,4 mg), từ 7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 46) và 4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin, theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 245.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,33 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 6,09 (m, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), LCMS *m/z* = 464,2 $[MH]^+$

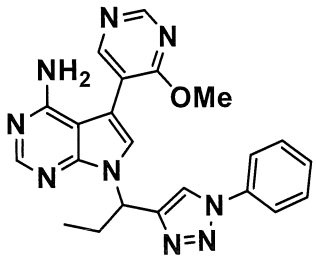
Ví dụ 247: 5-Xyclobutyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 42, 3 g, 6,68 mmol) trong THF (150 ml) được khử khí bằng Ar trong 30 phút. $Pd(OAc)_2$ (300 mg, 1,34 mmol), s-Phos (1,1 g, 2,67 mmol) rồi xyclobutyl kẽm bromua (67 ml, 33,39 mmol, 0,5M trong THF) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ trong điều kiện N_2. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước rồi nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế hai lần bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (2,5:97,5) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (800 mg, 31,75%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,91-1,95 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 8H), 2,33-2,42 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), LCMS *m/z* = 378,2 $[MH]^+$

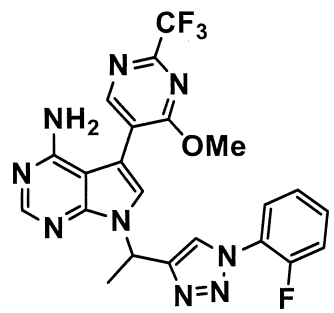
Ví dụ 248: 5-(4-Metoxypyrimidin-5-yl)-7-{1-[1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch NH_4OH (66 ml) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm N'-{5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl}-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 6, 1 g, 2,072 mmol) trong MeOH (33 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 12 giờ trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng đã làm mát được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước rồi nước muối. Lớp hữu cơ được sấy khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (3:97) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (530 mg, 59,55%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,32 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 6,06 (m, 1H), 6,36 (br s, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,59 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), LCMS *m/z* = 427,6 $[MH]^+$

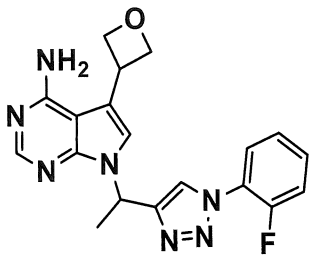
Ví dụ 249: 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch NH_4OH 37% (0,4 ml) được cho vào dung dịch 4-clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 36, 38 mg, 0,07 mmol) trong dioxan (0,2 ml) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 130 °C trong 45 phút dưới bức xạ vi sóng. Sản phẩm phản ứng được đổ vào ~10 ml nước và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong chân không để tạo ra 37 mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn (1,4 mg, 4%).

LCMS m/z = 500,0 $[MH]^+$

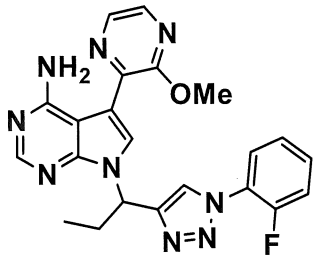
Ví dụ 250: 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(oxetan-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Dung dịch NH_4OH 37% (0,6 ml) được cho vào dung dịch 4-clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(oxetan-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 35, 77 mg, 0,19 mmol) trong dioxan (0,3 ml) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 130°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút. Tiếp tục bổ sung dung dịch NH_4OH 37% (0,1 ml) và hỗn hợp phản ứng tiếp tục được làm nóng đến 130°C dưới bức xạ vi sóng trong 30 phút nữa. Nước được bổ sung. Sản phẩm được chiết bằng DCM và sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc, và được cô đặc trong chân không. Dầu màu cam nhạt thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:DCM (5:95-10:90) để thu được hợp chất mong muốn (32,4mg, 44,8%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,88 (d, 3H), 4,50-4,60 (m, 3H), 5,04 (m, 2H), 6,24-6,28 (m, 1H), 6,77 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,84 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), LCMS m/z = 380,1 $[MH]^+$

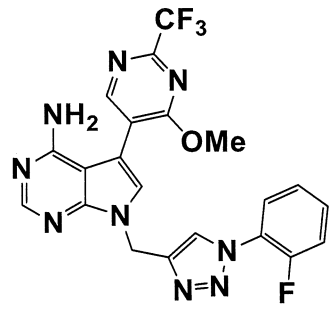
Ví dụ 251: 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(3-metoxy pyrazin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn thu được (252 mg, 73%) từ 4-clo-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(3-metoxypyrazin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 37), theo quy trình tương tự như trong Ví dụ 250.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,45 (m, 2H), 4,10 (s, 3H), 6,13 (t, 1H), 7,30 (br s, 2H), 7,48 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), LCMS m/z = 446,2 $[MH]^+$

Ví dụ 252: 7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-[4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



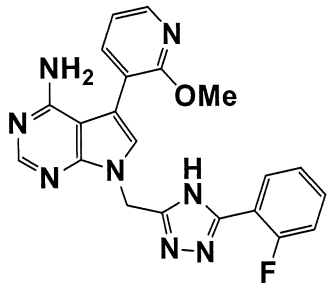
Bước 1: Dịch huyền phù gồm 4-clo-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (hợp chất 64, 0,22 mmol, 100 mg), 5-brom-4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin (hợp chất 141, 0,29 mmol, 74 mg), và Na_2CO_3 (0,88 mmol, 93 mg) trong EtOH (4,5 ml) và H_2O (0,5 ml) được khử khí trong một vài phút bằng N_2. $Pd(PPh_3)_4$ (0,022 mmol, 25 mg) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 90 °C trong 3 giờ. Phản ứng được dừng lại bằng nước và được rửa bằng EtOAc (2X). Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$), và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được chất rắn

màu vàng, chất rắn được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica gel 24 g (Isco silica gel Gold), (10-30-50% EtOAc/DCM gradient) để thu được 4-clo-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-[4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin dưới dạng chất rắn màu trắng (62,4 mg). Hợp chất được sử dụng trong Bước 2 mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Dung dịch NH_4OH (0,4 ml; 37%) được bổ sung vào sản phẩm từ Bước 1 (0,12 mmol, 62 mg) trong dioxan (0,2 ml) trong lọ và lọ được đưa vào bức xạ vi sóng ở 130°C trong 30 phút. Tiếp tục bổ sung 0,3 ml dung dịch NH_4OH và hỗn hợp phản ứng rồi được đưa vào cùng điều kiện. Hỗn hợp được đổ vào H_2O (20 ml) và được chiết bằng EtOAc (30 ml x 2). Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được sấy khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất rắn màu trắng nhạt (47,9 mg). Chất rắn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn (8 mg, 13,7%).

LCMS m/z = 486,0 $[MH]^+$

Ví dụ 253: 7-{[5-(2-flophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

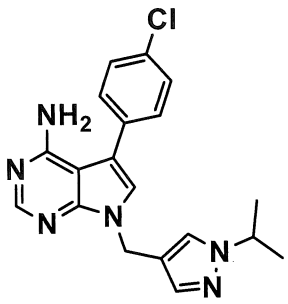


Bước 1: Dung dịch đã khuấy gồm N'-(7-((5-(2-flophenyl)-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 30, 160 mg, 0,266 mmol) trong DCM (16 ml) được bổ sung TFA (0,408 ml, 5,324 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được làm nóng hồi lưu trong 16 giờ và được làm bay hơi đến khi khô trong điều kiện áp suất thấp để thu được N'-(7-((5-(2-flophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (150 mg, thô) dưới dạng chất lỏng nhớt màu vàng, sản phẩm được sử dụng trong Bước 2 mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Dung dịch đã khuấy gồm hợp chất từ Bước 1 (150 mg) trong MeOH (5 ml) được bổ sung dung dịch NH_4OH (20 ml) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ ở 60°C. Sản phẩm được chiết bằng MeOH 10% trong DCM. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong điều kiện áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (36 mg, 27%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 3,87 (s, 3H), 5,51 (br s, 2H), 6,05 (br s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,38-7,65 (m, 3H), 7,64 (d, 2H), 7,95 (t, 1H), 8,17 (m, 2H), 14,21 (br s, 1H), LCMS *m/z* = 417 $[MH]^+$

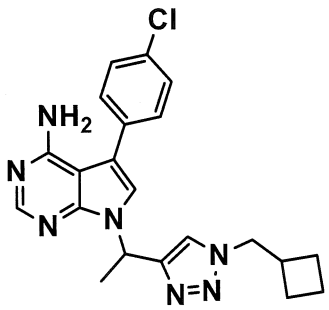
Ví dụ 254: 5-(4-Clophenyl)-7-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Dung dịch 5-(4-clophenyl)-7-(1H-pyrazol-4-ylmetyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 38, 0,7 g, 2,16 mmol) trong DMF (20 ml) được bổ sung 2-brompropan (0,32 g, 2,59 mmol) và Cs_2CO_3 (1,41 g, 4,32 mmol), tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước, được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được sấy khô và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn (0,5 g, 63%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,35 (d, 6 H), 4,42 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 6,13 (br s, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,41-7,49 (m, 5H), 7,78 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), LCMS *m/z* = 367,2 $[MH]^+$

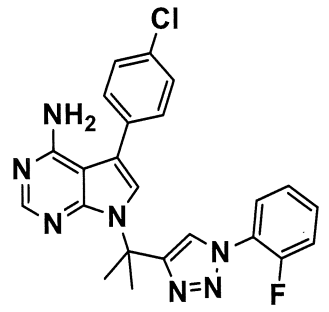
Ví dụ 255: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(xyclobutylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Natri azua (222 mg, 3,42 mmol) được cho vào dung dịch xyclobutyl metyl bromua (102 mg, 0,68 mmol) trong DMSO (5 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng nước (5 ml) và được chiết bằng ete (3 x3 ml). 7-(But-3-yn-2-yl)-5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 77, 100 mg, 0,34 mmol), CuI (10 mg, 0,052 mmol), DIPEA (500 µl, 2,86 mmol), toluen (2 ml) và t-BuOH (0,5 ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng DCM: DMA (0:100-90:10) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (29,2 mg, 10,5%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,25 (m, 1H), 1,71-1,84 (m, 7H), 1,94-1,98 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 4,33 (d, 2H), 6,18 (m, 3H), 7,40 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), LCMS *m/z* = 408,18 $[MH]^+$

Ví dụ 256 : 5-(4-Clophenyl)-7-{2-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propan-2-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

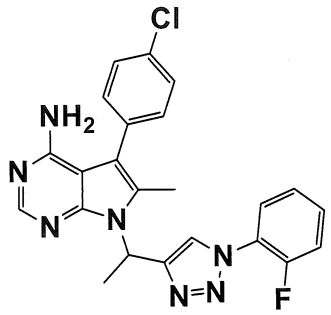


2-Amin-4-(4-clophenyl)-1-{2-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propan-2-yl}-1H-pyrol-3-cacbonitril (hợp chất 96, 23 mg, 0,05 mmol) được hòa tan trong formamit (0,2 ml, 5 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 180°C trong 90 phút

dưới bức xạ vi sóng. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng bằng nước (10 ml), được chiết bằng EtOAc (2 x 10 ml) và pha hữu cơ kết hợp được sấy khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất thấp. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng MeOH:EtOAc để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng dầu màu nâu.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 2,20 (s, 6 H), 6,14 (br s, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,50-7,60 (m, 6 H), 7,84 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), LCMS m/z = 448,4 $[MH]^+$

Ví dụ 257: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



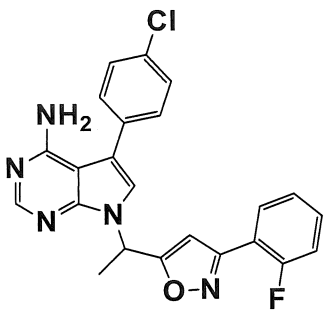
Bước 1: Dung dịch đã khuấy gồm N'-(7-(but-3-yn-2-yl)-5-(4-clophenyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 15, 30 mg, 0,08 mmol) trong toluen:t-BuOH (1,5 ml:0,4 ml) được bổ sung 1-azido-2-flo-benzen (32,21 mg,0,21 mmol), DIPEA (0,15 ml) và CuI (8,6 mg) ở 0°C trong điều kiện N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không để thu được N'-5-(4-clophenyl)-7-(1-(1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit dưới dạng gum màu nâu (30 mg, 72,7%), sản phẩm được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: NH_4OH (2ml) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm hợp chất từ Bước 1 (30 mg, 0,06 mmol) trong MeOH (1,5 ml) trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 16 giờ và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không.

Cặn được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng EtOAc 50% trong hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (19,0 mg, 51,73%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOH-d_4) 1,24 (m, 2H), 2,10 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 6,32 (q, 1H), 7,36 -7,74 (m, 6 H), 7,56 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), LCMS *m/z* = 448,0 $[MH]^+$

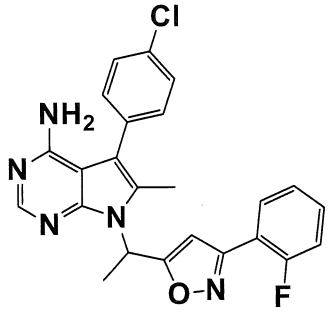
Ví dụ 258: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Dịch huyền phù đã khuấy gồm 5-(1-cloetyl)-3-(2-flophenyl)isoxazol (hợp chất 128, 50 mg, 0,204 mmol), 5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 80, 46,1 mg, 0,204) và Cs_2CO_3 (166,44 mg, 0,511 mmol) trong DMF (0,5 ml) được làm nóng ở 70°C trong điều kiện N_2 trong 5 giờ. Sản phẩm phản ứng được làm bay hơi đến khi khô trong chân không, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc 50% trong hexan để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (25 mg, 28%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 2,01 (d, 3H), 6,33 (q, 1H), 6,77 (d, 1H), 7,20-7,30 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,46 -7,52 (m, 5H), 7,88 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), LCMS *m/z* = 434 $[MH]^+$

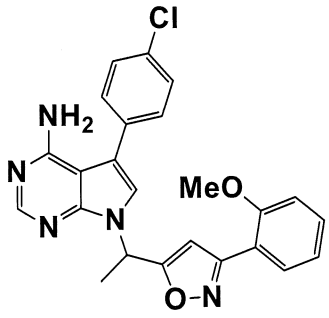
Ví dụ 259: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 5-(4-clophenyl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (hợp chất 24, 25,0 mg, 0,097 mmol) trong DMF (1,0 ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (78,71 mg, 0,11 mmol) ở 0°C, 5-(1-Cloetyl)-3-(2-flophenyl)isoxazol (hợp chất 128, 23,9 mg, 0,242 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 60°C trong 16 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (10 mg, 23%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOH-d_4) 2,08 (d, 3H), 2,26 (s, 3H), 6,33 (q, 1H), 6,81 (d, 1H), 7,23-7,30 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,78-7,92 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), LCMS *m/z* = 448 $[MH]^+$

Ví dụ 260: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-metoxyphenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin

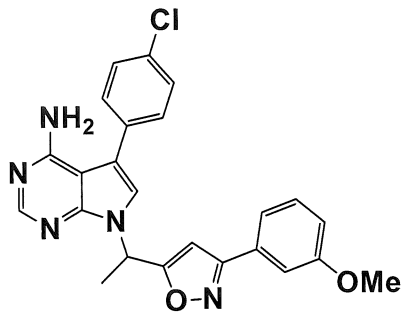


Cs_2CO_3 (267 mg, 0,82 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy gồm 5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 80, 80 mg, 0,328 mmol) và 5-(1-cloetyl)-3-(2-metoxyphenyl)isoxazol (hợp chất 124, 93 mg, 0,393 mmol) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp thu được được làm nóng ở 60°C trong 4giờ. Sản

phẩm phản ứng được pha loãng bằng nước (20 ml) và được chiết bằng EtOAc (2x20 ml). Sản phẩm chiết hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (12,5 mg, 8,55%).

^{1}HNMR (400MHz, MeOH-d_4) 1,99 (d, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,32 (q, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,00 (t, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,40-7,51 9m, 5H), 7,73 (dd, 1H), LCMS *m/z* = 446 $[MH]^+$

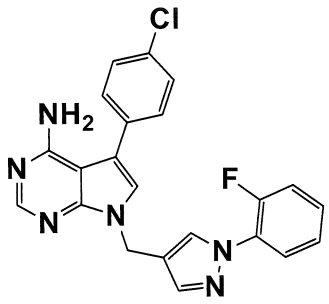
Ví dụ 261: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(3-metoxyphenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (28mg, 17%) theo cách tương tự như Ví dụ 260 sử dụng 5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 80, 105 mg, 0,443 mmol) và 5-(1-cloetyl)-3-(3-metoxyphenyl)isoxazol (hợp chất 126, 90 mg, 0,369 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, MeOH-d_4) 1,99 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,31 (q, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 4H), 7,45-7,53 (m, 4H), 8,20 (s, 1H), LCMS *m/z* = 446 $[MH]^+$

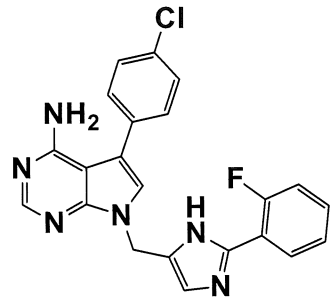
Ví dụ 262: 5-(4-Clophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (23 mg, 27%) theo cách tương tự như Ví dụ 260 sử dụng 5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 80, 50 mg, 0,204 mmol) và 4-(clometyl)-1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol (hợp chất 98, 43 mg, 0,204 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, MeOH-d_4) 5,39 (s, 2H), 7,25-7,44 (m, 4H), 7,45 (m, 4H), 7,73 (t, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), LCMS *m/z* = 419 $[MH]^+$

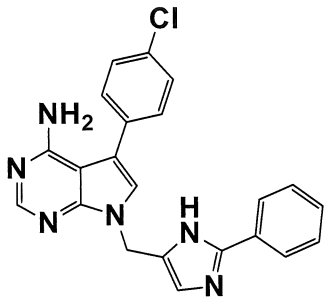
Ví dụ 263: 5-(4-Clophenyl)-7-{[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (13mg, 13%) theo cách tương tự như Ví dụ 260 sử dụng 5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (hợp chất 80, 58 mg, 0,24 mmol) và 5-clometyl-2-(2-flophenyl)-1H-imidazol (hợp chất 105, 50 mg, 0,24 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 5,41 (m, 1H), 7,14-7,33 (m, 4H), 7,38-7,50 (m, 5H), 7,95 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), LCMS *m/z* = 419 $[MH]^+$

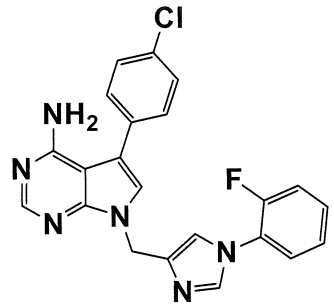
Ví dụ 264: 5-(4-Clophenyl)-7-[(2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (25 mg, 5,1%) theo cách tương tự như Ví dụ 260 sử dụng 5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (hợp chất 80, 300 mg, 1,23 mmol) và 5-(clometyl)-2-phenyl-1H-imidazol (hợp chất 106, 473 mg, 2,45 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, MeOH-d4) 5,39 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,34-7,49 (m, 7H), 7,82 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), LCMS *m/z* = 401 $[MH]^+$

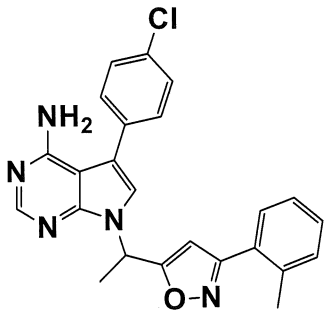
Ví dụ 265: 5-(4-Clophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (13,2 mg, 10%) theo cách tương tự như Ví dụ 260 sử dụng 5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 80, 80mg, 1,23 mmol) và 4-(clometyl)-1-(2-flophenyl)-1H-imidazol (hợp chất 108, 76 mg, 0,36 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 5,32 (s, 2H), 6,13 (br s, 2H), 7,30-7,54 (m, 8H), 7,55 (s, 1H), 7,62 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), LCMS *m/z* = 419 $[MH]^+$

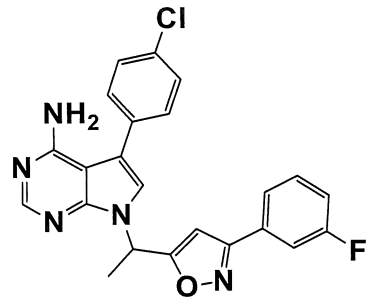
Ví dụ 266 : 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-metylphenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (40 mg, 23%) theo cách tương tự như Ví dụ 260 sử dụng 5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 80, 100mg, 0,41 mmol) và 5-(1-cloetyl)-3-(o-tolyl)isoxazol (hợp chất 132, 109 mg, 0,49 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, MeOH-d_4) 2,00 (d, 3H), 2,41 (s, 3H), 6,34 (q, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,22-7,36 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,44-7,52 (m, 5H), 8,20 (s, 1H), LCMS *m/z* = 430 $[MH]^+$

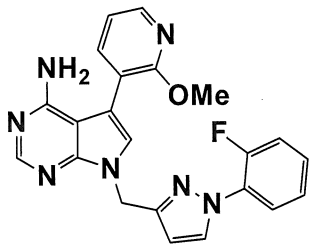
Ví dụ 267: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(3-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (40 mg, 23%) theo cách tương tự như Ví dụ 260 sử dụng 5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 80, 100mg, 0,41 mmol) và 5-(1-cloetyl)-3-(3-flophenyl)isoxazol (hợp chất 134, 110 mg, 0,49 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 2,00 (d, 3H), 6,31 (q, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,43-7,52 (m, 5H), 7,56 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), LCMS *m/z* = 434 $[MH]^+$

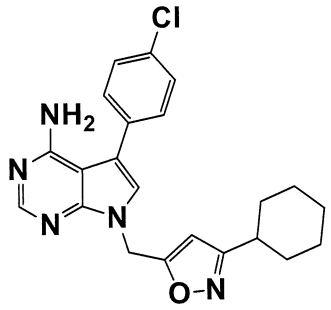
Ví dụ 268: 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch đã khuấy gồm 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 22, 115 mg, 0,47 mmol) trong DMF (8 ml) được bổ sung Cs_2CO_3 (387,3 mg, 1,2 mmol) và 3-clometyl-1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol (110 mg, 0,52 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, được pha loãng bằng EtOAc, được rửa bằng nước, nước muối, được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (50% EtOAc-Hexan) để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (12 mg, 6%).

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 3,91 (s, 3H), 5,45 (s, 2H), 6,37 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 3H), 7,54 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,85 (t, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), LCMS *m/z* = 416 $[MH]^+$

Ví dụ 269: 5-(4-Clophenyl)-7-[(3-xyclohexyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

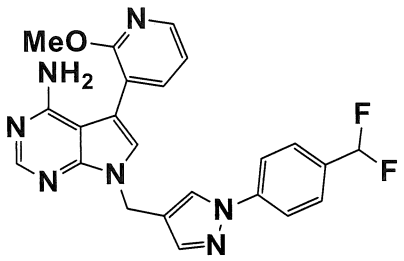


NaH (60% phân tán trong dầu, 15mg, 0,368 mmol) được bổ sung vào 5-(4-clophenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 80, 100mg, 0,409 mmol) trong DMF (1ml) ở 0°C, tiếp đó 5-(clometyl)-3-xyclohexylisoxazol (82 mg, 0,409 mmol) được

bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong ống kín trong 3 giờ. Phản ứng được dừng bằng H_2O và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm hữu cơ hỗn hợp được rửa (H_2O), được sấy khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và rửa giải bằng DCM 100% đến 95:5 DCM:MeOH để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (96 mg, 57%), Mp: 173-175°C.

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,21-1,38 (m, 5H), 1,63-1,72 (m, 3H), 1,81-1,86 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 1H), 5,53 (s, 2H), 6,23 (br s, 2H), 6,32 (s, 1H), 7,46 -7,54 (m, 5H), 8,19 (s, 1H), LCMS *m/z* = 408,3 [MH^+]

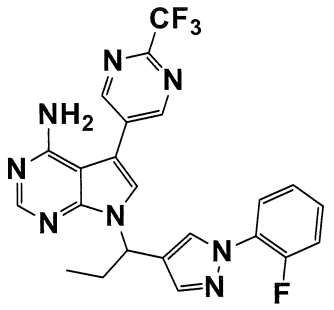
Ví dụ 270: 7-({1-[4-(Diflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}metyl)-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



1-Brom-4-(diflometyl)benzen (625 µmol) được bổ sung vào 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (hợp chất 22; 125 µmol, 40 mg) trong lọ phản ứng. Cs_2CO_3 khan (312,5 µmol, 105 mg) được bổ sung rồi tiếp đó thêm trans N,N' dimetylxyclohexan 1,2-diamin (62,5 µmol 10 µl) và CuI (25 µmol, 4,8 mg) trong điều kiện Ar. Lọ phản ứng được khuấy nóng ở 110°C trong 30 giờ. Sản phẩm phản ứng được pha loãng bằng DMSO (1 ml) và được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn.

LCMS nhiệt độ phòng = 1,48 phút; LCMS *m/z* = 448,37 [$MH]^+$

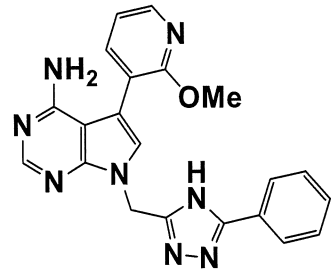
Ví dụ 271: 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Dung dịch gồm N'-(7-(1-(1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)propyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetyl formimidamit (hợp chất 4, 300 mg, 0,56 mmol), MeOH (10 ml) và được bổ sung $NH_3 \cdot H_2O$ (20 ml) được khuấy ở 100°C trong ống kín qua đêm. Hỗn hợp đã nguội được pha loãng (EtOAc), được rửa bằng nước muối và lớp hữu cơ được thu lấy, được sấy khô và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất mong muốn (120 mg, 44%).

^{1}HNMR (DMSO-d_6) 0,83 (t, 3H), 2,27-2,36 (m, 2H), 5,92 (m, 1H), 6,64 (s, 2H), 7,31 (m, 1H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,30 9s, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 483,1 $[MH]^+$

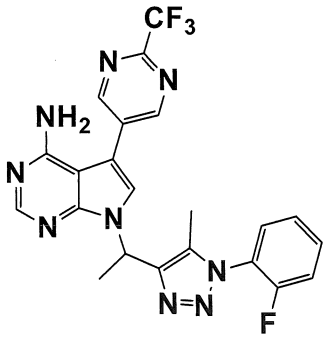
Ví dụ 272: 5-(2-Metoxypyridin-3-yl)-7-[(5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (31 mg, 28%), được sản xuất theo phương pháp tương tự như Ví dụ 271 sử dụng N'-(5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7-((5-phenyl-4-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 31).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 3,90 (s, 3H), 5,52 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 7,06 (dd, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,17 (s, 2H), 13,98 (br s, 1H), LCMS *m/z* = 399 $[MH]^+$

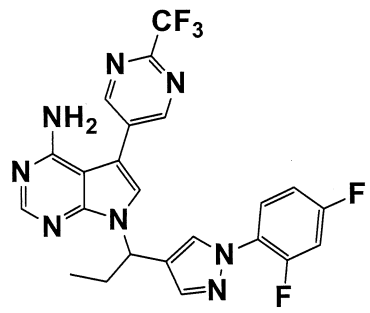
Ví dụ 273: 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hỗn hợp N'-(7-(1-(1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 8, 900 mg, 1,67 mmol) trong dioxan (20 ml) và NH_3•H_2O (30 ml) được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế được tán nhỏ với MeOH để thu được hợp chất mong muốn (610 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

LCMS *m/z* = 484,0 $[MH]^+$

Ví dụ 274: 7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin

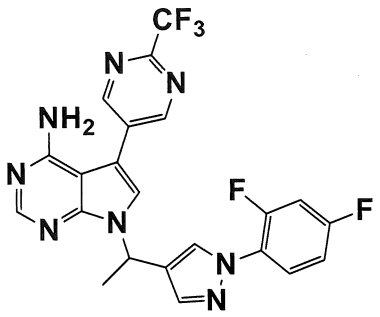


Ống kín được nạp N'-(7-(1-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)propyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-

dimetylformimidamit (hợp chất 5, 650 mg, 1,17 mmol), dioxan (10 ml) và $NH_3 \cdot H_2O$ (15 ml). Ống kín được khuấy ở 90°C trong 16 giờ, được làm mát về nhiệt độ phòng và được làm bay hơi đến khi khô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế, rửa giải bằng MeCN 40%-50% trong nước (0,1% TFA) trong 8 phút để thu được hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (420 mg, 71%).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 0,86 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 5,96 (t, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 8,10-8,40 (m, 4H), 8,54 (s, 1H), 9,13 (s, 2H), LCMS *m/z* = 501,5 $[MH]^+$

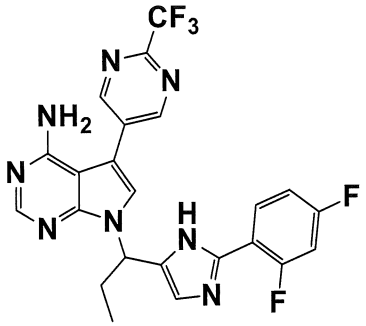
Ví dụ 275: 7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất (300 mg, 83%) theo cách tương tự như Ví dụ 274 sử dụng N'-(7-(1-(1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetyl formimidamit (hợp chất 3, 0,4 g, 0,74 mmol).

LCMS *m/z* = 487,0 $[MH]^+$

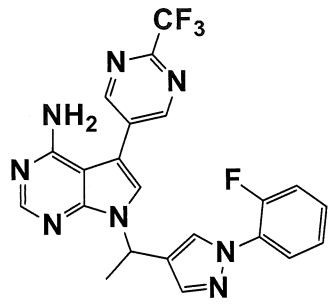
Ví dụ 276 : 7-{1-[2-(2,4-Diflophenyl)-2H-imidazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất (220 mg, 54%) theo cách tương tự như Ví dụ 274, sử dụng N'-(7-(1-(2-(2,4-diflophenyl)-2H-imidazol-4-yl)propyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 7, 0,45 g, 0,81 mmol).

LCMS *m/z* = 501,0 [MH^+]

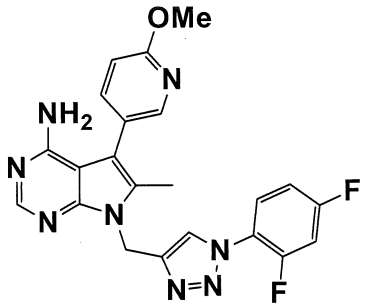
Ví dụ 277: 7-(1-(1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất (400 mg, 67%) theo cách tương tự như Ví dụ 274 sử dụng N'-(7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetyl formimidamit (hợp chất 2, 666 mg, 1,28 mmol).

LCMS *m/z* = 469,1 $[MH]^+$

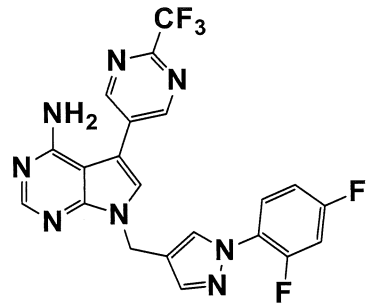
Ví dụ 278: 7-{[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất (54,5 mg, 28%) theo cách tương tự như Ví dụ 274 sử dụng N'-(7-{[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl -7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetyl formimidamit (hợp chất 10, 220 mg, 0,44 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,39 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 5,86 (br s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,85 (t, 1H), 8,13 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), LCMS *m/z* = 449,2 $[MH]^+$

Ví dụ 279: 7-{[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất mong muốn được sản xuất (600 mg, 89%) theo cách tương tự như Ví dụ 274 sử dụng N'-(7-((1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)-N,N-dimetylformimidamit (hợp chất 1, 750 mg, 1,422 mmol).

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 5,38 (s, 2H), 6,64 (br s, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H), 8,26 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), LCMS *m/z* = 473,1 $[MH]^+$

Các hợp chất sau đây được sản xuất bằng phương pháp tương tự đã mô tả trên đây:

Ví dụ 280: 5-(4-Clophenyl)-7-[(3-xyclopropyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,71 (m, 2H), 0,96 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 5,50 (s, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,22 (br s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 8,10 (s, 1H), LCMS *m/z* = 366,0 $[MH]^+$

Ví dụ 281: 5-(4-Clophenyl)-7-[(1-xyclopentyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 1,71-1,78 (m, 2H), 1,85-1,89 (m, 2H), 1,97-2,04 (m, 2H), 2,19-2,25 (m, 2H), 4,84-4,90 (m, 1H), 5,10 (br s, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,38-7,43 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), LCMS *m/z* = 394,0 $[MH]^+$

Ví dụ 282: 5-(4-Clophenyl)-7-[(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6): 2,36 (s, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,17 (br s, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,46 -7,52 (m, 5H), 7,75 (s, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), LCMS *m/z* = 416,0 $[MH]^+$

Ví dụ 283: 5-(4-Clophenyl)-7-{[3-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-5-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 1,24 (d, 6 H), 3,02 (m, 1H), 5,10 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 6,07 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,43 (m, 4H), 8,36 (s, 1H), LCMS *m/z* = 366,1 $[MH]^+$

Ví dụ 284: 5-(4-Clophenyl)-7-[(5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (m, 2H), 0,97 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 6,16 (br s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 13,47 (s, 1H), LCMS m/z = 366,0 $[MH]^+$

Ví dụ 285: 5-(4-Clophenyl)-7-{[5-(2-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 5,70 (s, 2H), 7,10-7,24 (m, 4H), 7,34 (s, 1H), 7,44 (m, 4H), 7,88 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), LCMS *m/z* = 419,0 $[MH]^+$

Ví dụ 286 : 7-{[1-(2,6-Diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 3,86 (s, 3H), 5,33 (s, 2H), 6,03 (br s, 2H), 7,07 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 8,16 (m, 3H), LCMS *m/z* = 491,2 $[MH]^+$

Ví dụ 287: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(3-flopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4): 2,03 (d, 3H), 6,36 (q, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,44-7,49 (m, 4H), 7,60 (m, 1H), 7,92-7,97 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,41 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), LCMS *m/z* = 435,0 $[MH]^+$

Ví dụ 288: [4-(Xyclopropyloxy)phenyl]-7-{1-[1-(3-flopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,67 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,94 (d, 3H), 3,87 (m, 1H), 6,14 (br s, 2H), 6,32 (q, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,71 (m, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), LCMS *m/z* = 457,0 $[MH]^+$

Ví dụ 289: 5-Xyclopropyl-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,63 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 5,46 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,35-7,42 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), LCMS *m/z* = 349,9 $[MH]^+$

Ví dụ 290: 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-[2-(metoxymetyl)xyclopropyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 0,86 (m, 1H), 1,08 (m, 1H), 1,16 -1,26 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 5,48 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,35-

7,42 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), LCMS *m/z* = 394,2 $[MH]^+$

Ví dụ 292: [3-(4-Amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)azetidin-1-yl](xyclopropyl)metanon;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,72 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,27 (m, 2H), 4,78 (m, 1H), 5,49 (s, 2H), 6,55 (s, 2H), 7,40 (m, 2H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), LCMS *m/z* = 433,0 $[MH]^+$

Ví dụ 293: 5-{1-[(Xyclopropylmetyl)sulfonyl]azetidin-3-yl}-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,38 (m, 2H), 0,62 (m, 2H), 1,08 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,98 (m, 2H), 4,30 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 6,66 (br s, 2H), 7,42-7,67 (m, 4H), 7,86 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), LCMS *m/z* = 483,1 $[MH]^+$

Ví dụ 294: 5-Xyclobutyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 1,91-1,95 (m, 1H), 2,00-2,20 (m, 8H), 2,33-2,42 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,31 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,92 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), LCMS *m/z* = 378,2 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A8] = 4,963 phút

Ví dụ 295: 5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]xyclopropyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 0,69 (m, 2H), 0,91 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), LCMS *m/z* = 376,0 $[MH]^+$

Ví dụ 296 : 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(3-metoxypyrazin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 4,15 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 2H), 7,79 (m, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 10,78 (br s, 1H), LCMS *m/z* = 418,2 $[MH]^+$

Ví dụ 297: 7-{Xyclopropyl[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,45 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,73 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 5,45 (d, 1H), 6,06 (br s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,54-6,62 (m, 3H), 7,66 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,77 (s, 1H), LCMS *m/z* = 457,0 $[MH]^+$

Ví dụ 298: 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]xyclopropyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 1,80 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 5,04 (br s, 2H), 6,99 (m, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 7,34-7,40 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), LCMS *m/z* = 443,0 $[MH]^+$

Ví dụ 299: 5-(1,3-Benzoxazol-7-yl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 5,63 (s, 2H), 6,17 (br s, 2H), 7,39-7,61 (m, 5H), 7,67 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), LCMS *m/z* = 427,0 $[MH]^+$

Ví dụ 300: (-) 7-{Xyclopropyl[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2; Được phân tách bằng phương pháp SFC D4;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,45 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 0,71 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (d, 1H), 6,29 (s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,56 -7,63 (m, 3H), 7,84 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), LCMS *m/z* = 458,1 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC D2] = 9,322 phút; $[\alpha]_D$ MeOH = -19,9°.

Ví dụ 301: 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(1,3-oxazol-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 5,65 (s, 2H), 7,40-7,67 (m, 5H), 7,86 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 9,02 (br s, 1H), LCMS *m/z* = 377,1 $[MH]^+$

Ví dụ 302: 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 0,95 (t, 3H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,50-2,60 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,13 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H) 7,38-7,43 (m, 2H), 7,93 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), LCMS *m/z* = 460,2 $[MH]^+$

Ví dụ 303: (+) 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1; Được phân tách bằng phương pháp SFC B1;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,22 (br s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,74 (m, 2H), LCMS *m/z* = 460,3 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC B2] = 5,064 phút; $[\alpha]_D$ MeOH = +4,4°.

Ví dụ 304: (-) 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2; Được phân tách bằng phương pháp SFC B1;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,84 (t, 3H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,08 (m, 1H), 6,22 (br s, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,55-7,64 (m, 2H), 7,83 (m, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), LCMS *m/z* = 460,3 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC B2] = 5,884 phút

Ví dụ 305: (-) 7-{1-[1-(2,3-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1; Được phân tách bằng phương pháp SFC A10;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,87 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,10 (t, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), LCMS *m/z* = 464,1 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A2] = 4,106 phút; $[\alpha]_D$ MeOH = -25,2°

Ví dụ 306 : (+) 7-{1-[1-(2,3-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2; Được phân tách bằng phương pháp SFC A10;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,87 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,10 (t, 1H), 6,32 (br s, 2H), 7,45 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65-7,73 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), LCMS *m/z* = 464,1 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC A2] = 4,455 phút; $[\alpha]_D$ MeOH = +27,3°

Ví dụ 307: (+) 7-{1-[1-(2,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1; Được phân tách bằng phương pháp SFC F1;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,87 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,10 (t, 1H), 6,35 (br s, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), LCMS *m/z* = 464,1 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC F2] = 7,170 phút; $[\alpha]_D$ MeOH = +25,9°

Ví dụ 308: (-) 7-{1-[1-(2,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2; Được phân tách bằng phương pháp SFC F1;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,87 (t, 3H), 2,36 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 6,10 (t, 1H), 6,35 (br s, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), LCMS *m/z* = 464,1 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC F2] = 7,535 phút; $[\alpha]_D$ MeOH = -21,9°

Ví dụ 309: 7-{1-[1-(6-Metoxypyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1; Được phân tách sử dụng phương pháp HPLC C30;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,87 (t, 3H), 2,34-2,40 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,11 (m, 1H), 7,00-7,06 (m, 3H), 7,90 (s, 1H), 8,20-8,35 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,08 (s, 2H), LCMS *m/z* = 497,2 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C10] = 2,339 phút.

Ví dụ 310: 7-{1-[1-(6-Metoxypyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2; Được phân tách sử dụng phương pháp HPLC C30;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,35-2,41 (m, 2H), 3,92 (s, 3H), 6,10 (m, 1H), 6,70 (br s, 2H), 7,05 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,07 (s, 2H), LCMS *m/z* = 497,2 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C10] = 2,882 phút.

Ví dụ 311: 7-{1-[1-(3,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1; Được phân tách sử dụng phương pháp HPLC G3;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,37-2,41 (m, 2H), 6,10 (t, 1H), 6,67 (br s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,1 $[MH]^+$

Ví dụ 312: 7-{1-[1-(3,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2; Được phân tách bằng phương pháp HPLC G3;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,86 (t, 3H), 2,33-2,41 (m, 2H), 6,10 (t, 1H), 6,67 (br s, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,82 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 9,06 (s, 2H), LCMS *m/z* = 502,1 $[MH]^+$

Ví dụ 313: 5-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2; Được phân tách bằng phương pháp HPLC C22A;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,85 (t, 3H), 2,33-2,41 (m, 2H), 6,09 (t, 1H), 6,77 (br s, 2H), 6,88-7,15 (dd, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,85 (m, 2H), 8,10 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), LCMS *m/z* = 484,1 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C7] = 4,154 phút.

Ví dụ 314: 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-metoxyetyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 3,32 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 6,06 (br s, 2H), 6,42 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,54-7,66 (m, 3H), 7,83 (m, 1H), 8,16 (m, 2H), 8,74 (s, 1H), LCMS *m/z* = 461,3 $[MH]^+$

Ví dụ 315: 7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl](oxetan-3-yl)metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 4,05 (s, 3H), 4,32 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,91 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,39-7,48 (m, 3H), 7,55 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,75 (s, 1H), LCMS *m/z* = 474,2 $[MH]^+$

Ví dụ 316 : (+) 5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2; Được phân tách bằng phương pháp SFC C3;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,54 (m, 2H), 0,76 -0,85 (m, 6 H), 2,20-2,33 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 6,60 (br s, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,52-7,62 (m, 2H), 7,81 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), LCMS *m/z* = 378,4 $[MH]^+$; nhiệt độ phòng [Phương pháp SFC C2] = 6,081 phút; $[\alpha]_D$ MeOH = +29,5°

Ví dụ 317: 5-Xyclopropyl-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$) 0,65 (m, 2H), 0,88 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 5,45 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,17-7,25 (m, 3H), 7,66 (s, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), LCMS *m/z* = 349,2 $[MH]^+$

Ví dụ 318: 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-N-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

^{1}HNMR (400MHz, MeOD-d_4) 2,00 (d, 3H), 2,98 (s, 3H), 6,34 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,36 -7,47 (m, 6 H), 7,54 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), LCMS *m/z* = 447,8 $[MH]^+$

Ví dụ 319: 6-Brom-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin;

LCMS *m/z* = 500,0 $[MH]^+$

Ví dụ 320: 4-Amin-5-[6-(xyclopropyloxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1; Được phân tách bằng phương pháp HPLC Q1;

^{1}HNMR (400MHz, $CDCl_3$): 0,77 (m, 4H), 2,12 (d, 3H), 4,20 (m, 1H), 5,31 (br s, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,85 (m, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), LCMS *m/z* = 500,1 $[MH]^+$

Ví dụ 321: 4-Amin-5-[6-(xyclopropyloxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2; Được phân tách bằng phương pháp HPLC Q1;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,79 (m, 2H), 0,86 (m, 1H), 2,10 (d, 3H), 4,33 (m, 1H), 6,52 (q, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,90 (m, 2H), 8,38 (s, 2H), 8,80 (s, 1H), LCMS *m/z* = 500,1 $[MH]^+$

Ví dụ 322: 4-Amin-7-{1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1; Được phân tách sử dụng phương pháp HPLC C34;

^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) 0,93 (m, 3H), 2,50-2,57 (m, 2H), 6,26 (t, 1H), 7,20 (br s, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 9,22 (s, 2H), LCMS *m/z* = 527,2 $[MH]^+$;

nhiệt độ phòng [Phương pháp HPLC C11] = 5,864 phút

Phương pháp tinh thể học tia X

Các phương pháp sau đây được sử dụng để thu được dữ liệu tinh thể học tia X cho một số hợp chất.

Phân tích tia X đơn tinh thể cho Ví dụ 27.

Việc thu thập dữ liệu được thực hiện trên nhiễu xạ kế Bruker APEX ở nhiệt độ phòng. Quá trình thu thập dữ liệu bao gồm quét omega và phi. Cấu trúc đã được làm sáng tỏ bằng các phương pháp trực tiếp sử dụng bộ phần mềm SHELX trong nhóm không gian lớp đơn nghiêng C2/c. Cấu trúc sau đó được tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương cực tiểu ma trận đầy đủ. Tất cả các nguyên tử phi hydro đã được tìm thấy và tinh chỉnh bằng cách sử dụng các tham số chuyển vị bất đẳng hướng.

Các nguyên tử hydro nằm trên nitơ được tìm thấy từ bản đồ chênh lệch Fourier và được tinh chỉnh với khoảng cách hạn chế. Các nguyên tử hydro còn lại được đặt ở các vị trí được tính toán và được phép nằm trên các nguyên tử mang của chúng. Bước tinh chỉnh cuối cùng bao gồm các tham số chuyển vị đẳng hướng cho tất cả các nguyên tử hydro. Nhóm CF3 bị nhiễu và được mô hình hóa với hai vị trí. Chỉ số R cuối cùng là 3,8%. Fourier chênh lệch cuối cùng cho thấy mật độ electron không bị thiếu hoặc thất lạc. Tinh thể phù hợp, thu thập và tinh chỉnh dữ liệu được tóm tắt trong Bảng XRAY-EX27.

Bảng XRAY-EX27. Dữ liệu tinh thể và tinh chỉnh cấu trúc cho ví dụ 27.

Công thức thực nghiệm	C22 H13 N9 F4
Khối lượng phân tử	479,41
Nhiệt độ	296(2) K

Bước sóng	1,54178 Å	
Hệ tinh thể	Đơn nghiêng	
Nhóm không gian	C2/c	
Kích thước ô đơn vị	a = 40,9109(10) Å	α = 90°.
	b = 6,1608(2) Å	β = 116,502(3)°.
	c = 18,5613(5) Å	γ = 90°.
Thể tích	4186,7(2) $Å^3$	
Z	8	
Mật độ (tính toán)	1,521 Mg/m^3	
Mức độ phù hợp trên F^2	1,034	
Chỉ số R cuối cùng [I> 2sigma (I)]	R1 = 0,0383, wR2 = 0,0996	
Chỉ số R (tất cả dữ liệu)	R1 = 0,0484, wR2 = 0,1062	

Phân tích tia X đơn tinh thể cho Ví dụ 161.

Hợp chất của Ví dụ 161 được tìm ra là 7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

Việc thu thập dữ liệu được thực hiện trên nhiễu xạ kế Bruker APEX ở nhiệt độ phòng. Quá trình thu thập dữ liệu bao gồm quét omega và phi. Cấu trúc đã được làm sáng tỏ bằng các phương pháp trực tiếp sử dụng bộ phần mềm SHELX trong nhóm không gian $P2_1$. Cấu trúc sau đó được tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương cực tiểu ma trận đầy đủ. Tất cả các nguyên tử phi hydro đã được tìm thấy và tinh chỉnh bằng cách sử dụng các tham số chuyển vị bất đẳng hướng. Các nguyên tử hydro nằm trên nitơ được tìm thấy từ bản đồ chênh lệch Fourier và được tinh chỉnh với khoảng cách hạn chế. Các nguyên tử hydro còn lại được đặt ở các vị trí được tính toán và được phép nằm trên

các nguyên tử mang của chúng. Bước tinh chỉnh cuối cùng bao gồm các tham số chuyển vị đẳng hướng cho tất cả các nguyên tử hydro. Các phân tử trong đơn vị bất đối xứng được sắp xếp trong liên hệ đối xứng giả. Cả hai phân tử trong đơn vị bất đối xứng có cùng chiral. Phân tích cấu trúc tuyệt đối bằng các phương pháp hợp lệ (Hooft 2008) đã được thực hiện sử dụng PLATON (Spek 2010). Các mẫu được giả định là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết (enantiopure); kết quả chỉ ra rằng cấu trúc tuyệt đối đã được gán chính xác. Chỉ số R cuối cùng là 4,9%. Fourier chênh lệch cuối cùng cho thấy mật độ electron không bị thiếu hoặc thất lạc. Tinh thể phù hợp, thu thập và tinh chỉnh dữ liệu được tóm tắt trong Bảng XRAY-EX161.

Bảng XRAY-EX161. Dữ liệu tinh thể và tinh chỉnh cấu trúc cho Ví dụ 161.

Công thức thực nghiệm	C22 H16 F5 N9
Khối lượng phân tử	501,44
Nhiệt độ	296(2) K
Bước sóng	1,54178 Å
Hệ tinh thể	Đơn nghiêng
Nhóm không gian	$P2_1$
Kích thước ô đơn vị	a = 16,0097(8) Å α = 90°.
	b = 7,8827(5) Å β = 102,096(3)°.
	c = 17,6077(10) Å γ = 90°.
Thể tích	2172,8(2) $Å^3$
Z	4
Mật độ (tính toán)	1,533 Mg/m^3
Mức độ phù hợp trên F^2	1,039
Chỉ số R cuối cùng [I> 2sigma (I)]	R1 = 0,0491, wR2 = 0,1256

Chỉ số R (tất cả dữ liệu)	R1 = 0,0657, wR2 = 0,1381

Phân tích tia X đơn tinh thể cho Ví dụ 162.

Hợp chất của Ví dụ 161 được tìm ra là 7-{(1R)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

Việc thu thập dữ liệu được thực hiện trên nhiễu xạ kế Bruker APEX ở nhiệt độ phòng. Quá trình thu thập dữ liệu bao gồm quét omega và phi. Cấu trúc đã được làm sáng tỏ bằng các phương pháp trực tiếp sử dụng bộ phần mềm SHELX trong nhóm không gian $P2_1$. Cấu trúc sau đó được tinh chỉnh bằng phương pháp bình phương cực tiểu ma trận đầy đủ. Tất cả các nguyên tử phi hydro đã được tìm thấy và tinh chỉnh bằng cách sử dụng các tham số chuyển vị bất đẳng hướng. Các nguyên tử hydro nằm trên nitơ được tìm thấy từ bản đồ chênh lệch Fourier và được tinh chỉnh với khoảng cách hạn chế. Các nguyên tử hydro còn lại được đặt ở các vị trí được tính toán và được phép nằm trên các nguyên tử mang của chúng. Bước tinh chỉnh cuối cùng bao gồm các tham số chuyển vị đẳng hướng cho tất cả các nguyên tử hydro. Phân tích cấu trúc tuyệt đối bằng các phương pháp hợp lệ (Hooft 2008) đã được thực hiện sử dụng PLATON (Spek 2010). Các mẫu được giả định là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết (enantiopure), kết quả chỉ ra rằng cấu trúc tuyệt đối đã được gán chính xác. Cấu hình tuyệt đối được khẳng định là ngược lại với các chất đồng phân đối ảnh đơn khác được làm sáng tỏ. Chỉ số R cuối cùng là 4,9%. Fourier chênh lệch cuối cùng cho thấy mật độ electron không bị thiếu hoặc thất lạc. Tinh thể phù hợp, thu thập và tinh chỉnh dữ liệu được tóm tắt trong Bảng XRAY-EX162.

Bảng XRAY-EX162. Dữ liệu tinh thể và tinh chỉnh cấu trúc cho Ví dụ 162.

Công thức thực nghiệm	C22 H16 F5 N9
Khối lượng phân tử	501,44
Nhiệt độ	296(2) K
Bước sóng	1,54178 Å

Hệ tinh thể	Đơn nghiêng	
Nhóm không gian	$P2_1$	
Kích thước ô đơn vị	a = 16,0163(6) Å	α = 90°.
	b = 7,8766(3) Å	β = 102,117(2)°.
	c = 17,6201(8) Å	γ = 90°.
Thể tích	2173,32(15) $Å^3$	
Z	4	
Mật độ (tính toán)	1,533 Mg/m^3	
Mức độ phù hợp trên F^2	1,026	
Chỉ số R cuối cùng [I> 2sigma (I)]	R1 = 0,0576, wR2 = 0,1374	
Chỉ số R (tất cả dữ liệu)	R1 = 0,0758, wR2 = 0,1487	

Phần mềm và tài liệu tham khảo:

SHELXTL, Version 5.1, Bruker AXS, 1997.

PLATON, A.L. Spek, J. Appl. Cryst. 2003, 36, 7-13.

MERCURY, C.F. Macrae, P.R. Edington, P. McCabe, E. Pidcock, G.P. Shields, R. Taylor, M. Towler and J. van de Streek, *J. Appl. Cryst.* 39, 453-457, 2006.

OLEX2, Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H., (2009). J. Appl. Cryst., 42, 339-341.

R.W.W. Hooft et al. *J. Appl. Cryst.* (2008). 41. 96-103.

H.D. Flack, *Acta Cryst.* 1983, A39, 867-881.

Xét nghiệm điện sinh lý buồng sử dụng về sự tăng cường CFTR trong tế bào biểu mô phế quản CF

Các tế bào biểu mô phế quản của người bị xơ nang nguyên phát (CF hBE) được khuếch đại và nuôi cấy theo các phương pháp đã được công bố (Neuberger và cộng sự, Ch. 4 of Cystic Fibrosis, Methods in Molecular Biology vol. 741, pp. 39-54 (2011)). Các tế bào được phân biệt tốt (> 30 ngày ở mặt phân cách khí/lỏng) trên các bộ lọc Snapwell (Corning Costar, loại số 3801) được gắn trong các buồng sử dụng (Ussing chamber) (Physiologic Instruments, Inc., San Diego, CA). Sản phẩm nuôi cấy F508del/F508del đã được phân tích ở 27°C và các tế bào G551D/F508del đã được thử nghiệm ở 35°C. Dung dịch muối sinh lý đệm HEPES (thành phần (tính bằng mM): 137 NaCl, 4 KCl, 1 $MgCl_2$, 1,8 $CaCl_2$, 10 HEPES Na) đã được sử dụng trong cả hai khoang đỉnh và đáy. Buồng được thổi bọt bằng không khí để thúc đẩy quá trình trộn và điện áp được kẹp về không. Amiloride (30 μM), forskolin (10 μM), hợp chất kiểm tra (tăng nồng độ 4 lần) và CFTRinh-172 (20 μM) đã được bổ sung liên tục theo đợt, mỗi đợt cách nhau 20-25 phút. Dòng điện ngắn mạch được thu thập và phân tích bằng LabScribe2. Các phản ứng ghép thử nghiệm được chia tỷ lệ tương ứng với các phản ứng đối với DMSO (0%) và phản ứng tối đa của chất tăng cường đối chứng dương tính (100%).

Xét nghiệm thông lượng ion FRT của quá trình tăng cường F508del CFTR

Các dòng tế bào tuyến giáp chuột Fischer (FRT) biểu hiện ổn định F508del V470 CFTR tái tổ hợp và protein huỳnh quang màu vàng nhạy cảm với halua (Pedemonte và cộng sự, J. Clin. Invest. 115(9) 2564-71 (2005)) được cấy với mật độ 25.000 tế bào/giếng với 50μl môi trường/giếng vào các đĩa 384 giếng đáy trong, vách đen (Corning, loại số 3712) được xử lý nuôi cấy mô. Sau một ngày, các tế bào được ủ trước ở 27°C/5% CO_2 trong 16-24 giờ. Các tế bào sau đó được rửa bằng dPBS và được xử lý bằng forskolin (20 μM) và hợp chất kiểm tra trong 30 phút bằng cách thêm 20 μl dung dịch đệm pha loãng hợp chất (dPBS chứa forskolin và hợp chất kiểm tra). Các đĩa được nạp vào máy đọc đĩa hình ảnh huỳnh quang FLIPR384 (Molecular Devices). Sau lần đọc huỳnh quang ban đầu, dung dịch đệm iốt (25 μl) (thành phần (tính bằng mM): 137 NaI, 1,5 K_2PO4, 8,1 NaH_2PO4, 2,7 KCl, 0,5 $MgCl_2$, 1 $CaCl_2$) đã được thêm vào và lần đọc huỳnh quang thứ hai được thực hiện sau khoảng 21 giây. Quá trình xử lý dữ liệu liên quan đến việc phân chia lần đọc huỳnh quang thứ hai với lần đọc huỳnh quang ban đầu, sau đó tính tỷ lệ của huỳnh quang điểm cuối bình thường hóa thu được so với các phản ứng đối với DMSO (0%) và chất tăng cường đối chứng dương tính (100%).

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
1	4-Amin-5-[2-(diflometyl) pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flo phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	1,66	0,55
2	4-Amin-5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flo phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	8,77	7,51
3	4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	3,36	9,17
4	4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	0,56	0,61
5	4-Amin-7-(1-(1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	7,73	7,69
6	4-Amin-7-(1-(1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	1,19	1,01
7	4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflo phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	1,84	2,76
8	4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	15,49	35,18

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
9	4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	20,38	12,16
10	4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	70,28	77,56
11	4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	33,47	19,80
12	4-Amin-7-(1-(1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	22,46	6,66
13	4-Amin-7-(1-(1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo-[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	266,93	96,78
14	4-Amin-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	12,96	23,61
15	4-Amin-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	7,00	7,22
16	4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	9,0	6,39

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
17	4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	49,5	45,29
18	4-Amin-7-{1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	12,49	10,79
19	4-Amin-7-{1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	34,70	69,62
20	4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	5,48	14,15
21	4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	0,45	0,87
22	4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	6,84	4,05
23	4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	32,50	41,79
24	4-Amin-5-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh đơn	30,00	21,52

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
25	4-Amin-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril	40,95	95,94
26	4-Amin-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril	35,73	129,66
27	4-Amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril	1,25	1,27
28	4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril	N.D.	N.D.
29	4-Amin-7-{[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril	2,24	2,33
30	4-Amin-5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril	2,03	0,59
31	4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril	N.D.	N.D.
32	4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril	N.D.	N.D.

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
33	4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-6-cacbonitril	N.D.	N.D.
34	4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril	N.D.	N.D.
35	4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril	N.D.	N.D.
36	4-Amin-7-{1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril	N.D.	N.D.
37	4-Amin-7-{[1-(2-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo- [2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril	16,28	13,53
38	4-Amin-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril	N.D.	N.D.
39	4-Amin-7-{(1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril	N.D.	N.D.
40	6-Brom-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	1,30	2,18

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
41	6-Brom-7-{[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
42	6-Brom-5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
43	6-Brom-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
44	6-Brom-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
45	6-Brom-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
46	6-Brom-5-[2-(diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flo phenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
47	6-Brom-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
48	6-Brom-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
49	6-Brom-7-{1-[1-(2-flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
50	6-Brom-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
51	6-Brom-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
52	6-Brom-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
53	6-Brom-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
54	6-Brom-7-{1-[1-(2,3-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
55	6-Brom-5-[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh đơn	N.D.	N.D.
56	6-Brom-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
57	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	65,88	28,80
58	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	28,89	231,93
59	5-(2-Flo-4-metoxyphenyl)-7-{1-[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	32,00	195,46
60	7-{1-[2-(2-Flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	80,00	45,26
61	7-{1-[2-(2-Flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-5-(isoquinolin-8-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	1477,33
62	7-{1-[2-(2-Flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-5-(7H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	2223,78
63	5-(6-Flo-2-metylquinolin-7-yl)-7-{1-[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	4536,99
64	7-{1-[2-(2-Flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-5-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	80,28	80,00
65	7-(4-Amin-7-{1-[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on	N.D.	1420,13

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
66	7-{1-[2-(2-Flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-5-(1H-indazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	1321,00	572,78
67	5-[2-(Dimetylamin)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	142,00	54,59
68	5-(3-Flo-4-metylphenyl)-7-{1-[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	26,14	111,69
69	7-{1-[2-(2-Flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-5-(6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	915,49
70	7-{1-[2-(2-Flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-5-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-yl)phenyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	30,65	110,41
71	7-{1-[2-(2-Flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]etyl}-5-(1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	129,26
72	3-(4-Amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-5-metoxybenzonitril	57,00	186,40
73	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(1-metyl-1H-indazol-6-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	320,24

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
74	5-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	59,00	328,40
75	5-(4-Etoxy-3-flophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	38,02	99,58
76	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(2-metyl-2H-indazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	2379,55
77	5-[4-(Xyclopropyloxy)phenyl]-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	17,40	62,46
78	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	1378,73
79	4-(4-Amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-3-metoxybenzonitril	150,00	75,20
80	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(7H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	3780,33
81	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(1H-indol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	338,00	378,76

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
82	5-(4-Clo-2-metoxyphenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	25,00	77,38
83	5-[4-(Diflometoxy)phenyl]-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	39,76	71,88
84	4-(4-Amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-metoxybenzonitril	N.D.	1563,65
85	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxy phenyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	56,93	73,44
86	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	659,00	539,38
87	5-(2,4-Dimetoxyphenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	55,00	102,18
88	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[4-(metylsulfanyl)phenyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	38,17	41,28
89	5-[4-(Diflometoxy)phenyl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	35,92	73,75
90	5-[2-Flo-4-(metylsulfanyl)phenyl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	34,80	45,48

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
91	1-[5-(4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)thiophen-2-yl]etanon	N.D.	111,23
92	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	2418,75
93	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(3-metoxy-5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	691,00
94	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-phenyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	140,00	361,46
95	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	488,20
96	1-[4-(4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)phenyl]etanon	133,00	98,61
97	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[3-(triflometyl)phenyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	164,00	230,89
98	5-(4-Clo-3-flophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	27,99	40,87
99	5-(3-Clo-5-flophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	35,90	50,00

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
100	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(quinolin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	277,25
101	6-(4-Amin-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	N.D.	4063,27
102	5-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	321,59
103	7-{1-[3-(2-Flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	5149,07
104	5-(2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl)-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	331,23
105	5-[4-(Dimetylamin)phenyl]-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	75,00	374,14
106	7-{1-[3-(2-Flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(thieno-[3,2-c] pyridin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	2084,01
107	7-{1-[3-(2-Flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-[4-(1,2,4-thiadiazol-5-yl)phenyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	122,00	172,41
108	5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	706,36	1198,68

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
109	5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	68,57	36,53
110	5-Xyclobutyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	6,21	2,65
111	(-) 5-(4-Clophenyl)-7-{(1R)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	135,93	533,25
112	(+) 5-(4-Clophenyl)-7-{(1S)-1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	17,50	68,57
113	(-) 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	818,00	826,09
114	(+) 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	75,84	36,18
115	4-(4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-flobenzonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	614,00	566,01
116	4-(4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-flobenzonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	26,00	36,04

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
117	(+) 5-[4-(Xyclopropyloxy)phenyl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	49,27	58,82
118	(-) 5-[4-(Xyclopropyloxy)phenyl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	162,50	378,28
119	(-) 5-[6-(Xyclopropyloxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	187,00	676,58
120	(+) 5-[6-(Xyclopropyloxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	5,48	33,40
121	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	89,20	30,00
122	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	N.D.	1045,61
123	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	50,54	21,63
124	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	N.D.	1236,99

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
125	5-(6-Metoxypyridin-3-yl)-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	199,00	395,01
126	5-(6-Metoxypyridin-3-yl)-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	11,96	21,55
127	(-) 5-(4-Metoxypyrimidin-5-yl)-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	447,83	407,51
128	(+) 5-(4-Metoxypyrimidin-5-yl)-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	42,64	19,08
129	7-[1-(1-Phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	10,67	8,46
130	7-[1-(1-Phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	187,00	234,04
131	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	282,00	623,43
132	(+) 5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	11,32	38,00

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
133	(-) 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	721,00	918,45
134	(+) 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	28,90	13,41
135	(-) 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(3-metoxypyrazin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	65,25	202,63
136	(+) 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(3-metoxypyrazin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	3,46	15,35
137	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	10,26	5,86
138	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	260,71	265,51
139	(+) 5-(5-Flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	3,00	5,71
140	(-) 5-(5-Flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	63,00	171,17

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
141	(-) 5-[6-(Diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	133,00	277,11
142	(+) 5-[6-(Diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	4,58	5,02
143	5-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	25,98	10,50
144	5-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	N.D.	731,90
145	5-[2-(Dimetylamin)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	29,73	26,03
146	5-[2-(Dimetylamin)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	N.D.	1187,28
147	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	N.D.	478,67
148	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	25,69	12,44

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
149	(+) 7-{1-[1-(4-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	45,28	28,89
150	(-) 7-{1-[1-(4-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	926,00	297,54
151	(+) 7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	35,50	34,08
152	(-) 7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	445,00	182,50
153	7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	19,78	59,02
154	7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	326,70	630,35
155	7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	9,17	38,57
156	7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	57,57	229,77

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
157	7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	239,00	432,94
158	7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	19,50	112,01
159	(+) 7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	35,47	18,49
160	(-) 7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	593,00	451,65
161	7-{(1S)-1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	10,88	8,60
162	7-{(1R)-1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	339,26	362,79
163	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	97,15	295,97
164	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	4,58	8,18

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
165	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	247,00	727,74
166	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	9,00	24,58
167	5-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	50,52	24,97
168	5-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	2334,47	2951,43
169	7-{1-[1-(2,3-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	4,90	7,98
170	7-{1-[1-(2,3-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	48,76	214,23
171	7-{1-[1-(2,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	3,87	11,65
172	7-{1-[1-(2,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	77,56	202,59

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
173	(-) 5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	26,66	29,26
174	(+) 7-{Xyclopropyl[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	31,55	19,63
175	7-{(1-[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	8,00	9,89
176	7-{(1-[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	106,00	203,77
177	7-{1-[2-(2,4-Diflophenyl)-2H-imidazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	18,89	21,62
178	7-{1-[2-(2,4-Diflophenyl)-2H-imidazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	N.D.	850,21
179	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	23,07	9,97
180	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	N.D.	1923,65

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
181	(+)-5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	24,49	538,07
182	(-)-5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	445,98	467,58
183	7-{1-[3-(2-Flophenyl)isoxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	305,28	508,58
184	7-{1-[3-(2-Flophenyl)isoxazol-5-yl]etyl}-5-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	32,64	49,67
185	7-{1-[1-(2,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	14,36	34,73
186	7-{1-[1-(2,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	296,86	630,77
187	7-{1-[1-(2,3-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	12,97	13,18
188	7-{1-[1-(2,3-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	243,00	551,27

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
189	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	10,18	6,72
190	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	N.D.	457,35
191	7-{1-[3-(2-Flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-5-(5-metoxy pyrazin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	103,00	918,14
192	4-(4-Amin-7-{[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)-2-flobenzonitril	118,31	83,03
193	7-{[2-(2-Flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]metyl}-5-(2-metoxy pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	116,56	43,77
194	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(2-metoxy-6-metylpyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	12,21	28,59
195	5-(5-Flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	25,29	63,62
196	5-[2-(Diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	49,00	15,59
197	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(1,3-oxazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	811,00	254,38

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
198	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(tetrahydrofuran-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	2118,00	>25000
199	5-(2,5-Dihydrofuran-2-yl)-7-((1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)metyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
200	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxy pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	477,59	100,23
201	Ví dụ 201 không được sản xuất	-	-
202	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(2-metoxy pyridin-3-yl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	798,00	922,43
203	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	2534,00	1606,59
204	5-(2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
205	5-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
206	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-[2-metoxy-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	10,80	22,85

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
207	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(3-metoxy pyridin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	238,33	225,67
208	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(3-metylphenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	55,00	404,18
209	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	295,00	343,12
210	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(2-metoxy-pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	158,22	123,09
211	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	25,92	109,46
212	5-[4-(Xyclopropyloxy)phenyl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	12,21	68,22
213	5-[6-(Xyclopropyloxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	23,11	58,63
214	5-[4-(Xyclopropoxy)phenyl]-7-{1-[1-(3-flopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	39,64	90,62
215	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	183,73	79,27

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
216	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	58,83	25,21
217	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
218	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
219	7-[1-(1-Phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
220	5-(6-metoxypyridin-3-yl)-7-[1-(1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)propyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
221	5-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
222	5-[2-(Dimetylamin)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
223	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	7,23	11,13

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
224	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	18,97	9,04
225	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(1,3-oxazol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	93,22	37,31
226	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(1H-pyrazol-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
227	7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
228	7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
229	7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
230	5-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
231	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
232	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
233	7-{1-[1-(2,3-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
234	7-{1-[1-(2,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(5-flo-2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
235	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
236	5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	38,78	56,00
237	5-(6-Xyclopropoxypyridin-3-yl)-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
238	5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	133,00	60,57
239	4-(4-Amin-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)etyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl}-2-flobenzonitril	83,00	94,43

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
240	5-[6-(Diflometoxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
241	7-{1-[1-(4-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxypyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
242	5-(4-Metoxypyrimidin-5-yl)-7-(1-{1-[4-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	204,53	377,79
243	7-{Xyclopropyl[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	95,27	56,23
244	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxypyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	61,55	34,12
245	7-{1-[1-(3,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxypyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	42,44
246	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[4-metoxypyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	17,24
247	5-Xyclobutyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	12,43	16,20

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
248	5-(4-Metoxypyrimidin-5-yl)-7-{1-[1-phenyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	55,40	25,93
249	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-[4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	27,72	12,15
250	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-5-(oxetan-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin	N.D.	2197,25
251	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(3-metoxy pyrazin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	5,41
252	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-[4-metoxy-2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	23,91	27,62
253	7-{[5-(2-Flophenyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl]metyl}-5-(2-metoxy pyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	1344,00	719,10
254	5-(4-Clophenyl)-7-{[1-(propan-2-yl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	140,00	422,22
255	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(xyclobutylmetyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	64,70	259,42
256	5-(4-Clophenyl)-7-{2-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propan-2-yl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	45,00	341,42
257	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	38,30	288,88

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
258	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin	147,40	343,47
259	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	52,01	205,66
260	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-metoxyphenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	110,00	197,37
261	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(3-metoxyphenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	232,00	168,99
262	5-(4-Clophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	60,22	313,23
263	5-(4-Clophenyl)-7-{[2-(2-flophenyl)-1H-imidazol-5-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	21,63	199,36
264	5-(4-Clophenyl)-7-[(2-phenyl-1H-imidazol-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	35,40	176,29
265	5-(4-Clophenyl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-imidazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	3876,40
266	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(2-metylphenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	252,72	138,20
267	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[3-(3-flophenyl)-1,2-oxazol-5-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	136,00	1123,17
268	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]metyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	578,00	470,34

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
269	5-(4-Clophenyl)-7-[(3-xyclohexyl-1,2-oxazol-5-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	22,70	478,17
270	7-({1-[4-(Diflometyl)phenyl]-1H-pyrazol-4-yl}metyl)-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	47,71	451,22
271	7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
272	5-(2-Metoxypyridin-3-yl)-7-[(5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	833,00	397,95
273	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-5-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
274	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
275	7-{1-[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]etyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
276	7-{1-[2-(2,4-Diflophenyl)-2H-imidazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
277	7-(1-(1-(2-Flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl)etyl)-5-(2-(triflo metyl)pyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
278	7-{[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(6-metoxypyridin-3-yl)-6-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	152,00	218,72
279	7-{[1-(2,4-Diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	N.D.
280	5-(4-Clophenyl)-7-[(3-xyclopropyl-1,2-oxazol-5-yl)-metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	126,70	2667,23
281	5-(4-Clophenyl)-7-[(1-xyclopentyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	170,33
282	5-(4-Clophenyl)-7-[(4-phenyl-1H-imidazol-2-yl)metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	216,41	908,97
283	5-(4-Clophenyl)-7-{[3-(propan-2-yl)-1,2-oxazol-5-yl]-metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	111,00	659,26
284	5-(4-Clophenyl)-7-[(5-phenyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-metyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	551,50	N.D.
285	5-(4-Clophenyl)-7-{[5-(2-flophenyl)-1H-imidazol-2-yl]-metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	3504,00	3694,98
286	7-{[1-(2,6-Diflophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	176,00	80,98

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
287	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(3-flopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	254,00	112,12
288	[4-(Xyclopropyloxy)phenyl]-7-{1-[1-(3-flopyridin-2-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	39,64	90,62
289	5-Xyclopropyl-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	342,00	141,76
290	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-[2-(metoxymetyl)xyclopropyl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	997,00	668,58
291	Ví dụ 291 không được sản xuất	-	-
292	[3-(4-Amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-yl)azetidin-1-yl]-(xyclopropyl) metanon	N.D.	3205,94
293	5-{1-[(Xyclopropylmetyl)sulfonyl]azetidin-3-yl}-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	1886,61
294	5-Xyclobutyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	189,00	167,01
295	5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]xyclopropyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	389,33	184,93

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
296	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(3-metoxypyrazin-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	50,29	123,84
297	7-{Xyclopropyl[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-metyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	40,14	57,50
298	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-xyclopropyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	245,00	179,96
299	5-(1,3-Benzoxazol-7-yl)-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	273,00	235,15
300	(-) 7-{Xyclopropyl[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	453,04	154,01
301	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-5-(1,3-oxazol-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	461,00	359,89
302	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	297,00	232,22
303	(+) 7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	1636,00	2738,32

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
304	(-) 7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-2-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	134,86	190,32
305	(-) 7-{1-[1-(2,3-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	372,00	545,18
306	(+) 7-{1-[1-(2,3-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl] propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	26,12	22,22
307	(+) 7-{1-[1-(2,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	55,39	45,80
308	(-) 7-{1-[1-(2,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	430,00	361,69
309	7-{1-[1-(6-Metoxypyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	69,00	69,05
310	7-{1-[1-(6-Metoxypyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	N.D.	1296,62
311	7-{1-[1-(3,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 1	110,99	249,62

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
312	7-{1-[1-(3,5-Diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	279,00	1019,89
313	5-[2-(Diflometyl)pyrimidin-5-yl]-7-{1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	131,00	74,91
314	7-{1-[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-2-metoxy etyl}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	357,71	230,43
315	7-{[1-(2-Flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl](oxetan-3-yl) metyl}-5-(4-metoxypyrimidin-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]-pyrimidin-4-amin	2934,00	933,26
316	(+) 5-Xyclopropyl-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin, chất đồng phân đối ảnh 2	541,00	754,28
317	5-Xyclopropyl-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	87,01	128,66
318	5-(4-Clophenyl)-7-{1-[1-(2-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-N-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	397,00	2992,44
319	6-Brom-5-(4-clophenyl)-7-{[1-(3-flophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]metyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	N.D.	193,70

Ví dụ	Tên hợp chất	CF hBE sử dụng EC_{50} (nM)	FRT EC_{50} nM)
320	4-Amin-5-[6-(xyclopropyloxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2,4-diflo phenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	46,19	120,14
321	4-Amin-5-[6-(xyclopropyloxy)pyridin-3-yl]-7-{1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]etyl}-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 2	140,59	359,50
322	4-Amin-7-{1-[1-(3,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo-[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril, chất đồng phân đối ảnh 1	33,76	49,93

N.D. = không xác định

Dữ liệu sau đây thu được bằng cách sử dụng xét nghiệm khoang sử dụng G551D/F508del được thực hiện ở 35°C.

Ví dụ	CF hBE EC_{50} (nM)
27	17
134	826
161	303
162	8452

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin hoặc muối dược dụng của nó.

2. Hợp chất 4-amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl) pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril hoặc muối dược dụng của nó.

3. Hợp chất 7-{(1S)-1-[1-(2,4-diflophenyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]propyl}-5-[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.

4. Hợp chất 4-amin-7-{[1-(2-flophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]metyl}-5-[2-(triflometyl) pyrimidin-5-yl]-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-6-cacbonitril.