



(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)



1-0038841

(51)^{2020.01} C07D 471/04; A61K 31/53; C07D
519/00; C07D 487/04; A61K 31/519;
A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2020-03849

(22) 13/12/2018

(86) PCT/IB2018/060015 13/12/2018

(87) WO 2019/116302 20/06/2019

(30) 201721044886 13/12/2017 IN; 201821024634 02/07/2018 IN; 201821040029
23/10/2018 IN

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/11/2020 392A

(73) LUPIN LIMITED (IN)

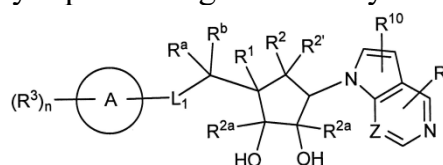
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express Highway, Santacruz (East),
Maharashtra, Mumbai 400 055, India

(72) NAIR, Prathap, Sreedharan (IN); GUDADE, Ganesh, Bhausaheb (IN); SETHI,
Sachin (IN); LAGAD, Dipak, Raychand (IN); PAWAR, Chetan, Sanjay (IN);
TRYAMBAKE, Mahadeo, Bhaskar (IN); KULKARNI, Chaitanya, Prabhakar (IN);
HAJARE, Anil, Kashiram (IN); GORE, Balasaheb, Arjun (IN); KULKARNI,
Sanjeev, Anant (IN); SINDKHEDKAR, Milind, Dattatraya (IN); PALLE, Venkata,
P. (US); KAMBOJ, Rajender, Kumar (CA).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG HAI VÒNG ĐƯỢC THỂ LÀM CHẤT ỨC CHẾ PROTEIN
ARGININ N-METYL TRANSFERAZA-5

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng hai vòng được thể có công thức (I), muối được
dùng của nó và dược phẩm đối với bệnh, rối loạn hoặc tình trạng có liên quan đến sự biểu
hiện quá mức của enzym protein arginin N-metyl transferaza-5.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng hai vòng được thể có công thức (I), muối được dụng của nó và được phẩm để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng có liên quan đến sự biểu hiện quá mức của enzym PRMT5. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng có liên quan đến sự biểu hiện quá mức của enzym PRMT5.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Metyl hóa protein là một cải biến sau khi dịch mã phổ biến ảnh hưởng đến hoạt tính của protein và sự tương tác của nó với các phân tử sinh học khác. N-metyl hóa thường xảy ra vào nguyên tử nitơ của các gốc arginin, lysin và histidin và có các họ khác nhau của enzym xúc tác phản ứng metyl hóa, mỗi gốc đặc hiệu với gốc axit amin sẽ được metyl hóa.

Họ của 9 enzym, gọi là protein arginin N-metyl transferaza (PRMT), chịu trách nhiệm cho việc metyl hóa của nhóm guanidini của arginin. Nhóm guanidini của arginin mang 2 nguyên tử nitơ đầu cuối trải qua quá trình monometyl hóa hoặc dimetyl hóa. Phụ thuộc vào kiểu dimetyl hóa, enzym cũng được phân loại thành loại I hoặc loại II. Loại I PRMT xúc tác monometyl hóa hoặc dimetyl hóa bất đối xứng trong đó loại II enzym xúc tác dimetyl hóa đối xứng. Một vài cơ chất trải qua quá trình metyl hóa là histon, Sm ribonucleoprotein, MRE11 và p53 gắn kết protein 1.

Metyl hóa chuỗi bên arginin đóng vai trò quan trọng trong các chức năng tế bào khác bao gồm hoạt động phiên mã cũng như ngăn chặn phiên mã, dịch mã mARN, sự ghép nối tiền mARN, vận chuyển protein và truyền tín hiệu. Nó cũng xảy ra trên vô số cơ chất. Hoạt tính enzym của PRMT do đó ảnh hưởng đến quá trình tế bào như tăng sinh tế bào, sửa chữa ADN bị tổn thương cũng như chu trình tế bào và sự chết tế bào. Đã chứng minh rằng quá trình metyl hóa quá mức bởi enzym PRMT dẫn đến một số tình trạng bệnh như ung thư (Nature Reviews Cancer 2013, 13, p37; Cellular and Molecular Life Sciences 2015, 72, p2041; Trends in Biochemical Sciences 2011, 36, p633).

Hiện tại, enzym loại II được nghiên cứu nhiều nhất là PRMT5, được bảo tồn trên các sinh vật nhân chuẩn. Sự biểu hiện quá mức của PRMT5 được liên kết bằng chất gây ung thư và giảm tỷ lệ sống của bệnh nhân ở một số bệnh ác tính ở người (Cell Mol Life Sci., 2015,

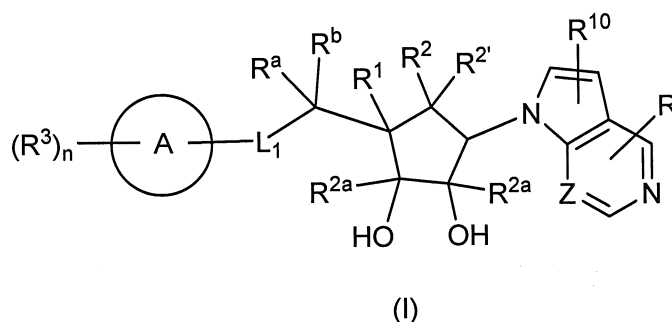
72, p2041). PRMT5 tương tác trực tiếp với protein thường xuyên bị rối loạn hoặc đột biến ở bệnh ung thư, do đó một gen gây ung thư được giả định (Mol Cell Biol, 2008, 28, p6262). Sự ngăn chặn quá trình phiên mã do PRMT5 của gen ức chế khối u như p53, RB-1, ST7, hoặc sự tăng cường điều chỉnh của Cyclin D1, CDK4, CDK6, eLF4E, MITF, FGFR3 liên quan đến sự sinh u ở cả khối u rắn và khối u ác tính. PRMT5 nằm trong nhân cũng như bào tương và sự biểu hiện quá mức của nó đã được liên kết với một loạt các bệnh ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng (Oncogene, 2017, 36, p263), ung thư tuyến tiền liệt (Oncogene, 2017, 36, p1223), và ung thư tuyến tụy (Science, 2016, 351, p1214), u lympho tế bào vỏ (Nature Chemical Biology, 2015, 11, p432), u lympho không Hodgkin và u lympho tế bào B lớn khuếch tán (Journal of Biological Chemistry, 2013, 288, p35534), bạch cầu tủy bào cấp tính (Leukemia, 2018, 32, p499), bạch cầu nguyên bào cấp tính (AACR; Cancer Research 2017;77(13 Suppl):Abstract nr 1128), đa u tủy xương (Leukemia, 2018, 32, p996), ung thư phổi tế bào lớn (The Biochemical Journal, 2012, 446, p235), ung thư phổi tế bào nhỏ (AACR; Cancer Research 2017;77(13 Suppl):Abstract nr DDT02-04), ung thư vú (Cell Reports, 2017, 21, p3498), ung thư vú bộ ba âm tính (AACR; Cancer Res 2015;75(15 Suppl):Abstract nr 4786), ung thư dạ dày (International Journal of Oncology, 2016, 49, p1195), ung thư kết trực tràng (Oncotarget, 2015, 6, p22799), ung thư kết buồng trứng (J Histochem Cytochem 2013, 61, p206), ung thư bàng quang (Clinical Cancer Research, 2018, CCR-18-1270), ung thư biểu mô tế bào gan (Oncology Reports, 2018, 40, p536), u melanin (PLoS One, 2013, 8, e74710; J Clin Invest. 2018, 128, p517), sacoma (Oncology Letters, 2018, 16, p2161), ung thư tế bào vảy miệng-hầu (Oncotarget, 2017, 8, p14847), bạch cầu cấp tính do tủy xương tạo ra (J Clin Invest, 2016, 126, p3961), ung thư tế bào vảy biểu bì (Carcinogenesis, 2017, 38, p827), ung thư mũi hầu (Oncology Reports, 2016, 35, p1703), u nguyên bào thần kinh (Molecular Oncology, 2015, 9, p617), ung thư nội mạc tử cung (Gynecol Oncol., 2016, 140, p145), ung thư cổ tử cung (Pharmazie, 2018, 73, p269). Những phát hiện này đã dẫn đến nghiên cứu sâu hơn cho thấy rằng việc ức chế PRMT5 làm giảm sự tăng sinh tế bào (Molecular and Cellular Biology 2008, 28, p6262, The Journal of Biological Chemistry 2013, 288, p35534).

Chất ức chế của arginin methyl transferaza được bộc lộ đầu tiên vào năm 2004 bởi Cheng *et al* trong Journal of Biological Chemistry – Vol. 279 (23), p,23892. Từ đó, các hợp chất và cơ chất khác nhau khác có tính chọn lọc cao hơn đối với arginin methyl transferaza loại I hoặc loại II đã được bộc lộ. Các công bố khác bộc lộ các phân tử nhỏ làm chất ức chế

liên quan đến PRMT5 là: WO2011077133, WO2011079236, WO2014100695, WO2014100716, WO2014100719, WO2014100730, WO2014100734, WO2014128465, WO2014145214, WO2015200677, WO2015200680, WO2015198229, WO2016022605, WO2016034671, WO2016034673, WO2016034675, WO2016038550, WO2016135582, WO2016145150, WO2016178870, WO2017032840 và ACS Medicinal Chemistry Letters 2015, 6, p408.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập hợp chất có công thức chung (I), chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó,



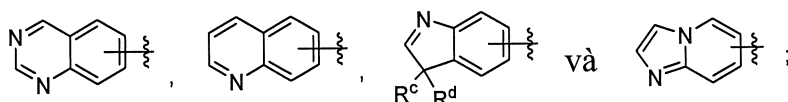
trong đó,

L_1 được chọn từ $-CR^aR^b-$, $-NR^a-$, S, và O;

Z=CH hoặc N;

R^a và R^b độc lập được chọn từ mỗi lần xuất hiện từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

vòng A được chọn từ,



R^c và R^d được chọn từ alkyl được thế hoặc không được thế hoặc cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_3 - C_6 xycloalkyl;

R được chọn từ $-NR^4R^5$, hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, alkoxy được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành liên kết để tạo thành

$-C=C-$; hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropan;

$R^{2'}$ và R^{2a} có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ hydro và alkyl được thế hoặc không được thế;

R^3 độc lập được chọn tại mỗi lần xuất hiện từ halogen, xyano, nitro, alkyl được thế hoặc không được thế, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alkyl, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^9$, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^6 được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^9 được chọn từ alkyl được thế hoặc không được thế và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^{10} được chọn từ hydro, halogen, và alkyl được thế hoặc không được thế;

'n' là số nguyên từ 0 đến 4, bao gồm cả số 0 và 4;

khi nhóm alkyl được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo ($=O$), halogen, xyano, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-OR^{7a}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ (alkyl), $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8a}C(=O)R^{9a}$, và $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

khi nhóm heteroaryl được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, xyano, alkyl, haloalkyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR^{7a}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{7a}C(=O)R^{9a}$, $-C(=O)R^{9a}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-SO_2$ -alkyl, $-C(=O)OH$, và $-C(=O)O$ -alkyl;

khi nhóm dị vòng được thế, nó được thế trên nguyên tử cacbon vòng hoặc trên nguyên tử khác loại vòng, và khi nó được thế trên nguyên tử cacbon vòng, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo ($=O$), halogen, xyano, alkyl, xycloalkyl, perhaloalkyl, $-OR^{7a}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alkyl, $-N(H)C(=O)$ (alkyl), $-N(H)R^{8a}$, và -

$N(\text{alkyl})_2$; và khi nhóm dị vòng được thế trên nitơ vòng, nó được thế bằng các phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, $-\text{SO}_2(\text{alkyl})$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{9a}$, và $-\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{alkyl})$; khi nhóm dị vòng được thế trên lưu huỳnh vòng, nó được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo ($=\text{O}$);

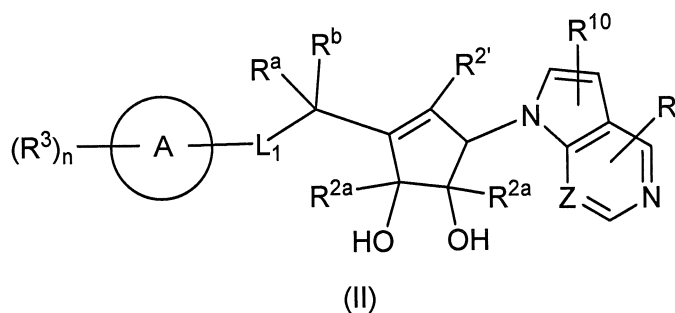
R^{7a} được chọn từ hydro, alkyl, perhaloalkyl, và xycloalkyl;

mỗi R^{8a} và R^{8b} độc lập được chọn từ hydro, alkyl, và xycloalkyl; và

R^{9a} được chọn từ alkyl và xycloalkyl.

Các chi tiết của một hoặc nhiều phương án theo sáng chế được nêu dưới đây chỉ mang tính minh họa và không nhằm mục đích giới hạn trong phạm vi theo sáng chế. Các dấu hiệu, mục đích và ưu điểm khác theo sáng chế sẽ được thể hiện rõ ràng từ phần mô tả và yêu cầu bảo hộ.

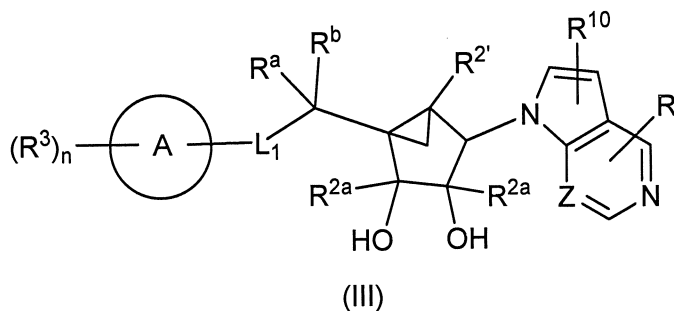
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc là công thức (II), chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó,



trong đó,

Vòng A, L_1 , Z, R^a , R^b , $\text{R}^{2'}$, R, R^{2a} , R^3 , R^{10} và 'n' như được định nghĩa ở đây.

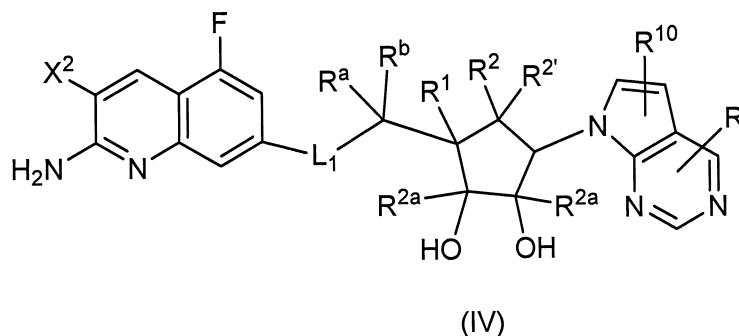
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc là công thức (III), chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó,



trong đó,

Vòng A, L_1 , Z, R^a , R^b , $R^{2'}$, R, R^{2a} , R^3 , R^{10} và 'n' như được định nghĩa ở đây.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc là công thức (IV), chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó,



trong đó,

X^2 là Br hoặc Cl;

L_1 , R^a , R^b , R^1 , $R^{2'}$, R^2 , R, R^{2a} và R^{10} như được định nghĩa ở đây.

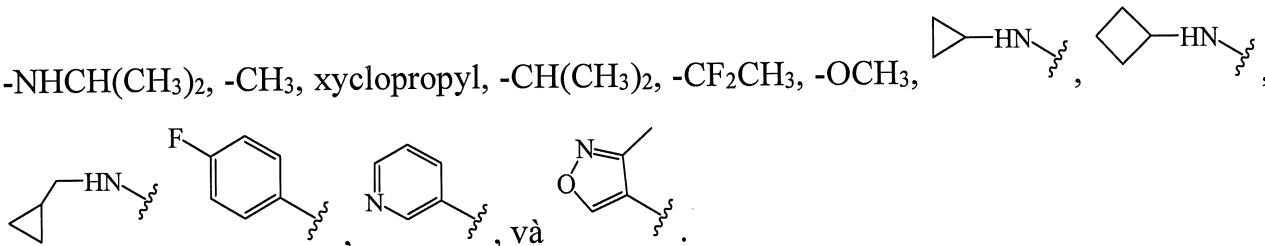
Theo một phương án của sáng chế, R^c và R^d độc lập được chọn từ alkyl được thế hoặc không được thế hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclobutyl.

Theo phương án nhất định, R^c và R^d độc lập được chọn từ metyl hoặc R^c và R^d cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclobutyl.

Theo bất kỳ phương án nào ở trên, R^a và R^b độc lập được chọn từ hydro, metyl, và xyclopropyl.

Theo bất kỳ phương án nào ở trên, R^3 được chọn từ halogen, xyano, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, alkyl được thế hoặc không được thế, và aryl được thế hoặc không được thế.

Theo phương án nhất định, R^3 độc lập được chọn từ $-F$, Cl, Br, CN, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-NHCH(CH_3)_2$, $-CH_3$, xyclopropyl, $-CH(CH_3)_2$, $-CF_2CH_3$, $-OCH_3$,

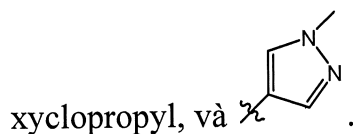


Theo bất kỳ phương án nào ở trên, $R^{2'}$ và R^{2a} độc lập được chọn từ hydro và metyl.

Theo bất kỳ phương án nào ở trên, R được chọn từ hydro, halogen, $-NR^4R^5$, và alkyl

được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế và heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án nhất định, R được chọn từ hydro, $-NH_2$, metyl, clo,



Theo bất kỳ phương án nào ở trên, R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro.

Theo bất kỳ phương án nào ở trên, R^6 được chọn từ alkyl được thế và không được thế.

Theo một số phương án nhất định, R^6 được chọn từ metyl.

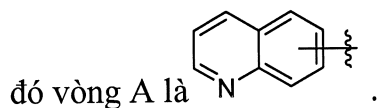
Theo bất kỳ phương án nào ở trên, R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro, metyl, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2$ -xyclopropyl, xyclopropyl, và xyclobutyl.

Theo bất kỳ phương án nào ở trên, R^{10} được chọn từ hydro, $-F$, và metyl.

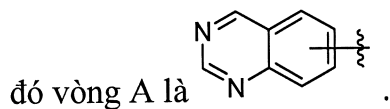
Theo bất kỳ phương án nào ở trên, n được chọn từ 1 đến 3.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc là công thức (I) trong đó L_1 được chọn từ $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$, S, và O;

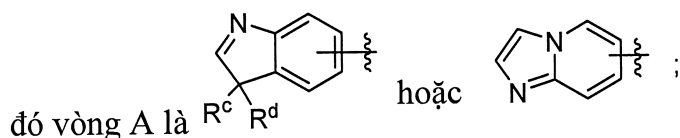
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc là công thức (I) trong



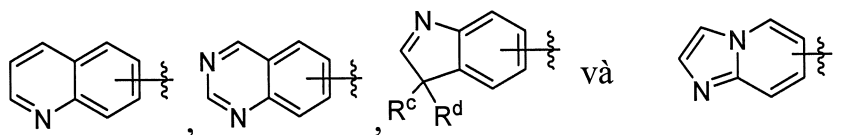
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc là công thức (I) trong



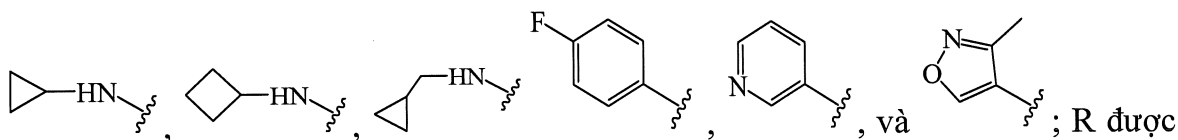
Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc là công thức (I) trong

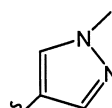


Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có cấu trúc là công thức (I), trong đó vòng A được chọn từ



L1 được chọn từ $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, S, và O; R^3 được chọn từ F, Cl, Br, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, xyclopropyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, CF_3 ,



chọn từ hydro, $-\text{NH}_2$, Cl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, metyl, etyl, xyclopropyl và ; R^a và R^b độc lập được chọn từ hydro, metyl, và xyclopropyl; $R^{2'}$ và R^{2a} độc lập được chọn từ hydro và metyl; R^{10} được chọn từ hydro, $-\text{F}$, và metyl.

Các ví dụ 1 đến 84 đưa ra ở đây là các hợp chất đại diện, vốn chỉ mang tính minh họa và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi theo sáng chế.

Nên được hiểu rằng cấu trúc công thức (I) bao gồm toàn bộ chất hỗn biến, chất đồng phân lập thể và chất đồng vị bất cứ nơi nào áp dụng và muối được dụng có thể được dự tính từ cấu trúc hóa học thường được mô tả ở đây.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) đến (IV) trong đó hợp chất ở dạng bazơ tự do hoặc muối được dụng của nó.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) đến (IV) hoặc muối được dụng của nó để điều trị bệnh, rối loạn, hội chứng hoặc tình trạng liên quan đến enzym PRMT5.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) đến (IV), hoặc muối được dụng của nó để điều trị bệnh, rối loạn, hội chứng hoặc tình trạng bằng cách ức chế enzym PRMT5.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) đến (IV) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng làm thuốc.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) đến (IV) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị bệnh, rối loạn, hội chứng hoặc

tình trạng liên quan đến PRMT5.

Theo một phương án của sáng chế, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) đến (IV) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong điều trị bệnh, rối loạn, hội chứng hoặc tình trạng bằng cách ức chế PRMT5.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến phương pháp ức chế PRMT5 bằng cách sử dụng hợp chất được chọn từ công thức (I) đến (IV) hoặc muối được dụng của nó.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến PRMT5 bằng cách sử dụng hợp chất được chọn từ công thức (I) đến (IV).

Theo khía cạnh khác của sáng chế, phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng được chọn từ u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, ung thư tuyến tiền liệt, và ung thư tuyến tụy, u lympho tế bào vỏ, u lympho không Hodgkin và u lympho tế bào B lớn khuếch tán, bạch cầu tủy bào cấp tính, bạch cầu nguyên bào cấp tính, đa u tủy xương, ung thư phổi tế bào lớn, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư vú, ung thư vú bộ ba âm tính, ung thư dạ dày, ung thư kết trực tràng, ung thư kết buồng trứng, ung thư bàng quang, ung thư biểu mô tế bào gan, u melanin, sacoma, ung thư tế bào vảy miệng-hầu, bạch cầu cấp tính do tủy xương tạo ra, ung thư tế bào vảy biểu bì, ung thư mũi hầu, u nguyên bào thần kinh, ung thư nội mạc tử cung, và ung thư cổ tử cung bằng cách sử dụng hợp chất được chọn từ công thức (I) đến (IV) được cung cấp.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất được chọn từ công thức (I) đến (IV) hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng có liên quan đến PRMT5.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) đến (IV) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) đến (IV) hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng liên quan đến PRMT5 bằng cách dùng cho đối tượng cần nó.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, trong đó việc sử dụng hợp chất có công thức (I)

đến (IV) hoặc muối được dụng của nó đối với bệnh, rối loạn, triệu chứng hoặc tình trạng có liên quan bằng cách ức chế PRMT5 được chọn từ nhóm bao gồm u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, ung thư tuyến tiền liệt, và ung thư tuyến tụy, u lympho tế bào vỏ, u lympho không Hodgkin và u lympho tế bào B lớn khuếch tán, bạch cầu tủy bào cấp tính, bạch cầu nguyên bào cấp tính, đa u tủy xương, ung thư phổi tế bào lớn, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư vú, ung thư vú bộ ba âm tính, ung thư dạ dày, ung thư kết trực tràng, ung thư kết buồng trứng, ung thư bàng quang, ung thư biểu mô tế bào gan, u melanin, sacoma, ung thư tế bào vảy miệng-hầu, bạch cầu cấp tính do tủy xương tạo ra, ung thư tế bào vảy biểu bì, ung thư mũi hầu, u nguyên bào thần kinh, ung thư nội mạc tử cung, và ung thư cổ tử cung.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị hợp chất có công thức (I) đến (IV) hoặc muối được dụng của nó, để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng có liên quan đến PRMT5 bằng cách dùng cho đối tượng cần nó.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất, chất đồng phân lập thể của chúng hoặc muối được dụng của nó:

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 1);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 2);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-5-flo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 3);

(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(((2-aminoquinolin-7-yl)thio)methyl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 4);

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-cloquinolin-7-yl)thio)methyl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 5);

(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(((2-aminoquinolin-7-yl)(methyl)amino)methyl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 6);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 7a và 7b);

(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(1-((2-(methylamino)quinolin-7-yl)oxy)ethyl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 8a và 8b);

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)metyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-metylxcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 9);

(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(2-(2-(metylamino)quinolin-7-yl)etyl)xcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 10);

(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(2-(3-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)etyl)xcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 11);

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)metyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-metylxcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 12);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 13);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-metyl-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)xcyclopent-3-en-1,2-diol hydroclorua (Hợp chất 14);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)xcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 15);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 16);

(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(((2-aminoquinolin-7-yl)amino)metyl)xcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 17);

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)metyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 18);

(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(((2-(metylamino)quinolin-7-yl)oxy)metyl)xcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 19);

(1S,2R,5R)-3-(1-((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 20a và 20b);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 21);

(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(2-(2-(xyclobutylamino)quinolin-7-yl)etyl)xcyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 22);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 23);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 24);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 25);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-8-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 26);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3,3-dimethyl-3H-indol-6-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 27);

(1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(2-(2'-aminospiro[xyclobutan-1,3'-indol]-6'-yl)ethyl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 28);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3,5-dicloquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 29);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)ethyl)-5-(2-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 30);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 31);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 32);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 33a và 33b);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 34a và 34b);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 35a và 35b);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-2-methyl-5-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 36a và 36b);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-methylxyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 37);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-methylxyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 38);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-2-methyl-5-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 39);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-ethylxyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 40);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-ethyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 41);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-xyclopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 42);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 43);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 44);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 45a và 45b);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 46);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 47);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 48);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-(methylamino)quinolin-7-yl)ethyl)bixyclo [3,1,0] hexan-2,3-diol (Hợp chất 49);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-(isopropylamino)quinolin-7-yl)ethyl)bixyclo [3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 50);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-(xyclobutylamino)quinolin-7-yl)ethyl)bixyclo [3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 51);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-((xyclopropylmetyl)amino) quinolin-7-yl) ethyl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 52);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-amino-8-floquinolin-7-yl)ethyl)bixyclo [3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 53);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-metylquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 54);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-isopropyl quinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 55);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-(1,1-difloetyl) quinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo [2,3-d] pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 56);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-xyclopropylquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 57);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-metoxiquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 58);

2-amino-7-(2-((1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxybixyclo [3,1,0]hexan-1-yl)ethyl)quinolin-3-cacbonitril (Hợp chất 59);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 60);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 61);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 62);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-8-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 63);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 64);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)ethyl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 65);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3,3-dimethyl-3H-indol-6-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 66);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 67);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 68);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 69);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo [3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 70);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2'-aminospiro[xyclobutan-1,3'-indol]-6'-yl)ethyl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 71);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 72);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 73);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-aminoquinolin-7-yl)ethyl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 74);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-aminoquinazolin-7-yl)ethyl)bixyclo[3,1,0] hexan-2,3-diol (Hợp chất 75);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-1-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)propan-2-yl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 76a và 76b);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)-1-xyclopropylethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 77a và 77b);

(1S,2R,3S,4R,5S)-1-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 78a và 78b);

(1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-aminoquinolin-7-yl)propyl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 79a và 79b);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(((2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)oxy)metyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 80);

(1S,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(((2-aminoquinolin-7-yl)thio)metyl) bixyclo [3,1,0] hexan-2,3-diol (Hợp chất 81);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-(4-flophenyl)quinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 82);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-(pyridin-3-yl)quinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 83); và

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-(3-metyl isoxazol-4-yl)quinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 84).

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ:

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 1);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 2);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 7a và 7b);

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)metyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-metyl xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 9);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 13);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-metyl-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol hydroclorua (Hợp chất 14);

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)metyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 18);

(1S,2R,5R)-3-(1-((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 20a và 20b);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 21);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 23);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 24);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 25);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-8-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 26);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3,5-dicloquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 29);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 31);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 32);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 33a và 33b);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 34a và 34b);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-metylxclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 37);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-metylxclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 38);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-ethylxyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 40);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-ethyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 41);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-xyclopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 42);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 43);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 44);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 45a và 45b);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 46);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 47);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 48);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-metylquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 54);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 61);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 62);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 64);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 72); và

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 73).

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất, chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó, được chọn từ:

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 13);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 24);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 33a và 33b);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-metyl xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 37);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 48);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 62);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 73);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 1);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 25);

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)metyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 18);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 34a và 34b);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-metyl xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 38);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 61);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 43);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 45a);

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 44);

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 72); và

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 64).

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa và viết tắt

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ sau đây được sử dụng trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ có ý nghĩa như được đưa ra bên dưới.

Đối với mục đích giải thích phần mô tả, các định nghĩa sau đây sẽ áp dụng và bất cứ khi nào thích hợp, thuật ngữ được sử dụng ở dạng số ít cũng sẽ bao gồm số nhiều và ngược lại.

Các thuật ngữ “halogen” hoặc “halo” nghĩa là flo, clo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ “alkyl” dùng để chỉ alkan có nguồn gốc hydrocacbon bao gồm chỉ có các nguyên tử cacbon và hydro trong trục chính, chứa không no, có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn, ví dụ (C₁-C₆)alkyl hoặc (C₁-C₄)alkyl, các nhóm đại diện bao gồm ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl (isopropyl), n-butyl, n-pentyl và tương tự. Trừ khi được quy định hoặc đọc ngược lại, toàn bộ nhóm alkyl được mô tả hoặc bảo hộ ở đây có thể là mạch thẳng hoặc có nhánh.

Thuật ngữ “alkenyl” dùng để chỉ gốc hydrocacbon chứa từ 2 đến 10 nguyên tử cacbon và bao gồm ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các ví dụ không giới hạn về nhóm alkenyl bao gồm, ví dụ (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₄)alkenyl, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl

(allyl), *iso*-propenyl, 2-metyl-1- propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl và tương tự. Trừ khi được quy định hoặc đọc ngược lại, toàn bộ nhóm alkenyl được mô tả hoặc bảo hộ ở đây có thể là mạch thẳng hoặc có nhánh.

Thuật ngữ “alkynyl” dùng để chỉ gốc hydrocacbon chứa 2 đến 10 nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm alkynyl bao gồm, ví dụ (C₂-C₆)alkynyl, (C₂-C₄)alkynyl, etynyl, propynyl, butynyl và tương tự. Trừ khi được quy định hoặc đọc ngược lại, toàn bộ nhóm alkynyl được mô tả hoặc bảo hộ ở đây có thể là mạch thẳng hoặc có nhánh.

Thuật ngữ “haloalkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl như được định nghĩa ở trên rằng được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen như được định nghĩa ở trên. Ví dụ (C₁-C₆)haloalkyl hoặc (C₁-C₄)haloalkyl. Thích hợp là, haloalkyl có thể là monohaloalkyl, dihaloalkyl hoặc polyhaloalkyl bao gồm perhaloalkyl. Monohaloalkyl có thể có một nguyên tử iot, brom, clo hoặc flo. Các nhóm dihaloalkyl và polyhaloalkyl có thể được thế bằng hai hoặc nhiều nguyên tử halogen tương tự hoặc tổ hợp của nguyên tử halogen khác nhau. Thích hợp là, polyhaloalkyl được thế bằng tối đa 12 nguyên tử halogen. Các ví dụ không giới hạn về haloalkyl bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, pentaflorometyl, heptafloropropyl, diflometyl, diclometyl, diflometyl, diflometyl, diclometyl, diclometyl và tương tự. Perhaloalkyl dùng để chỉ alkyl có toàn bộ nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen. Trừ khi được quy định hoặc đọc ngược lại, toàn bộ nhóm haloalkyl được mô tả hoặc bảo hộ ở đây có thể là mạch thẳng hoặc có nhánh.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ nhóm alkyl được gắn thông qua liên kết oxy với phần còn lại của phân tử. Các ví dụ đại diện về các nhóm này là -OCH₃ và -OC₂H₅. Trừ khi được quy định hoặc đọc ngược lại, toàn bộ nhóm alkoxy được mô tả hoặc bảo hộ ở đây có thể là mạch thẳng hoặc có nhánh.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm alkoxy như được định nghĩa ở trên liên kết trực tiếp với nhóm alkyl như được định nghĩa ở trên, ví dụ, -CH₂-O-CH₃, -CH₂-O-CH₂CH₃, -CH₂CH₂-O-CH₃ và tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkyl” dùng để chỉ hệ vòng đơn vòng hoặc đa vòng không thơm có 3 đến 12 nguyên tử cacbon, như (C₃-C₁₀)xycloalkyl, (C₃-C₆)xycloalkyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và tương tự. Các ví dụ về nhóm xycloalkyl đa vòng bao

gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các nhóm perhydronaphthyl, adamantyl và norbornyl, các nhóm có vòng tạo cầu hoặc nhóm hai vòng spiro, ví dụ, spiro(4,4)non-2-yl và tương tự.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ gốc thơm có 6 đến 14 nguyên tử cacbon, bao gồm hệ thơm đơn vòng, hai vòng và ba vòng, như phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, và biphenyl và tương tự.

Thuật ngữ “vòng dị vòng” hoặc “vòng heterocycl” hoặc “heterocycl”, trừ khi được chỉ định khác, dùng để chỉ vòng có 3 đến 15 cạnh không thơm được thế hoặc không được thế bao gồm nguyên tử cacbon và bằng một hoặc nhiều (các) nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S. Vòng dị vòng có thể là hệ vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng, có thể bao gồm hệ vòng được ngưng tụ, được nối cầu hoặc spiro và nguyên tử nitơ, cacbon, oxy hoặc lưu huỳnh trong vòng dị vòng có thể được oxy hóa tùy ý thành các trạng thái oxy hóa khác nhau. Ngoài ra, nitơ nguyên tử có thể được tùy ý thế bốn bậc, vòng dị vòng hoặc heterocycl có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều liên kết olefinic, và một hoặc hai nguyên tử cacbon trong vòng dị vòng hoặc heterocycl có thể bị gián đoạn bằng $-CF_2-$, $-C(O)-$, $-S(O)-$, $S(O)_2$, v.v.. Ngoài vòng dị vòng cũng có thể được ngưng tụ bằng vòng thơm. Các ví dụ không giới hạn về vòng dị vòng bao gồm azetidiny, benzopyrany, chromany, decahydroisoquinolyl, indoliny, isoindoliny, isochromany, isothiazolidiny, isoxazolidiny, morpholiny, oxazoliny, oxazolidiny, 2-oxopiperaziny, 2-oxopiperidiny, 2-oxopyrrolidiny, 2-oxoazepiny, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, perhydroazepiny, piperaziny, 4-piperidonyl, pyrrolidiny, piperidiny, phenothiaziny, phenoxaziny, quinuclidiny, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranly, thiazoliny, thiazolidiny, thiamorpholiny, thiamorpholinylsulfoxit, thiamorpholinylsulfonindolin, benzodioxol, tetrahydroquinolin, tetrahydrobenzopyran và tương tự. Vòng dị vòng có thể được gắn bằng bất kỳ nguyên tử của vòng dị vòng dẫn đến việc tạo ra cấu trúc ổn định.

Thuật ngữ “heteroaryl” trừ khi được chỉ định khác, dùng để chỉ vòng dị vòng thơm có 5 đến 14 cạnh được thế hoặc không được thế với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S. Heteroaryl có thể là hệ vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng. Vòng heteroaryl có thể được gắn bằng bất kỳ nguyên tử của vòng heteroaryl dẫn đến việc tạo ra cấu trúc ổn định. Các ví dụ không giới hạn về vòng heteroaryl bao gồm oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, furyl, indolyl, isoindolyl, pyrrolyl, triazolyl, triazinyl, tetrazolyl,

thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, benzofuranyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, carbazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, naphthyridinyl, pteridinyl, purinyl, quinoxalinyl, quinolyl, isoquinolyl, thiadiazolyl, indolizinyl, acridinyl, phenazinyl, phthalazinyl và tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều tâm không đối xứng. Hóa học lập thể tuyệt đối tại mỗi tâm không đối xứng có thể là 'R' hoặc 'S'. Các hợp chất theo sáng chế bao gồm toàn bộ chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh và hỗn hợp của chúng. Trừ khi được đề cập cụ thể khác, tham chiếu đến một chất đồng phân lập thể áp dụng cho bất kỳ chất đồng phân lập thể có thể. Bất kỳ khi nào chế phẩm đồng phân lập thể không được xác định, được hiểu rằng toàn bộ chất đồng phân lập thể có thể được bao gồm.

Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" dùng để chỉ hợp chất tạo thành các nguyên tử tương tự liên kết bằng liên kết tương tự nhưng có cấu trúc 3 chiều khác nhau mà không thể thay thế cho nhau. Cấu trúc ba chiều được gọi là cấu hình. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất đồng phân đối ảnh" dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể có phân tử là hình ảnh phản chiếu không thể đặt chồng khít lên nhau được của chất khác. Thuật ngữ "tâm không đối xứng" dùng để chỉ cacbon nguyên tử gắn với 4 nhóm khác nhau. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất đồng phân không đối quang" dùng để chỉ chất đồng phân lập thể không là chất đồng phân đối ảnh. Thuật ngữ "raxemat" hoặc "hỗn hợp raxemic" đề cập đến hỗn hợp chứa các phần bằng nhau của chất đồng phân đối ảnh.

"Chất hồ biến" dùng để chỉ hợp chất trải qua quá trình chuyển đổi proton nhanh chóng từ một nguyên tử của hợp chất đến nguyên tử khác của hợp chất. Một số các hợp chất được mô tả ở đây có thể tồn tại như chất hồ biến với các điểm khác nhau của việc gắn hydro. Chất hồ biến riêng lẻ cũng như hỗn hợp của nó được bao gồm với các hợp chất có công thức (I).

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" trạng thái, rối loạn hoặc tình trạng bao gồm: (a) ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự xuất hiện của các triệu chứng lâm sàng của trạng thái, rối loạn hoặc tình trạng phát triển ở một đối tượng có thể bị ảnh hưởng bằng hoặc phải chịu trạng thái, rối loạn hoặc tình trạng nhưng chưa có kinh nghiệm hoặc thể hiện các triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của trạng thái, rối loạn hoặc tình trạng; (b) ức chế trạng thái, rối loạn hoặc tình trạng, nghĩa là, hãm lại hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nó; c) làm giảm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng hoặc

ít nhất một triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nó hoặc (d) làm giảm bớt bệnh, nghĩa là, gây ra sự thoái trào của trạng thái, rối loạn hoặc tình trạng hoặc ít nhất một triệu chứng lâm sàng hoặc cận lâm sàng của nó.

Thuật ngữ “chất ức chế” dùng để chỉ phân tử gắn kết với enzym để ức chế hoạt tính của enzym này một phần hoặc hoàn toàn.

Thuật ngữ “đối tượng” bao gồm động vật có vú (đặc biệt là người) và các động vật khác, như gia súc (ví dụ, vật nuôi bao gồm mèo và chó) và động vật không phải gia súc (như động vật hoang dã).

“Lượng hữu hiệu để điều trị” nghĩa là lượng hợp chất, khi được dùng cho đối tượng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng, là đủ để gây ra tác dụng ở đối tượng, đó là mục đích của việc sử dụng. “Lượng hữu hiệu để điều trị” sẽ thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó và tuổi, cân nặng, tình trạng thể chất và đáp ứng của đối tượng được điều trị.

Muối được dụng

Các hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành muối bằng axit hoặc bazơ. Các hợp chất theo sáng chế có thể là axit hoặc bazơ đủ để tạo thành muối axit hoặc bazơ không gây độc ổn định, việc dùng hợp chất làm muối được dụng có thể phù hợp. Các ví dụ không giới hạn về muối được dụng là muối cộng axit hữu cơ, vô cơ được tạo thành bằng cách bổ sung axit bao gồm muối hydroclorua. Các ví dụ không giới hạn về muối được dụng là muối cộng bazơ hữu cơ, vô cơ tạo thành bằng cách bổ sung bazơ. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo thành muối với axit amin. Muối được dụng có thể được thu bằng cách sử dụng các quy trình tiêu chuẩn đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách cho phản ứng hợp chất bazơ đủ như amin với axit thích hợp.

Sàng lọc các hợp chất theo sáng chế đối với hoạt tính ức chế PRMT5 có thể đạt được bằng cách sử dụng các quy trình in vitro và in vivo khác nhau được đề cập ở đây bên dưới hoặc phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dược phẩm

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó được bộc lộ ở đây. Cụ thể là, dược phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị của ít nhất một hợp chất có công thức (I) được mô tả ở đây và ít nhất một tá dược được dụng (như

chất mang hoặc chất pha loãng). Tốt hơn là, dược phẩm được dự tính bao gồm (các) hợp chất được mô tả ở đây với lượng đủ để ức chế PRMT5 để điều trị bệnh được mô tả ở đây khi được dùng cho đối tượng.

Các đối tượng được dự tính bao gồm, ví dụ, tế bào sống và động vật có vú, bao gồm con người. Hợp chất theo sáng chế có thể là có liên quan đến tá dược được dụng (như chất mang hoặc chất pha loãng) hoặc được pha loãng bằng chất mang, hoặc được bọc trong chất mang có thể là ở dạng của viên nang, túi, giấy hoặc vật chứa khác. Tá dược được dụng bao gồm dược chất mà không tự gây ra việc sản xuất các kháng thể có hại cho cá nhân tiếp nhận chế phẩm, và có thể được sử dụng mà không gây độc quá mức.

Các ví dụ về chất mang hoặc tá dược thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nước, dung dịch muối, rượu, polyetylen glycol, dầu thầu dầu polyhydroxyetoxylat hóa, dầu lạc, dầu oliu, gelatin, lactoza, terra alba, sucroza, dextrin, magie cacbonat, đường, xyclodextrin, amyloza, magie stearat, talc, gelatin, agar, pectin, acaxia, axit stearic hoặc alkyl ete bậc thấp của xenluloza, axit salixylic, axit béo, amin axit béo, axit monoglyxerit béo và diglyxerit, este axit béo pentaerytritol, polyoxyetylen, hydroxymetyl xenluloza và polyvinylpyrrolidon.

Dược phẩm có thể cũng bao gồm một hoặc nhiều chất bổ trợ, chất làm ướt, chất nhũ tương hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, muối ảnh hưởng áp lực thẩm thấu, chất đệm, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, chất nhuộm màu được dụng, hoặc tổ hợp bất kỳ nào ở trên. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để cung cấp sự giải phóng nhanh, duy trì hoặc trì hoãn của thành phần có hoạt tính sau khi dùng cho đối tượng bằng cách sử dụng quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Dược phẩm được mô tả ở đây có thể được bào chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, hợp chất có hoạt tính có thể được trộn với chất mang, hoặc được pha loãng bằng chất mang, hoặc được bọc trong chất mang, mà có thể ở dạng của ống thuốc tiêm, viên nang, bao, giấy, hoặc vật chứa khác. Khi chất mang làm chất pha loãng, có thể là vật liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng làm tá dược lỏng, tá dược, hoặc môi trường cho hợp chất có hoạt tính. Hợp chất có hoạt tính có thể được hấp phụ trên vật chứa rắn dạng hạt, ví dụ, trong bao.

Dược phẩm có thể ở dạng thông thường, ví dụ, viên nang, viên nén, viên nén hình thuôn dài, viên nén tan trong miệng, sol khí, dung dịch, hỗn dịch hoặc sản phẩm dùng khu

trú.

Đường dùng có thể là bất kỳ đường nào vận chuyển hiệu quả hợp chất có hoạt tính theo sáng chế đến vị trí hoạt động thích hợp hoặc mong muốn. Đường dùng thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, đường miệng, hít vào miệng, mũi, phổi, má, dưới da, trong da, áp da, ngoài đường tiêu hóa, trực tràng, kho, dưới da, trong tĩnh mạch, trong niệu đạo, trong cơ, trong mũi, mắt (như bằng dung dịch chữa mắt) hoặc khu trú (như bằng thuốc mỡ khu trú).

Dạng bào chế qua miệng dạng rắn bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, viên nén, viên nén hình thuôn dài, viên nang (gelatin mềm hoặc cứng), viên nén tan trong miệng, viên bao đường (chứa thành phần có hoạt tính ở dạng bột hoặc viên), viên ngậm dẹt và viên ngậm hình thoi. Viên nén, viên bao đường, hoặc viên nang có talc và/hoặc chất mang hoặc chất gắn kết carbohydrat hoặc tương tự đặc biệt thích hợp để dùng qua đường miệng. Dạng bào chế lỏng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, xirô, nhũ tương, hỗn dịch, dung dịch, gelatin mềm và chất lỏng tiêm vô trùng, như hỗn dịch lỏng hoặc dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước. Để dùng ngoài ruột, đặc biệt thích hợp là dung dịch hoặc huyền phù tiêm được, tốt hơn là dung dịch chứa nước với hợp chất có hoạt tính được hóa tan trong dầu thầu dầu được polyhydroxylat hóa.

Dược phẩm tốt hơn là ở dạng liều lượng đơn vị. Trong dạng này, chế phẩm được chia thành các liều đơn vị chứa lượng thích hợp của thành phần có hoạt tính. Dạng liều lượng đơn vị có thể là chế phẩm được đóng gói, gói chứa số lượng chế phẩm rời rạc, như viên nén, viên nang, và bột được đút vào ở lọ nhỏ hoặc ống thuốc tiêm. Tương tự, dạng liều lượng đơn vị có thể là viên nang, viên nén, viên nén hình thuôn dài, viên nhện, hoặc viên ngậm hình thoi của nó, hoặc nó có thể là số lượng thích hợp của bất kỳ dạng đóng gói này.

Để dùng cho đối tượng bệnh nhân, toàn bộ liều hàng ngày của các hợp chất theo sáng chế phụ thuộc, vào cách thức dùng. Ví dụ, việc dùng qua đường miệng có thể yêu cầu tổng liều hàng ngày cao hơn, trong tĩnh mạch (trực tiếp vào máu). Số lượng của thành phần có hoạt tính trong chế phẩm liều đơn vị có thể được thay đổi hoặc điều chỉnh từ 0,1 mg đến 1000 mg bằng cách dùng qua đường miệng và 1 µg đến 5000 µg bằng cách hít tùy theo hiệu lực của thành phần có hoạt tính hoặc cách thức dùng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật ngày có thể xác định liều thích hợp của các hợp chất để sử dụng trong điều trị bệnh và rối loạn được mô tả ở đây. Liều điều

trị thường được xác định thông qua nghiên cứu phạm vi liều ở đối tượng dựa trên bằng chứng sơ bộ từ nghiên cứu động vật. Các liều phải đủ để mang lại lợi ích điều trị mong muốn không gây ra tác dụng phụ không mong muốn cho bệnh nhân. Ví dụ, liều lượng hàng ngày của chất ức chế PRMT5 có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 30,0 mg/kg bằng cách dùng qua đường miệng. Cách thức dùng, dạng liều lượng tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang thích hợp có thể cũng được sử dụng tốt và điều chỉnh bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Toàn bộ sự thay đổi và sửa biến được hình dung đều nằm trong phạm vi theo sáng chế.

Phương pháp điều trị

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và dược phẩm của nó làm chất ức chế protein arginin methyl transferaza-5 (PRMT5) để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng có liên quan đến sự biểu hiện quá mức của PRMT5. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng có liên quan đến sự biểu hiện quá mức của PRMT5 ở đối tượng cần điều trị bằng cách dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng có liên quan đến sự biểu hiện quá mức của PRMT5. Trong phương pháp này, đối tượng cần điều trị được dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó như được mô tả ở đây.

Theo một phương án của sáng chế, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng có liên quan đến sự biểu hiện quá mức của PRMT5 là ung thư.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị ung thư, đặc biệt là, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy, u lympho tế bào vỏ, u lympho không Hodgkin và u lympho tế bào B lớn khuếch tán, bạch cầu tủy bào cấp tính, bạch cầu nguyên bào cấp tính, đa u tủy xương, ung thư phổi tế bào lớn, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư vú, ung thư vú bộ ba âm tính, ung thư dạ dày, ung thư kết trực tràng, ung thư kết buồng trứng, ung thư bàng quang, ung thư biểu mô tế bào gan, u melanin, sacoma, ung thư tế bào vảy miệng-hầu, bạch cầu cấp tính do tủy xương tạo ra, ung thư tế bào vảy biểu bì, ung thư mũi hầu, u nguyên bào thần kinh, ung thư nội mạc tử cung, và ung thư cổ tử cung.

Được hiểu rằng sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng

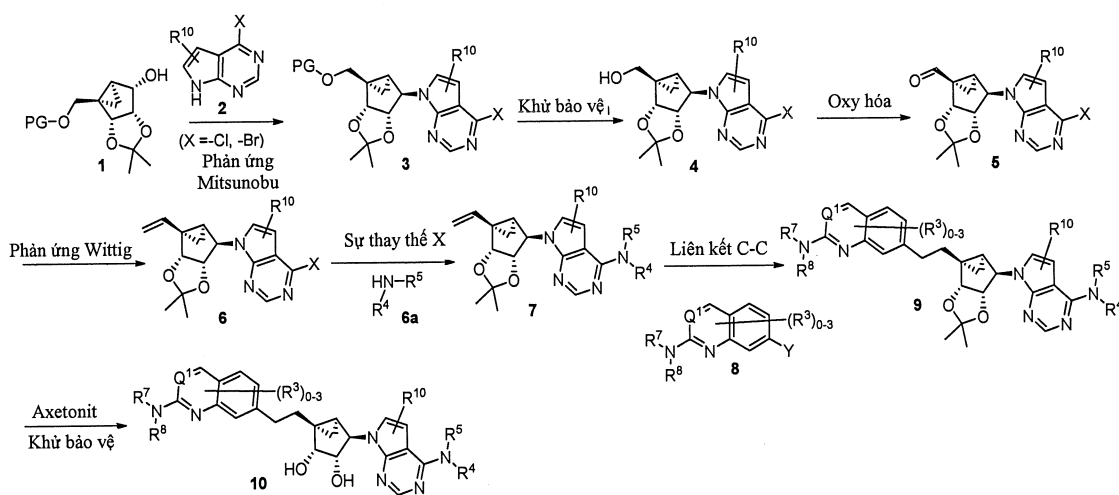
của nó để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn được đề cập ở đây.

Được hiểu rằng sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn được đề cập ở đây.

Phương pháp điều chế thông thường

Hợp chất có công thức được mô tả ở đây có thể được điều chế bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ngoài ra, hợp chất có công thức được mô tả ở đây có thể được điều chế bằng trình tự phản ứng sau như được minh họa trong sơ đồ 1 đến sơ đồ 27. Ngoài ra, trong các sơ đồ sau đây, trong đó bazơ, axit, chất phản ứng, dung môi, chất liên kết cụ thể, v.v., được đề cập, được hiểu rằng các bazơ, axit, chất phản ứng, dung môi, chất liên kết cụ thể khác, v.v., đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể cũng được sử dụng và do đó được bao gồm trong phạm vi theo sáng chế này. Các biến thể trong các điều kiện phản ứng, ví dụ, nhiệt độ và/hoặc thời gian phản ứng, có thể được sử dụng như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, cũng trong phạm vi theo sáng chế. Toàn bộ các chất đồng phân của hợp chất có công thức được mô tả trong các sơ đồ này, trừ khi được chỉ định khác, cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế này.

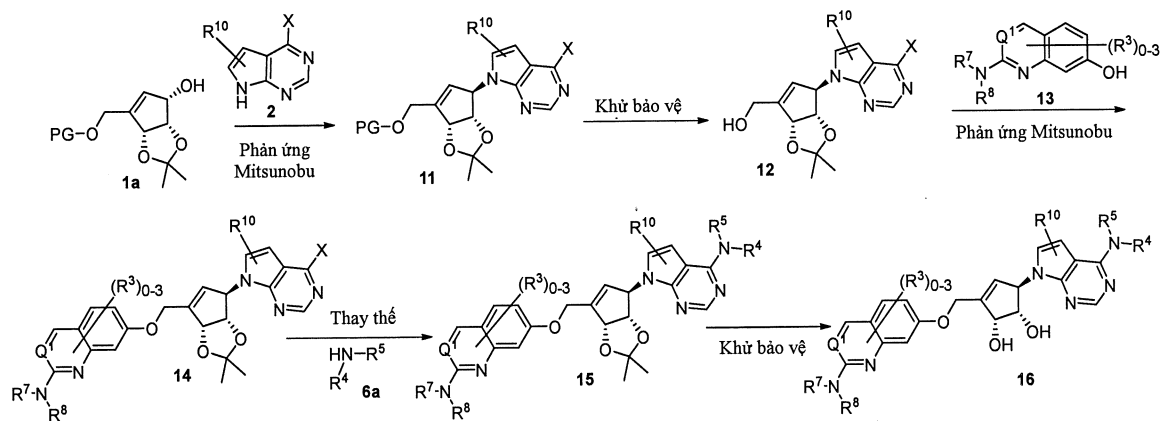
Sơ đồ 1



Sơ đồ 1 minh họa quá trình tổng hợp hợp chất có công thức 10 (khi Q¹ là N, CH hoặc CX, trong đó X có thể là Cl hoặc Br). Hợp chất có công thức 1 (trong đó PG = Nhóm bảo vệ), được điều chế bằng quy trình sau được báo cáo trong Kenneth A. Jacobson et.al; Purinergic Signalling (2015) 11:371–387. Phản ứng Mitsunobu của hợp chất có công thức 1 với hợp chất có công thức 2 (X = -Cl, -Br) sử dụng các chất phản ứng azo dicarboxylat khác như không giới hạn ở DEAD hoặc DIAD với sự có mặt của phosphin như nhưng không giới

hạn ở PPh_3 để tạo thành hợp chất có công thức **3**. Hợp chất có công thức **4** được tạo thành khi xử lý hợp chất có công thức **3** với ion florua như nhưng không giới hạn ở TBAF. Quá trình oxy hóa hợp chất có công thức **4** bằng các chất oxy hóa như nhưng không giới hạn ở Dess-Martin periodinan có thể cung cấp hợp chất có công thức **5**. Chất phản ứng như nhưng không giới hạn ở metyltriphenylphosphoni bromua với sự có mặt của bazơ như nhưng không giới hạn ở KO^tBu , NaO^tBu , LiHMDS , NaHMDS , hoặc KHMDS khi xử lý bằng hợp chất có công thức **5** thu được hợp chất có công thức **6**. Hợp chất có công thức **6a** (trong đó R^4 và R^5 được định nghĩa ở đây bên trên) khi xử lý bằng hợp chất có công thức **6** thu được hợp chất có công thức **7**. Hợp chất có công thức **9** có thể được đạt bằng cách bổ sung liên kết hydro-bo của của hợp chất có công thức **7** với boran thích hợp như nhưng không giới hạn ở 9-BBN sau đó bằng cách bổ sung bazơ vô cơ như nhưng không giới hạn ở K_3PO_4 hoặc Cs_2CO_3 , với sự có mặt của chất xúc tác Pd như nhưng không giới hạn ở $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ hoặc $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ và hợp chất có công thức **8** ($\text{Y} = -\text{Br}, -\text{I}$, có thể được điều chế bằng quy trình sau được báo cáo J. Med. Chem., 2017, 60 (9), 3958-3978). Sự khử bảo vệ axetonit của hợp chất có công thức **9** với axit như nhưng không giới hạn ở HCl hoặc TFA thu được hợp chất có công thức **10**.

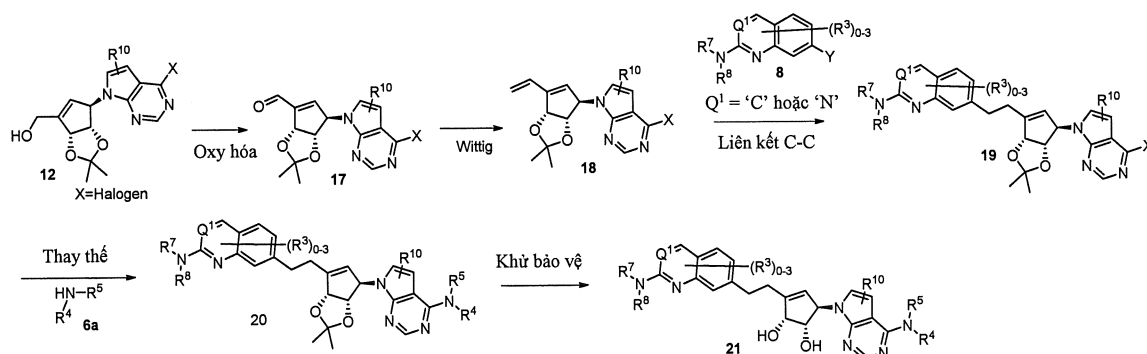
Sơ đồ 2



Sơ đồ 2 minh họa quá trình tổng hợp hợp chất có công thức **16**. Điều này có thể được đạt bằng phản ứng Mitsunobu của hợp chất có công thức **1a**, được điều chế bằng quy trình sau được báo cáo trong Kenneth A. Jacobson et.al; Purinergic Signalling (2015) 11:371–387, với hợp chất có công thức **2** sử dụng các chất phản ứng azo dicarboxylat khác như nhưng không giới hạn ở DIAD với sự có mặt của phosphin như nhưng không giới hạn ở PPh_3 để tạo thành hợp chất có công thức **11**, cũng có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức **12** khi xử lý bằng ion florua như nhưng không giới hạn ở TBAF. Phản ứng

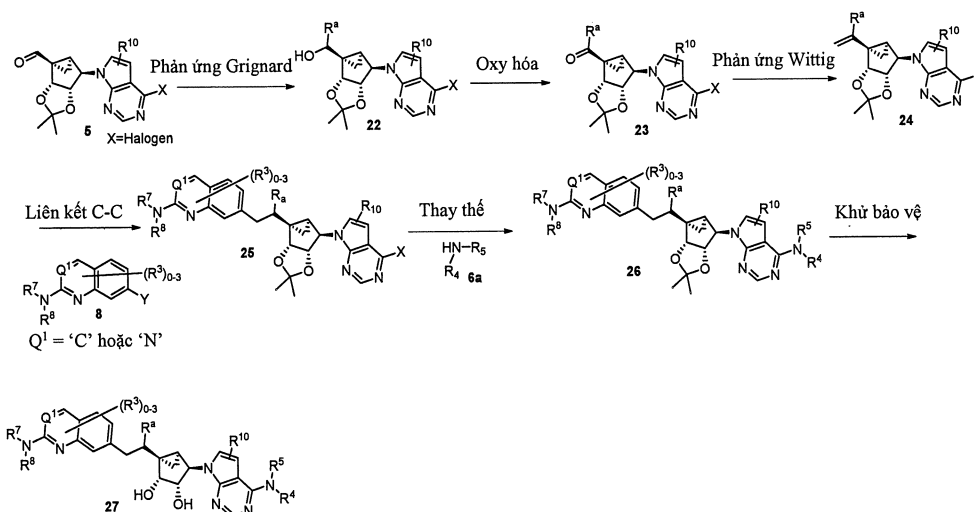
Mitsunobu của hợp chất có công thức **12** với hợp chất có công thức **13** (có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp theo tài liệu đã biết, trong đó $Q^1 = C$ hoặc N , R^3 , R^7 và R^8 được định nghĩa ở đây bên trên) sử dụng các chất phản ứng azo dicarboxylat khác như nhưng không giới hạn ở DIAD với sự có mặt của phosphin như nhưng không giới hạn ở PPh_3 thu được hợp chất có công thức **14**. Hợp chất có công thức **6a** khi xử lý bằng hợp chất có công thức **14** thu được hợp chất có công thức **15**. Sự khử bảo vệ axetonit của hợp chất có công thức **15** với axit như nhưng không giới hạn ở HCl hoặc TFA thu được hợp chất có công thức **16**.

Sơ đồ 3



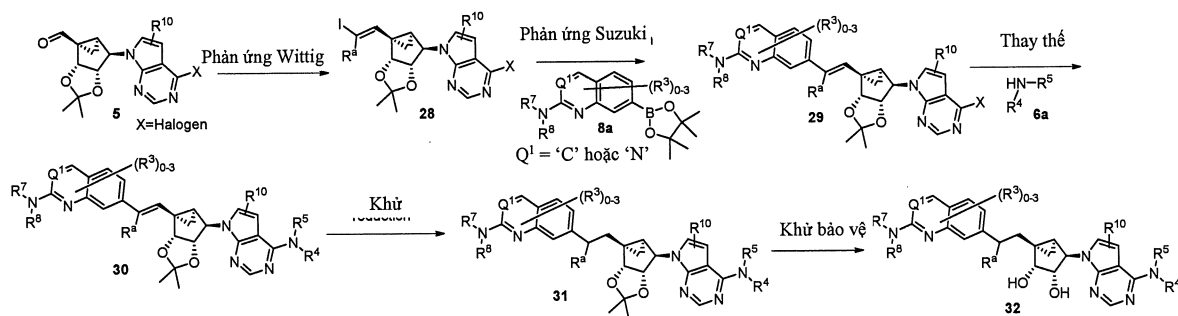
Sơ đồ 3 minh họa quá trình tổng hợp hợp chất có công thức **21**. Hợp chất có công thức **17** được tạo thành khi xử lý hợp chất có công thức **12** với chất oxy hóa như nhưng không giới hạn ở Dess-Martin periodinan. Chất phản ứng như nhưng không giới hạn ở methyltriphenylphosphoni bromua với sự có mặt của bazơ như nhưng không giới hạn ở KO^tBu , NaO^tBu , $LiHMDS$, $NaHMDS$, hoặc $KHMDS$ khi xử lý bằng hợp chất có công thức **17** thu được hợp chất có công thức **18**. Hợp chất có công thức **19** có thể được tổng hợp bằng cách bổ sung liên kết hydro-bo của của hợp chất có công thức **18** với boran thích hợp như nhưng không giới hạn ở 9-BBN sau đó bổ sung bazơ vô cơ như nhưng không giới hạn ở trikali phosphat hoặc Cs_2CO_3 , với sự có mặt của chất xúc tác Pd như nhưng không giới hạn ở $Pd(dppf)Cl_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ và hợp chất có công thức **8** ($Y = -Br, -I$), được tổng hợp bằng quy trình sau được báo cáo trong WO2012002577 A1, sau đó bằng cách hình thành N-oxit, clo hóa bằng phosphoroxyclorea và thế ưa nhân bằng PMB-NH₂ hoặc J. Med. Chem, 2017, 60 (9), 3958-3978). Hợp chất có công thức **6a** (trong đó R^4 và R^5 được định nghĩa ở đây bên trên) khi xử lý bằng hợp chất có công thức **19** thu được hợp chất có công thức **20**. Sự khử bảo vệ axetonit hợp chất có công thức **20** với axit như nhưng không giới hạn ở HCl hoặc TFA thu được hợp chất có công thức **21**.

Sơ đồ 4



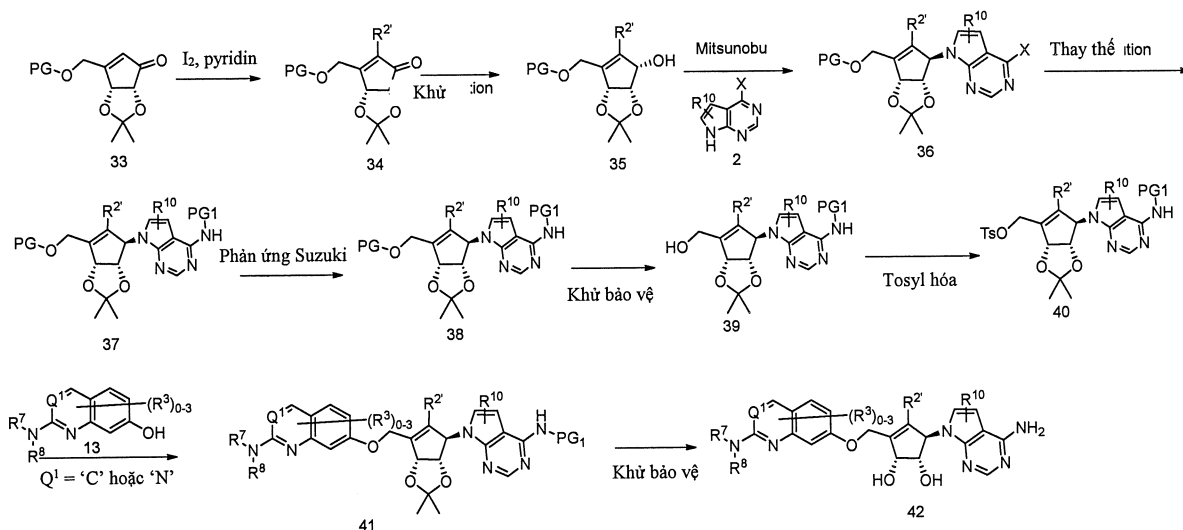
Sơ đồ 4 minh họa quá trình tổng hợp hợp chất có công thức **27**. Hợp chất có công thức **22** được tạo thành khi xử lý hợp chất có công thức **5** bằng chất phản ứng Grignard như nhưng không giới hạn ở metylmagie bromua, etylmagie bromua, xyclopropylmagie bromua, v.v.. Hợp chất có công thức **22** lên việc oxy hóa bằng chất oxy hóa như nhưng không giới hạn ở Dess-Martin periodinan thu được hợp chất có công thức **23**. Chất phản ứng như nhưng không giới hạn ở metyltriphenylphosphoni bromua với sự có mặt của bazơ như nhưng không giới hạn ở KO^tBu , NaO^tBu , LiHMDS , NaHMDS , hoặc KHMDS khi xử lý bằng hợp chất có công thức **23** thu được hợp chất có công thức **24**. Hợp chất có công thức **25** có thể được đạt bằng cách bổ sung liên kết hydro-bo của của hợp chất có công thức **24** với boran thích hợp như nhưng không giới hạn ở 9-BBN sau đó bổ sung bazơ vô cơ như nhưng không giới hạn ở trikali phosphat hoặc Cs_2CO_3 , với sự có mặt của chất xúc tác Pd như nhưng không giới hạn ở $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ hoặc $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ và hợp chất có công thức **8** ($Y = -\text{Br}, -\text{I}$), được tổng hợp bằng quy trình sau được báo cáo trong WO2012002577 A1, sau đó bằng cách hình thành N-oxit, clo hóa bằng phosphoroxyclorea, và sự thế ưa nhân bằng PMB-NH_2 hoặc J.Med.Chem, 2017, 60 (9), 3958-3978). Hợp chất có công thức **6a** (trong đó R_4 và R_5 được định nghĩa ở đây bên trên) khi xử lý bằng hợp chất có công thức **25** thu được hợp chất có công thức **26**. Sự khử bảo vệ axetonit hợp chất có công thức **26** với axit như nhưng không giới hạn ở HCl hoặc TFA thu được hợp chất có công thức **27**.

Sơ đồ 5



Sơ đồ 5 minh họa quá trình tổng hợp hợp chất có công thức **32**. Hợp chất có công thức **28** được tạo thành khi xử lý hợp chất có công thức **5** bằng chất phản ứng Wittig như nhưng không giới hạn ở (1-iodoethyl) triphenylphosphoni bromua. Hợp chất có công thức **29** có thể được đặt bằng liên kết Suzuki của hợp chất có công thức **28** với bazơ vô cơ thích hợp như nhưng không giới hạn ở trikali phosphat hoặc Cs_2CO_3 , với sự có mặt của chất xúc tác Pd như nhưng không giới hạn ở $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ hoặc $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ và hợp chất có công thức **8a** ($Y = -\text{Br}, -\text{I}$). Hợp chất có công thức **6a** (trong đó R^4 và R^5 được định nghĩa ở đây bên trên) khi xử lý bằng hợp chất có công thức **29** thu được hợp chất có công thức **30**. Hydro hóa hợp chất có công thức **30** thu được hợp chất có công thức **31**. Sự khử bảo vệ axetonit hợp chất có công thức **31** bằng axit như nhưng không giới hạn ở HCl hoặc TFA thu được hợp chất có công thức **32**.

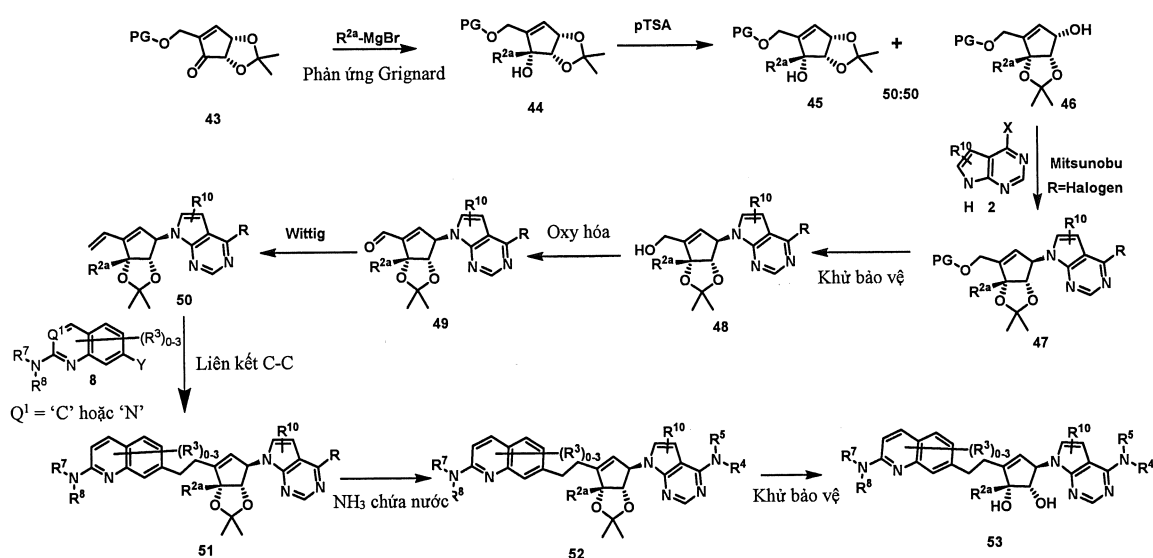
Sơ đồ 6



Hợp chất có công thức **33** (có thể được tổng hợp bằng quy trình sau như được đề cập trong Med. Chem. Comm.; vol. 4; nb. 5; (2013); p. 822 - 826) khi xử lý bằng iot với sự có mặt của pyridin thu được Hợp chất có công thức **34**, có thể được làm giảm bằng xeri clorua

và natri borohydrua để thu được hợp chất có công thức **35**. Phản ứng Mitsunobu sử dụng hợp chất có công thức **2** với hợp chất có công thức **35** tạo ra hợp chất có công thức **36**. Halogen của hợp chất có công thức **36** lên việc thế bằng PMB amin, sau đó bằng phản ứng Suzuki thu được hợp chất có công thức **38**. Sự khử bảo vệ TBDMS của hợp chất có công thức **38** sau đó bằng tosylat hóa hợp chất có công thức **39** cung cấp hợp chất có công thức **40**. Tosyl của hợp chất có công thức **40** được thay thế bằng hợp chất có công thức **13** tạo ra hợp chất có công thức **41**, được khử bảo vệ tiếp trong điều kiện axit để thu được hợp chất cuối cùng có công thức **42**.

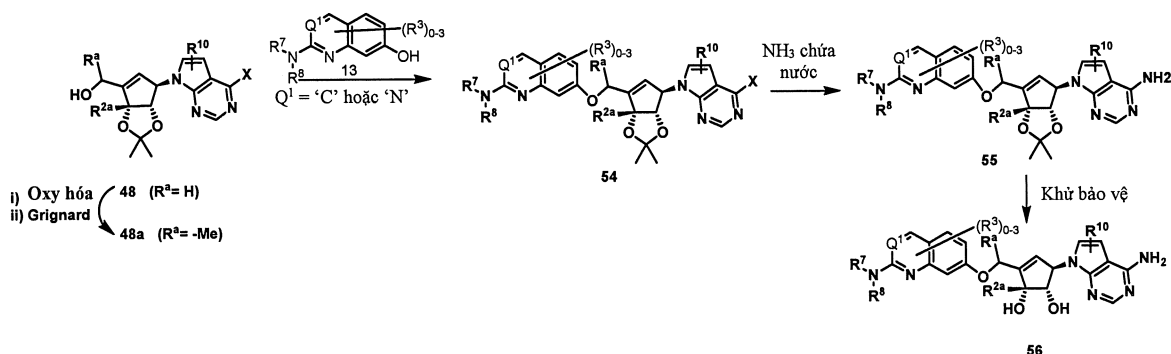
Sơ đồ 7



Phản ứng của hợp chất có công thức **43** [có thể được bào chế bằng phương pháp được báo cáo trong *J. Org. Chem.* 2014, 79, 8059–8066] với metyl magie bromua tạo ra hợp chất có công thức **44**, với chỉ một chất đồng phân lập thể với hiệu suất tốt. Điều này khi đưa vào bước sắp xếp lại axetonit thu được hợp chất có công thức **46**. Phản ứng Mitsunobu sử dụng hợp chất có công thức **2** với hợp chất có công thức **46** thu được hợp chất có công thức **47**, có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức **48** lên việc xử lý bằng TBAF. Hợp chất có công thức **48** có thể được oxy hóa bằng DMP để thu được hợp chất có công thức **49**, có thể trải qua phản ứng Wittig để thu được hợp chất có công thức **50**. Hợp chất có công thức **51** có thể được đặt bằng cách bổ sung liên kết hydro-bo của hợp chất có công thức **50** với boran thích hợp như nhưng không giới hạn ở 9-BBN sau đó bổ sung bazơ vô cơ như nhưng không giới hạn ở K_3PO_4 hoặc Cs_2CO_3 , với sự có mặt của chất xúc tác Pd như nhưng không giới hạn ở $Pd(dppf)Cl_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ và hợp chất có công thức **8**. Hợp chất có công thức

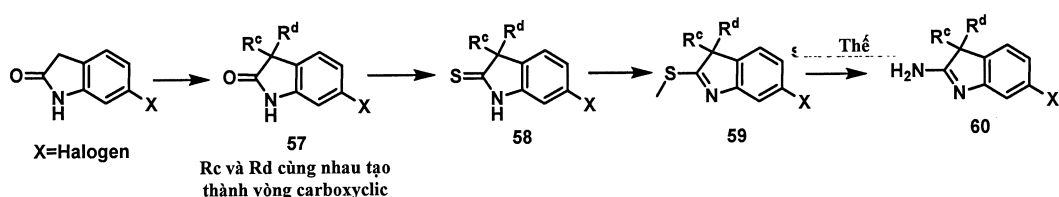
51 lên việc điều trị bằng amoniac chứa nước sau đó bằng cách xử lý bằng axit trifluoroaxetic thu được hợp chất có công thức **53**.

Sơ đồ 8



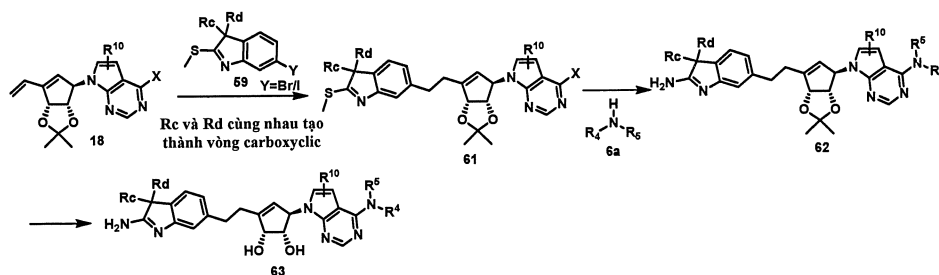
Hợp chất có công thức **48** (hợp chất có công thức 48a có thể được tổng hợp từ 48 bằng cách oxy hóa và phản ứng Grignard) khi được ngưng tụ bằng hợp chất có công thức **13** sử dụng phản ứng Mitsunobu thu được hợp chất có công thức **54**, có thể được phản ứng bằng amoniac sau đó bằng cách xử lý với axit trifluoroaxetic để tạo ra hợp chất có công thức **56**.

Sơ đồ 9



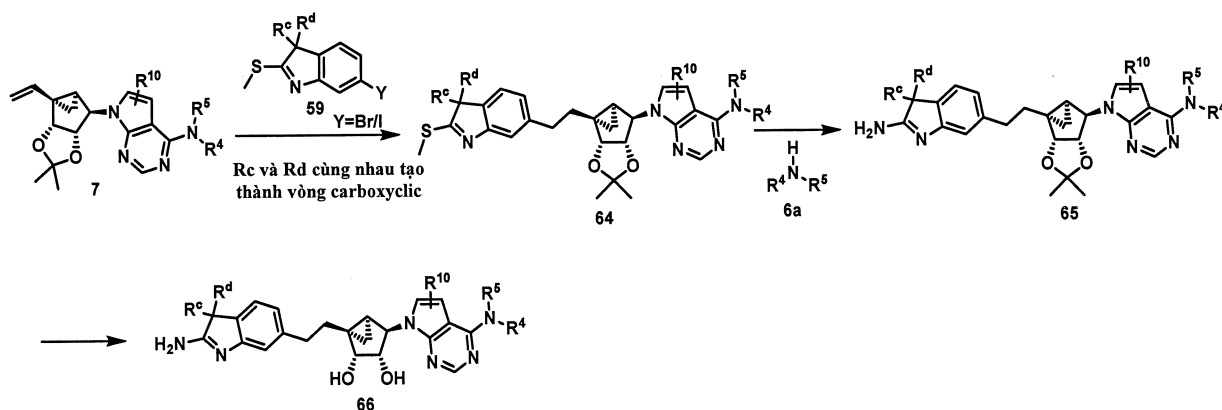
6-Halo-oxindol lên việc điều trị bằng bazơ, và methyl iodua hoặc diiodopropan hoặc được thế dihalogenua một cách thích hợp tạo ra hợp chất có công thức **57**. Hợp chất có công thức **57** khi xử lý bằng chất phản ứng Lawesson trong dung môi hydrocacbon như nhưng không giới hạn ở toluen ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ thu được hợp chất có công thức **58**, sau đó được xử lý bằng natri hydrua sau đó bằng methyl iodua trong THF để thu được hợp chất có công thức **59**. Hợp chất có công thức **59** lên việc điều trị bằng amoniac 7N trong metanol ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ tạo ra hợp chất có công thức **60**.

Sơ đồ 10



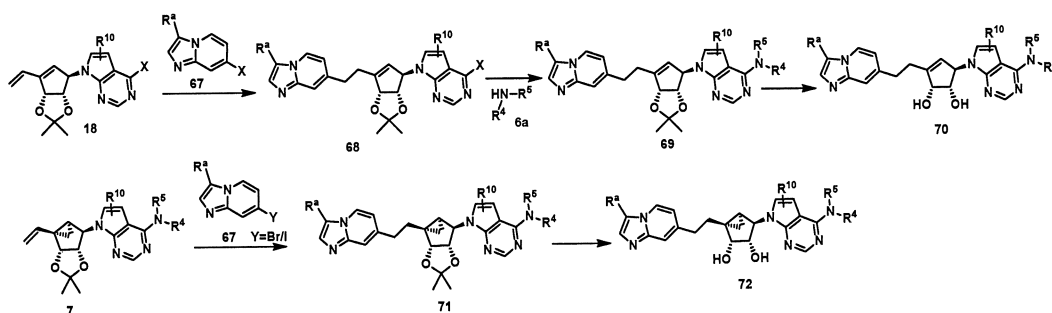
Bổ sung liên kết hydro-bo của hợp chất có công thức **18** bằng 9-BBN sau đó Suzuki liên kết với hợp chất có công thức **59** với sự có mặt của Pd-118 hoặc PdCl₂dppf trong THF/H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C trong 5 đến 16 giờ tạo ra hợp chất có công thức **61**, sau đó được xử lý bằng hợp chất có công thức 6a sau đó bằng TFA để thu được hợp chất có công thức **63**.

Sơ đồ 11



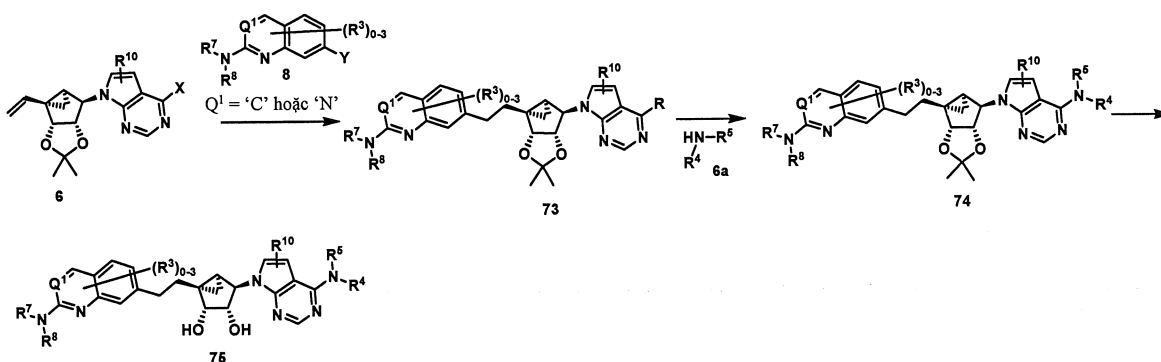
Bổ sung liên kết hydro-bo của hợp chất có công thức **7** bằng 9-BBN sau đó Suzuki liên kết với hợp chất có công thức **59** với sự có mặt của Pd-118 hoặc PdCl₂dppf trong THF/H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C trong 5 đến 16 giờ thu được hợp chất có công thức **64**, sau đó được xử lý bằng hợp chất có công thức 6a sau đó bằng TFA để thu được hợp chất có công thức **66**.

Sơ đồ 12



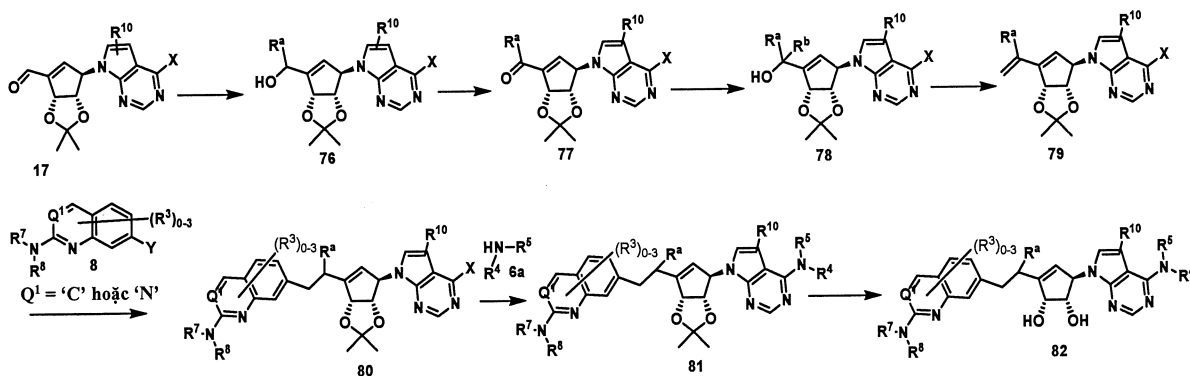
Bổ sung liên kết hydro-bo của hợp chất có công thức **18** bằng 9-BBN sau đó Suzuki liên kết với hợp chất có công thức **67** với sự có mặt của Pd-118 trong THF/H₂O ở nhiệt độ 50°C trong 5 đến 16 giờ thu được hợp chất có công thức **68**, khi được xử lý bằng hợp chất có công thức 6a sau đó bằng TFA thu được hợp chất có công thức **70**. Bổ sung liên kết hydro-bo của hợp chất có công thức **7** bằng 9-BBN sau đó Suzuki liên kết với hợp chất có công thức **67** với sự có mặt của Pd-118 hoặc PdCl₂dppf trong THF/H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C trong 5 đến 16 giờ thu được hợp chất có công thức **71**, khi được xử lý bằng TFA thu được hợp chất có công thức **72**.

Sơ đồ 13



Bổ sung liên kết hydro-bo của hợp chất có công thức **6** bằng 9-BBN sau đó bằng cách liên kết Suzuki của hợp chất có công thức **8** với sự có mặt của Pd-118 hoặc PdCl₂dppf trong THF/H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C trong 5 đến 16 giờ thu được hợp chất có công thức **73**, khi được xử lý bằng hợp chất có công thức **6a** sau đó bằng việc xử lý bằng TFA thu được hợp chất có công thức **75**.

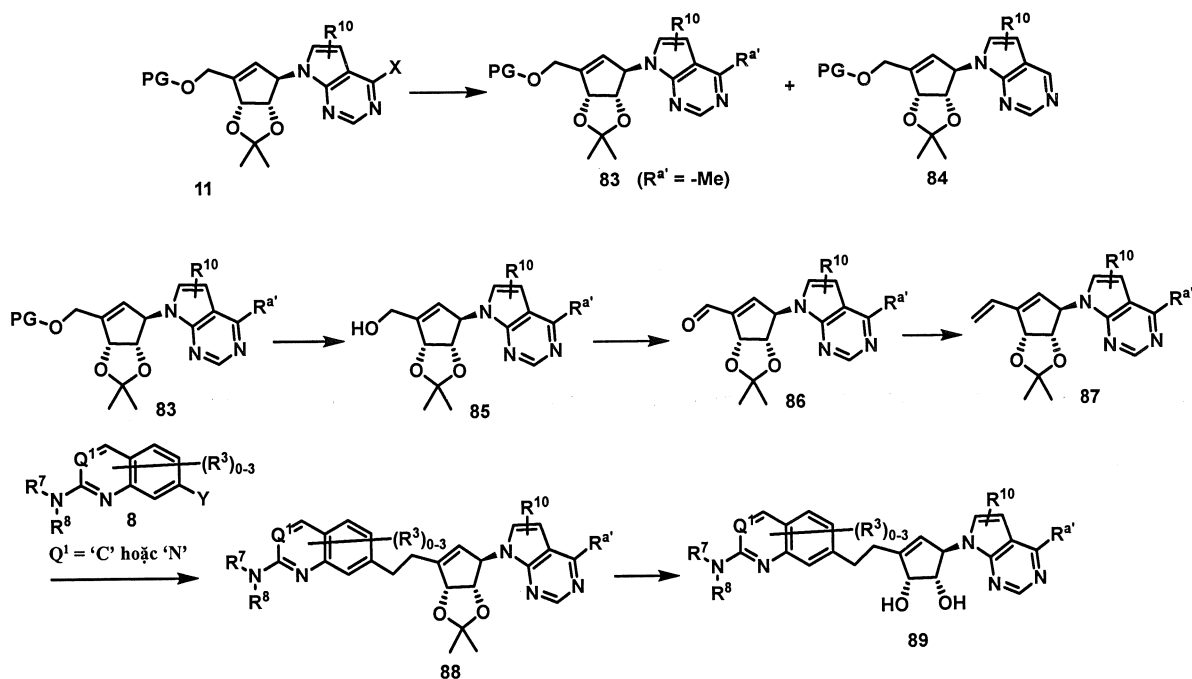
Sơ đồ 14



Hợp chất có công thức **17** khi xử lý bằng metylmagie bromua trong THF thu được hợp chất có công thức **76**, có thể được oxy hóa bằng DMP trong metylen clorua ở nhiệt độ 0°C để thu được hợp chất có công thức **77**. Việc bổ sung metylmagie bromua lên hợp chất

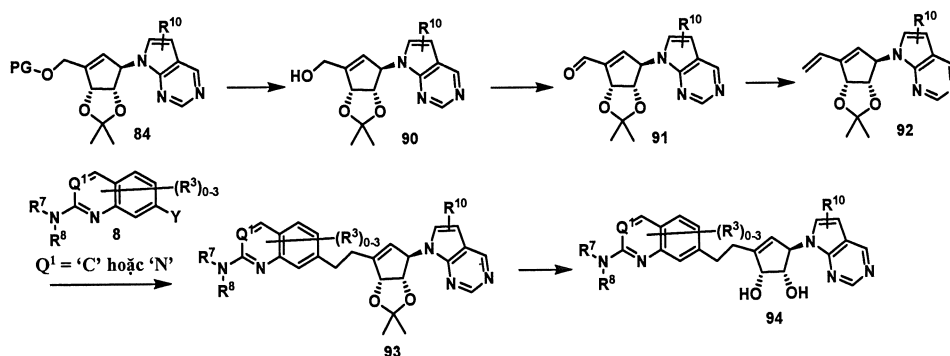
có công thức **77** tạo ra hợp chất có công thức **78**. Sự khử nước của hợp chất có công thức **78** bằng Martin Sulfuran thu được hợp chất có công thức **79**, sau đó xử lý bằng 9-BBN sau đó bằng cách liên kết Suzuki với hợp chất có công thức **8** với sự có mặt của Pd-118 hoặc PdCl₂dppf trong THF/H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C trong 5 đến 16 giờ thu được hợp chất có công thức **80**. Xử lý hợp chất có công thức **80** bằng hợp chất có công thức **6a** sau đó bằng việc xử lý bằng TFA thu được hợp chất có công thức **82**.

Sơ đồ 15



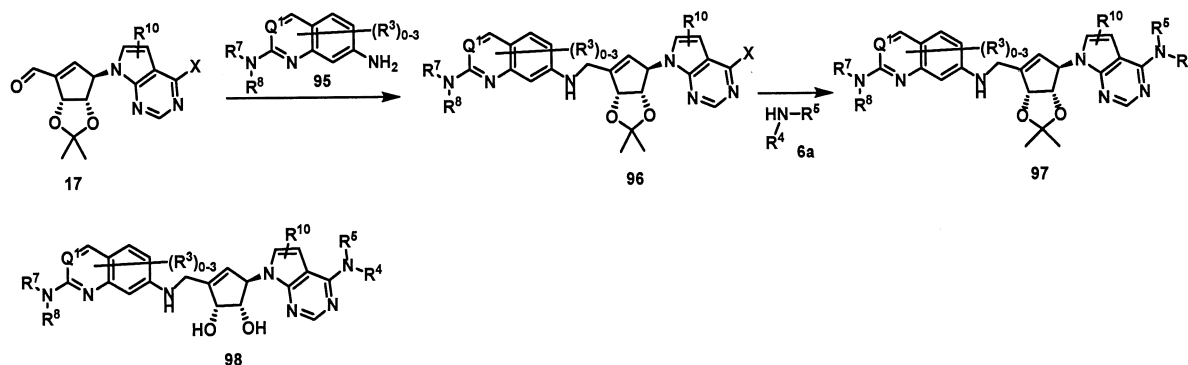
Hợp chất có công thức **11** lên việc điều trị bằng trimethylboroxin với sự có mặt của trikali phosphat, và Pd-118 hoặc PdCl₂dppf thu được hỗn hợp chứa hợp chất có công thức **83** và hợp chất có công thức **84**. PG của hợp chất có công thức **83** có thể được khử bảo vệ để thu được hợp chất có công thức **85**, lên bước oxy hóa bằng DMP thu được hợp chất có công thức **86**. Phản ứng Wittig của hợp chất có công thức **86** tạo ra hợp chất có công thức **87**. Bổ sung liên kết hydro-bo của hợp chất có công thức **87** bằng 9-BBN sau đó bằng cách liên kết Suzuki với hợp chất có công thức **8** với sự có mặt của Pd-118 hoặc PdCl₂dppf trong THF/H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C trong 5 đến 16 giờ thu được hợp chất có công thức **88**, khi xử lý bằng TFA thu được hợp chất có công thức **89**.

Sơ đồ 16



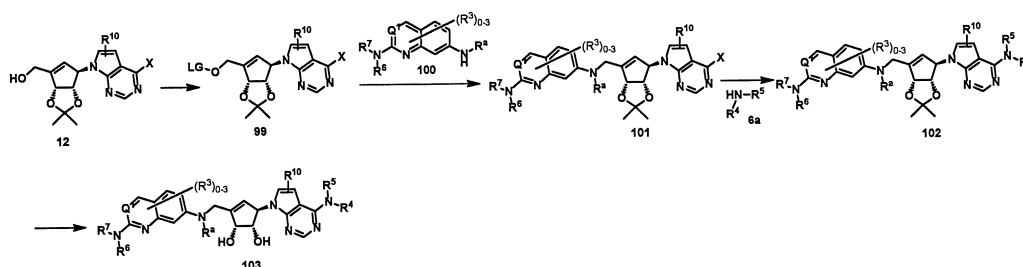
Nhóm bảo vệ của hợp chất có công thức **84** có thể được khử bảo vệ để thu được hợp chất có công thức **90**, lên bước oxy hóa bằng DMP thu được hợp chất có công thức **91**. phản ứng Wittig của hợp chất có công thức **91** tạo ra hợp chất có công thức **92**. Bổ sung liên kết hydro-bo của hợp chất có công thức **92** bằng 9-BBN sau đó bằng cách liên kết Suzuki với hợp chất có công thức **8** với sự có mặt của Pd-118 hoặc PdCl₂dppf trong THF/H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C trong 5 đến 16 giờ thu được hợp chất có công thức **93**, sau đó được xử lý bằng TFA để thu được hợp chất có công thức **94**.

Sơ đồ 17



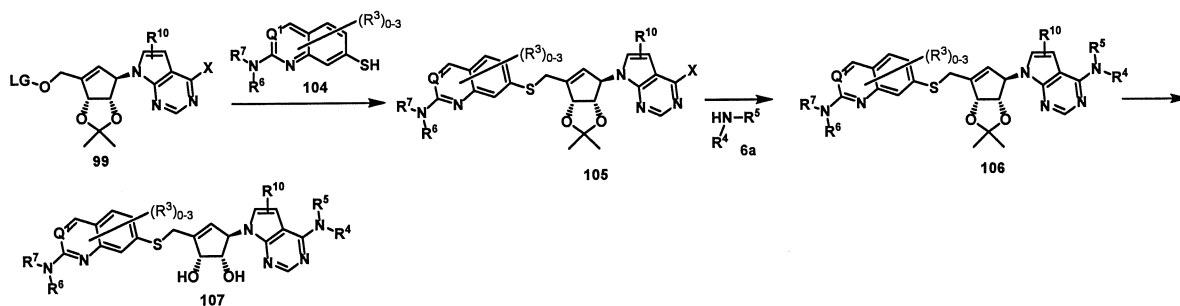
Sự tạo nhóm amin khử của hợp chất có công thức **17** với hợp chất có công thức **95** thu được hợp chất có công thức **96**, sau đó được xử lý bằng hợp chất có công thức **6a** sau đó bằng việc xử lý bằng TFA để thu được hợp chất có công thức **98**.

Sơ đồ 18



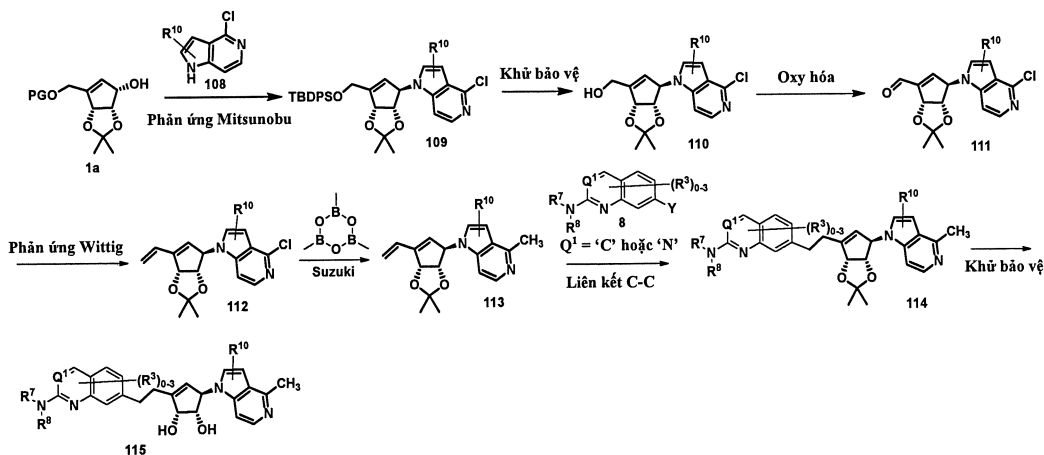
Hợp chất có công thức **12** được xử lý bằng TsCl/ MsCl với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất có công thức **99**, sau đó được phản ứng bằng hợp chất có công thức **100** để thu được hợp chất có công thức **101**. Phản ứng của hợp chất có công thức **101** với hợp chất có công thức **6a** sau đó bằng việc xử lý bằng TFA thu được hợp chất có công thức **103**.

Sơ đồ 19



Hợp chất có công thức **99** được phản ứng với hợp chất có công thức **104** với sự có mặt của bazơ như nhưng không giới hạn ở xesi cacbonat để thu được hợp chất có công thức **105**. Phản ứng thế của hợp chất có công thức **105** với hợp chất có công thức **6a** sau đó bằng việc xử lý bằng TFA thu được hợp chất có công thức **107**.

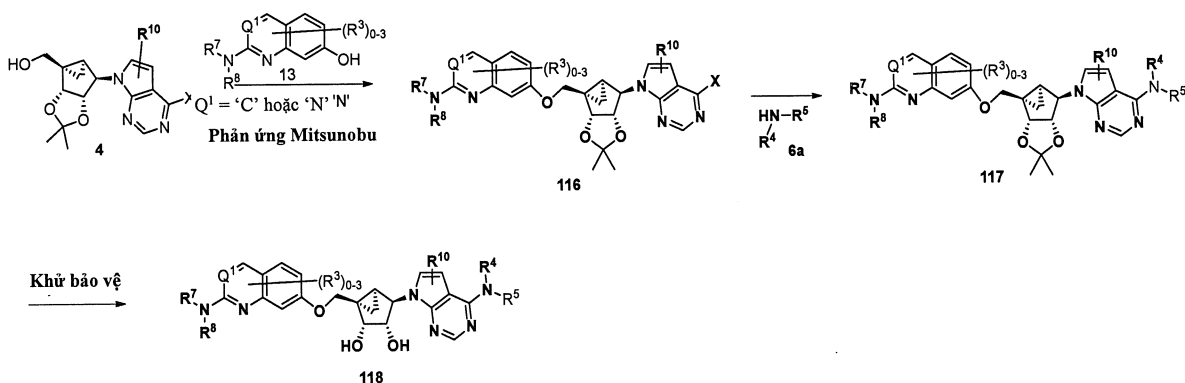
Sơ đồ 20



Hợp chất có công thức **109** có thể được tổng hợp bằng phản ứng Mitsunobu của hợp chất có công thức **1a** với hợp chất có công thức **108** sử dụng các chất phản ứng azo dicarboxylat khác như nhưng không giới hạn ở DIAD với sự có mặt của phosphin như nhưng không giới hạn ở PPh₃. Hợp chất có công thức **109** có thể cũng được chuyển hóa thành hợp chất có công thức **110** khi xử lý bằng ion florua như nhưng không giới hạn ở TBAF. Oxy hóa sau đó bằng phản ứng Wittig trên hợp chất có công thức **110** thu được hợp chất có công thức **112**. Halogen thơm của hợp chất có công thức **112** có thể được chuyển hóa thành nhóm

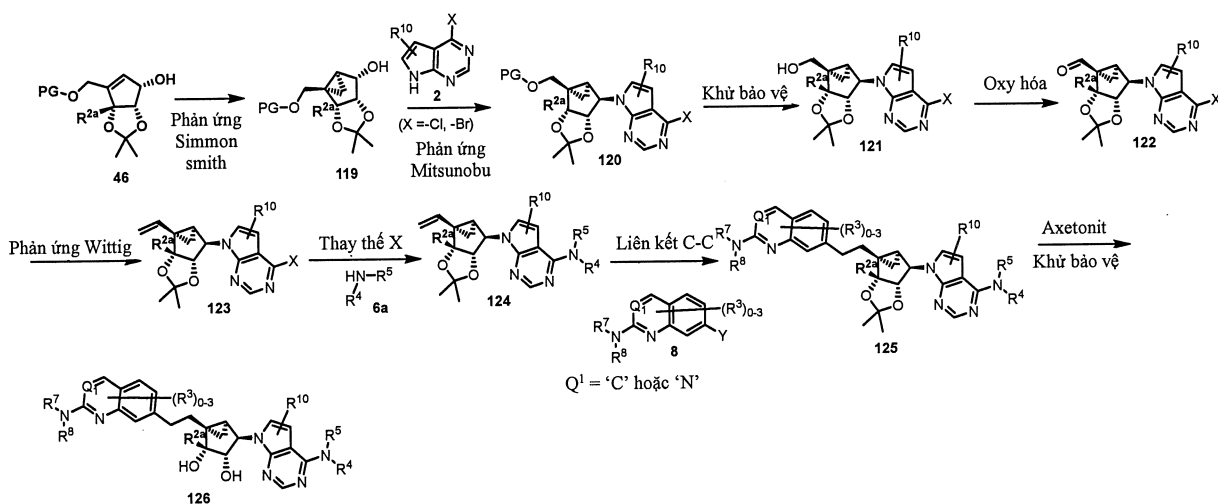
alkyl như nhóm methyl sử dụng Pd-118 hoặc PdCl₂dppf với trimethylboroxin để thu được hợp chất có công thức **113**. Bổ sung liên kết hydro-bo của hợp chất có công thức **113** bằng 9-BBN sau đó bằng cách liên kết Suzuki với hợp chất có công thức **8** với sự có mặt của Pd-118 hoặc PdCl₂dppf trong THF/H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C trong 5 đến 16 giờ thu được hợp chất có công thức **114**, khi xử lý bằng TFA hoặc HCl/MeOH thu được hợp chất có công thức **115**.

Sơ đồ 21



Phản ứng Mitsunobu của hợp chất có công thức **4** (có thể được điều chế từ hợp chất có công thức **1** như được mô tả trong sơ đồ 1) bằng hợp chất có công thức **13** sử dụng các chất phản ứng azo dicarboxylat khác như nhưng không giới hạn ở DIAD với sự có mặt của phosphin như nhưng không giới hạn ở PPh₃ tạo ra hợp chất có công thức **116**. Hợp chất có công thức **116** lên việc xử lý hợp chất có công thức 6a sau đó bằng việc xử lý bằng axit trifluoroaxetic thu được hợp chất có công thức **118**.

Sơ đồ 22



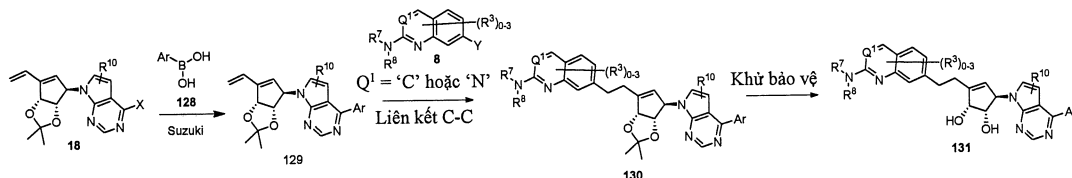
Sơ đồ 22 minh họa quá trình tổng hợp hợp chất có công thức **126**. Hợp chất có công thức **119** (trong đó PG = nhóm bảo vệ), được điều chế bằng phản ứng Simmon Smith. Phản ứng Mitsunobu của hợp chất có công thức **119** với hợp chất có công thức **2** (X = -Cl, -Br) sử dụng các chất phản ứng azo dicarboxylat khác như nhưng không giới hạn ở DEAD hoặc DIAD với sự có mặt của phosphin như nhưng không giới hạn ở PPh₃ để tạo thành hợp chất có công thức **120**. Hợp chất có công thức **121** được tạo thành khi xử lý hợp chất có công thức **120** bằng ion florua như nhưng không giới hạn ở TBAF. Quá trình oxy hóa hợp chất có công thức **121** với chất oxy hóa như nhưng không giới hạn ở Dess-Martin periodinan có thể cung cấp hợp chất có công thức **122**. Chất phản ứng như nhưng không giới hạn ở metyltriphenylphosphoni bromua với sự có mặt của bazơ như nhưng không giới hạn ở KOtBu, NaOtBu, LiHMDS, NaHMDS, hoặc KHMDS khi xử lý bằng hợp chất có công thức **122** thu được hợp chất có công thức **123**. Amin có công thức **6a** (trong đó R₄ và R₅ được định nghĩa ở đây bên trên) khi xử lý bằng hợp chất có công thức **123** thu được hợp chất có công thức **124**. Hợp chất có công thức **125** có thể được đặt bằng cách bổ sung liên kết hydro-bo của hợp chất có công thức **124** với boran thích hợp như nhưng không giới hạn ở 9-BBN sau đó bổ sung bazơ vô cơ như nhưng không giới hạn ở K₃PO₄ hoặc Cs₂CO₃, với sự có mặt của chất xúc tác Pd như nhưng không giới hạn ở Pd(dppf)Cl₂ hoặc Pd(PPh₃)₂Cl₂ và hợp chất có công thức **8** (Y = -Br, -I, có thể được điều chế bằng quy trình sau được báo cáo J. Med. Chem., 2017, 60 (9), 3958-3978). Sự khử bảo vệ axetonit hợp chất có công thức **125** bằng axit như nhưng không giới hạn ở HCl hoặc TFA thu được hợp chất có công thức **126**.

Sơ đồ 23



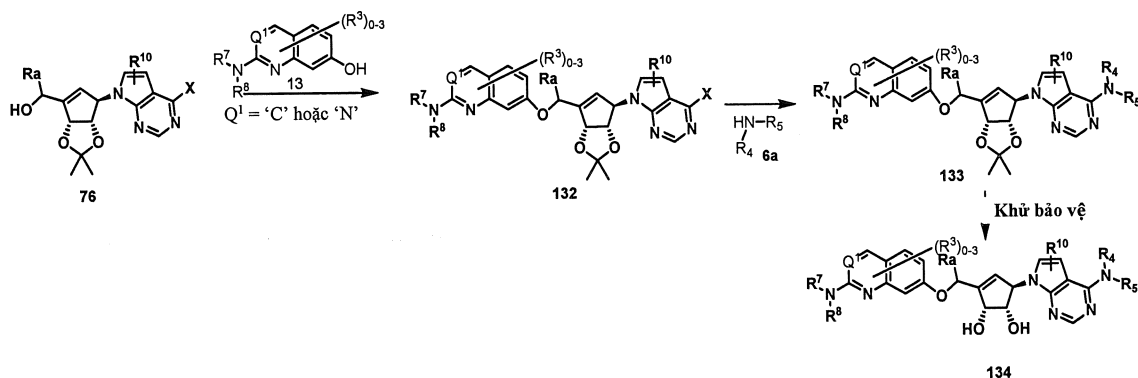
Liên kết Suzuki của hợp chất có công thức **10** với aryl hoặc axit heteroaryl boronic hoặc este với sự có mặt của Pd(PPh₃)₄ hoặc Pd-118 hoặc PdCl₂dppf trong dioxan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C trong 5 đến 16 giờ thu được hợp chất có công thức **127**.

Sơ đồ 24



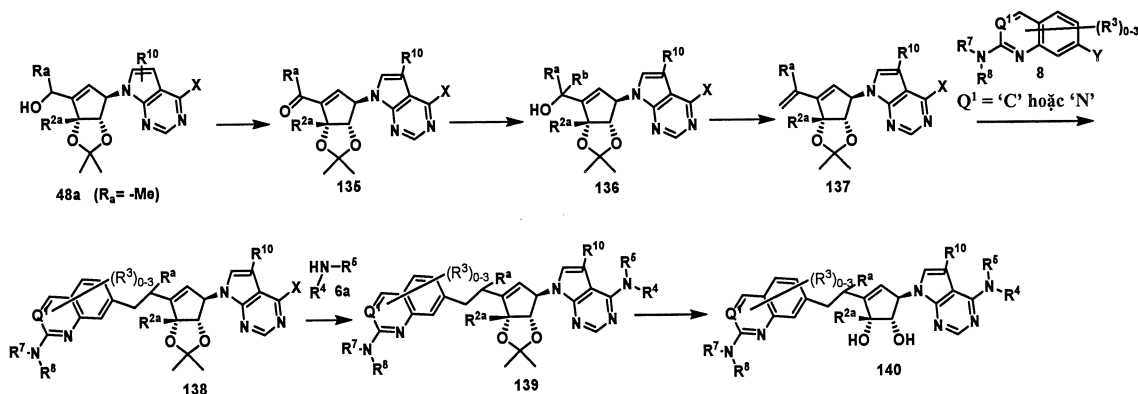
Hợp chất có công thức 18 khi xử lý bằng hợp chất có công thức **128** sử dụng liên kết Suzuki thu được hợp chất có công thức **129**. Hợp chất có công thức 130 có thể được đặt bằng cách bổ sung liên kết hydro-bo của hợp chất có công thức **129** với boran thích hợp như nhưng không giới hạn ở 9-BBN sau đó bổ sung bazơ vô cơ như nhưng không giới hạn ở K_3PO_4 hoặc Cs_2CO_3 , với sự có mặt của chất xúc tác Pd như nhưng không giới hạn ở $Pd(dppf)Cl_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ và hợp chất có công thức **8** ($Y = -Br, -I$, có thể được điều chế bằng quy trình sau được báo cáo J. Med. Chem., 2017, 60 (9), 3958-3978). Sự khử bảo vệ axetonit hợp chất có công thức **130** bằng axit như nhưng không giới hạn ở HCl hoặc TFA thu được hợp chất có công thức **131**.

Sơ đồ 25



Hợp chất có công thức 76 khi được ngưng tụ bằng hợp chất có công thức **13** sử dụng phản ứng Mitsunobu thu được hợp chất có công thức **132**, có thể được phản ứng bằng hợp chất có công thức 6a sau đó bằng việc xử lý bằng axit trifluoroaxetic để tạo ra hợp chất có công thức 134.

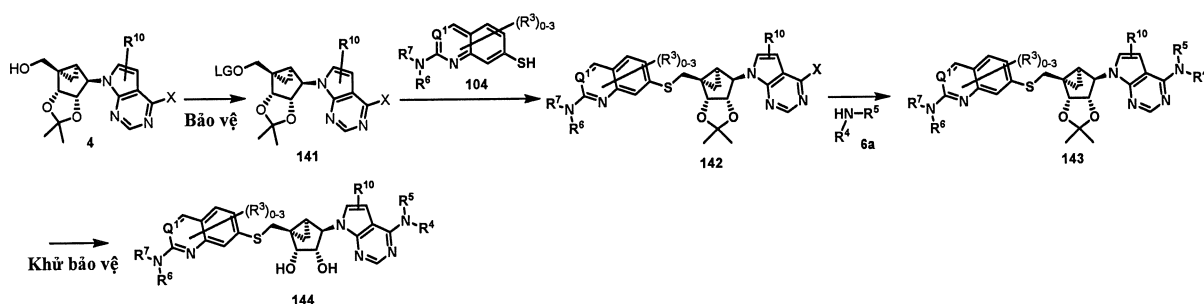
Sơ đồ 26



Hợp chất có công thức **48a** khi xử lý DMP trong metylen clorua ở nhiệt độ $0^\circ C$ để thu được hợp chất có công thức **135**, khi phản ứng bằng metylmagie bromua trong THF thu

được hợp chất có công thức **136**. Sự khử nước của hợp chất có công thức **136** bằng Martin Sulfuran thu được hợp chất có công thức **137**, sau đó xử lý bằng 9-BBN sau đó bằng cách liên kết Suzuki với hợp chất có công thức **8** với sự có mặt của Pd-118 hoặc PdCl₂dppf trong THF/H₂O ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C trong 5 đến 16 giờ thu được hợp chất có công thức **138**. Xử lý hợp chất có công thức **138** bằng hợp chất có công thức **6a** sau đó bằng việc xử lý bằng TFA thu được hợp chất có công thức **140**.

Sơ đồ 27



Hợp chất có công thức **4** được xử lý bằng TsCl/ MsCl với sự có mặt của bazơ để thu được hợp chất có công thức **141**. Hợp chất có công thức **141** được phản ứng với hợp chất có công thức **104** với sự có mặt của bazơ như nhưng không giới hạn ở xesi cacbonat để thu được hợp chất có công thức **142**. Phản ứng thế của hợp chất có công thức **142** với hợp chất có công thức **6a** sau đó bằng việc xử lý bằng TFA thu được hợp chất có công thức **144**.

Chữ viết tắt

Các chữ viết tắt sau đây có thể được sử dụng ở đây:

AcOH = Axit axetic

Aq.= chứa nước

ca = khoảng hoặc xấp xỉ

NH₄Cl = Amoni clorua

9-BBN = 9-Borabicyclononan

BINAP = 2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl

Boc = *tert*-Butoxycarbonyl

t-Bu hoặc *t*Bu = *tert*-butyl

Cs₂CO₃ = Xesi Cacbonat

CHCl_3 = Cloroform

CDCl_3 = Cloroform được đoterri hóa

DAST = Dietylaminosulphur triflorua

dba = Dibenzylidenaxeton

CH_2Cl_2 hoặc DCM = Diclometan

DMP = Dess Martin Periodinan

DEAD = Dietyl azodicarboxylat

DIAD = Diisopropyl azodicarboxylat

DIPEA = Diisopropyletylamin

DMAP = 4-Dimetylaminopyridin

DMF = *N,N*-Dimetylformamit

DMSO = Dimetylsulphoxit

DMSO-d_6 = Được đoterri hóa dimetylsulphoxit

Et = etyl

EtOH = Etanol

EtOAc = Etyl axetat

g = gam

H_2O_2 = Hydro peroxit

H_2SO_4 = Axit sulphuric

K_2CO_3 = Kali cacbonat

KOH = Kali hydroxit

KO^tBu = Kali tert-butoxit

K_3PO_4 = Kali phosphat

KHMDS = Kali bis(trimetylsilyl)amit

LDA = Lithi diisopropylamit

LHMDS = Lithi bis(trimetylsilyl)amit

LCMS = Sắc ký lỏng khối phổ

m-CPBA = axit *meta*-cloperoxybenzoic

mg = milligam

Me = Metyl

MeOH = Metanol

MeOD = Metanol được đơteri hóa

MS = Rây phân tử

MsCl = Metansulphonyl clorua

MgSO₄ = Magie sulphat

NaH = Natri hydrua

NaO^tBu = Natri tert-butoxit

NaHCO₃ = Natri bicacbonat

Na₂SO₄ = Natri sulphat

Na₂S₂O₃ = Natri thiosulphat

Na₂SO₃ = Natri sulphit

NaHMDS = Natri bis(trimetylsilyl)amit

NMP = N-metyl-2-pyrolidon

NBS = *N*-bromosuxinimit

NCS = N-Closuxinimit

NIS = N-Iodosuxinimit

NMO = N-Metylmorpholin-N-oxit

NMR = Cộng hưởng từ hạt nhân

Ph = phenyl

PDC = Pyridini diclochromat

Pd(OAc)₂ = Paladi axetat

Pd/C = Paladi trên cacbon

$\text{Pd-118} = [1,1'\text{-Bis(di-tert-butylphosphino)feroxen}] \text{diclopaladi(II)}$

$\text{Pd(PPh}_3)_4 = \text{Tetrakis(triphenylphosphin)Paladi(0)}$

$\text{POCl}_3 = \text{Phospho oxyclorea}$

$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) = [1,1'\text{-Bis(diphenylphosphino)feroxen}] \text{diclopaladi(II)}$

$\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2 = \text{Bis(triphenylphosphin)Paladi(II) diclorua}$

$\text{PCC} = \text{Pyridini clochromat}$

$\text{PMB} = \text{p-metoxibenzyl}$

$\text{PTSA} = \text{axit p-toluensulphonic}$

$\text{Rt} = \text{Thời gian lưu trữ}$

$\text{rt} = \text{nhiệt độ phòng}$

$\text{Sat.} = \text{bão hòa}$

$\text{SFC} = \text{Sắc ký dòng siêu chảy}$

$\text{TLC} = \text{Sắc ký lớp mỏng}$

$\text{TBAF} = \text{Tetrabutylamoni florua}$

$\text{TsCl} = \text{p-Toluensulphonyl clorua}$

$\text{TBDMS} = \text{tert-butyldimetylsilyl}$

$\text{TBDPS} = \text{tert-butyldiphenylsilyl}$

Et_3N hoặc NEt_3 hoặc $\text{TEA} = \text{Trietylamin}$

$\text{TFA} = \text{Axit trifloaxetic}$

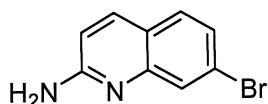
$\text{THF} = \text{Tetrahydrofuran}$

$\text{Ts} = \text{p-Toluensulphonyl}$

$\text{p-TsOH} = \text{axit p-toluensulphonic}$

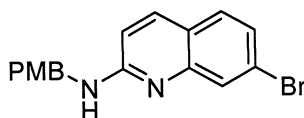
Hợp chất trung gian

7-bromoquinolin-2-amin



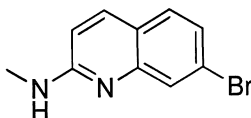
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Cinelli, Maris A et al, Journal of Medicinal Chemistry, 2017, vol. 60, # 9, p. 3958 - 3978.

7-bromo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin



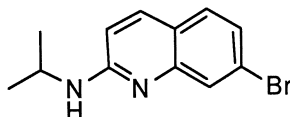
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Arnould, Jean-Claude et al, WO 2007/141473 A1.

7-bromo-N-metylquinolin-2-amin



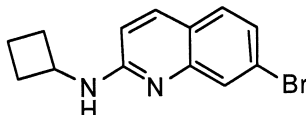
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Arnould, Jean-Claude et al, WO 2007/141473 A1.

7-bromo-N-isopropylquinolin-2-amin



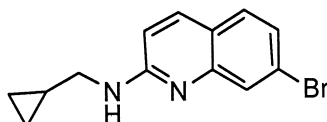
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Arnould, Jean-Claude et al, WO 2007/141473 A1.

7-bromo-N-xyclobutylquinolin-2-amin



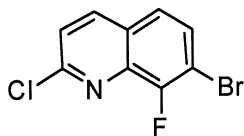
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Arnould, Jean-Claude et al, WO 2007/141473 A1.

7-bromo-N-(xyclopropylmetyl)quinolin-2-amin



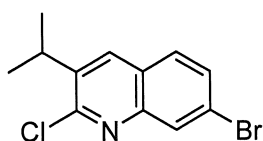
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Arnould, Jean-Claude et al, WO 2007/141473 A1.

7-bromo-2-clo-8-floquinolin



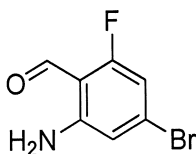
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Aciro, Caroline et al, WO2013/185103 A1.

7-bromo-2-clo-3-isopropylquinolin



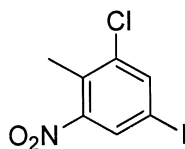
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Vialard, Jorge Eduardo et al, WO2008/107478 A1; LCMS $m/z = 284,1, 286,1$ (M^+ , $M+2$; 100%).

2-amino-4-bromo-6-flobenzaldehyt



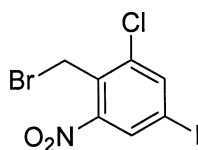
Bổ sung bột sắt (2,80 g, 50,2 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 4-bromo-2-fluorobenzaldehyt (được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như mô tả trong Li, Liansheng et al, WO 2015/054572 A1; 4,15g, 16,73 mmol) trong etanol (20ml) và axit axetic (20ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (70ml) và được trung hòa bằng NaHCO_3 bão hòa chứa nước (100 ml). Nhũ tương thu được được lọc qua xelit. Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 ml) và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được (3,36g, 92%) dưới dạng chất rắn màu xanh lá nhạt được sử dụng cho bước tiếp theo không cần tinh chế. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,10 (s, 1H), 7,78 – 7,54 (m, 2H), 6,84 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,64 (dd, $J = 11,1, 1,8$ Hz, 1H).

1-clo-5-iodo-2-metyl-3-nitrobenzen



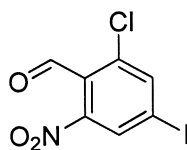
Dung dịch chứa iot (10,43g, 41,1mmol), kali iodat (1,247g, 5,83mmol) trong H₂SO₄ cô (51,4g, 525mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-clo-2-metyl-3-nitrobenzen (5g, 29,1mmol) trong H₂SO₄ cô (51,4g, 525mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ trên nước đá vụn và được chiết sản phẩm bằng etyl axetat (75ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa chứa nước (75ml), Na₂S₂O₃ bão hòa chứa nước (75ml) và nước muối (75ml) lần lượt. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ khan, lọc và được cô trong chân không để thu được 9g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng cách rửa giải ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (8,5g, 98%) dưới dạng màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H).

2-(Bromometyl)-1-clo-5-iodo-3-nitrobenzen



Bổ sung NBS (19,74g, 111mmol) và benzoyl peroxit (2,99g, 9,24 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 1-clo-5-iodo-2-metyl-3-nitrobenzen (27,5g, 92mmol) trong CCl₄ (280 ml) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 15 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải là (0 đến 1%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (12g, 34,5 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,37 – 8,33 (m, 2H), 4,72 (s, 2H).

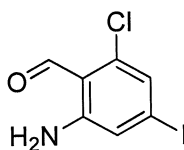
2-clo-4-iodo-6-nitrobenzaldehyt



Bổ sung 4-metylmorpholin-N-oxit (9,19 g, 78 mmol) và rây phân tử 4A° (30g) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-(bromometyl)-1-clo-5-iodo-3-nitrobenzen (12 g, 31,9 mmol)

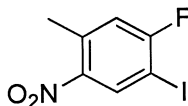
trong axetonitril (150ml) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1,5 giờ. Nước (75ml) được bổ sung, pH được điều chỉnh đến 6 bằng cách bổ sung HCl 1N. Được chiết sản phẩm bằng etyl axetat (75ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 16,5g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0 đến 4%) etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (7g, 70,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,22 (s, 1H), 8,46 (s, 2H).

2-amino-6-clo-4-iodobenzaldehyt



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 2-amino-4-bromo-6-flobenzaldehyt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,26 (s, 1H), 7,80 – 7,55 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H).

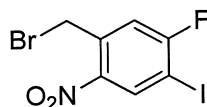
1-flo-2-iodo-5-metyl-4-nitrobenzen



Bổ sung dung dịch chứa natri nitrit (0,884 g, 12,81 mmol) trong nước (4ml) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-flo-4-metyl-5-nitroanilin (2,0 g, 11,75 mmol) trong cô HCl (6,15 ml, 73,8 mmol) theo cách thức nhỏ giọt ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy trong 15 phút, hỗn hợp được lọc qua đệm bông và đổ từ từ vào dung dịch đã khuấy chứa kali iodua (6,83 g, 41,1mmol) trong nước (25ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và được rửa bằng 10% NaOH chứa nước (50ml), NaHCO₃ bão hòa chứa nước (50ml) lần lượt. Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 3,1g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) trên cột redisep® R_f bằng ete dầu mỏ dưới dạng dung môi rửa giải để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,7g, 51,5%) hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*)

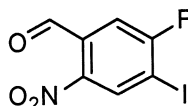
δ 8,45 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, 1H), 2,62 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H); GCMS $m/z = 281,03$ (M^+ , 50%).

1-(Bromometyl)-5-fluoro-4-iodo-2-nitrobenzen



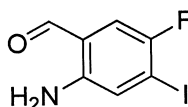
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 2-(bromometyl)-1-clo-5-iodo-3-nitrobenzen. ^1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,53 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H).

5-fluoro-4-iodo-2-nitrobenzaldehyt



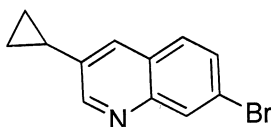
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 2-clo-4-iodo-6-nitrobenzaldehyt. ^1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 10,42 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H).

2-amino-5-fluoro-4-iodobenzaldehyt



Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 2-amino-4-bromo-6-florobenzaldehyt. ^1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 9,78 (d, $J = 0,6$ Hz, 1H), 7,17 – 7,13 (m, 2H), 5,98 (s, 2H).

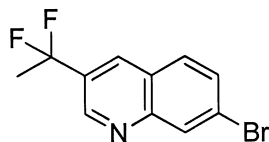
7-bromo-3-xyclopropylquinolin



Bổ sung dung dịch chứa KOH (0,191 g, 3,40 mmol) trong etanol (12ml) vào khuấy hỗn hợp chứa 2-amino-4-bromobenzaldehyt (2 g, 10,00 mmol) và 2-xyclopropylaxetaldehyt (0,841 g, 10,00 mmol) trong etanol tuyệt đối (12ml) theo cách thức nhỏ giọt dưới khí N_2 . Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong 5 giờ. Chất dễ bay hơi được làm bay hơi trong chân không và phần dư được hòa tan trong diclometan (60 ml) và được rửa bằng

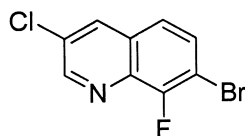
nước (40 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 ml) và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 2,5g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0 đến 6%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được 7-bromo-3-xyclopropylquinolin (1g, 40,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,80 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,70 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 2,15 (tt, $J = 8,1, 5,1$ Hz, 1H), 1,14 – 1,03 (m, 2H), 0,95 – 0,81 (m, 2H); LCMS $m/z = 247,83, 249,83$ (M^+ , $M+2$, 100%).

7-bromo-3-(1,1-difloetyl)quinolin



Hỗn hợp chứa 1-(7-bromoquinolin-3-yl)etan-1-on (được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Alam, Muzaffar et al, US20120230951 A1; 2,4 g, 9,60 mmol) trong diethylaminosulfur triflorua (2,5 ml, 18,92 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được đổ từ từ vào natri bicacbonat bão hòa chứa nước (50ml) và được chiết bằng diclometan (50ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml) và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 3,2g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0 đến 30%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,7g, 65,1 %) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,13 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,34 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,88 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 2,14 (t, $J = 19,2$ Hz, 3H), LCMS $m/z = 271,90, 273,90$ ($M+1$; 100%).

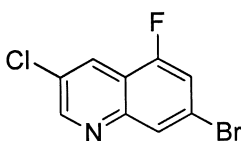
7-bromo-3-clo-8-floquinolin



Bổ sung N-closuxinimit (4,02g, 30,1mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-bromo-8-floquinolin (được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong

Gherguson, Jonathan Michael et al, WO2013028447 A1, 3,4 g, 15,04 mmol) trong DMF (10ml) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 25°C và được đổ lên nước đá lạnh (100ml) và khuấy trong 30 phút. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước. Phần kết tủa được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2g, 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,18 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 8,9, 6,1 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H); LCMS *m/z* = 261,71 (M⁺; 100%).

7-bromo-3-clo-5-floquinolin

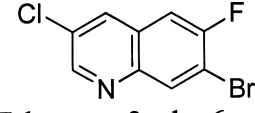
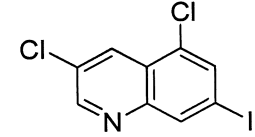
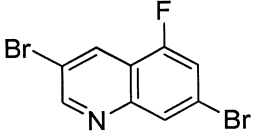
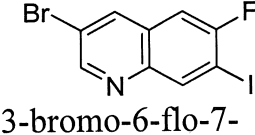


Bổ sung 2-clo-1,1-dimetoxyetan (2,304 g, 18,49 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-amino-4-bromo-6-flobenzaldehyt (3,36 g, 15,41 mmol) trong toluen (35 ml) sau đó bằng axit p-toluen sulfonic monohydrat (2,93 g, 15,41 mmol) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 110°C sử dụng thiết bị Dean Stark trong 4 giờ dưới khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (100ml) và được bazơ hóa bằng NaHCO₃ bão hòa chứa nước (75ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 1,1g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0 đến 2%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,64g, 40,9%) dưới dạng chất rắn màu xanh lá nhạt. ¹H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,88 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,45 (ddd, *J* = 9,0, 3,5, 1,8 Hz, 1H); LCMS *m/z* = 261,76 (M+1, 100%).

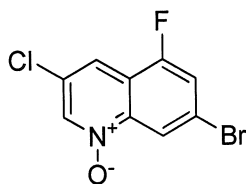
Hợp chất trung gian trong bảng 1 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 7-bromo-3-clo-5-floquinolin sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 1

Cấu trúc của hợp chất trung gian	Nguyên liệu ban đầu được sử dụng	Dữ liệu ¹ H NMR và LCMS
----------------------------------	----------------------------------	------------------------------------

 7-bromo-3-clo-6-floquinolin	2-amino-4-bromo-5-flobenzaldehyt, được tổng hợp như US2014/200216 A1.	^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,81 (s, 1H), 8,43 – 8,38 (m, 1H), 8,12 – 8,08 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H); LCMS m/z = 261,83 ($M+1$; 100%).
 3,5-Diclo-7-iodoquinolin	2-amino-6-clo-4-iodobenzaldehyt	^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 2,3, 0,9 Hz, 1H), 8,48 – 8,45 (m, 1H), 7,96 (d, J = 1,6 Hz, 1H).
 3,7-Dibromo-5-floquinolin	2-amino-4-bromo-6-flobenzaldehyt	Sản phẩm thô được thực hiện như vậy đối với bước tiếp theo
 3-bromo-6-flo-7-iodoquinolin	2-amino-5-flo-4-iodobenzaldehyt	^1H NMR (400MHz, Cloroform-d) δ 8,88 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H); LCMS m/z = 351,03, 353,03 ($M-1$, $M+1$, 60%).

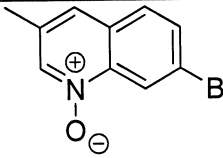
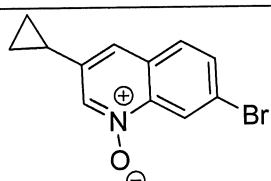
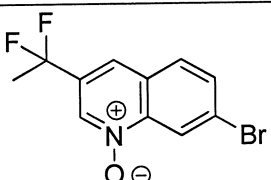
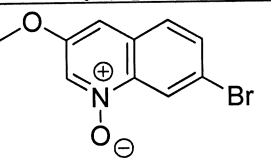
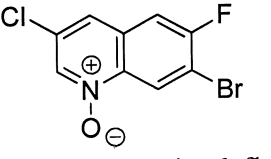
7-bromo-3-clo-5-floquinolin 1-oxit

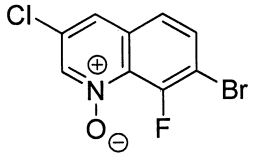
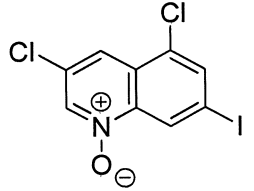
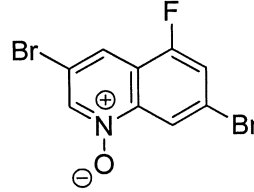
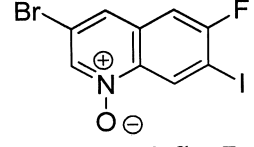


Hỗn hợp chứa 7-bromo-3-clo-5-floquinolin (1,64 g, 6,30 mmol) và m-CPBA (2,90 g, 12,59 mmol) trong CHCl_3 (30ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cloroform (50ml) và được rửa bằng Na_2SO_3 bão hòa chứa nước (50ml) sau đó bằng NaHCO_3 bão hòa chứa nước (50ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml) và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 1,35g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisept[®] R_f bằng gradien rửa giải (0 đến 20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (542mg, 31,1%) dưới chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,97 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,17 – 8,10 (m, 1H), 8,03 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H); LCMS m/z = 275,83, 277,83 ($M+$, $M+2$; 100%).

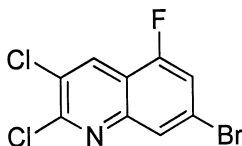
Hợp chất trung gian trong bảng 2 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 7-bromo-3-clo-5-floquinolin 1-oxit sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 2

Cấu trúc của hợp chất trung gian	Nguyên liệu ban đầu được sử dụng	Dữ liệu ^1H NMR và LCMS
 7-bromo-3-metylquinolin 1-oxit	7-bromo-3-metylquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (dd, J = 12,2, 1,7 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,77 (q, J = 1,1 Hz, 1H), 2,40 (d, J = 1,0 Hz, 3H); LCMS m/z = 237,9, 239,9 (M^+ , $M+2$, 100%).
 7-bromo-3-xyclopropylquinolin 1-oxit	7-bromo-3-xyclopropylquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (dd, J = 13,9, 1,7 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 2,08 (tt, J = 8,4, 5,0 Hz, 1H), 1,12 – 1,04 (m, 2H), 0,95 – 0,87 (m, 2H); LCMS m/z = 263,83, 265,83 (M^+ , $M+2$, 100%).
 7-bromo-3-(1,1-difloetyl)quinolin 1-oxit	7-bromo-3-(1,1-difloetyl)quinolin	LCMS m/z = 289,96 ($M+1$; 100%).
 7-bromo-3-metoxiquinolin 1-oxit	7-bromo-3-metoxiquinolin, được tổng hợp như Adams, Nicholas David et al, WO2014/008223 A1.	Sản phẩm thô được thực hiện như vậy đối với bước tiếp theo
 7-bromo-3-clo-6-floquinolin 1-oxit	7-bromo-3-clo-6-floquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,87 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,14 – 8,03 (m, 2H); LCMS m/z = 275,77 ($M+1$; 60%).

 7-bromo-3-chloro-8-fluoroquinolin 1-oxid	7-bromo-3-chloro-8-fluoroquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,78 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,8, 5,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H); LCMS m/z = 277,83 ($M+1$; 100%).
 3,5-Dichloro-7-iodoquinolin 1-oxid	3,5-Dichloro-7-iodoquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,95 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,80 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 1,3 Hz, 1H).
 3,7-Dibromo-5-fluoroquinolin 1-oxid	3,7-Dibromo-5-fluoroquinolin	LCMS m/z = 322,0 ($M+1$; 100%).
 3-bromo-6-fluoro-7-iodoquinolin 1-oxid	3-bromo-6-fluoro-7-iodoquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,91 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 8,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

7-bromo-2,3-dichloro-5-fluoroquinolin

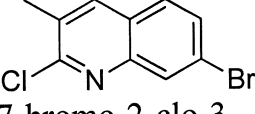
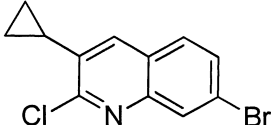
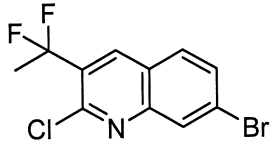
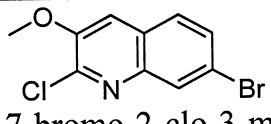
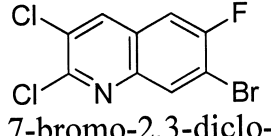
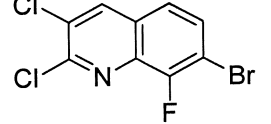


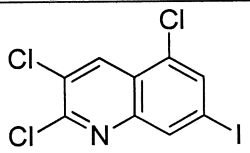
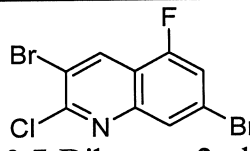
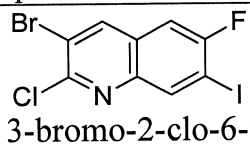
Bổ sung POCl_3 (1,867 ml, 20,03 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-bromo-3-chloro-5-fluoroquinolin 1-oxid (542 mg, 1,960 mmol) trong CHCl_3 (10 ml) ở nhiệt độ 25°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ dưới khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng được đổ lên nước đá lạnh (50ml), được bazơ hóa cẩn thận bằng NaHCO_3 rắn và được chiết sản phẩm bằng diclometan (50ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml) và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 1,2g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisept $^{\text{®}}$ R_f bằng gradien rửa giải (0 đến 10%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (410mg, 70,9%) dưới dạng chất rắn màu

trắng. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-*d*) δ 8,49 – 8,43 (m, 1H), 8,04 (dt, $J = 1,9, 1,0$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Hz, 1H); LCMS $m/z = 296,19$ ($M+1$; 100%).

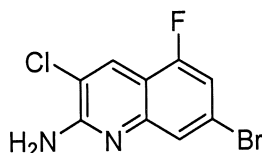
Hợp chất trung gian trong bảng 3 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 7-bromo-2,3-diclo-5-floquinolin sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 3

Cấu trúc của hợp chất trung gian	Nguyên liệu ban đầu được sử dụng	Dữ liệu ^1H NMR và LCMS
 7-bromo-2-clo-3-metylquinolin	7-bromo-3-metylquinolin 1-oxit	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,40 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 2,48 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 256, 258$ (M^+ , $M+2$, 100%).
 7-bromo-2-clo-3-xyclopropyl quinolin	7-bromo-3-xyclopropylquinolin 1-oxit	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,16 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 2,21 (tt, $J = 8,4, 5,3$ Hz, 1H), 1,10 (dt, $J = 8,5, 3,2$ Hz, 2H), 0,92 – 0,81 (m, 2H); LCMS $m/z = 281,90, 283,90$ (M^+ , $M+2$, 100%).
 7-bromo-2-clo-3-(1,1-diflo etyl)quinolin	7-bromo-3-(1,1-difloetyl) quinolin 1-oxit	LCMS $m/z = 306, 308$ (M^+ , $M+2$; 100%).
 7-bromo-2-clo-3-metoxy quinolin	7-bromo-3-metoxiquinolin 1-oxit	LCMS $m/z = 271,69, 273,69$
 7-bromo-2,3-diclo-6-flo quinolin	7-bromo-3-clo-6-floquinolin 1-oxit	^1H NMR (400 MHz, chloroform- <i>d</i>) δ 8,31 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 8,23 – 8,18 (m, 1H), 7,48 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).
 7-bromo-3-clo-8-floquinolin 1-oxit	7-bromo-3-clo-8-floquinolin 1-oxit	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,94 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,97 (dd, $J = 8,9, 6,3$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8,9, 1,3$ Hz, 1H),

7-bromo-2,3-diclo-8-floquinolin		LCMS m/z= 295,65 (M+1; 100%).
 2,3,5-Triclo-7-iodoquinolin	3,5-Diclo-7-iodoquinolin 1-oxit	¹ H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,59 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,38 (dd, J = 1,6, 0,8 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 1,5 Hz, 1H).
 3,7-Dibromo-2-clo-5-floquinolin	3,7-Dibromo-5-floquinolin 1-oxit	Sản phẩm thô được thực hiện như vậy đối với bước tiếp theo
 3-bromo-2-clo-6-flo-7-iodoquinolin	3-bromo-6-flo-7-iodoquinolin 1-oxit	¹ H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,54 (dd, J = 5,9, 0,7 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H).

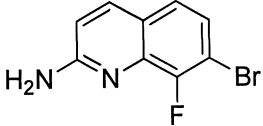
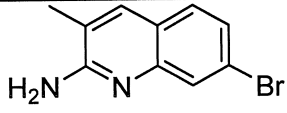
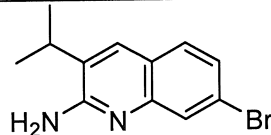
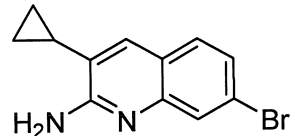
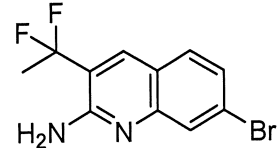
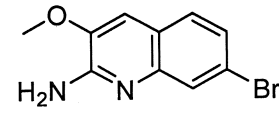
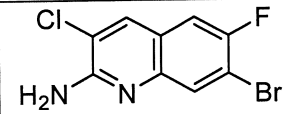
7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin

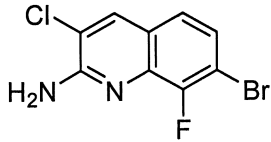
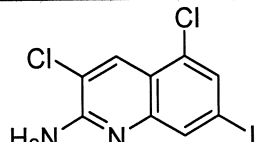
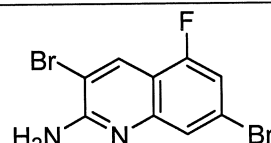
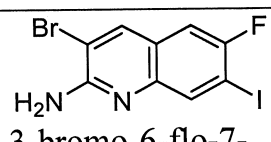


Hỗn hợp chứa 7-bromo-2,3-diclo-5-floquinolin (410mg, 1,390mmol), chứa nước amoniac (9,74 ml, 250 mmol) trong dioxan (10ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong bom thép trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và được rửa bằng nước (20ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 1,15g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0 đến 30%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (297 mg, 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H); LCMS m/z= 276,83 (M+1; 100%).

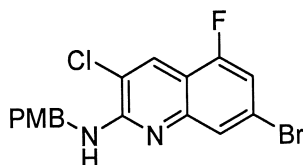
Hợp chất trung gian trong bảng 4 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 4

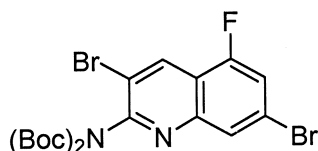
Cấu trúc của hợp chất trung gian	Nguyên liệu ban đầu được sử dụng	Dữ liệu ^1H NMR và LCMS
 7-bromo-8-floquinolin-2-amin	7-bromo-2-clo-8-floquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,95 (dd, $J = 8,9, 1,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,88 – 6,79 (m, 1H); LCMS $m/z = 240,8$ (M^+ ; 100%)
 7-bromo-3-metylquinolin-2-amin	7-bromo-2-clo-3-metylquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,75 (t, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 2,19 (d, $J = 1,1$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 237, 239$ (M^+ , $M+2$, 100%).
 7-bromo-3-isopropylquinolin-2-amin	7-bromo-2-clo-3-isopropyl quinolin	LCMS $m/z = 265,1, 267,1$ (M^+ , $M+2$; 100%).
 7-bromo-3-xyclopropylquinolin-2-amin	7-bromo-2-clo-3-xyclopropyl quinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,63 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 1,80 (tdd, $J = 8,2, 4,6, 2,9$ Hz, 1H), 1,01 – 0,92 (m, 2H), 0,69 – 0,62 (m, 2H); LCMS $m/z = 262,83, 264,83$ (M^+ , $M+2$, 100%).
 7-bromo-3-(1,1-difloetyl) quinolin-2-amin	7-bromo-2-clo-3-(1,1-difloetyl)quinolin	LCMS $m/z = 287,96$ ($M+1$, 100%).
 7-bromo-3-metoxiquinolin-2-amin	7-bromo-2-clo-3-metoxiquinolin	LCMS $m/z = 253, 255$ (M^+ , $M+2$; 100%).
 7-bromo-3-clo-6-floquinolin-2-amin	7-bromo-2,3-diclo-6-flo quinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 1H), 7,79 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 7,67 (dd, $J = 9,3, 2,0$ Hz, 1H), 6,97 (s, 2H); LCMS $m/z = 276,83$ ($M+1$; 100%).

 7-bromo-3-chloro-8-fluoroquinolin-2-amin	7-bromo-2,3-dichloro-8-fluoroquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,35 – 7,16 (m, 2H), LCMS m/z = 276,86 ($M+1$; 100%).
 3,5-Dichloro-7-iodoquinolin-2-amin	2,3,5-Trichloro-7-iodoquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (s, 1H), 7,94 – 7,81 (m, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,24 (s, 2H).
 3,7-Dibromo-5-fluoroquinolin-2-amin	3,7-Dibromo-2-chloro-5-fluoroquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 9,5, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 2H); LCMS m/z = 318,96, 320,34, 322,34 ($M-1$, M^+ , $M+2$; 100%).
 3-bromo-6-fluoro-7-iodoquinolin-2-amin	3-bromo-2-chloro-6-fluoro-7-iodoquinolin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,82 (s, 2H).

7-bromo-3-chloro-5-fluoro-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin



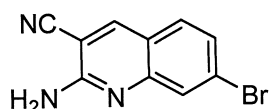
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Banka, Anna Lindsey et al, WO2012/037108 A1 sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,28 (m, 3H), 6,91 – 6,82 (m, 2H), 4,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H); LCMS m/z = 397 ($M+1$; 100%).



Hỗn hợp chứa 3,7-dibromo-5-fluoroquinolin-2-amin (2,05g, 6,41mmol), Et_3N (2,68ml, 19,22mmol), DMAP (0,078g, 0,641mmol) và Boc anhydrua (3,12 ml, 13,45 mmol) trong THF (25ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ethyl axetat (20ml) và được rửa bằng nước (20ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được

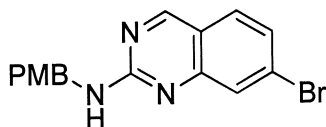
rửa bằng nước muối (20ml) và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 3,9g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0 đến 5%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất di-boc (2,5g, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,65 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,08 (q, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,9, 1,7$ Hz, 1H), 1,42 (s, 18H).

2-amino-7-bromoquinolin-3-cacbonitril



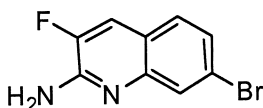
Hỗn hợp chứa 2-amino-4-bromobenzaldehyt (0,448 g, 2,240 mmol), malononitril (0,222 g, 3,36 mmol) và piperidin (0,111ml, 1,120mmol) trong etanol (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Chất dễ bay hơi được làm bay hơi trong chân không và phần dư được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0 đến 10%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,343g, 61,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,42 (dd, $J = 8,6, 2,0$ Hz, 1H), 7,20 (s, 2H); LCMS $m/z = 248, 250$ (M^+ , $M+2$, 100%).

7-bromo-N-(4-metoxymethyl)quinazolin-2-amin



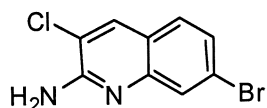
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Li, Liansheng et al, WO2017/087528 A1; LCMS $m/z = 344,1$ (M^+ , 100%).

7-bromo-3-floquinolin-2-amin



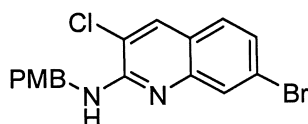
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Banka, Anna Lindsey et al, WO2012/037108 A1.

7-bromo-3-cloquinolin-2-amin



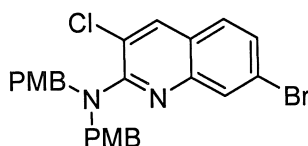
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Banka, Anna Lindsey et al, WO2012/037108 A1.

7-bromo-3-clo-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin



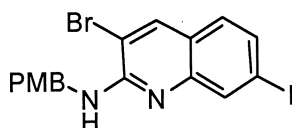
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Banka, Anna Lindsey et al, WO2012/037108 A1.

7-bromo-3-clo-N,N-bis(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin



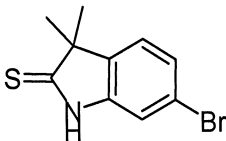
Bổ sung NaH (0,932 g, 23,30 mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 7-bromo-3-cloquinolin-2-amin (2,0 g, 7,77 mmol) trong DMF (20 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 15 phút. Sau đó 1-(clometyl)-4-metoxymethylbenzen (3,65 g, 23,30 mmol) được bổ sung nhỏ giọt dưới khí N₂. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá (150 mL) và được chiết bằng ethyl acetat (150 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 3,87g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisept[®] R_f bằng gradien rửa giải (0 đến 30%) của ethyl acetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,2g, 56,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,45 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,31 – 7,22 (m, 4H), 6,93 – 6,82 (m, 4H), 4,54 (s, 4H), 3,70 (s, 6H); LCMS m/z = 498,97 (M+1; 100).

3-bromo-7-iodo-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin



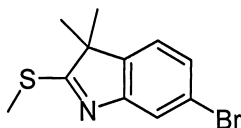
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Banka, Anna Lindsey et al, WO2012/037108 A1.

6-bromo-3,3-dimetylin-dolin-2-thion



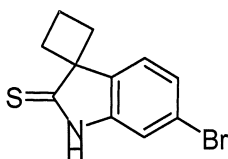
Huyền phù chứa 6-bromo-3,3-dimetylin-dolin-2-on (3,5 g, 14,58 mmol), được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự như được báo cáo trong WO2015/177110, A1 và chất phản ứng Lawesson (7,66 g, 18,95 mmol) trong toluen (15 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ dưới khí N₂. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0-20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,3g, 88 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,67 (s, 1H), 7,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 1,30 (s, 6H); LCMS m/z= 256,89 (M+1; 30%).

6-bromo-3,3-dimetyl-2-(metylthio)-3H-indol



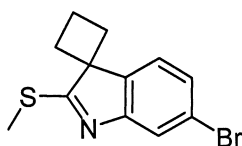
Bổ sung NaH (0,703g, 17,57mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa 6-bromo-3,3-dimetylin-dolin-2-thion (3 g, 11,71 mmol) trong THF (40ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ 0°C. Metyl iodua (1,098 ml, 17,57 mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C dưới khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50 ml) và được rửa bằng nước (50 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 ml) và được làm khô trên natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 3,5g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0-5%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,1g, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 2,60 (s, 3H), 1,29 (s, 6H); LCMS m/z= 269,90 (M+; 40%).

6'-bromospiro[xyclobutan-1,3'-indolin]-2'-thion



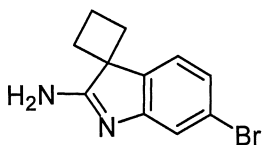
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 6-bromo-3,3-dimetylinolin-2-thion. LCMS m/z = 267,65 (M^+ ; 20%).

6'-bromo-2'-(metylthio)spiro[xyclobutan-1,3'-indol]



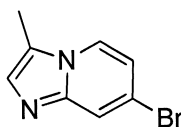
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 6-bromo-3,3-dimetyl-2-(metylthio)-3H-indol. ^1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 7,63 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,61 – 2,46 (m, 4H), 2,37 – 2,30 (m, 2H); LCMS m/z = 281,78, 283,78 (M^+ , $M+2$; 100%).

6'-bromospiro[xyclobutan-1,3'-indol]-2'-amin.



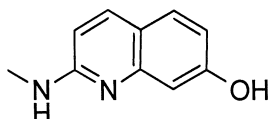
Vào dung dịch đã khuấy chứa 6'-bromo-2'-(metylthio)spiro[xyclobutan-1,3'-indol] (1,2 g, 4,25 mmol) trong amoniac 7N trong metanol (15ml, 371mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0-10%) của metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (650mg, 60,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,69 (s, 2H), 7,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (h, J = 1,8 Hz, 2H), 2,63 – 2,53 (m, 2H), 2,43 – 2,30 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 3H); LCMS m/z = 250,87 (M^+ ; 100%).

7-bromo-3-metylimidazo[1,2-a]pyridin



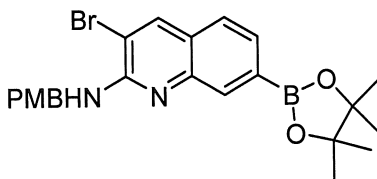
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Dubois., Laurent et al, WO 2009/112679 A1.

2-(methylamino)quinolin-7-ol



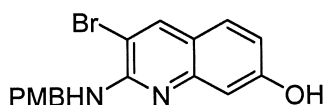
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Doherty, Elizabeth M. et.al, Journal of Medicinal Chemistry, 2007, vol. 50, # 15, p. 3515 – 3527.

3-bromo-N-(4-methoxybenzyl)-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin-2-amin



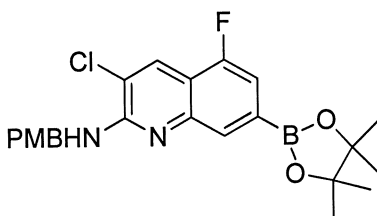
Hỗn hợp chứa 3-bromo-7-iodo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin (1,5g, 3,20mmol), bispinacolatodiboron (0,974g, 3,84mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi(II), phức hợp với diclometan (0,261g, 0,320mmol) và kali axetat (0,533g, 5,44mmol)) trong DMSO (50ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 15 phút trong bể dầu được gia nhiệt trước. Hỗn hợp phản ứng được làm mát xuống 25°C, được pha loãng bằng etyl axetat (50ml) và được đổ lên nước đá lạnh (100ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 ml) và được làm khô trên natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 2,5g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0-7%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,35g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 3H), 6,99 – 6,74 (m, 2H), 4,62 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,32 (s, 12H); LCMS *m/z* = 468,89 (M⁺; 100%).

3-bromo-2-((4-methoxybenzyl)amino)quinolin-7-ol



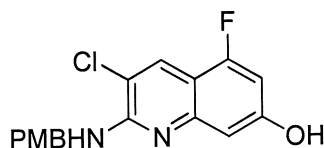
Bổ sung AcOH (0,064ml, 1,119mmol) nhỏ giọt vào dung dịch đã khuấy chứa 3-bromo-N-(4-methoxybenzyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin-2-amin (0,35g, 0,746mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 1 giờ. H₂O₂ chứa nước (0,5ml, 1,492mmol) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và được rửa bằng Na₂SO₃ bão hòa chứa nước (20ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml) và được làm khô trên natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 0,41g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0-25%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,13g, 48,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z= 359,22 (M⁺; 100%).

3-clo-5-flo-N-(4-methoxybenzyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin-2-amin



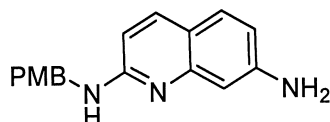
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 3-bromo-N-(4-methoxybenzyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin-2-amin. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,17 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 10,0, 0,8 Hz, 1H), 6,94 – 6,89 (m, 2H), 5,69 (s, 1H), 4,77 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,29 (s, 12H); LCMS m/z= 443,05 (M⁺; 100%).

3-clo-5-flo-2-((4-methoxybenzyl)amino)quinolin-7-ol



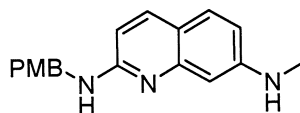
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 3-bromo-2-((4-metoxymethyl)amino)quinolin-7-ol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,19 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,43 – 7,28 (m, 2H), 6,91 – 6,82 (m, 2H), 6,67 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 11,7, 2,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H); LCMS m/z = 333,15, 335,15 (M^+ , $M+2$; 30%).

N2-(4-metoxymethyl)quinolin-2,7-diamin.



Hỗn hợp chứa 7-bromo-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin (0,6 g, 1,748 mmol), đồng(I) iodua (0,033g, 0,175mmol), và N1,N1-dimetyletan-1,2-diamin (0,171ml, 1,748mmol) trong amoniac (0,757 ml, 35,0 mmol) và DMSO (1ml) ở nhiệt độ 130°C trong 15 giờ. Huyền phù thu được được làm lạnh xuống 25°C và dung dịch natri sulphat chứa nước bão hòa (5mL) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (20ml X 3). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên MgSO_4 , lọc và được cô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0-5%) của metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,18g, 36,9%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 2H), 6,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,49 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H); LCMS m/z = 280,2 ($M+1$, 100%).

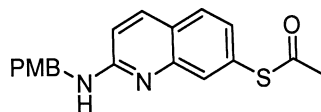
N2-(4-metoxymethyl)-N7-metylquinolin-2,7-diamin.



Hỗn hợp chứa 7-bromo-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin (0,5 g, 1,457 mmol), metanamin (7,54 ml, 7,28 mmol) và đồng (0,046 g, 0,728 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong ống được bịt kín trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và được rửa bằng nước (20ml). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên MgSO_4 , lọc và được cô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0-5%) của metanol trong

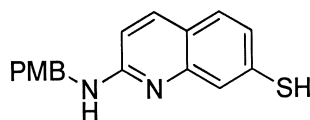
diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,4g, 94%) dưới dạng chất lỏng màu nâu. LCMS m/z = 294,09 ($M+1$; 100%).

S-(2-((4-metoxibenzyl)amino)quinolin-7-yl) etanthioat.



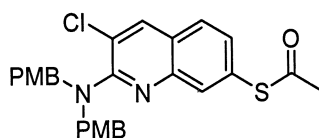
Bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,534g, 0,583mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-bromo-N-(4-metoxibenzyl)quinolin-2-amin (2g, 5,83mmol), kali thioaxetat (1,331g, 11,65mmol), DIEA (2,035ml, 11,65mmol) và xantphos (0,337g, 0,583mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) ở nhiệt độ 25°C dưới khí N_2 . Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 1,5 giờ dưới điều kiện lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và được rửa bằng nước (20ml). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên MgSO_4 , lọc và được cô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisepp® R_f bằng gradien rửa giải (0-20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,67g, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 7,87 – 7,80 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 6,95 – 6,87 (m, 2H), 6,67 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,67 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); LCMS m/z = 339,22 ($M+1$; 100%).

2-((4-metoxibenzyl)amino)quinolin-7-thiol.



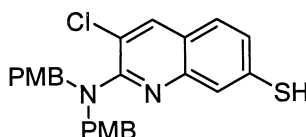
Bổ sung KOH (0,33 g, 5,94 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa S-(2-((4-metoxibenzyl)amino)quinolin-7-yl) etanthioat (0,67g, 1,98 mmol) trong 20 mL etanol ở nhiệt độ 25°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (20ml) và được chiết bằng etyl axetat (20ml). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên MgSO_4 , lọc và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,56g, 95%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 2H), 6,58 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,64 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,82 (s, 3H); LCMS m/z = 297,09 ($M+$; 100%).

S-(2-(bis(4-metoxibenzyl)amino)-3-cloquinolin-7-yl) etanthioat



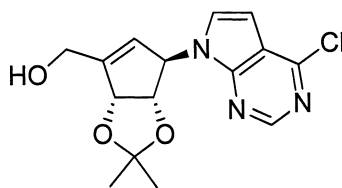
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa S-(2-((4-methoxybenzyl)amino)quinolin-7-yl) etanthioat. LCMS $m/z = 493,30$ (M^+ ; 100%).

2-(bis(4-methoxybenzyl)amino)-3-cloquinolin-7-thiol



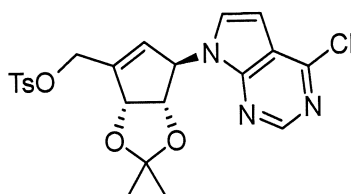
Bổ sung KOH (51,2 mg, 0,913 mmol) vào dung dịch chứa S-(2-(bis(4-methoxybenzyl)amino)-3-cloquinolin-7-yl) etanthioat (300 mg, 0,608 mmol) trong ethanol (9 ml) ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm mát xuống 25°C, điều chỉnh độ pH thành 4 bằng HCl (1N) và được cô trong chân không để thu được 0,4g hợp chất thô, được nghiền thành bột bằng diethyl ete (20ml) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (200 mg, 72,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS $m/z = 450,42$ (M^+ ; 100%).

((3aR,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol



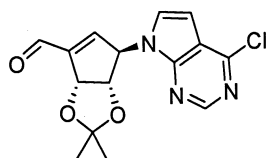
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong Kenneth A. Jacobson et.al; Purinergic Signalling (2015) 11:371–387.

((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat



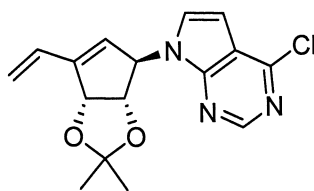
Bổ sung TEA (0,651 ml, 4,66 mmol), DMAP (0,038 g, 0,311 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metanol (0,5 g, 1,554 mmol) trong diclometan (10ml), sau đó bằng việc bổ sung từ từ p-TsCl (0,355 g, 1,865 mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và được rửa bằng nước (20ml). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên MgSO₄, lọc và được cô trong chân không để thu được 0,71g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0-10%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,282g, 38,1%) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,69 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,89 – 7,81 (m, 2H), 7,42 – 7,34 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,64 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 5,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,90 – 4,77 (m, 2H), 4,63 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 2,52 – 2,45 (m, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); LCMS m/z = 476,17 (M⁺; 100%).

((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt



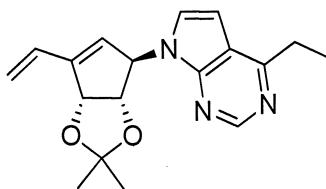
Bổ sung Dess-Martin Periodinan (3,95 g, 9,32 mmol) từng phần vào dung dịch đã khuấy chứa ((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metanol (2,50g, 7,77mmol) trong CH₂Cl₂ (40ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (50ml) và được rửa bằng nước (50ml). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên MgSO₄, lọc và được cô trong chân không để thu được 2,71g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0-30%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,32g, 93%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 10,00 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,12 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,97 (dt, J = 2,8, 1,4 Hz, 1H), 5,76 (dd, J = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 4,88 (dt, J = 5,9, 1,1 Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS m/z = 320,2 (M+1, 100%).

4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Bổ sung từ từ KHMDS 1M trong THF (14,07mL, 14,07mmol) vào huyền phù đã làm lạnh chứa metyl(triphenyl)phosphoni bromua (5,03g, 14,07mmol) trong THF (30mL) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 25°C và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng đã làm lạnh xuống 0°C và bổ sung từ từ dung dịch chứa (3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta [d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt (1,8g, 5,63mmol) trong THF (1ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 25°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa (50ml) và được chiết bằng etyl axetat (50ml). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na₂SO₄, lọc và được cô trong chân không để thu được 2,1g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0-7%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,81g, 45,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,72 (s, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,66 – 6,57 (m, 2H), 5,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,81 – 5,75 (m, 2H), 5,57 (dd, J = 6,0, 1,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 4,66 (dt, J = 6,0, 1,0 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS m/z = 318,09 (M+1, 100%).

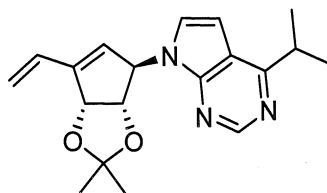
7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta [d] [1,3] dioxol-4-yl)-4-etyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Bổ sung sắt axetylaxetonat (55,6 mg, 0,157mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (500mg, 1,573mmol) trong THF (1ml) và NMP (0,2ml) ở nhiệt độ 25°C. Etylmagie clorua 2M trong THF (1,573ml, 3,15mmol) được bổ sung nhỏ giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH₄Cl

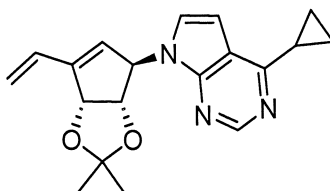
chứa nước bão hòa (10ml) và được chiết bằng ethyl axetat (10ml). Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và được cô trong chân không để thu được 0,6g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisepp® R_f bằng gradien rửa giải (0-90%) của ethyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,28g, 57,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,35 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 17,7, 10,8$ Hz, 1H), 5,88 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,83 – 5,74 (m, 1H), 5,66 – 5,56 (m, 2H), 5,45 – 5,37 (m, 1H), 4,67 (dd, $J = 6,0, 1,1$ Hz, 1H), 2,99 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,40 (s, 3H), 1,30 (s, 6H); LCMS $m/z = 312,21$ ($M+1$, 100%).

7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d] [1,3]dioxol-4-yl)-4-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



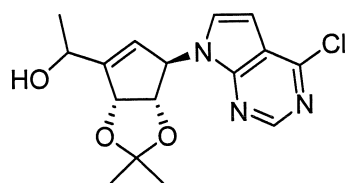
Dung dịch chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1g, 3,15mmol), isopropyl magie bromua 2M trong THF (5,51 ml, 11,01 mmol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,230 g, 0,315 mmol) trong toluen (10 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được dừng bằng metanol và được cô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (R_f 200, Teledyne/Isco) lên cột redisepp® R_f bằng gradien rửa giải (0-2%) của metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (150mg, 14,65%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,98 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 3,98 (dt, $J = 2,5, 1,2$ Hz, 2H), 3,50 – 3,43 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,20 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 2,00 (dd, $J = 7,2, 1,0$ Hz, 2H), 1,44 (dd, $J = 6,9, 3,1$ Hz, 6H), 1,28 (s, 6H).

4-xyclopropyl-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d] [1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.



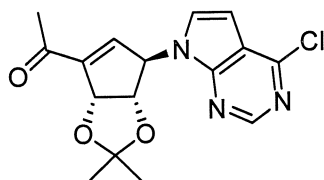
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta [d] [1,3] dioxol-4-yl)-4-etyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. LCMS $m/z = 323,90$ (M^+ ; 100%).

1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etan-1-ol.



Bổ sung metylmagie bromua (4,80 ml, 14,39 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt (2,30 g, 7,19 mmol) trong THF (120ml) tại nhiệt độ -78°C , và hỗn hợp phản ứng được khuấy tại nhiệt độ tương tự trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH_4Cl chứa nước bão hòa (50 ml) và được chiết bằng etyl axetat (50 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 ml) và được làm khô trên natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 2,2g hợp chất thô và phần dư thô này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash ($\text{Rf}200$, Teledyne/Isco) lên cột redisep® R_f bằng gradien rửa giải (0 đến 20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,82g, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,70 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,88 – 5,81 (m, 1H), 5,80 – 5,71 (m, 1H), 5,59 – 5,45 (m, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 2H), 1,59 – 1,49 (m, 6H), 1,38 (d, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,32 – 1,23 (m, 1H); LCMS $m/z = 336,2$ (M^+ ; 100%).

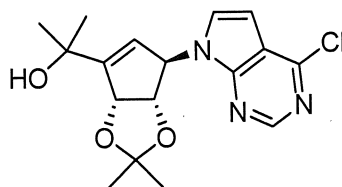
1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etan-1-on.



Bổ sung Dess-Martin Periodinan (7,20 g, 16,97 mmol) từng phần vào dung dịch đã khuấy chứa 1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etan-1-ol (4,75 g, 14,15 mmol) trong diclometan

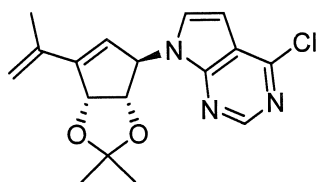
(45 ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy trong 30 phút. Nước (50ml) được bổ sung và lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm xelit, được rửa bằng diclometan (25ml X 2). Tách các lớp và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô trên natri sulphat khan và được cô trong chân không để thu được 4,8g hợp chất thô. Phần dư thô này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 50%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,8g, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,68 (s, 1H), 7,10 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,63 (dt, J = 2,7, 0,7 Hz, 1H), 5,96 (dt, J = 2,8, 1,5 Hz, 1H), 5,75 (dd, J = 5,9, 1,6 Hz, 1H), 4,82 (dt, J = 5,9, 1,1 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); LCMS m/z = 334,09 (M⁺; 100%).

2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propan-2-ol.



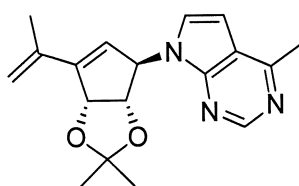
Bổ sung nhỏ giọt metyl magie bromua (1,498 ml, 4,49 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etan-1-on (1,0 g, 3,00 mmol) trong THF (10 ml) ở nhiệt độ -20°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 30 phút tại cùng nhiệt độ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa (50 ml) và được chiết bằng etyl axetat (50 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 ml) và được làm khô trên natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 1,5g hợp chất thô và phần dư thô này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 30%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (850 mg, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,69 (s, 1H), 7,09 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,71 – 6,60 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,78 – 5,69 (m, 1H), 5,65 – 5,58 (m, 1H), 4,69 (dt, J = 5,8, 1,0 Hz, 1H), 1,59 – 1,53 (m, 9H), 1,38 (s, 3H); LCMS m/z = 350,2 (M⁺; 100%).

4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin.



Bổ sung Martin's Sulfuran (17,34 g, 25,8 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propan-2-ol (8,2 g, 23,44 mmol) trong diclometan (80ml) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng đã khuấy trong 45 phút ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng natri bicacbonat chứa nước bão hòa (100ml), được chiết bằng diclometan (100ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 ml) và được làm khô trên natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 8,5g hợp chất thô. Phần dư thô này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 30%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (4,2g, 54,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,71 (s, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,00 – 5,94 (m, 1H), 5,76 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 5,62 – 5,52 (m, 2H), 5,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,67 (dt, J = 6,0, 1,0 Hz, 1H), 2,03 (t, J = 1,0 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS m/z = 332,28 (M⁺; 100%).

7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-(prop-1-en-2-yl)-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin

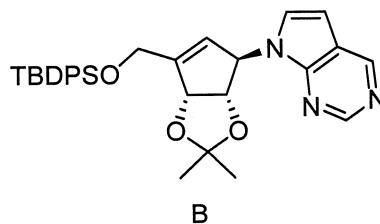
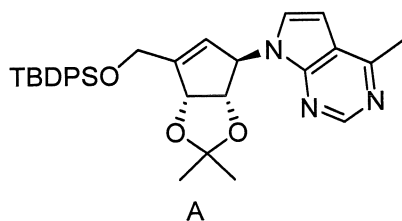


Bổ sung kali phosphat, ba lần (1,575 g, 9,04 mmol), diclo[1,1'-bis(di-*t*-butylphosphino)feroxen]Paladi(II) (0,196 g, 0,301 mmol) và 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (4,21 ml, 30,1 mmol) vào dung dịch đã loại khí chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,000 g, 3,01 mmol) trong dioxan (10 ml) và nước (1 ml), được ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 50 phút dưới điều kiện lò vi sóng. Dung môi được loại bỏ và phần cặn thô được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 50%) của etyl axetat

trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,84g, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z = 312,28 ($M+1$; 100%).

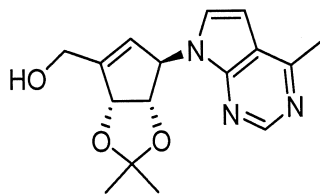
7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (A).

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (B).



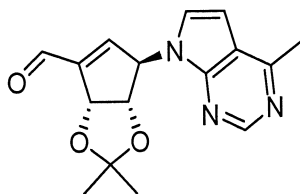
Bổ sung kali phosphat ba lần (4,66 g, 26,8 mmol), diclo[1,1'-bis(di-t-butylphosphino)feroxen]Paladi(II) (0,582 g, 0,893 mmol) và 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (12,48 ml, 89 mmol) vào dung dịch đã loại khí chứa 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (5g, 8,93 mmol) trong dioxan (80 ml) và nước (10ml), ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (50 ml) và được rửa bằng nước (50 ml). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 ml) và được làm khô trên natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 4,3g hợp chất thô. Phần dư thô này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề, A (3,2g, 66%) và B (0,75g, 15,98%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR của A (400 MHz, cloroform-d) δ 8,83 (s, 1H), 7,71 (tt, J = 6,6, 1,5 Hz, 4H), 7,48 – 7,37 (m, 6H), 6,91 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,88 (s, 2H), 5,25 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,55 – 4,45 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,11 (s, 9H); LCMS m/z = 540,4 ($M+1$; 100%); ^1H NMR của B (400 MHz, cloroform-d) δ 7,71 (tt, J = 6,6, 1,5 Hz, 4H), 7,53 – 7,35 (m, 6H), 6,98 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 14,5 Hz, 2H), 5,26 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,28 (s, 2H), 1,11 (s, 9H); LCMS m/z = 526,44 ($M+1$; 100%).

((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metanol



Bổ sung từ từ TBAF (8,89 ml, 8,89 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (3,20 g, 5,93 mmol) trong THF (20 ml), ở nhiệt độ 25°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 25°C trong 15 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn thô được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 100%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,5g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,81 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,90 – 5,78 (m, 2H), 5,41 (ddd, *J* = 5,8, 1,7, 0,9 Hz, 1H), 4,65 (dt, *J* = 5,8, 0,9 Hz, 1H), 4,56 – 4,42 (m, 2H), 3,35 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); LCMS *m/z* = 302,21 (*M*+1; 100%).

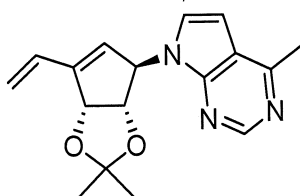
(3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt.



Bổ sung Dess-Martin Periodinan (2,53 g, 5,97 mmol) từng phần vào dung dịch đã khuấy chứa 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (1,50 g, 4,98 mmol) trong diclometan (100 ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metylen clorua (50 ml) và được rửa bằng nước (50 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 ml) và được làm khô trên natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được hợp chất thô và phần dư thô này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 30%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở

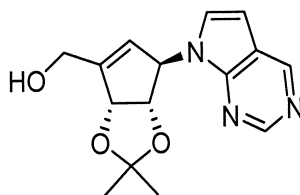
tiêu đề (0,95g, 63,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 10,00 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,02 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,82 – 6,76 (m, 1H), 6,63 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,00 (dt, $J = 2,7, 1,4$ Hz, 1H), 5,76 (dd, $J = 5,9, 1,5$ Hz, 1H), 4,87 (dt, $J = 5,9, 1,1$ Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS $m/z = 300,15$ ($M+1$; 100%)

7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d] [1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.



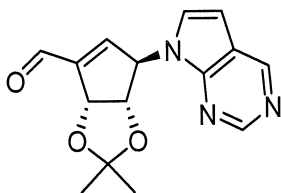
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,83 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,68 – 6,53 (m, 2H), 5,95 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 5,80 – 5,71 (m, 2H), 5,56 (dd, $J = 6,0, 1,4$ Hz, 1H), 5,47 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,65 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 2,75 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS $m/z = 298,5$ ($M+1$; 100%).

((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metanol.



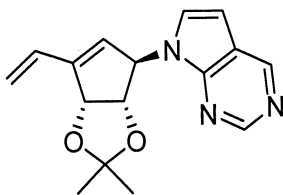
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyl)di(phenyl)silyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin. LCMS $m/z = 287,90$ ($M+$; 100%).

(3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt.



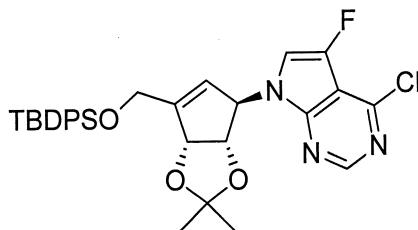
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 10,01 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 7,11 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,83 – 6,77 (m, 1H), 6,67 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,03 (dt, $J = 2,8, 1,4$ Hz, 1H), 5,77 (dd, $J = 5,9, 1,5$ Hz, 1H), 4,89 (dt, $J = 6,0, 1,2$ Hz, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,41 (s, 3H); LCMS $m/z = 286,09$ (M^+ ; 100%).

7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,97 (d, $J = 15,8$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,68 – 6,56 (m, 2H), 5,98 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 5,82 – 5,72 (m, 2H), 5,60 – 5,54 (m, 1H), 5,52 – 5,44 (m, 1H), 4,66 (dt, $J = 5,8, 1,0$ Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS $m/z = 284,04$ ($\text{M}+1$; 100%).

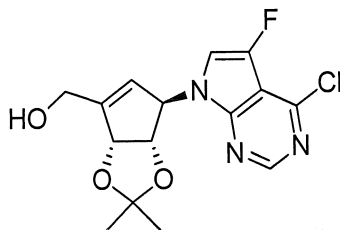
7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyl)phenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin



Bổ sung 4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (3,54 g, 20,61 mmol, được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong WO2005/16878, A2),

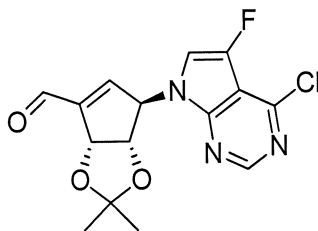
triphenylphosphin (5,40 g, 20,61 mmol), DIAD (4,01 ml, 20,61 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (3aS,4S,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (3,5 g, 8,24 mmol) trong THF (50 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn thô được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 10%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,7g, 56,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS $m/z = 577,94$ (M^+ ; 100%).

((3aR,6R,6aS)-6-(4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol



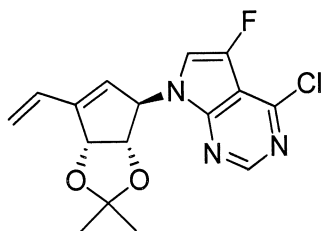
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. LCMS $m/z = 340,03$ (M^+ ; 100%).

(3aR,6R,6aS)-6-(4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carbaldehyt



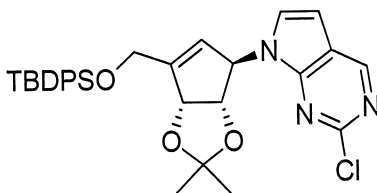
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,90 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,01 (dq, $J = 2,7, 1,4$ Hz, 1H), 5,57 (dd, $J = 6,0, 1,5$ Hz, 1H), 4,80 (dt, $J = 6,0, 1,2$ Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS $m/z = 338,03$ (M^+ ; 100%).

4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



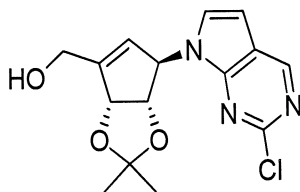
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,66 – 6,52 (m, 1H), 5,90 – 5,78 (m, 2H), 5,67 – 5,55 (m, 2H), 5,47 – 5,36 (m, 1H), 4,71 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); LCMS $m/z = 336,03$ (M^+ ; 100%).

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



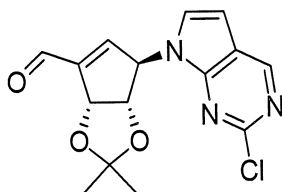
Bổ sung từ từ 2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,738 g, 4,80 mmol), triphenylphosphin (2,59 g, 9,89 mmol) và DIAD (1,923 ml, 9,89 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (3aS,4S,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (1,2g, 2,83 mmol) trong THF (15ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 25°C và khuấy trong 1 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn thô được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 15%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,1g, 69,5%) làm chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,84 (s, 1H), 7,70 (ddt, $J = 6,6$, 5,0, 1,5 Hz, 4H), 7,50 – 7,34 (m, 6H), 6,94 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,84 (dt, $J = 19,8$, 2,2 Hz, 2H), 5,30 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,63 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,57 – 4,42 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,10 (s, 9H); LCMS $m/z = 560,3$ (M^+ ; 100).

((3aR,6R,6aS)-6-(2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol



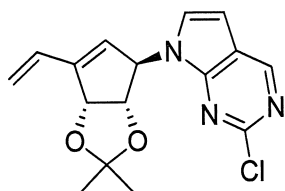
Bổ sung từ từ TBAF (1,250 ml, 1,250 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (500 mg, 0,893 mmol) trong THF (5 ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng tại cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 25°C và khuấy trong 30 phút. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn thô được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 40%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,27g, 94%) làm dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,81 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,92 – 5,62 (m, 2H), 5,47 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,69 (dt, J = 5,6, 0,9 Hz, 1H), 4,59 – 4,37 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS m/z = 321,09 (M⁺; 100).

(3aR,6R,6aS)-6-(2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carbaldehyt



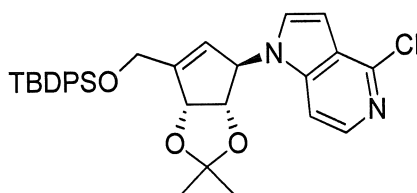
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 9,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 7,04 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 2,6, 0,9 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,00 (dt, J = 2,7, 1,4 Hz, 1H), 5,77 (dd, J = 5,9, 1,5 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 5,9, 1,2 Hz, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS m/z = 319,90 (M⁺; 100).

2-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



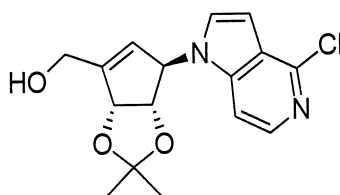
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,82 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,64 – 6,53 (m, 2H), 5,93 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,81 – 5,69 (m, 2H), 5,60 (dd, $J = 5,8, 1,4$ Hz, 1H), 5,53 – 5,44 (m, 1H), 4,68 (dd, $J = 5,8, 1,1$ Hz, 1H), 1,45 (s, 6H); LCMS $m/z = 318,15$ (M^+ ; 100).

1-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyl)di(phenyl)silyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin



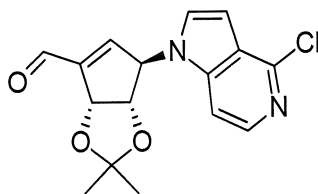
Bổ sung từ từ 4-clo-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin (0,305 g, 2,002 mmol), triphenylphosphin (1,081 g, 4,12 mmol) và DIAD (0,801 ml, 4,12 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (3aS,4S,6aR)-6-(((tert-butyl)di(phenyl)silyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (0,5 g, 1,178 mmol) trong THF (7 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn thô được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 10%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,3g, 45,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS $m/z = 559,23$ (M^+ ; 100).

((3aR,6R,6aS)-6-(4-clo-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol



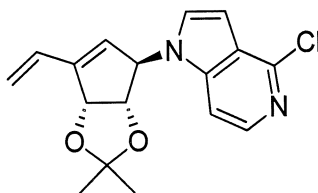
Bổ sung TBAF (3,25 ml, 3,25 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-1H-pyrido[3,2-c] pyridin (1,3 g, 2,325 mmol) trong THF (13ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 25°C và khuấy trong 1 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn thô được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisept[®] Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 45%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,5g, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z = 319,71 (M-1; 100).

(3aR,6R,6aS)-6-(4-clo-1H-pyrido[3,2-c]pyridin-1-yl)-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carbaldehyt



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 10,05 (s, 1H), 8,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 5,9, 0,9 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,89 (m, 1H), 6,74 (dd, J = 3,3, 0,9 Hz, 1H), 5,73 – 5,58 (m, 2H), 4,67 (dt, J = 5,9, 1,2 Hz, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); LCMS m/z = 319,05 (M⁺; 100).

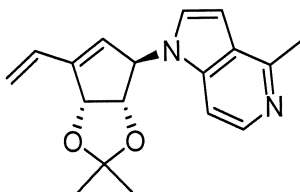
4-clo-1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-1H-pyrido[3,2-c]pyridin



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,14 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 5,9, 0,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,3 Hz,

1H), 6,70 – 6,59 (m, 2H), 5,91 – 5,72 (m, 2H), 5,55 – 5,48 (m, 3H), 4,59 – 4,47 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); LCMS m/z = 317,15 (M^+ ; 100).

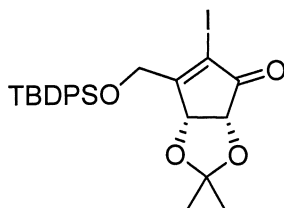
1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-(prop-1-en-2-yl)-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin.

LCMS m/z = 297,21 (M^+ ; 100). Des clo compoound nghĩa là 1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin cũng được tạo thành, được tách sau bước liên kết Suzuki (bảng 6) bằng HPLC điều chế pha ngược.

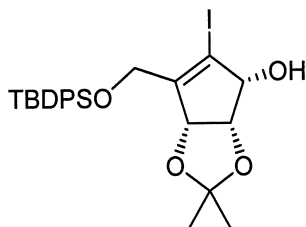
(3aR,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-5-iodo-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-on



Bổ sung pyridin (3,45 ml, 42,6 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (3aR,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-on (20 g, 47,3 mmol) và iot (14,41 g, 56,8 mmol) trong diclometan (250 ml), dưới khí nitơ ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metylen clorua (100 ml) và được rửa bằng natri thiosulfat chứa nước bão hòa (100ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 ml) và được làm khô trên natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 18g hợp chất thô. Phần dư thô này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (15 g, 57,8%) dưới dạng dầu không màu. ¹H

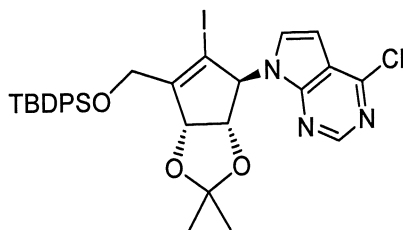
NMR (400 MHz, *chloroform-d*) δ 7,74 (ddt, $J = 17,2, 6,5, 1,6$ Hz, 4H), 7,58 – 7,36 (m, 6H), 5,19 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,79 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,53 – 4,33 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,08 (s, 9H).

(3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-iodo-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol



Bổ sung xeri (III) clorua heptahydrate (10,24 g, 27,5 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (3aR,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-iodo-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-on (13,7g, 24,98mmol) trong metanol (130 ml), ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút. Natri borohydrua (0,992 g, 26,2 mmol) được bổ sung từng phần và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ dưới khí N₂. Khối lượng phản ứng được dừng bằng nước (150 ml) và được chiết bằng etyl axetat (150 ml x 2). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100 ml), được làm khô trên natri sulfat và được cô để thu được 8,5g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (6 g, 43,6%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, *chloroform-d*) δ 7,84 – 7,62 (m, 4H), 7,48 – 7,39 (m, 6H), 5,19 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,86 – 4,71 (m, 1H), 4,46 – 4,31 (m, 3H), 2,84 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,38 – 1,33 (s, 3H), 1,08 (s 9H).

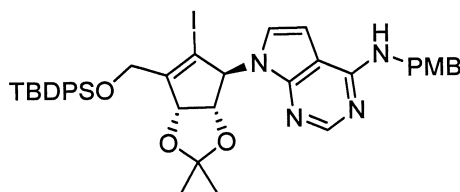
7-((3aS,4S,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-5-iodo-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy) methyl)-2,2-

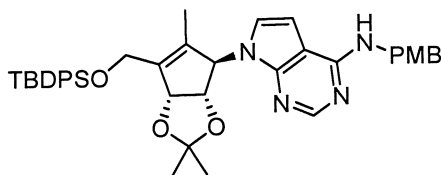
dimethyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-1H-pyrido[3,2-c] pyridin.
¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,64 (s, 1H), 7,75 (ddt, J = 20,3, 6,8, 1,5 Hz, 4H), 7,53 – 7,31 (m, 6H), 6,96 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,74 – 5,62 (m, 2H), 4,86 – 4,80 (m, 1H), 4,54 – 4,42 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,13 (s, 9H). LCMS m/z = 686,33 (M⁺; 100).

7-((3aS,4S,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-5-iodo-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-N-(4-metoxymetyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin



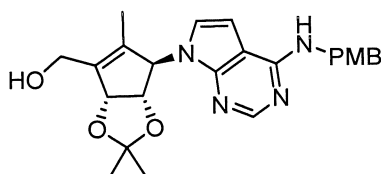
Hỗn hợp chứa 7-((3aS,4S,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-5-iodo-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (1,7 g, 2,478 mmol) và (4-metoxymetyl)metanamin (3,40 g, 24,78 mmol) trong etanol (1,7 ml) được hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (150 ml) và được chiết bằng etyl axetat (150 ml). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (100 ml), được làm khô trên natri sulfat và được cô để thu được 8,5g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 40%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,8 g, 92%) làm chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,37 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,76 (ddt, J = 19,4, 6,8, 1,4 Hz, 4H), 7,52 – 7,32 (m, 8H), 7,00 – 6,88 (m, 2H), 6,67 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 5,61 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 12,7, 5,8 Hz, 3H), 4,60 – 4,37 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (s, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,13 (s, 9H); LCMS m/z = 786,41 (M⁺; 100).

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2,5-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-N-(4-metoxymetyl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin



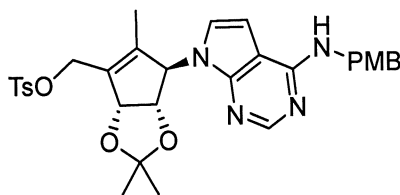
Hỗn hợp chứa 7-((3aS,4S,6aR)-6-(((tert-butyl)phenylsilyl)oxy)methyl)-5-iodo-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-N-(4-metoxymethyl)-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-4-amin (3,2 g, 4,07 mmol), 2,4,6-trimethyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (1,021 g, 8,13 mmol) và kali cacbonat (2,53 g, 18,30 mmol) trong DMF (10 ml) được thổi bằng nitơ trong 10 phút trong ống bịt kín. Pd(PPh₃)₄ (0,470 g, 0,407 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 ml) và được chiết bằng etyl axetat (50 ml X 2). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (50 ml), được làm khô trên natri sulfat, được cô trong chân không để thu được 3,1g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 40%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,7 g, 98 %) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z = 675,60 (M⁺; 100).

((3aS,4R,6aR)-4-(4-((4-metoxymethyl)amino)-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin-7-yl)-2,2,5-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metanol



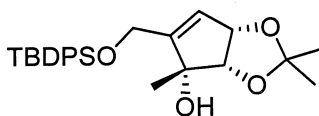
Bổ sung từ từ TBAF (4,80 ml, 4,80 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyl)phenylsilyl)oxy)methyl)-2,2,5-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-N-(4-metoxymethyl)-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-4-amin (2,7 g, 4,00 mmol) trong THF (40 ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50ml) và được chiết bằng etyl axetat (50 ml x 2). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô trên natri sulfat, lọc và được cô trong chân không để thu được 2,2g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 100%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,7 g, 97 %) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 7,69 (ddd, J = 12,0, 8,3, 1,4 Hz, 1H), 7,62 – 7,41 (m, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 2H), 6,99 – 6,80 (m, 2H), 6,70 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,51 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,60 (dd, J = 5,9, 0,9 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,61 (t, J = 1,1 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (s, 3H). LCMS m/z = 437,17 (M⁺, 100%).

((3aS,4R,6aR)-4-(4-((4-metoxymethyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,5-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate



Bổ sung dung dịch chứa p-toluen sulphonyl clorua (65,5 mg, 0,344 mmol) trong CH₂Cl₂ (1ml) vào hỗn hợp chứa ((3aS,4R,6aR)-4-(4-((4-metoxymethyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,5-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methanol (100mg, 0,229mmol), DMAP (5,60 mg, 0,046 mmol) và TEA (0,096 ml, 0,687 mmol) trong CH₂Cl₂ (10 ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 25°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (5 ml) và được chiết bằng ethyl acetate (10 ml x 2). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (10 ml), được làm khô trên natri sulfate, lọc và được cô trong chân không để thu được 0,2g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisepp® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 40%) của ethyl acetate trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,08 g, 59,1%) dưới dạng dầu không màu. Sản phẩm thu được được sử dụng như vậy đối với bước tiếp theo không cần mô tả đặc điểm.

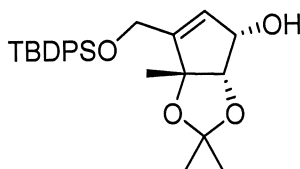
(3aS,4R,6aS)-5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2,4-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol



Bổ sung methyl magie bromua 3M trong THF (11,85 ml, 35,5 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (3aS,6aS)-5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-on (10,0 g, 23,66 mmol) [được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 8059–8066] trong THF (100ml), ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng chứa nước bão hòa amoni clorua (100ml) và được chiết bằng ethyl acetate (200ml x 2). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (50 ml), được làm khô trên natri sulfate, lọc và được cô trong chân không để thu được 9,8g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisepp®

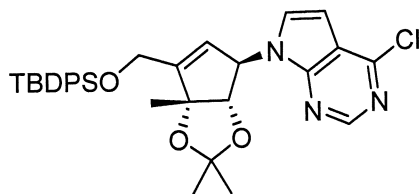
Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (8,50g, 82%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,72 – 7,67 (m, 4H), 7,47 – 7,37 (m, 6H), 5,84 (q, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,11 – 5,00 (m, 1H), 4,46 – 4,28 (m, 3H), 3,51 (s, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,09 (s, 9H).

(3aS,4S,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol



Bổ sung p-TsOH·H₂O (0,69 g, 3,65 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa (3aS,4R,6aS)-5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2,4-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol (8,0 g, 18,24 mmol) trong axeton khan (80ml), ở nhiệt độ 25°C và khuấy trong 18 giờ. TLC thể hiện 50% chuyển hóa. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô trong chân không, được pha loãng với metylen clorua (100 ml) và được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (50 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 ml) và được làm khô trên natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 4,5g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 30%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,5g, 43%) as an oil. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 7,74 – 7,65 (m, 4H), 7,48 – 7,35 (m, 6H), 5,81 (p, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,62 – 4,55 (m, 1H), 4,44 – 4,24 (m, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,10 (s, 9H).

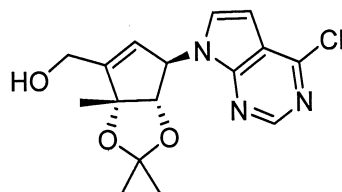
7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin.



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-1H-pyrololo[3,2-c]pyridin. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,74 (s, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 4H), 7,52 – 7,39 (m, 6H),

6,94 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,94 – 5,86 (m, 1H), 5,80 (q, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 2H), 4,13 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,13 (s, 9H), LCMS $m/z = 574,44$ (M^+ ; 100%).

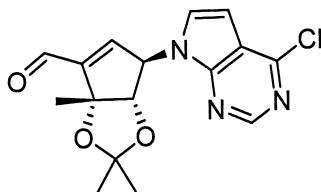
((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metanol



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa ((3aR,6R,6aS)-6-(2-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol.

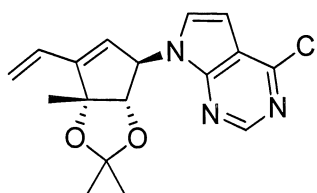
^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,73 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,87 – 5,78 (m, 2H), 4,62 – 4,44 (m, 2H), 4,25 – 4,20 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,42 (s, 3H); LCMS $m/z = 336,15$ (M^+ ; 100%).

(3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt



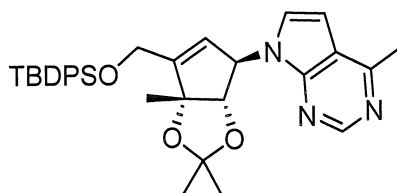
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-4-(4-metyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 10,01 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,99 (dd, $J = 2,8, 0,8$ Hz, 1H), 4,34 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H), 1,78 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), LCMS $m/z = 334,22$ ($M+1$; 100%).

4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin



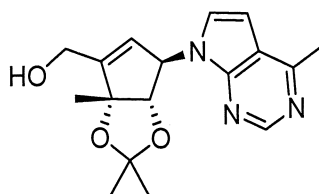
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,74 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 17,6, 11,2$ Hz, 1H), 5,94 – 5,87 (m, 1H), 5,85 – 5,76 (m, 2H), 5,47 (dd, $J = 11,2, 1,2$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,44 (s, 6H), LCMS $m/z = 332,22$ ($M+1$; 100%).

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2,6a-trimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyl)diphenylsilyl)oxy) metyl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR1 (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,86 (s, 1H), 7,73 (ddt, $J = 15,2, 6,7, 1,5$ Hz, 4H), 7,52 – 7,39 (m, 6H), 6,90 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 3,7, 2,3$ Hz, 1H), 5,90 (dt, $J = 2,9, 1,5$ Hz, 1H), 5,82 (q, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,54 (dq, $J = 6,2, 1,8$ Hz, 2H), 4,14 (dd, $J = 6,7, 2,1$ Hz, 1H), 1,64 (s, 6H), 1,39 (s, 3H), 1,36 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 1,12 (s, 9H); LCMS $m/z=554,32$ (M^+ , 100%).

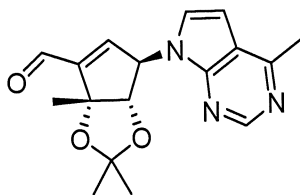
((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimetyl-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metanol



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa ((3aR,6R,6aS)-6-(2-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol.

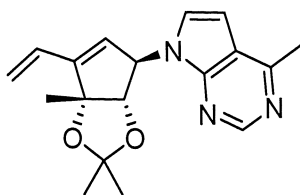
^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,86 (s, 1H), 7,08 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 3,6, 1,1$ Hz, 1H), 5,86 – 5,78 (m, 2H), 4,59 – 4,47 (m, 2H), 4,23 (dt, $J = 6,9, 0,8$ Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,42 (s, 3H); LCMS $m/z = 316,21$ (M^+ , 100%).

(3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimetyl-4-(4-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt



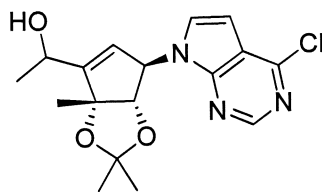
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-4-(4-metyl-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 10,01 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,79 (td, $J = 2,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,02 (dd, $J = 2,9, 0,7$ Hz, 1H), 4,33 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,44 (s, 3H); LCMS $m/z = 314,28$ (M^+ , 100%).

(4-metyl-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin



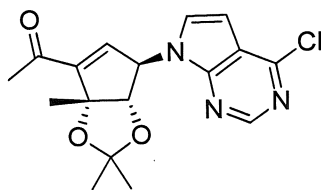
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,87 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,60 – 6,44 (m, 2H), 5,94 – 5,75 (m, 3H), 5,45 (dd, $J = 11,3, 1,5$ Hz, 1H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,44 (s, 6H); LCMS $m/z = 312,28$ (M^+ , 100%).

1-((3aR,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,3a-trimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)etanol



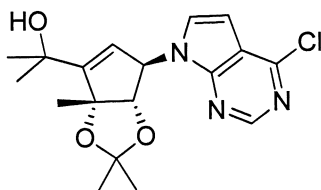
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etan-1-ol. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,73 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 31,8, 3,6$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 5,87 – 5,76 (m, 2H), 4,78 – 4,68 (m, 2H), 4,26 – 4,20 (m, 1H), 1,61 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,54 (s, 6H), 1,43 (d, $J = 3,5$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 350,22$ (M^+ , 100%).

1-((3aR,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,3a-trimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)etanon



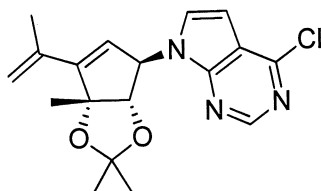
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etan-1-on. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,74 (s, 1H), 7,10 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,74 – 6,56 (m, 2H), 5,95 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 4,27 (t, $J = 0,9$ Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,48 (s, 6H); LCMS $m/z = 348,16$ (M^+ , 100%).

2-((3aR,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,3a-trimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)propan-2-ol



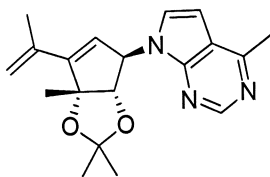
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propan-2-ol. LCMS $m/z=364,22$ (M^+ , 100%).

4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin



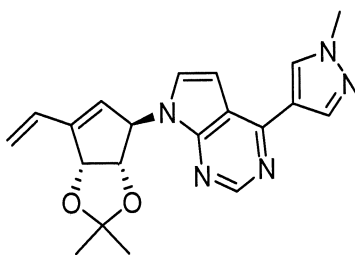
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,74 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,84 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,76 (ddd, $J = 12,2, 2,4, 1,0$ Hz, 2H), 5,31 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,15 – 4,13 (m, 1H), 2,05 (t, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); LCMS $m/z= 346,02$ (M^+ , 100%).

4-metyl-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin



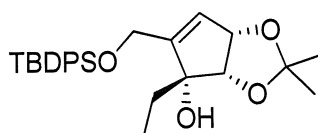
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,87 (s, 1H), 7,06 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,89 – 5,67 (m, 3H), 5,29 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,05 (t, $J = 1,0$ Hz, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,43 (s, 6H); LCMS $m/z=326,28$ (M^+ , 100%).

7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin



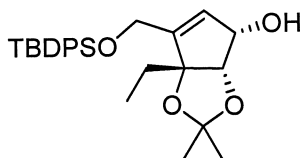
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-(prop-1-en-2-yl)-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin. LCMS $m/z=364,22$ (M^+ , 100%).

(3aS,4R,6aS)-5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-4-etyl-2,2-dimetyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol



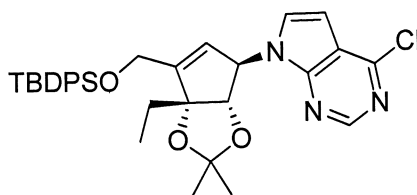
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4R,6aS)-5-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2,4-trimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 7,76 – 7,74 (m, 2H), 7,73 – 7,68 (m, 4H), 7,44 – 7,39 (m, 8H), 5,95 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 5,01 (ddt, $J = 5,5, 2,9, 1,5$ Hz, 1H), 4,43 – 4,36 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,74 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

(3aS,4S,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-6a-etyl-2,2-dimetyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol



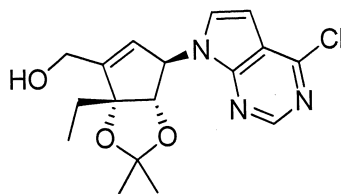
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4S,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)metyl)-2,2,6a-trimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-ol. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 7,72 – 7,67 (m, 4H), 7,41 (dddt, $J = 15,6, 7,9, 6,7, 2,1$ Hz, 6H), 5,92 (p, $J = 1,7$ Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 2H), 4,22 (ddd, $J = 15,6, 3,0, 2,0$ Hz, 1H), 2,71 (s, 1H), 1,79 – 1,64 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,10 (s, 9H), 0,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

7-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-6a-ethyl-2,2-dimethyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



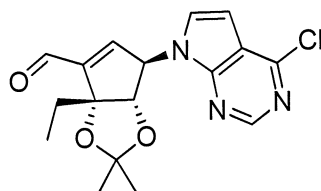
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy) methyl)-2,2-dimethyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-1H-pyrolo [3,2-c]pyridin. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,76 (s, 1H), 7,79 – 7,67 (m, 4H), 7,55 – 7,37 (m, 6H), 6,99 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,03 – 5,96 (m, 1H), 5,78 (q, $J = 2,5$ Hz, 1H), 4,61 – 4,43 (m, 2H), 4,25 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 1,75 (q, $J = 7,3$ Hz, 1H), 1,55 (dq, $J = 14,8, 7,4$ Hz, 1H), 1,41 (s, 6H), 1,13 (s, 9H), 0,68 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 588,21$ (M^+ , 100%).

((3aR,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a-ethyl-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol



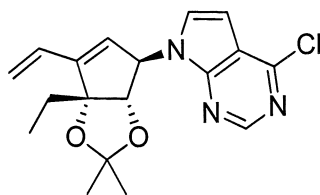
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa ((3aR,6R,6aS)-6-(2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,74 (s, 1H), 7,17 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,93 (dq, $J = 2,7, 1,5$ Hz, 1H), 5,79 (q, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,60 – 4,43 (m, 2H), 4,32 (t, $J = 0,8$ Hz, 1H), 1,94 (dq, $J = 14,8, 7,4$ Hz, 1H), 1,74 (dq, $J = 14,7, 7,5$ Hz, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 0,83 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 350,22$ (M^+ , 100%).

(3aR,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a-ethyl-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-carbaldehyt



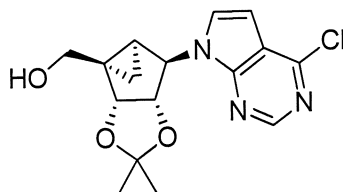
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 10,02 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 2,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,98 (dd, $J = 2,8, 1,0$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,24 (dq, $J = 14,9, 7,5$ Hz, 1H), 1,97 (dq, $J = 14,8, 7,4$ Hz, 1H), 1,47 (s, 6H), 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 348,22$ (M^+ , 100%).

4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-6a-etyl-2,2-dimetyl-6-vinyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



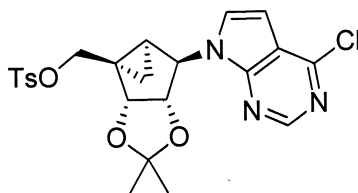
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,75 (s, 1H), 7,16 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,56 – 6,36 (m, 1H), 5,99 – 5,69 (m, 3H), 5,44 (dd, $J = 11,3, 1,5$ Hz, 1H), 4,25 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 2,15 – 1,99 (m, 1H), 1,76 (dq, $J = 14,8, 7,5$ Hz, 1H), 1,46 (s, 6H), 0,81 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H). LCLCMS $m/z = 346,22$ (M^+ , 100%).

((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl hexa hydroxyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-yl)metanol



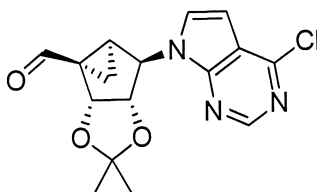
Hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế bằng quy trình phản ứng tương tự như được mô tả trong WO2006/091905 A1.

((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl hexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonat



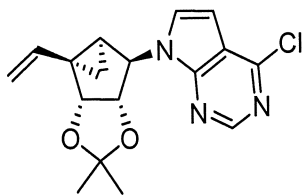
Bổ sung TEA (2,494 ml, 17,87 mmol), DMAP (0,146 g, 1,191 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)metanol (2 g, 5,96 mmol) trong CH₂Cl₂ (40 ml) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó từ từ bằng p-TsCl (1,363 g, 7,15 mmol) và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng metylen clorua (100 ml) và được rửa bằng nước (100 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (100 ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 12g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 7%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,267g, 9,15%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z= 490,17 (M⁺, 100%).

(3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-carbaldehyt



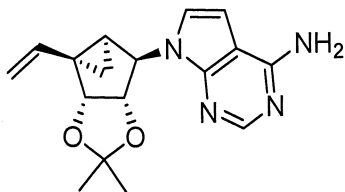
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 9,34 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,91 (dd, *J* = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,82 (dd, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 2,34 (ddd, *J* = 9,4, 6,1, 1,6 Hz, 1H), 1,89 – 1,77 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 333,9 (M⁺, 100%).

4-clo-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydro xyclopropa [3,4] xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.



Bổ sung KHMDS 1M trong THF (68,9 ml, 68,9 mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa metyltriphenylphosphoni bromua (24,62 g, 68,9 mmol) trong THF (200 ml), ở nhiệt độ 25°C và khuấy trong 10 phút. Huyền phù màu vàng thu được được làm lạnh xuống 0°C và dung dịch chứa (3aR,3bS,4aS, 5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa [3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-carbaldehyt (9,2 g, 27,6 mmol) trong THF (80 ml) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy tại cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa (200ml) và được chiết bằng etyl axetat (200 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (250 ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 11g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisepe® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (7g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,68 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 17,3, 10,6 Hz, 1H), 5,39 – 5,32 (m, 2H), 5,29 (s, 1H), 5,18 (dd, *J* = 10,6, 0,9 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 1,77 (ddd, *J* = 9,3, 4,9, 1,6 Hz, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,49 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,18 (ddd, *J* = 9,3, 5,6, 1,6 Hz, 1H); LCMS *m/z* = 332,28 (M⁺, 50%).

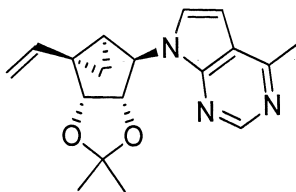
7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa [3,4]xyclopenta [1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.



Hỗn hợp chứa 4-clo-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydro xyclopropa [3,4] xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (3g, 9,04 mmol) và amoniac chứa nước (19,57 ml, 904 mmol) trong dioxan (6ml) khuấy ở nhiệt độ

130°C trong bom thép trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và được rửa bằng nước (20ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 4,1g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 3%) của metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,45g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,96 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 5,86 (dd, *J* = 17,4, 10,7 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 5,23 (dd, *J* = 17,4, 1,3 Hz, 1H), 5,10 – 5,01 (m, 2H), 4,50 (dd, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 1,70 (ddd, *J* = 9,3, 4,8, 1,6 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,29 – 1,22 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,10 (ddd, *J* = 9,1, 5,1, 1,5 Hz, 1H); LCMS *m/z* = 313 (M+1, 100%).

7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa [3,4]xyclopenta [1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-4-metyl-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin

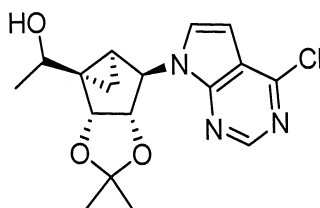


Bổ sung 4-clo-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta [1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin (1,00 g, 3,01 mmol, kali phosphat, ba lần (1,575 g, 9,04 mmol), diclo[1,1'-bis(di-t-butylphosphino)feroxen] Paladi(II) (0,196 g, 0,301 mmol) và 2,4,6-trimetyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriborinan (2,107 ml, 15,07 mmol) vào hỗn hợp dioxan đã loại khí (8ml) và nước (1ml) trong ống trong lò vi sóng được ở nhiệt độ 25°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và được rửa bằng nước (20ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 1,1g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,66g, 70,3%) làm chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, cloroform-*d*) δ 8,81 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,87 (dd, *J* = 17,3, 10,6 Hz, 1H), 5,37 – 5,31 (m, 3H), 5,17 (dd, *J* = 10,6, 0,9 Hz, 1H), 4,58 (dd, *J* = 7,1, 1,6 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,78 (ddt, *J* = 9,3, 4,9, 1,8 Hz, 1H), 1,59 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H),

1,50 (td, $J = 5,2, 2,7$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 2,2$ Hz, 3H), 1,19 – 1,14 (m, 1H); LCMS $m/z = 312,21$ ($M+1$, 100%).

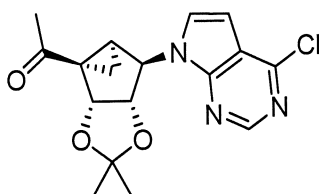
Des clo dompound nghĩa là 7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydro xyclo propa[3,4]xyclopenta[1,2-d] [1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin cũng được tạo thành, được tách tại bước cuối cùng bằng HPLC điều chế pha ngược.

-(S)-1-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)etan-1-ol



Bổ sung metyl magie bromua 1M trong THF (3,00 ml, 8,99 mmol) vào dung dịch chứa (3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-carbaldehyt (2,0 g, 5,99 mmol) trong tetrahydrofuran (20 ml), được ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng amoni clorua chứa nước bão hòa (50ml) và được chiết bằng etyl axetat (50ml X 2). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô trên natri sulfat, lọc và được cô trong chân không để thu được 2,2g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 30%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,85g, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS $m/z = 350,03$ ($M+1$; 100%).

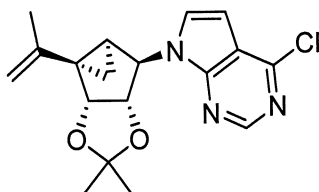
1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl tetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)etan-1-on



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-4-(4-metyl-7H-pyrololo[2,3-

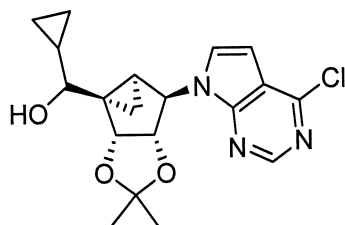
d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt. LCMS m/z = 348,03 (M^+ ; 100%).

4-clo-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin.



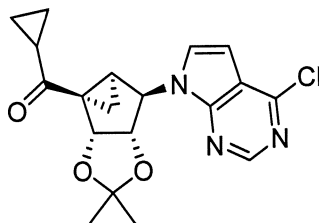
Bổ sung KHMDS 1M trong THF (10,78 ml, 10,78 mmol) vào huyền phù đã khuấy chứa metyltriphenylphosphoni bromua (3,85 g, 10,78 mmol) trong THF (40 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 10 phút. To this yellow suspension được bổ sung dung dịch chứa 1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl tetrahydroxycyclopropa [3,4] xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)etan-1-on (1,5 g, 4,31 mmol) trong THF (20 ml) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng chứa nước bão hòa amoni clorua (50ml) và được chiết bằng etyl axetat (50 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 ml) và được làm khô trên natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 2,2g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradient rửa giải (0 đến 20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,7g, 46,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z = 346,03 ($M+1$; 100%).

(R)-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl tetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)(xyclopropyl) metanol



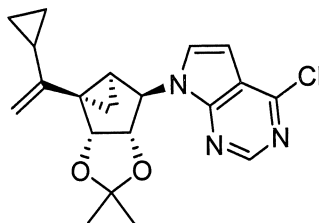
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (S)-1-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrollo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl tetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)etan-1-ol. LCMS m/z = 375,91 (M^+ ; 100%).

((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl tetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl) (xyclopropyl) metanon



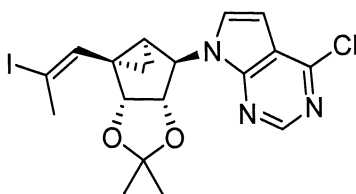
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl tetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)etan-1-on. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,58 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,84 (dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,79 (dd, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 2,09 (s, 1H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 1,79 (ddd, $J = 9,5, 5,3, 1,4$ Hz, 1H), 1,51 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,96 – 0,74 (m, 4H); LCMS $m/z = 373,97$ (M^+ ; 100%).

4-clo-7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(1-xyclopropylvinyl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



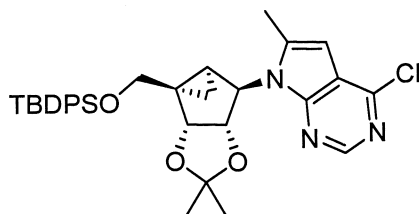
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 4-clo-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4] xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, cloroform- d) δ 8,67 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,68 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,37 – 5,35 (m, 2H), 4,98 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 4,80 (s, 1H), 4,59 (dd, $J = 7,5, 1,6$ Hz, 1H), 2,04 (ddd, $J = 9,3, 4,7, 1,6$ Hz, 1H), 1,67 (s, 2H), 1,42 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 1,27 (s, 6H), 0,75 – 0,69 (m, 2H), 0,56 – 0,52 (m, 2H); LCMS $m/z = 372,2$ (M^+ ; 100%).

4-clo-7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-((E)-2-iodoprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin.



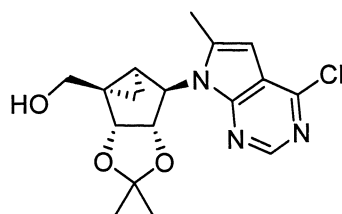
Bổ sung NaHMDS (7,49 ml, 7,49 mmol) vào huyền phù chứa (1-iodoethyl)triphenylphosphoni bromua (4,08 g, 7,49 mmol, được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong WO2004/9574, A1) trong THF (20 ml)), ở nhiệt độ -25°C. Dung dịch có màu đỏ thu được được khuấy ở nhiệt độ -25°C trong 10 phút. Dung dịch chứa (3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-carbaldehyt (1,00 g, 3,00 mmol) trong THF (20 ml) được bổ sung ở nhiệt độ -30°C và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng NH₄Cl chứa nước bão hòa (20 ml) và được chiết bằng ethyl axetat (20 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 1,04g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 10%) của ethyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,79g, 55,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z = 471,80 (M⁺; 100%).

7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethylhexahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-4-clo-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



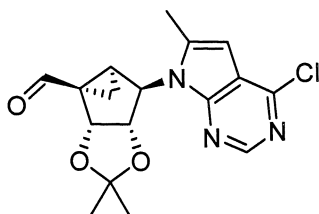
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 1-((3aS,4R,6aR)-6-(((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-clo-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin. LCMS m/z = 587,82(M⁺; 100%).

((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)metanol



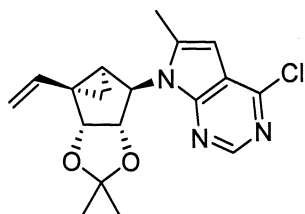
Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa ((3aR,6R,6aS)-6-(2-chloro-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,57 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,34 – 5,25 (m, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,90 (dt, $J = 7,4, 1,3$ Hz, 1H), 4,66 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,65 (q, $J = 5,8, 5,3$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,54 – 1,48 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,92 (ddd, $J = 9,0, 5,0, 1,3$ Hz, 1H), 0,85 (q, $J = 4,7, 4,3$ Hz, 1H); LCMS $m/z = 350,03$ (M^+ ; 100%).

(3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-chloro-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-carbaldehyt



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa (3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt. LCMS $m/z = 348,03$ (M^+ ; 100%).

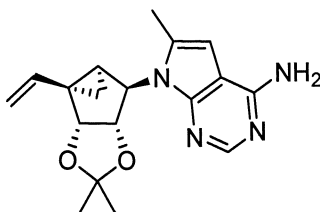
4-chloro-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 4-chloro-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin. ^1H NMR (400 MHz, chloroform- d) δ 8,57 (s, 1H), 6,38 (q, $J = 1,1$ Hz, 1H), 5,88 (dd, $J = 17,3, 10,6$ Hz,

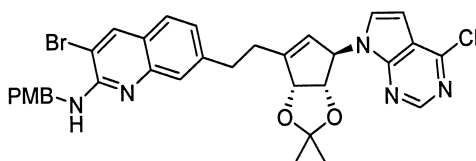
1H), 5,64 (dd, $J = 7,2, 1,4$ Hz, 1H), 5,34 – 5,23 (m, 1H), 5,10 (dd, $J = 10,6, 1,1$ Hz, 1H), 5,02 – 4,96 (m, 1H), 4,87 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,56 – 1,51 (m, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,29 – 1,26 (m, 1H), 1,19 – 1,12 (m, 1H); LCMS $m/z = 346,03$ (M^+ ; 100%).

7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa [3,4]xyclopenta [1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-6-metyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin



Hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được mô tả trong chế phẩm chứa 7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa [3,4]xyclopenta [1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,99 (s, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,29 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,87 – 5,74 (m, 2H), 5,44 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,19 (dd, $J = 17,4, 1,4$ Hz, 1H), 5,02 (dd, $J = 10,7, 1,3$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,61 (dd, $J = 9,0, 5,3$ Hz, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,15 – 1,08 (m, 2H); LCMS $m/z = 327,1$ ($M+1$; 100%).

3-bromo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl -3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-N-(4-metoxymethyl) quinolin-2-amin

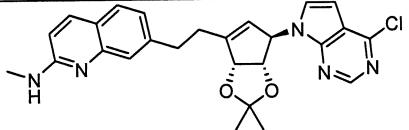
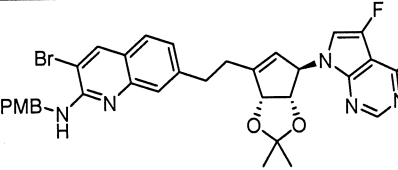
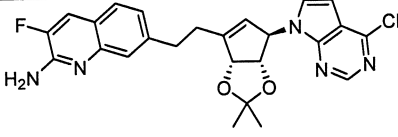


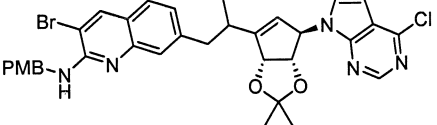
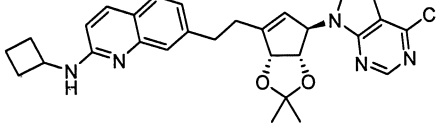
4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin (0,25g, 0,787mmol) trong 9-BBN (0,5 mol, 6,29ml, 3,15mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ dưới khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 25°C, sau đó kali phosphat ba lần (0,685g, 3,93mmol) trong nước (0,5ml) được bổ sung và khuấy trong 20 phút. Dung dịch chứa 3-bromo-7-iodo-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin (0,369g, 0,787mmol) trong THF (1ml) được bổ sung, sau đó bằng $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,058g, 0,079mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (10 ml) và được rửa bằng nước (10 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 ml) và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 0,35g

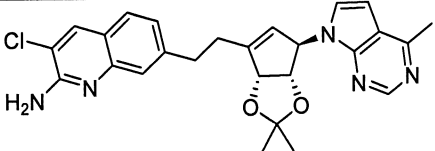
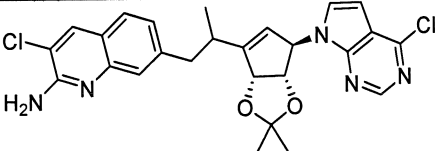
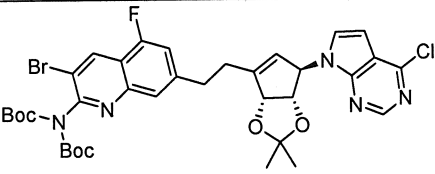
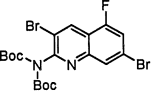
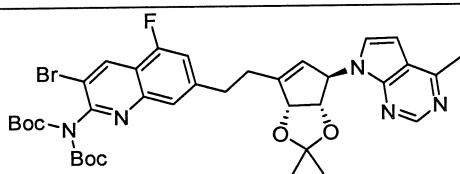
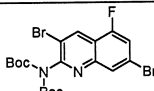
hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisepp® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 15%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,25g, 48,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,28 – 7,14 (m, 2H), 6,98 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,87 – 6,75 (m, 2H), 6,36 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,35 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,07 – 2,97 (m, 2H), 2,65 – 2,59 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). LCMS *m/z* = 658,89, 661,64 (M-2, M+1, 100%).

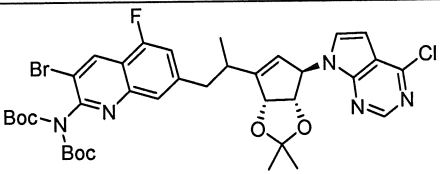
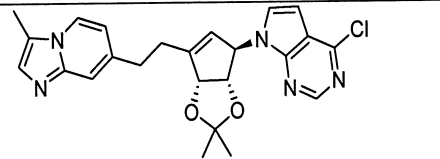
Hợp chất trung gian trong bảng 5 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 3-bromo-7-(2-((3a*S*,4*R*,6a*R*)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-*d*]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[*d*][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-N-(4-metoxi benzyl)quinolin-2-amin sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 5

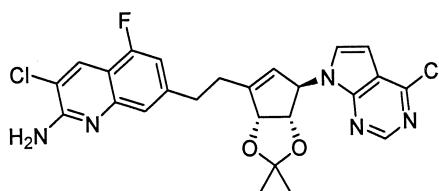
Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ¹ H NMR & LCMS
 7-(2-((3a<i>S</i>,4<i>R</i>,6a<i>R</i>)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-N-metylquinolin-2-amin	7-bromo-N-metyl quinolin-2-amin và 4-clo-7-((3a <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[<i>d</i>][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	LCMS <i>m/z</i> = 476,05 (M ⁺ , 100%)
 3-bromo-7-(2-((3a<i>S</i>,4<i>R</i>,6a<i>R</i>)-4-(4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-<i>d</i>]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[<i>d</i>][1,3] dioxol-6-yl)etyl)-N-(4-metoxibenzyl) quino lin-2-amin	4-clo-7-((3a <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2,2-dimetyl-6-vinyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta [d][1,3] dioxol-4-yl)-5-flo-7H-pyrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin và 3-bromo-7-iodo-N-(4-metoxibenzyl)quinolin-2-amin	LCMS <i>m/z</i> = 679,85 (M+1, 100%)
 Công thức hóa học C₂₅H₂₃ClFN₅O₂	7-bromo-3-flo quinolin-2-amin và 4-clo-7-((3a <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,6a <i>R</i>)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[<i>d</i>][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3- <i>d</i>]pyrimidin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,65 (s, 1H), 7,81 (d, <i>J</i> = 11,9 Hz, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,19

7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-floquinolin-2-amin	yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	(dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,84 – 6,67 (m, 2H), 6,41 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,34 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,51 (dd, $J = 15,1, 5,6$ Hz, 1H), 3,18 – 2,98 (m, 2H), 2,80 – 2,56 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H). LCMS $m/z = 480,2$ (M^+, 100%)
 3-bromo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	4-clo-7-((3aS,4R, 6aR)-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d] [1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 3-bromo-7-iodo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	LCMS $m/z = 676,47$ ($M+1$, 100%)
 (2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-N-xyclobutylquinolin-2-amin	4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-N-xyclobutylquinolin-2-amin	^1H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,65 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 7,16 (dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,25 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,44 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,32 – 5,28 (m, 2H), 4,48 – 4,41 (m, 2H), 3,22 – 3,02 (m, 2H), 2,83 – 2,77 (m, 2H), 2,58 – 2,46 (m, 2H), 2,07 – 1,96 (m, 2H), 1,85 (ddd, $J = 10,6, 9,0, 6,4$ Hz, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS $m/z = 515,19$ ($M-1$, 100%)

 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a -dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin & 7-bromo-3-clo quinolin-2-amin	LCMS m/z= 476,36 (M⁺, 60%)
 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)quinolin-2-amin	4-clo-7-((3aS,4R, 6aR)-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3a, 6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin & 7-bromo-3-clo quinolin-2-amin	LCMS m/z= 510,2 (M⁺, 100%)
	 và 4-clo-7-((3aS,4R ,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin	¹H NMR (400 MHz, cloroform-<i>d</i>) δ 8,76 – 8,62 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,37 – 5,29 (m, 1H), 4,58 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,25 – 3,12 (m, 2H), 2,89 – 2,72 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,43 (s, 9H), 1,38 (s, 3H); LCMS m/z = 760,41 (M+1, 40%).
	 và 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a -dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,63 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,48 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,37 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,44 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,22 – 3,13 (m, 2H), 2,78 –

		2,66 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), 1,27 (s, 3H); LCMS m/z = 738,61 (M+, 90%), 740,61 (M+2, 100%).
	4-clo-7-((3aS,4R, 6aR)-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3a, 6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin and	LCMS m/z = 796,20 (M+23, 60%).
	4-clo-1-((3aS,4R, 6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridine & 7-bromo-3-methylimidazo[1,2-a]pyridin	LCMS m/z=450,04 (M+, 100%)

3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-5-floquinolin-2-amin

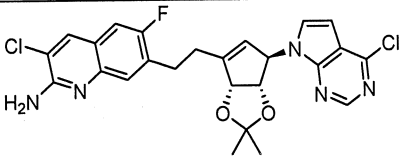


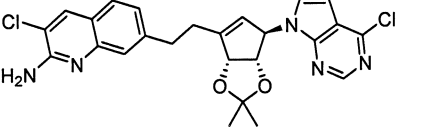
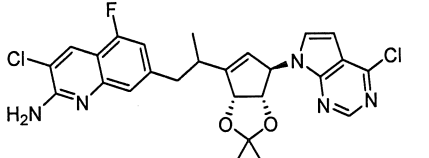
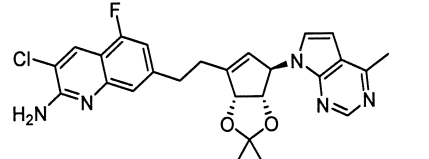
4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,242g, 0,762mmol) trong 9-BBN (0,5 mol, 4,36ml, 2,178mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ dưới khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 25°C, sau đó kali phosphat ba lần (0,578g, 2,72mmol) trong nước (0,5ml) được bổ sung và khuấy trong 20 phút. Dung dịch chứa 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin (0,150g, 0,544mmol) trong THF (0,5ml) được bổ sung, sau đó bằng diclo[1,1'-bis(di-*t*-butylphosphino)feroxen]Paladi(II) (0,035g, 0,054mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 ml) và được chiết bằng etyl axetat (10 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10

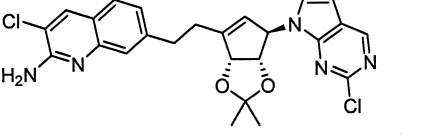
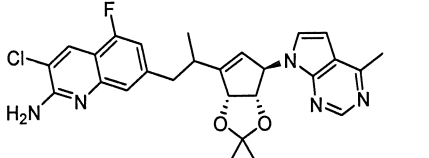
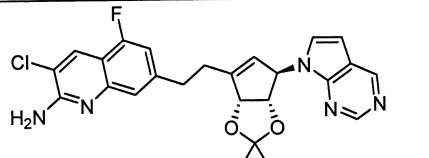
ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lốp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 0,345g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 35%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,16g, 57,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,09 – 6,96 (m, 4H), 6,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,56 – 5,51 (m, 1H), 5,35 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,05 – 2,98 (m, 2H), 2,74 – 2,56 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 514,2 (M⁺, 100%).

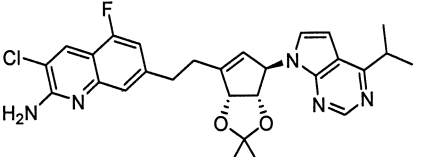
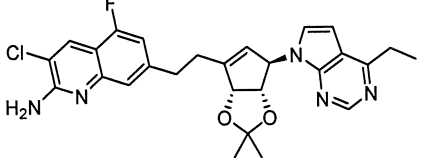
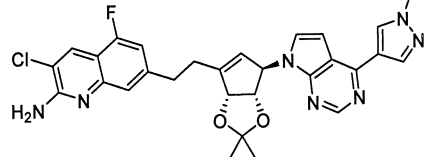
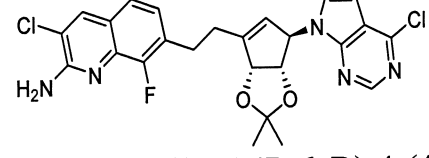
Hợp chất trung gian trong bảng 6 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

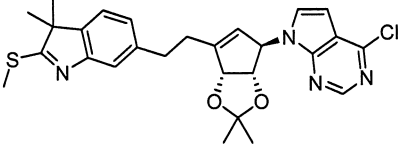
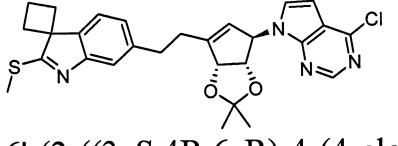
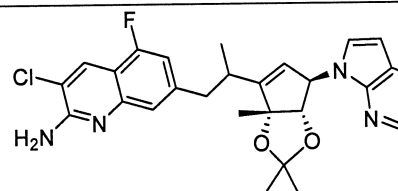
Bảng 6

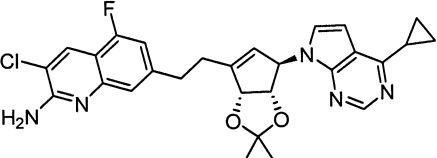
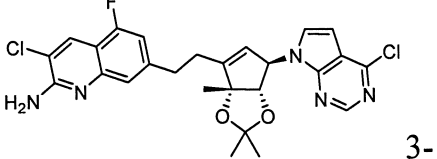
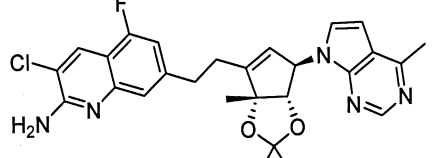
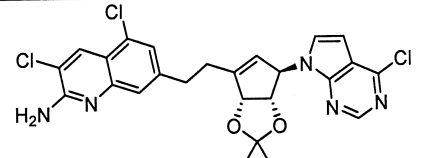
Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ¹ H NMR & LCMS
 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-6-floquinolin-2-amin	4-clo-7-((3aS,4R, 6aR)-2,2-dimetyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrido[2,3-d] pyrimidin và 7-bromo-3-clo-6-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,56 – 7,44 (m, 2H), 7,14 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,50 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,60 – 5,52 (m, 1H), 5,42 – 5,31 (m, 1H), 4,53 (dd, J = 5,7, 2,8 Hz, 1H), 3,08 – 3,01 (m, 2H), 2,66 – 2,62 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 515 (M+1, 100%).

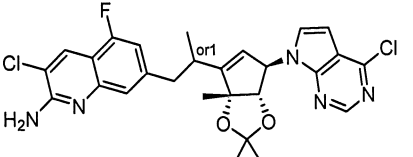
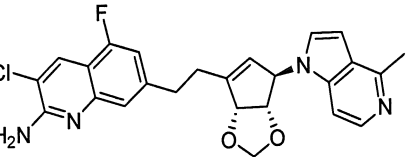
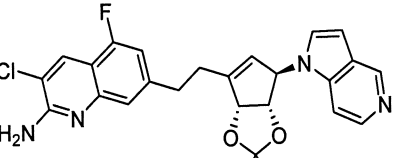
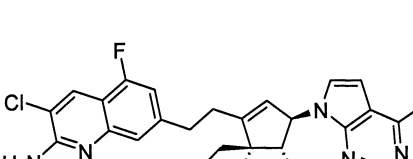
 3-(3-chloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin.	4-chloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d] pyrimidin và 7-bromo-3-cloquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,41 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,34 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,10 – 2,96 (m, 2H), 2,79 – 2,60 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 496,05 (M⁺, 100%)
 3-(3-chloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-chloro-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-5-floquinolin-2-amin	4-chloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 8,22 – 8,16 (m, 1H), 7,29 – 7,14 (m, 2H), 7,00 – 6,95 (m, 3H), 6,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,40 – 5,34 (m, 1H), 4,54 (dd, J = 15,1, 5,7 Hz, 1H), 3,04 (q, J = 9,6, 7,8 Hz, 1H), 2,87 (s, 2H), 1,30 (d, J = 9,7 Hz, 3H), 1,19 (d, 6H); LCMS m/z = 528,32 (M⁺, 100%)
 3-(3-chloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-5-floquinolin-2-amin	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-4-metyl - 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,83 (s, 1H), 8,22 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,92 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,52 – 5,47 (m, 2H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,12 – 3,06 (m, 2H), 2,77 – 2,74 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS m/z = 494,3 (M⁺, 80%)

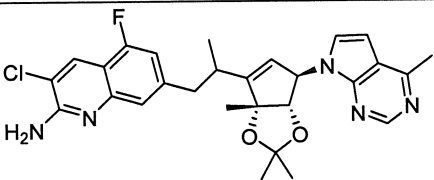
 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin	2-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-cloquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,76 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,22 (dd, <i>J</i> = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,52 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,28 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,42 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 5,34 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 3H), 4,52 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,18 – 3,07 (m, 2H), 2,81 – 2,76 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 496,24 (M⁺, 60%)
 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-5-floquinolin-2-amin	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	LCMS <i>m/z</i> = 508,31 (M⁺, 100%)
 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-5-floquinolin-2-amin	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,93 (d, <i>J</i> = 10,4 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (dd, <i>J</i> = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 6,71 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,37 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 5,50 (s, 1H), 5,31 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,56 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 2H), 2,78 – 2,76 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 480,2 (M⁺, 70%)

 3-chloro-5-fluoro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-(4-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-chloro-5-floquinolin-2-amin	LCMS m/z= 522,32 (M⁺, 100%)
 3-chloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-ethyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-5-floquinolin-2-amin	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-ethyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-chloro-5-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (dd, <i>J</i> = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,85 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,49 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,34 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 4,46 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 4H), 2,66 – 2,59 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 6H); LCMS m/z = 508,31 (M⁺, 100%)
 3-chloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-5-floquinolin-2-amin	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-chloro-5-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,10 – 6,95 (m, 4H), 6,79 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,36 (d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 4,50 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,10 – 2,94 (m, 2H), 2,71 – 2,60 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS m/z = 560,33 (M⁺, 100%)
 3-chloro-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-chloro-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-8-floquinolin-2-amin	4-chloro-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-chloro-8-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,65 (s, 1H), 8,26 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,45 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,51 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,55 (s,

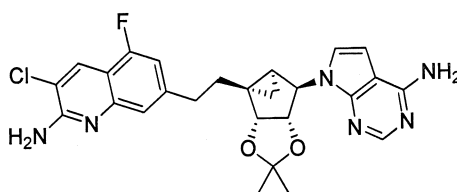
xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-8-floquinolin-2-amin		1H), 5,36 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 3,12 – 3,0 (m, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); LCMS $m/z = 515,57$ (M+1, 40%)
 4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 6-bromo-3,3-dimethyl-2-(metylthio)-3H-indol		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 7,42 – 7,28 (m, 2H), 7,17 – 6,99 (m, 2H), 6,51 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,36 (d, $J = 5,7$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,07 – 2,85 (m, 2H), 2,71 – 2,56 (m, 5H), 1,38 (s, 3H), 1,29 (d, $J = 3,4$ Hz, 9H); LCMS $m/z = 510,31$ (M+1, 60%)
 6'-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-2'-(metylthio)spiro[xyclobutan-1,3'-indol]		^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,31 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,09 (dd, $J = 7,6$, 1,5 Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,35 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,02 – 2,86 (m, 2H), 2,69 – 2,56 (m, 5H), 2,48 – 2,39 (m, 4H), 2,39 – 2,18 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS $m/z = 521,19$ (M+, 30%)
 3-clo-5-flo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimetyl-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)quinolin-2-amin		LCMS $m/z = 522,32$ (M+, 100%)

 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-xyccyclopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyccyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-5-floquinolin-2-amin	4-xyccyclopropyl-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyccyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	LCMS m/z=520,14 (M⁺, 100%)
 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyccyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-5-floquinolin-2-amin	4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyccyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin & 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, cloroform-<i>d</i>) δ 8,72 (s, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,99 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,89 (m, 1H), 6,55 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,58 – 5,46 (m, 3H), 4,18 – 4,13 (m, 1H), 3,20 – 3,05 (m, 2H), 2,77 – 2,62 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H); LCMS m/z =528,19 (M⁺, 100%)
 3-clo-5-flo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimethyl-4-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyccyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin	4-metyl-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyccyclopenta[d][1,3] dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin & 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 2H), 6,96 (s, 2H), 6,66 – 6,51 (m, 1H), 5,64 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,04 (s, 1H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 2,74 – 2,59 (m, 5H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 6H) ; LCMS m/z =508,31 (M⁺, 100%)
 3,5-Diclo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyccyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin	4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyccyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin & 3,5-Diclo-7-iodoquinolin-2-amin	LCMS m/z=532,19 (M+1, 90%)

 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-5-floquinolin-2-amin	4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin & 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 11,1, 1,3 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,69 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 6,35 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,77 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 5,60 (d, <i>J</i> = 2,7 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,10 – 2,93 (m, 2H), 2,92 – 2,80 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (d, <i>J</i> = 6,0 Hz, 3H), 1,11 (s, 3H). LCMS <i>m/z</i> = 542,20 (M⁺, 100%)
 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-5-floquinolin-2-amin	1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin, 1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin and 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	LCMS <i>m/z</i> = 493,36 (M⁺, 100%)
 1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin, 1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin and 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-4-methyl-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin, 1-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-vinyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin and 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	LCMS <i>m/z</i> = 479,30 (M⁺, 100%)
 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-6a-ethyl-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-5-floquinolin-2-amin	4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-6a-ethyl-2,2-dimethyl-6-vinyl-4,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin & 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,60 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,58 (d, <i>J</i> = 2,3 Hz, 1H),

3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin		4,23 (s, 1H), 3,18 – 2,98 (m, 2H), 2,67 – 2,53 (m, 2H), 1,68 – 1,52 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 0,70 – 0,61 (m, 3H); LCMS m/z = 542,3 (M ⁺ , 100%)
 Công thức hóa học : C₂₈H₂₉ClFN₅O₂ 3-clo-5-flo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)quinolin-2-amin	4-metyl-7-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin & 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	LCMS m/z = 522,32 (M ⁺ , 100%).

7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)etyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin

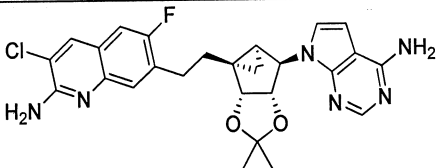
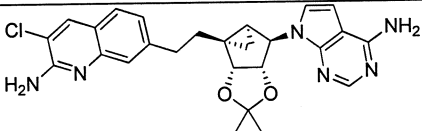


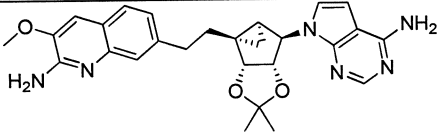
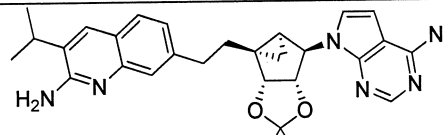
7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-4-amin (1g, 3,20mmol) trong 9-BBN (0,5 mol, 25,6 ml, 12,81 mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ dưới khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 25°C, sau đó kali phosphat ba lần (3,40g, 16,01mmol) trong nước (2 ml) được bổ sung và khuấy trong 30 phút. Dung dịch chứa 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin (0,882g, 3,20mmol) trong THF (12 ml) được bổ sung, sau đó bằng PdCl₂(dppf) (0,234g, 0,320mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 ml) và được chiết bằng etyl axetat (10 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 1,5g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 5%) của metanol trong

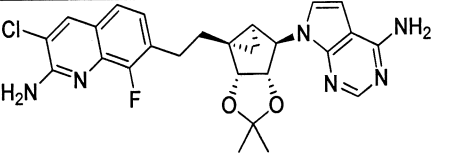
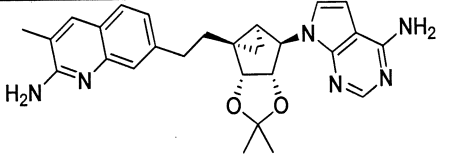
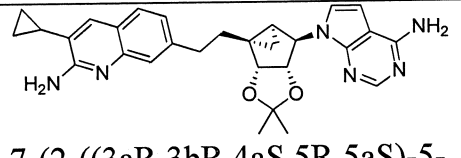
diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,3g, 80%) dưới dạng chất bán rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,61 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,52 (dd, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 2,85 – 2,80 (m, 2H), 2,32 – 2,26 (m, 1H), 1,72 – 1,56 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,46 – 1,41 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,94 – 0,92 (m, 1H), 0,77 – 0,68 (m, 1H); LCMS $m/z = 509,06$ (M^+ , 20%).

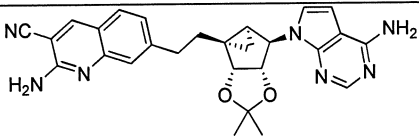
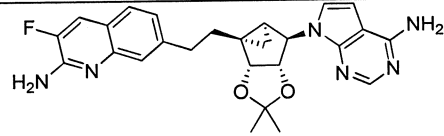
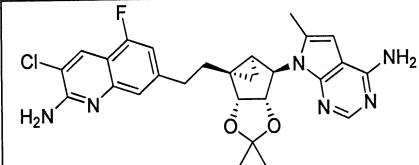
Hợp chất trung gian trong bảng 7 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp và tại nhiệt độ thích hợp.

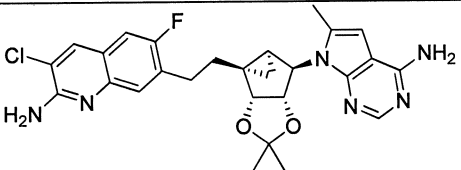
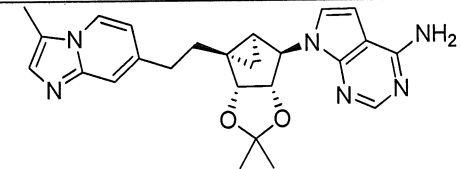
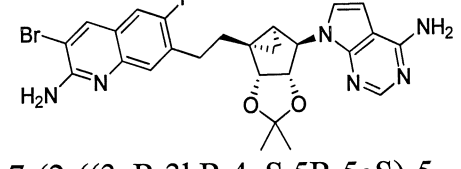
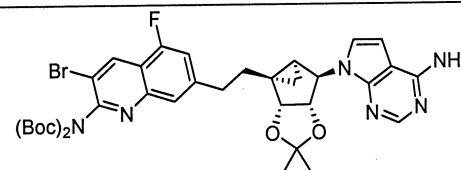
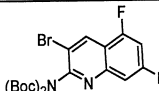
Bảng 7

Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ^1H NMR & LCMS
 7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-clo-6-floquinolin-2-amin	7-(((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-clo-6-floquinolin-2-amin	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,14 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 3H), 6,67 (s, 1H), 6,62 (dd, $J = 6,0, 3,6$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,54 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,97 – 2,76 (m, 2H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 1,68 – 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,20 – 1,14 (m, 1H), 0,97 – 0,94 (m, 1H), 0,76 – 0,70 (m, 1H); LCMS $m/z = 509,06$ (M^+ , 30%)
 7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-cloquinolin-2-amin	7-(((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-cloquinolin-2-amin	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,58 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,73 – 6,57 (m, 3H), 5,21 (dd, $J = 7,1, 1,3$ Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,52 (dd, $J = 7,3, 1,5$ Hz, 1H), 2,86-

[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-cloquinolin-2-amin		2,81 (m, 2H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 1,69 – 1,65 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,47 – 1,42 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,97 – 0,91 (m, 1H), 0,80 – 0,72 (m, 1H); LCMS m/z = 491,06 (M⁺, 100%)
 7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-metoxiquinolin-2-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa [3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-metoxiquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 2H), 7,18 – 7,05 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,61 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,21 (dd, <i>J</i> = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,52 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,88 – 2,74 (m, 2H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,46 – 1,41 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,98 – 0,91 (m, 1H), 0,79 – 0,73 (m, 1H); LCMS m/z = 487,2 (M+1, 50%)
 7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-isopropylquinolin-2-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa [3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-isopropylquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,14 (dd, <i>J</i> = 7,6, 2,5 Hz, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,69 – 6,59 (m, 3H), 5,27 – 5,16 (m, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,53 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 3,10 – 3,0 (m, 1H), 2,91 – 2,76 (m, 2H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,45 – 1,41 (m, 1H), 1,25 – 1,23 (m, 6H), 1,20 (s, 3H), 0,96 – 0,91 (m, 1H), 0,77 – 0,73 (m, 1H); LCMS m/z = 499,3 (M+1, 75%)

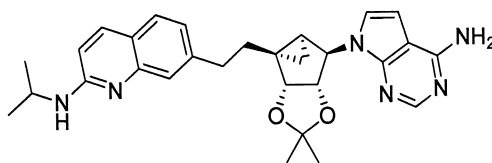
 7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-clo-8-floquinolin-2-amin	7- ((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa [3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-clo-8-floquinolin-2-amin	LCMS m/z =509,12 (M+, 60%)
 7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-methylquinolin-2-amin	7- ((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa [3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-methylquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,53 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 2,90 – 2,76 (m, 2H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,72 – 1,61 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,47 – 1,41 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,97 – 0,91 (m, 1H), 0,80 – 0,73 (m, 1H); LCMS m/z =471,3 (M+1, 90%)
 7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-xyclopropylquinolin-2-amin	7- ((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa [3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-xyclopropylquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,17 – 7,05 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 2,90 – 2,73 (m, 2H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 1,86 – 1,74 (m, 1H), 1,73 – 1,60 (m, 1H), 1,51 – 1,41 (m, 4H), 1,26 – 1,22 (m, 4H), 1,00 – 0,90 (m, 3H), 0,79 – 0,71 (m, 1H), 0,68

		– 0,60 (m, 2H); LCMS m/z = 497,11 (M+1, 15%)
 2-amino-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)quinolin-3-carbonitril	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 2-amino-7-bromoquinolin-3-carbonitril	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 1H), 7,12 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,61 (dd, J = 8,7, 3,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 2,89 – 2,83 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 1,72 – 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,45 – 1,40 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,97 – 0,90 (m, 1H), 0,80 – 0,60 (m, 1H); LCMS m/z = 482,36 (M+1, 15%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-floquinolin-2-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,77 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,20 – 7,09 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,21 (dd, J = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 2H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,46 – 1,43 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,96 – 0,92 (m, 1H), 0,82 – 0,69 (m, 1H); LCMS m/z = 475,3 (M+1, 100%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-floquinolin-2-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-floquinolin-2-amin	LCMS m/z = 522,94 (M+, 15%)

hydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)etyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin	bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)etyl)-3-clo-6-floquinolin-2-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-clo-6-floquinolin-2-amin	LCMS m/z = 522,94 (M+, 10%)
 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-(2-(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)etyl)hexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-methylimidazo[1,2-a]pyridin	LCMS m/z=445,3 (M+, 70%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)etyl)-3-bromo-6-floquinolin-2-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 3-bromo-6-flo-7-iodoquinolin-2-amin	LCMS m/z= 553,20 (M+, 100%)
 7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-	 7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-Dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-	LCMS m/z = 755,59 (M+2, 100%).

	pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	
--	-------------------------------	--

7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-isopropylquinolin-2-amin

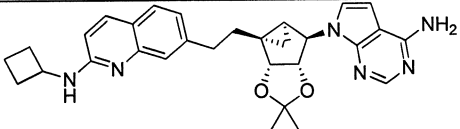
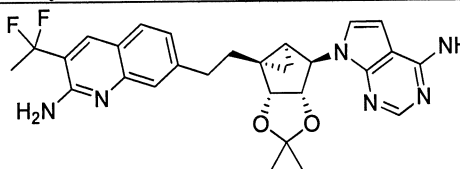
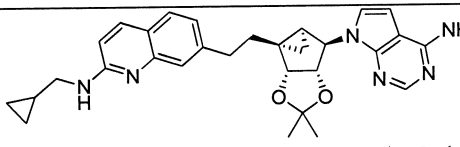


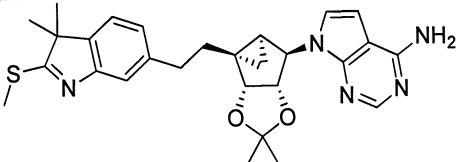
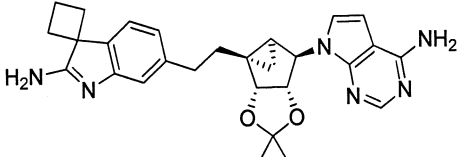
7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin (150mg, 0,480mmol) trong 9-BBN (0,5mol, 3,84ml, 1,921mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ dưới khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 25°C, sau đó kali phosphat ba lần (510 mg, 2,401 mmol) trong nước (0,5ml) được bổ sung và khuấy trong 30 phút. Dung dịch chứa 7-bromo-N-isopropylquinolin-2-amin (0,127g, 0,480mmol) trong THF (3ml) được bổ sung, sau đó bằng diclo[1,1'-bis(di-t-butylphosphino)feroxen]Paladi(II) (6,26 mg, 9,60 μmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 ml) và được chiết bằng etyl axetat (10 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (10 ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 1,5g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 10%) 50% NH₃/MeOH 7N trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,12g, 50,1%) dưới dạng chất bán rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z=499,2 (M+1, 40%).

Hợp chất trung gian trong bảng 8 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-isopropylquinolin-2-amin sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp và tại nhiệt độ thích hợp.

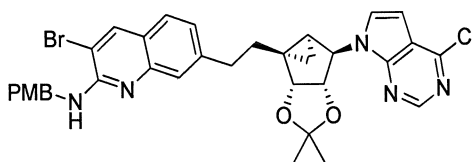
Bảng 8

Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ¹ H NMR & LCMS
-----------------------	----------------------------------	-----------------------------------

 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-xyclobutylquinolin-2-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R, 5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-N-xyclobutylquinolin-2-amin	LCMS m/z=511,3 (M+1, 40%)
 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-(1,1-difloetyl)quinolin-2-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-3-(1,1-difloetyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,08 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,22 – 7,11 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,61 (dd, <i>J</i> = 3,6, 1,4 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 5,22 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,53 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 2,92 – 2,78 (m, 2H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,08 (t, <i>J</i> = 19,1 Hz, 3H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,46 – 1,41 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,97 – 0,92 (m, 1H), 0,79 – 0,71 (m, 1H); LCMS m/z =520,94 (M+, 50%)
 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-(xyclopropylmetyl)quinolin-2-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimetyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 7-bromo-N-(xyclopropylmetyl)quinoli n-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,51 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,19 – 7,05 (m, 3H), 7,02 (s, 2H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 6,61 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,21 (dd, <i>J</i> = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,52 (dd, <i>J</i> = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 3,26 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 2,90 – 2,74 (m, 2H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 1,75 – 1,59 (m, 2H),

		1,49 (s, 3H), 1,48 – 1,44 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 4,6$ Hz, 1H), 0,77 – 0,70 (m, 1H), 0,51 – 0,43 (m, 2H), 0,29 – 0,22 (m, 2H); LCMS $m/z = 511,12$ (M+1, 100%)
 7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(2-(3,3-dimethyl-2-(methylthio)-3H-indol-6-yl)ethyl)-2,2-dimethylhexahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 6-bromo-3,3-dimethyl-2-(methylthio)-3H-indol	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (s, 1H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,12 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,08 – 6,94 (m, 3H), 6,61 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,22 – 5,15 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,52 (dd, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 2,81 – 2,69 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,29 – 2,16 (m, 1H), 1,68 – 1,56 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,45 – 1,41 (m, 1H), 1,27 (s, 6H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (t, $J = 4,7$ Hz, 1H), 0,80 – 0,71 (m, 1H); LCMS $m/z = 504,31$ (M+1, 100%)
 6'-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)spiro[xyclobutan-1,3'-indol]-2'-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R, 5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta [1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin và 6'-bromospiro [xyclobutan-1,3'-indol]-2'-amin.	LCMS $m/z = 485,3$ (M+1, 70%)

3-bromo-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-(4-metoxibenzyl)quinolin-2-amin

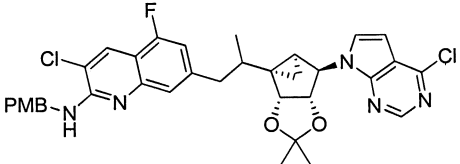
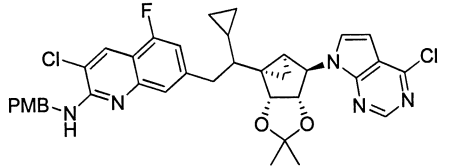
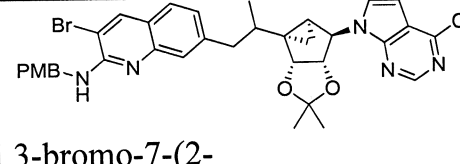


4-clo-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (2,9g, 8,74mmol) trong 9-BBN (0,5 mol, 87ml, 43,7mmol) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 25°C, sau đó kali phosphat ba lần (5,57g, 26,2mmol) trong nước (45ml) được bổ sung và khuấy trong 30 phút. Dung dịch chứa 3-bromo-7-iodo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin (4,72g, 10,05mmol) trong THF (60ml) được bổ sung, sau đó bằng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,357g, 0,437mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 ml) và được chiết bằng etyl axetat (50 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50 ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 3,5g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 30%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3,1 g, 52,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,25 – 7,12 (m, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,83 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,71 – 4,56 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,90 – 2,75 (m, 2H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 1,63 – 1,58 (m, 1H), 1,55 – 1,51 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,95 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 0,79 – 0,72 (m, 1H); LCMS *m/z* = 674,1 (M-1, 100%).

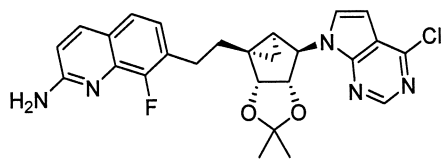
Hợp chất trung gian trong bảng 9 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 3-bromo-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 9

Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ¹ H NMR & LCMS
-----------------------	----------------------------------	-----------------------------------

 3-clo-7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)propyl)-5-flo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	4-clo-7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-(prop-1-en-2-yl)hexahydroxyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-clo-5-flo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	LCMS m/z =662,10 (M⁺, 100%)
 3-clo-7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)-2-xylopropyletyl)-5-flo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	4-clo-7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(1-xylopropylvinyl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-clo-5-flo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,16 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 7,78 – 7,71 (m, 1H), 7,61 (dd, <i>J</i> = 10,1, 5,1 Hz, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 3H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,86 (dd, <i>J</i> = 8,6, 3,2 Hz, 2H), 6,78 – 6,74 (m, 1H), 5,53 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 2H), 5,34 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,63 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 2,98 – 2,88 (m, 2H), 1,73 – 1,68 (m, 1H), 1,53 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 4H), 1,26 – 1,22 (m, 4H), 0,91 – 0,86 (m, 1H), 0,63 – 0,55 (m, 1H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,22 – 0,12 (m, 2H).
 3-bromo-7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)propyl)-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	4-clo-7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-(prop-1-en-2-yl)hexahydroxyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin và 3-bromo-7-iodo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	LCMS m/z = 687,98 (M-1, 80%); 689,98 (M+1, 100%)

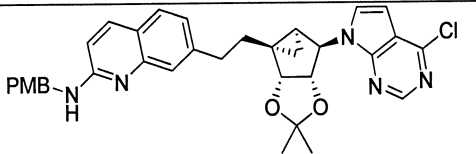
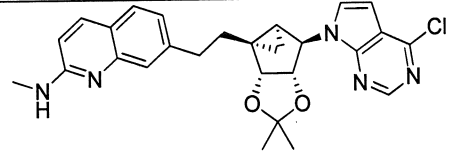
7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-8-floquinolin-2-amin

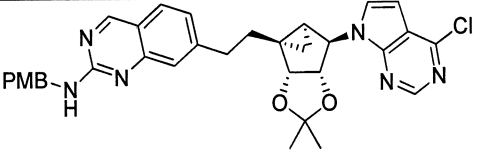
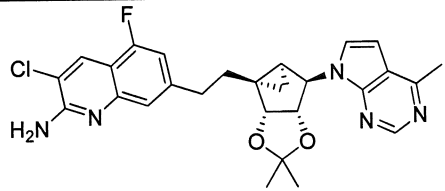


4-clo-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin (0,38g, 1,145mmol) trong 9-BBN (0,5 mol, 9,16 ml, 4,58 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 25°C, sau kali phosphat ba lần (0,729g, 3,44mmol) trong nước (6ml) được bổ sung và khuấy trong 30 phút. Dung dịch chứa 7-bromo-8-floquinolin-2-amin (0,304g, 1,26mmol) trong THF (30ml) được bổ sung, sau đó bằng [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino) feroxen] diclopaladi(II) (0,022g, 0,034mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 ml) và được chiết bằng etyl axetat (20 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 0,5g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 50%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,12g, 21,21%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,67 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,79 – 6,70 (m, 2H), 6,64 (s, 2H), 5,27 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,96 – 2,77 (m, 2H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,59 – 1,54 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,99 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 0,83 – 0,77 (m, 1H); LCMS m/z = 494 (M⁺, 100%)

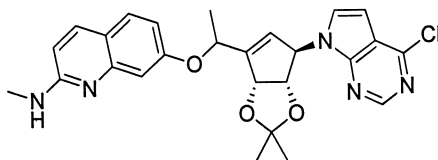
Hợp chất trung gian trong bảng 10 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-8-floquinolin-2-amin sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp và tại nhiệt độ thích hợp.

Bảng 10

Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ^1H NMR và LCMS
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	4-clo-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin & 7-bromo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	^1H NMR (400 MHz, cloroform-<i>d</i>) δ 8,68 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 – 7,33 (m, 2H), 7,21 – 7,14 (m, 2H), 6,97 – 6,84 (m, 2H), 6,65 – 6,57 (m, 2H), 5,23 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,70 – 4,62 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,11 – 2,86 (m, 2H), 2,48 – 2,37 (m, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,50 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,16 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 0,86 – 0,78 (m, 1H); LCMS m/z = 596,20 (M^+, 100%)
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-methylquinolin-2-amin	4-clo-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-N-methylquinolin-2-amin	^1H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,69 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 7,2, 1,3 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,67 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 2,88 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,36 – 2,30 (m, 1H), 1,71 – 1,65 (m, 1H), 1,57 – 1,52 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,96 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 0,82 – 0,76 (m, 1H); LCMS m/z = 490,24 (M^+, 60%)

 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-(4-methoxybenzyl)quinazolin-2-amin	4-clo-7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-N-(4-methoxybenzyl)quinazolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,74 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 7,69 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 2H), 6,71 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 5,27 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,71 – 4,64 (m, 1H), 4,52 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,90 – 2,80 (m, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 1,67 – 1,62 (m, 1H), 1,56 – 1,52 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,95 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 0,79 – 0,74 (m, 1H); LCMS <i>m/z</i> = 597,3 (M⁺, 100%)
 3-clo-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-5-(4-methyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-5-floquinolin-2-amin	7-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-vinylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-4-methyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin và 7-bromo-3-clo-5-floquinolin-2-amin	LCMS <i>m/z</i> = 508,19 (M⁺, 80%)

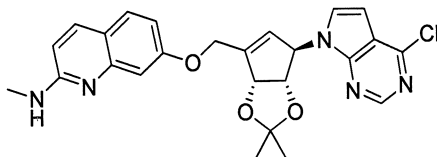
7-(1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etoxy)-N-metylquinolin-2-amin



Bổ sung từ từ DEAD (0,283ml, 1,787mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etan-1-ol (0,2g, 0,596 mmol), 2-(metyl amino) quinolin-7-ol (0,145g, 0,834mmol) và triphenylphosphin (0,469g, 1,787mmol) ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới điều kiện áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng dụng cụ combiflash

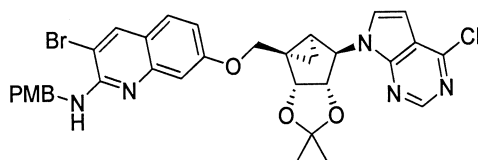
(Rf200, Teledyne/Isco) lên cột rediseq® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,1g, 34,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z = 492,2 (M⁺, 100%).

7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methoxy)-N-metylquinolin-2-amin



Bổ sung DEAD (0,369ml, 2,331mmol) nhỏ giọt vào dung dịch đã khuấy chứa ((3aR,6R,6aS)-6-(4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metanol (0,25g, 0,777mmol), 2-(metylamino) quinolin-7-ol (0,338g, 1,942mmol) và triphenylphosphin (0,611g, 2,331mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 20 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới điều kiện áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột rediseq® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 70%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ (0,2 g, 53,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,69 – 6,51 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,55 – 5,42 (m, 1H), 5,04 – 4,85 (m, 2H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 2,89 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); LCMS m/z = 479,3 (M+1, 100%).

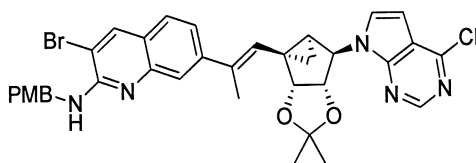
3-bromo-7-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)methoxy)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin



Bổ sung DEAD (0,106ml, 0,670mmol) nhỏ giọt vào dung dịch đã khuấy chứa ((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)metanol (0,09g, 0,268mmol), 3-bromo-2-((4-methoxybenzyl)amino)quinolin-7-ol (0,106g, 0,295mmol) và

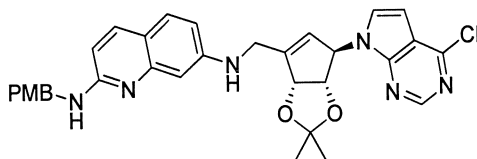
triphenylphosphin (0,176g, 0,670mmol) trong THF (8 ml), ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp thu được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 14 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới điều kiện áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 60%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ (0,12g, 66,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z = 677,97 ($M+1$, 100%).

3-bromo-7-((E)-1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)prop-1-en-2-yl)-N-(4-metoxibenzyl)quinolin-2-amin



Hỗn hợp chứa 4-clo-7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-((E)-2-iodoprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylhexahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo [2,3-d]pyrimidin (0,12g, 0,254mmol), triphenylphosphin (6,67mg, 0,025mmol), 3-bromo-N-(4-metoxibenzyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)quinolin-2-amin (0,179g, 0,382mmol), natri cacbonat (0,054g, 0,509mmol) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2,86mg, 0,013mmol) trong DMF (4ml) và nước (1 ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 ml) và được chiết bằng etyl axetat (20 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 ml) và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 0,3g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 15%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,13g, 74,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z = 687,98 ($M+1$, 100%).

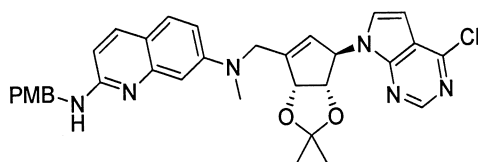
N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metyl)-N2-(4-metoxibenzyl)quinolin-2,7-diamin



Bổ sung axit axetic (0,1mL) ở nhiệt độ 25°C vào dung dịch đã khuấy chứa (3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-

xylopenta[d][1,3]dioxol-6-carbaldehyt (0,18g, 0,563mmol) và N2-(4-metoxymethyl)quinolin-2,7-diamin (0,157g, 0,563mmol) trong metanol (5ml) và khuấy trong 2 giờ. Natri xyanoborohydrua (0,106g, 1,689mmol) được bổ sung khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng cách bổ sung NH₄Cl bão hòa (15mL). Hỗn hợp phản ứng được cô dưới điều kiện áp suất giảm và phần dư được pha loãng bằng etyl axetat (40mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (30ml), natri bicacbonat chứa nước bão hòa (30ml) và nước muối (30ml) lần lượt. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ khan, lọc và được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được 0,2g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 15%) của metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,15g, 45,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,30 (m, 3H), 7,10 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,92 – 6,86 (m, 2H), 6,65 (dd, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,65 – 4,52 (m, 1H), 4,55 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,13 – 3,93 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 583,4 (M⁺, 100%).

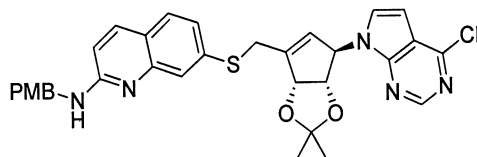
N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xylopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metyl)-N2-(4-metoxymethyl)-N7-metylquinolin-2,7-diamin



Bổ sung từ từ K₂CO₃ (0,058g, 0,420mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch đã khuấy chứa N2-(4-metoxymethyl)-N7-metylquinolin-2,7-diamin trong DMF (2 ml) sau đó bằng ((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xylopenta[d][1,3] dioxol-6-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (0,1g, 0,210mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 10 phút. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20ml) và được chiết bằng etyl axetat (20ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 0,3g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên

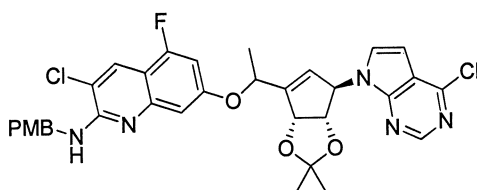
cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 7%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,025g, 19,93%) làm dầu không màu. LCMS m/z = 597,29 (M^+ , 80%).

7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metyl)thio)-N-(4-metoxymetyl)quinolin-2-amin



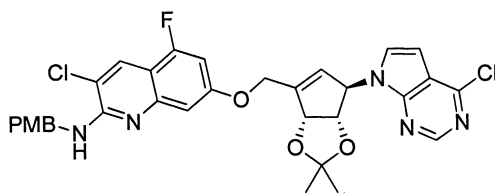
Bổ sung Cs_2CO_3 (302mg, 0,928mmol) và ((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-6-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (201mg, 0,422mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-((4-metoxymetyl)amino)quinolin-7-thiol (125mg, 0,422mmol) trong DMSO (3 ml) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20ml) và được chiết bằng etyl axetat (20ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 ml) và được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 0,3g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 20%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,112g, 44,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 3H), 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 3H), 6,48 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,22 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 3,77 – 3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 600,21 (M^+ , 100%).

3-clo-7-(1-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etoxi)-5-flo-N-(4-metoxymetyl) quinolin-2-amin



Bổ sung DEAD (0,990 ml, 6,25 mmol) nhỏ giọt vào dung dịch đã khuấy chứa 1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etan-1-ol (0,7g, 2,085mmol), 3-clo-5-flo-2-((4-metoxymethyl)amino)quinolin-7-ol (0,416g, 1,251mmol) và triphenylphosphin (1,640g, 6,25mmol) trong THF (10ml), ở nhiệt độ 0°C và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp thu được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới điều kiện áp suất giảm và phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 15%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,5g, 36,9 % yield) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z = 650,3 (M+, 100%).

3-clo-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metoxy)-5-flo-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin

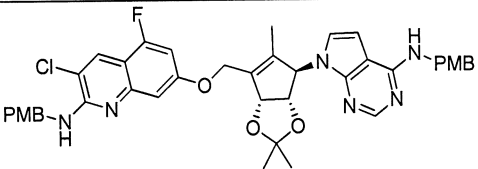
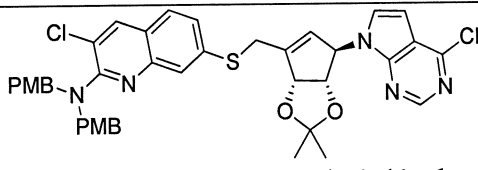
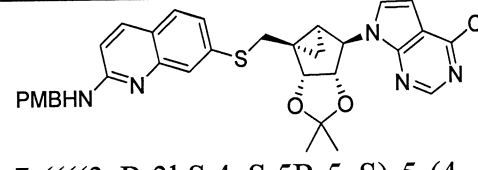


Xesi cacbonat (558 mg, 1,713 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa ((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metyl 4-metylbenzensulfonat (272 mg, 0,571 mmol) và 3-clo-5-flo-2-((4-metoxymethyl)amino) quinolin-7-ol (190 mg, 0,571 mmol) trong DMF (4 ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Nước đá lạnh (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 10 phút, phần rắn đã kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (300 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,65 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 3H), 6,60 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,48 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,05 – 4,89 (m, 2H), 4,70 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z = 636,34 (M+, 100%).

Hợp chất trung gian trong bảng 11 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 3-clo-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metoxy)-5-

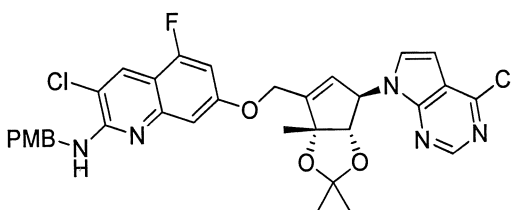
flo-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp và tại nhiệt độ thích hợp.

Bảng 11

Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ¹ H NMR và LCMS
 3-clo-5-flo-N-(4-metoxymethyl)-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-((4-metoxymethyl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,5-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonat và 3-clo-5-flo-2-((4-metoxymethyl)amino)quinolin-7-ol	((3aS,4R,6aR)-4-(4-((4-metoxymethyl)amino)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,5-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonat và 3-clo-5-flo-2-((4-metoxymethyl)amino)quinolin-7-ol	LCMS m/z=751,61 (M ⁺ , 100%).
 3-clo-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methylthio)-N,N-bis(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin	((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonat và 2-(bis(4-metoxymethyl)amino)-3-cloquinolin-7-thiol	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 4H), 6,81 – 6,75 (m, 4H), 6,38 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,44 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,57 – 4,42 (m, 5H), 4,28 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 3,82 – 3,76 (m, 1H), 3,64 (s, 6H), 1,42 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z =754,49 (M ⁺ , 100%)
 7-(((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonat	((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonat	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,68 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H),

xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)metyl)thio)-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	metylbenzensulfonat và 2-((4-metoxybenzyl)amino)quinolin-7-thiol	7,20 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 2H), 6,59 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,39 (dd, J = 7,2, 1,5 Hz, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,65 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 4,64 – 4,60 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,62 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 3,43 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 1,76 – 1,73 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,33 – 1,30 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,12 – 1,06 (m, 1H); LCMS m/z = 614,21 (M ⁺ , 100%)
---	--	--

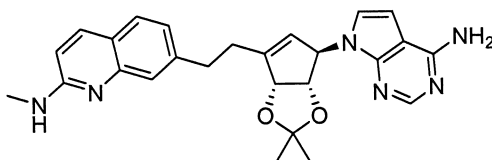
3-clo-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metoxy)-5-flo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin



Bổ sung triphenyl phosphin (234 mg, 0,893 mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa ((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl) metanol (250 mg, 0,745 mmol) và 3-clo-5-flo-2-((4-metoxybenzyl)amino)quinolin-7-ol (297 mg, 0,893 mmol) trong toluen (2 ml) và khuấy trong 5 phút sau đó bổ sung DEAD (0,118 ml, 0,745 mmol) nhỏ giọt ở nhiệt độ 25°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và phần cặn thu được được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 50%) của etyl axetat trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (420mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 6,97 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,88 – 6,86 (m, 2H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 2,5 Hz,

1H), 5,08 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); LCMS m/z = 650,34 (M⁺, 100%).

7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-N-metylquinolin-2-amin

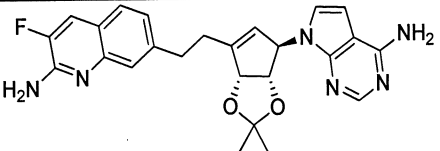
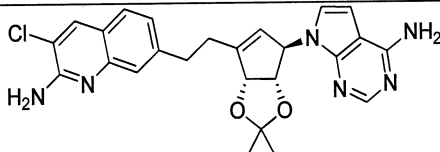
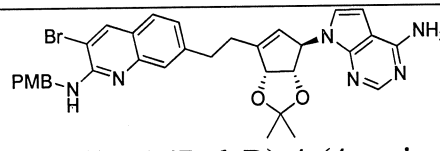


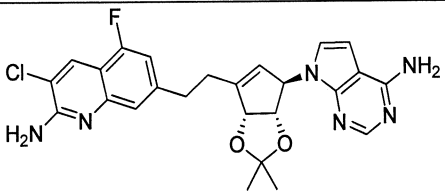
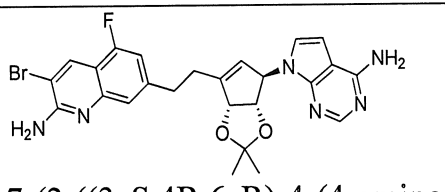
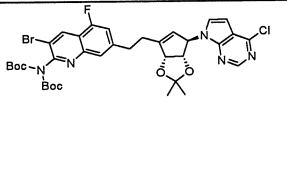
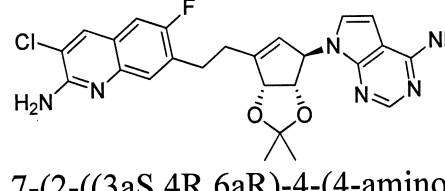
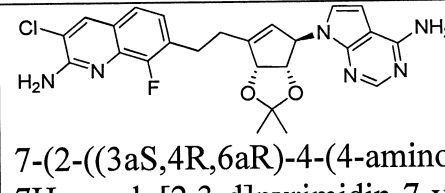
Hỗn hợp chứa 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-N-metylquinolin-2-amin (0,100 g, 0,210 mmol) trong dioxan (3 ml) được bổ sung amoniac chứa nước (0,227 ml, 10,50 mmol) ở nhiệt độ 25°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 130°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước muối (20ml) và được chiết bằng etyl axetat (20ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và được cô trong chân không để thu được 0,15g hợp chất thô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 5%) của metanol trong dicholometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,07g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z = 457,2 (M+1; 40%).

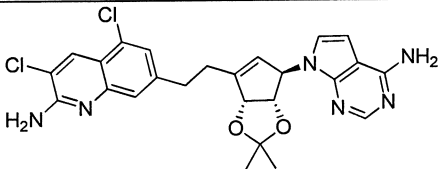
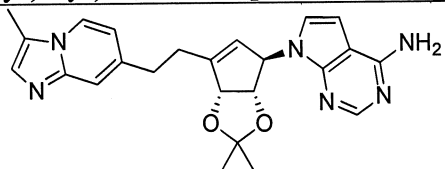
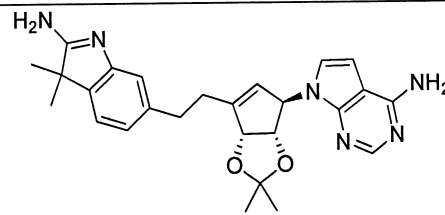
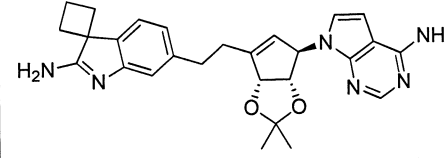
Hợp chất trung gian trong bảng 12 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự như được sử dụng đối với chế phẩm chứa 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-N-metylquinolin-2-amin sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp (ngoại trừ NH₃ chứa nước, NH₃ 7N trong MeOH cũng có thể được sử dụng).

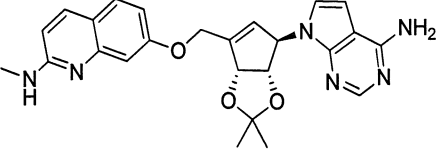
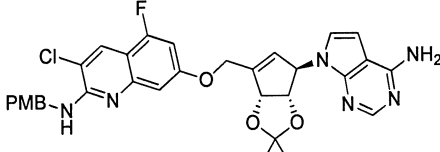
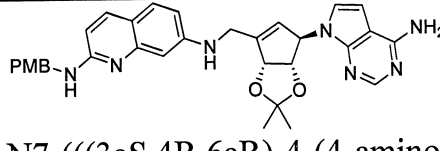
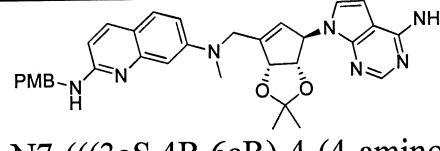
Bảng 12

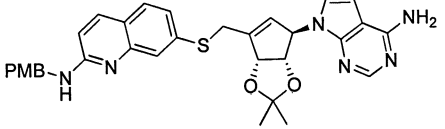
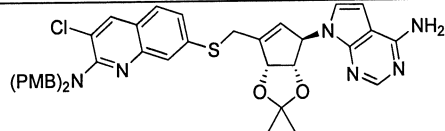
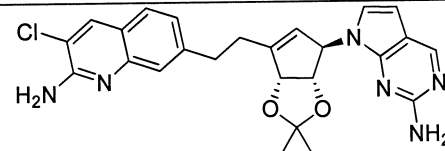
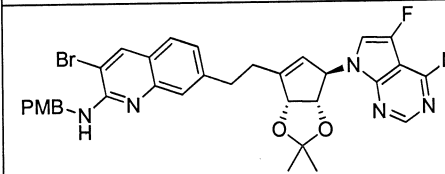
Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ¹ H NMR & LCMS
7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-N-xyclobutylquinolin-2-amin	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-N-xyclobutylquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, cloroform-d) δ 8,35 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,51 – 5,45 (m, 2H), 5,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,15

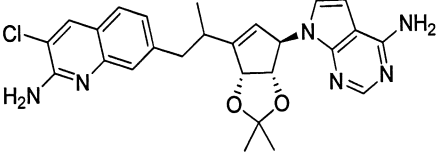
		(s, 2H), 4,47 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,45 – 4,37 (m, 1H), 3,19 – 3,01 (m, 2H), 2,87 – 2,68 (m, 2H), 2,57 – 2,46 (m, 2H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,89 – 1,79 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); LCMS m/z= 497,3 (M+1; 70%).
 7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-floquinolin-2-amin	7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,79 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,72 (s, 2H), 6,35 – 6,31 (m, 2H), 5,54 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,29 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,10 – 2,93 (m, 2H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,24 (s, 3H); LCMS m/z= 461,3 (M+1; 60%).
 7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-cloquinolin-2-amin	3-clo-7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,69 (s, 2H), 6,41 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,29 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,09 – 2,94 (m, 2H), 2,72 – 2,56 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z= 477,05 (M+; 20%).
 7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-bromo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	3-bromo-7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,88 – 6,82 (m, 2H), 6,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,66 – 4,61 (m, 2H), 4,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,06 – 2,93 (m, 2H), 2,70 – 2,59 (m, 2H), 1,38 (s, 3H),

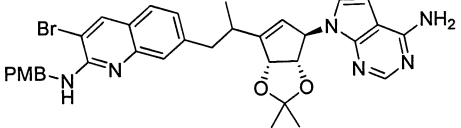
		1,27 (s, 3H); LCMS m/z = 641,97 (M^+ ; 60%).
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-5-floquinolin-2-amin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 7,01 – 6,91 (m, 4H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,07 – 2,95 (m, 2H), 2,71 – 2,56 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); LCMS m/z = 495,05 (M^+ ; 40%).
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-bromo-5-floquinolin-2-amin		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,86 (s, 2H), 6,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,30 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,08 – 2,95 (m, 2H), 2,71 – 2,58 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 541,20 ($M+2$; 100%)
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-clo-6-floquinolin-2-amin	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-6-floquinolin-2-amin	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,53 – 7,44 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,71 (s, 2H), 6,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,32 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,12 – 2,99 (m, 2H), 2,70 – 2,56 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z = 494,99 (M^+ ; 20%).
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-clo-8-floquinolin-2-amin	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-8-floquinolin-2-amin	LCMS m/z = 495,30 (M^+ ; 70%).

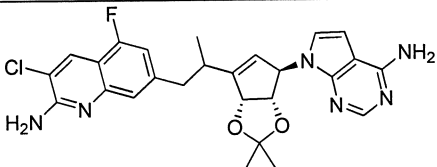
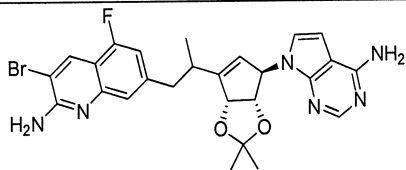
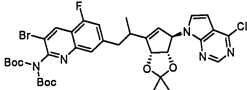
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3,5-dicloquinolin-2-amin	3,5-Diclo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin	LCMS m/z= 511,2 (M⁺; 100%).
 7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-(2-(3-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)ethyl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-(2-(3-metylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)ethyl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,31 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,91 (dd, J = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 2H), 2,71 – 2,57 (m, 2H), 2,45 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z= 430,98 (M⁺; 30%).
 7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(2-amino-3,3-dimethyl-3H-indol-6-yl)ethyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	4-clo-7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(3,3-dimethyl-2-(metylthio)-3H-indol-6-yl)ethyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,42 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 – 6,95 (m, 4H), 6,45 (s, 2H), 5,56 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,02 – 2,84 (m, 2H), 2,65 – 2,54 (m, 2H), 1,46 (s, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z= 459,36 (M+1; 20%).
 6'-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)spiro [xyclobutan-1,3'-indol]-2'-amin	6'-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-2'-(metylthio)spiro[xyclobutan-1,3'-indol]	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,64 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,09 – 6,97 (m, 4H), 6,47 – 6,40 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,28 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,99 – 2,87 (m, 2H), 2,83 – 2,71 (m, 2H), 2,64 – 2,53 (m, 2H), 2,36 – 2,29 (m, 2H), 2,27 – 2,16 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z= 472,3 (M+2; 100%).

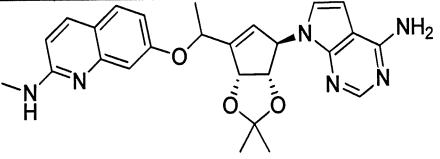
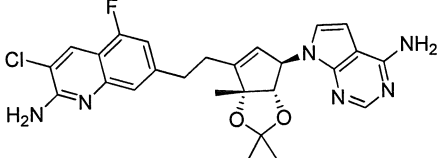
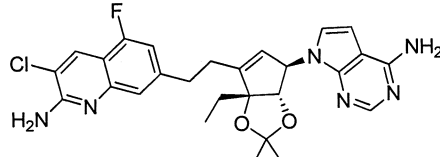
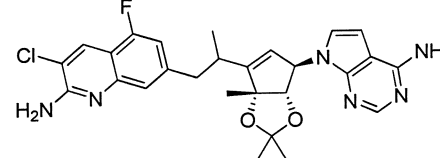
 7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metoxy)-N-methylquinolin-2-amin	7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metoxy)-N-methylquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,06 (s, 2H), 6,90 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,42 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,53 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,93 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); LCMS m/z= 459,40 (M+1; 30%).
 7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metoxy)-3-clo-5-flo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	3-clo-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metoxy)-5-flo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,01 (s, 2H), 6,94 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,90 – 6,81 (m, 4H), 6,51 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,94 (q, J = 15,3 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,29 (s, 3H); LCMS m/z= 617,34 (M+; 100%).
 N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)-N2-(4-methoxybenzyl)quinolin-2,7-diamin	N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)-N2-(4-methoxybenzyl)quinolin-2,7-diamin	LCMS m/z= 564,40 (M+1; 100%).
 N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)-N2-(4-methoxybenzyl)-N7-methylquinolin-2,7-diamin	N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)-N2-(4-methoxybenzyl)-N7-methylquinolin-2,7-diamin	LCMS m/z= 576,95 (M-1; 100%).

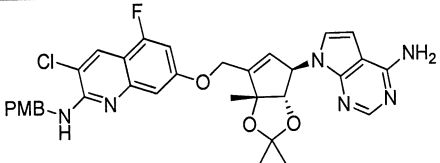
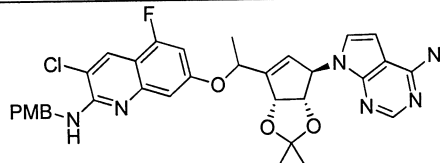
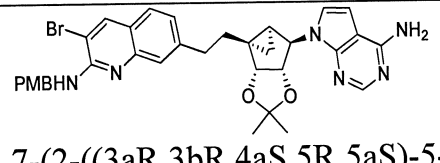
 7-((((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methylthio)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	7-((((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methylthio)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,82 – 6,76 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,34 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); LCMS m/z= 580,83 (M⁺; 100%).
 7-((((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methylthio)-3-clo-N,N-bis(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	3-clo-7-((((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methylthio)-N,N-bis(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	LCMS m/z= 735,61 (M⁺; 80%).
 7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(2-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-cloquinolin-2-amin	3-clo-7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(2-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,28 (s, 2H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,23 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,33 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,10 – 2,93 (m, 2H), 2,67 – 2,56 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z= 476,98 (M⁺; 100%).
 7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-bromoquinolin-2-amin	3-bromo-7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,86 – 6,82 (m, 2H), 6,35 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,28 (d, J =

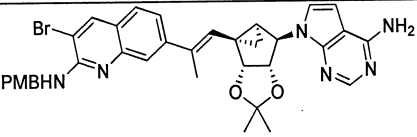
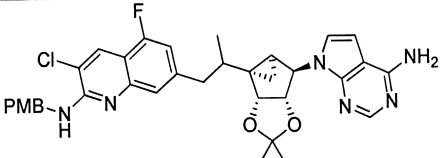
yl)ethyl)-3-bromo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	ol-6-yl)ethyl)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	5,6 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 2,67 – 2,57 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 1,27 (s, 3H); LCMS m/z= 660,97 (M+1; 25%).
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-3-cloquinolin-2-amin	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)quinolin-2-amin	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Thời gian (chạy): 10,00, Thể tích tiêm: 5,00 μL Bước sóng: 225nm HEX_0,1%DEA_IPA_DCM_60_40_A_C_1,2ML_10MIN Tốc độ chảy: 1,2 ml/phút. Cột : CHIRALPAK IA CRL-027 OLD Nhiệt độ cột: 25,0 $^{\circ}$C Pha động A: HEX_0,1%DEA Pha động C: IPA:DCM Pha động B: NA Pha động D: NA Chất đồng phân không đối quang 1 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,32 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,41 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,12 – 3,03 (m, 1H), 2,96 – 2,90 (m, 1H), 2,88 – 2,81 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,17 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LCMS m/z= 491,36 (M+; 80%). Chất đồng phân không đối quang 2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,60 –

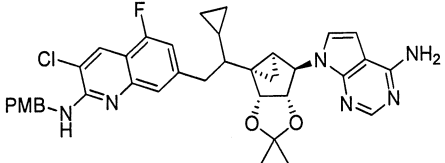
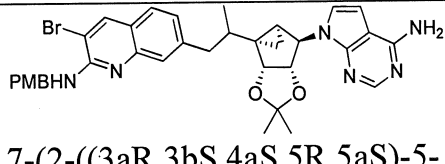
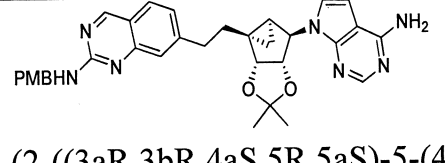
		5,56 (m, 1H), 5,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,13 – 3,04 (m, 1H), 2,93 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 2,83 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LCMS m/z= 491,36 (M ⁺ ; 80%).
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-3-bromo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	3-bromo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Thời gian (chạy): 10,00. Thể tích tiêm: 5,00 μL, Bước sóng: 251nm, HEX_0,1%DEA_IPA-DCM_50_50_A_C_1,0ML_10 MIN_251nm. Tốc độ chảy: 1,0 ml/phút. Cột: CHIRALPAK IG CRL-071. Nhiệt độ cột: 25,0 $^{\circ}$C. Pha động A: HEX_0,1%DEA. Pha động C: IPA-DCM_1-1, Pha động B: NA. Pha động D: NA. Chất đồng phân không đối quang 1: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,37 – 7,33 (m, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 2H), 6,99 (s, 2H), 6,87 – 6,83 (m, 2H), 6,63 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,32 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,40 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,11 – 3,04 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,14 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LCMS m/z= 657,47 (M+2; 45%). Chất đồng phân không đối quang 2: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,18 – 7,13 (m, 2H), 7,00

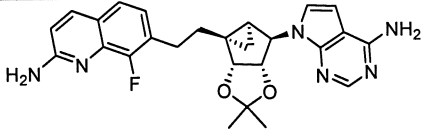
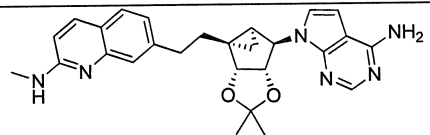
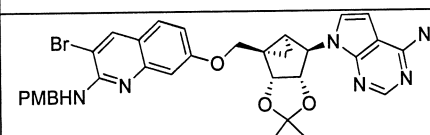
		(s, 2H), 6,84 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,43 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,42 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,38 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,10 – 3,05 (m, 1H), 2,96 – 2,90 (m, 2H), 1,32 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H); LCMS m/z= 655,47 (M ⁺ ; 35%).
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-5-floquinolin-2-amin	LCMS m/z= 509,3 (M ⁺ ; 60%).
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-3-bromo-5-floquinolin-2-amin		Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Thời gian (chạy): 15,00, Thể tích tiêm: 10,00 µL, Bước sóng: 254nm, Tốc độ chảy: 1,50 ml/phút, Nhiệt độ cột: 30,0 °C, Phương pháp, dụng cụ: ACN_DEA_100_B_1,5ML_1 5MIN_254NM, Cột : CHIRALPAK OX-H CRL-061, Pha động A: NA, Pha động B: ACN_0,1%DEA Chất đồng phân không đối quang 1: LCMS m/z = 553,20, 555,20 (M⁺;M+2; 100%) Chất đồng phân không đối quang 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,00 – 6,96 (m, 3H), 6,86 (s, 2H), 6,57 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,34 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,7 Hz, 1H),

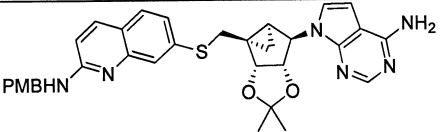
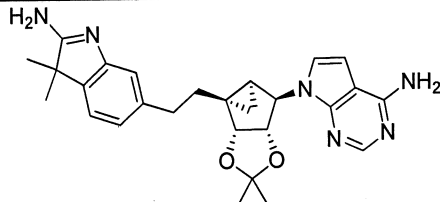
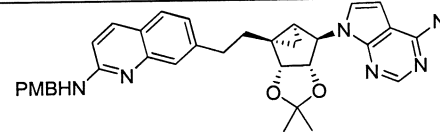
		3,09 – 3,01 (m, 2H), 2,85 – 2,83 (m, 1H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,15 (d, J = 6,0 Hz, 3H); LCMS m/z = 555,20 (M+2; 100%)
 7-(1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etoxy)-N-methylquinolin-2-amin	7-(1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etoxy)-N-methylquinolin-2-amin	LCMS m/z= 473,11 (M+1; 20%).
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 3H), 6,95 (s, 2H), 6,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,63 – 5,58 (m, 1H), 5,49 – 5,44 (m, 1H), 4,00 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 3,06 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,70 – 2,59 (m, 1H), 2,59 – 2,53 (m, 1H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z= 509,2 (M+; 90%).
 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-6a-etyl-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-6a-etyl-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,68 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,47 – 5,43 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,07 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,70 – 2,54 (m, 2H), 1,84 (dq, J = 14,9, 7,4 Hz, 1H), 1,59 (dq, J = 14,7, 7,4 Hz, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 0,68 (t, J = 7,4 Hz, 3H); LCMS m/z= 523,44 (M+; 95%).
 3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin	Chất đồng phân không đối quang 1: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 6,96 (s,

7-(2-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin	dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-5-floquinolin-2-amin	4H), 6,21 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,69 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,10 – 2,97 (m, 2H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,24 (d, J = 3,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H); LCMS m/z= 523,32 (M⁺; 50%). Lưu ý: Chỉ chất đồng phân mong muốn được phân lập
 7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metoxy)-3-clo-5-flo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	3-clo-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metoxy)-5-flo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	LCMS m/z= 631,30 (M⁺; 60%).
 7-(1-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etoxy)-3-clo-5-flo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	3-clo-7-(1-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etoxy)-5-flo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	Chất đồng phân không đối quang 1 LCMS m/z= 631,34 (M⁺; 100%). Chất đồng phân không đối quang 2 LCMS m/z= 631,34 (M⁺; 100%).
 7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-yl)etyl)-3-bromo-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	3-bromo-7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-yl)etyl)-N-(4-metoxybenzyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,19 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,90 – 6,84 (m, 2H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,62 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 4,51 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,88 – 2,79 (m, 2H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 1,67 – 1,58 (m, 1H), 1,48

		(s, 3H), 1,46 – 1,41 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,92 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 0,74 – 0,68 (m, 1H); LCMS m/z = 656,2 (M+1; 40%).
 7-((E)-1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)prop-1-en-2-yl)-3-bromo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	3-bromo-7-((E)-1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)prop-1-en-2-yl)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 1H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,12 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,26 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,70 (dd, J = 14,7, 6,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 14,7, 6,0 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,46 – 1,39 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,90 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 0,26 – 0,18 (m, 1H); LCMS m/z = 668,97 (M+1; 30%).
 7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)propyl)-3-clo-5-flo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	3-clo-7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)propyl)-5-flo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Bước sóng: 225nm, Phương pháp, dụng cụ: HEX-0,1%DEA_IPA-DCM_50_50_A_C_1,2ML_8MIN Tốc độ chảy: 1,2 ml/phút, Cột: CHIRALPAK IG CRL-071 Nhiệt độ cột: 25°C, Pha động A: HEX_0,1%DEA Pha động C: IPA-DCM, Pha động B: NA Pha động D: NA Chất đồng phân không đối quang thứ nhất: LCMS m/z = 643,09(M+; 30%). Chất đồng phân không đối quang thứ hai: LCMS m/z = 643,09(M+; 30%).

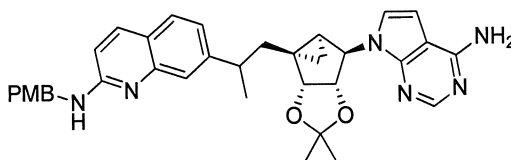
 7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)-2-xylopropylethyl)-3-chloro-5-fluoro-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amine	3-chloro-7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-chloro-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)-2-xylopropylethyl)-5-fluoro-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amine	LCMS m/z = 669,10(M⁺; 20%).
 7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)propyl)-3-bromo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amine	3-bromo-7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-chloro-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)propyl)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amine	LCMS m/z = 670,97(M⁺; 20%).
 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-(4-methoxybenzyl)quinazolin-2-amine	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-chloro-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-(4-methoxybenzyl)quinazolin-2-amine	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,79 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,17 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,90 – 6,84 (m, 2H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,57 – 4,48 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,91 – 2,80 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 1,69 – 1,58 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,47 – 1,42 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,93 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 0,75 – 0,69 (m, 1H); LCMS m/z = 578,3 (M⁺; 90%).

 7- (2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-8-floquinolin-2-amin	7-(2- ((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-8-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,65 (s, 2H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,93 – 2,79 (m, 2H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 1,68 – 1,58 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,47 – 1,43 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,96 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 0,75 (dd, J = 9,0, 5,0 Hz, 1H); LCMS m/z = 475,2 (M+1; 30%).
 7- (2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethylhexahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-yl)ethyl)-N-methylquinolin-2-amin	7-(2- ((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethylhexahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-yl)ethyl)-N-methylquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 7,06 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,52 (dd, J = 7,3, 1,5 Hz, 1H), 2,91 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,88 – 2,77 (m, 2H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 1,70 – 1,61 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,48 – 1,44 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 0,74 (dd, J = 9,2, 5,0 Hz, 1H); LCMS m/z = 471,23 (M+1; 15%).
 7-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)metoxy)-3-bromo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	3-bromo-7- (((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)metoxy)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,38 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,16 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,04 (s, 2H), 7,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,92 (m, 1H), 6,91 – 6,84 (m, 2H), 6,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,63 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,50 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H),

		1,78 – 1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,11 – 1,06 (m, 1H), 0,88 – 0,83 (m, 1H); LCMS m/z = 659,3 (M+2; 100%).
 7-((((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)methylthio)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	7- ((((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)methylthio)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,23 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,91 – 6,86 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,55 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 4,51 (dd, J = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,67 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,32 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 1,71 – 1,63 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,06 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,01 – 0,95 (m, 1H); LCMS m/z = 595,21 (M+; 70%)
 7-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(2-(2-amino-3,3-dimethyl-3H-indol-6-yl)ethyl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	7- (((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(2-(3,3-dimethyl-2-(methylthio)-3H-indol-6-yl)ethyl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,52 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,77 – 2,65 (m, 2H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,66 – 1,55 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,44 (dd, J = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 0,93 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 0,75 (dd, J = 9,1, 5,0 Hz, 1H); LCMS m/z = 473,4 (M+1; 80%)
 7-(2-(((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	7-(2- (((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-clo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	¹ H NMR (400 MHz, chloroform-d) δ 8,34 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97

dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-yl)ethyl)-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin	propa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-yl)ethyl)-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin	(d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,65 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,19 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,06 – 2,93 (m, 2H), 2,41 – 2,36 (m, 1H), 2,06 – 2,01 (m, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,51 (dd, J = 8,7, 4,2 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,15 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 0,78 (dd, J = 5,5, 3,2 Hz, 1H); LCMS m/z = 577,5 (M+1; 60%)
---	---	--

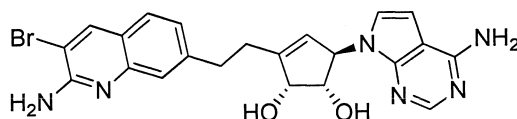
7-(1-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)propan-2-yl)-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin



Hỗn hợp chứa 7-((E)-1-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)prop-1-en-2-yl)-3-bromo-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin (0,05g, 0,075 mmol), amoni format (0,331 g, 5,24 mmol) và Pd/C (0,024 g, 0,225 mmol) trong EtOH (15 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh 25°C, lọc qua xelit và được cô trong chân không để thu được 0,06g hợp chất thô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 5%) của metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,042g, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. LCMS m/z = 591,29 (M+1, 100%).

Ví dụ thực hiện sáng chế

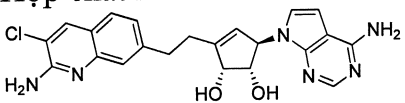
Ví dụ 1: (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 1)

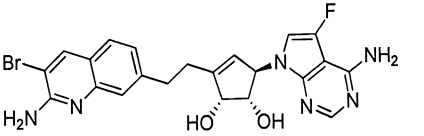
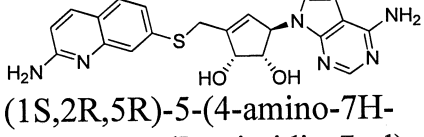
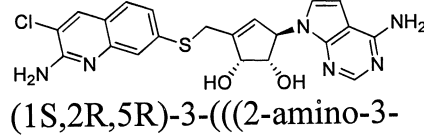
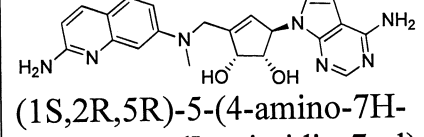


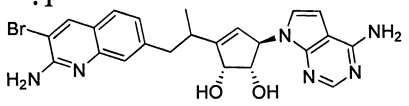
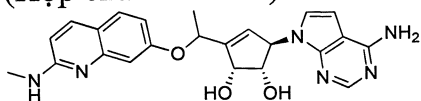
Hỗn hợp chứa 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-bromo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin (0,220 g, 0,343 mmol) trong TFA (3,96 ml, 51,4 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không và phần cặn thu được được hòa tan trong MeOH (5ml). K₂CO₃ (0,142 g, 1,029 mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được 0,27g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisepp® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 7%) của metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,03g, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,08 (s, 2H), 6,67 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 2H), 6,45 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 3,04 – 2,87 (m, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 2H); LCMS m/z = 483,01 (M+2, 90%).

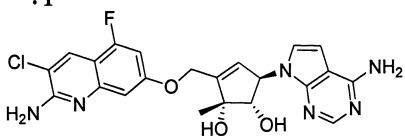
Các ví dụ trong bảng 13 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được sử dụng đối với chế phẩm chứa (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp (ngoại trừ TFA, HCl/MeOH 3N cũng có thể được sử dụng).

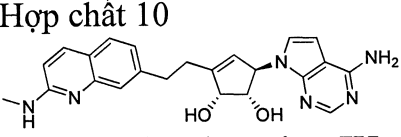
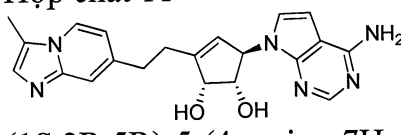
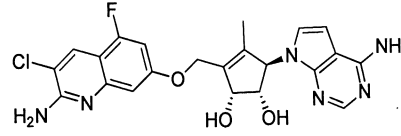
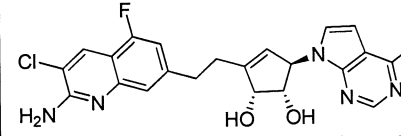
Bảng 13

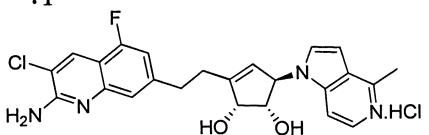
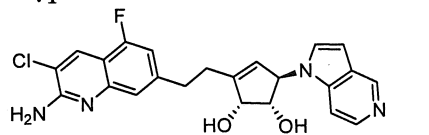
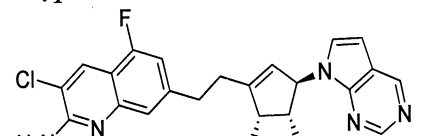
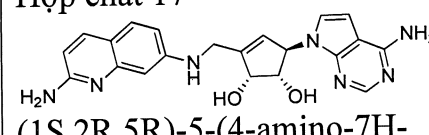
Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ¹ H NMR & LCMS
Hợp chất 2  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloroquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-clo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 7,16 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,75 – 6,66 (m, 3H), 6,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,94 (ddt, J = 21,4, 14,1, 7,2 Hz, 2H), 2,58 – 2,55 (m, 2H); LCMS m/z = 436,92 (M+, 20%)

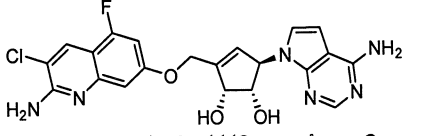
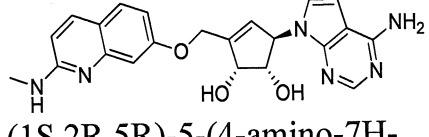
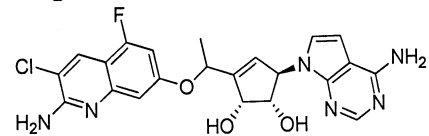
Hợp chất 3  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-5-flo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-bromo-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,18 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 3H), 6,72 (d, J = 27,4 Hz, 2H), 6,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,54 (s, 1H), 5,40 (q, J = 1,7 Hz, 1H), 5,10 - 4,91 (m, 2H), 4,43 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,92 (q, J = 5,2 Hz, 1H), 3,04 - 2,87 (m, 2H) 2,65 - 2,52 (m, 2H); LCMS m/z = 501 (M+1, 30%)
Hợp chất 4  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(((2-aminoquinolin-7-yl)thio)methyl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-((((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)thio)-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,00 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 6,89 (s, 2H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,26 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,04 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,01 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,81 (m, 1H), 3,75 - 3,66 (m, 1H); LCMS m/z = 420,85 (M+, 100%)
Hợp chất 5  (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-chloroquinolin-7-yl)thio)methyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-((((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)thio)-3-chloro-N,N-bis(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,82 (s, 2H), 6,28 (q, J = 3,5 Hz, 2H), 5,61 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,09 (dd, J = 24,6, 6,5 Hz, 2H), 4,57 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 3,87 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 3,74 (d, J = 15,0 Hz, 1H); LCMS m/z = 455,50 (M+, 50%)
Hợp chất 6  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(((2-aminoquinolin-7-yl)thio)methyl)xyclopent-3-en-1,2-diol	N7-((((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl)-N2-(4-	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 - 6,86 (m, 3H), 6,81 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,09 (s, 2H), 5,51 (s, 1H),

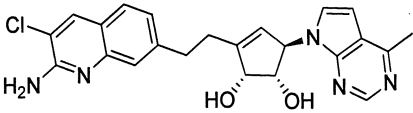
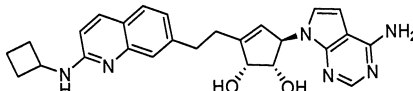
yl)(metyl)amino)metyl)xyclopent-3-en-1,2-diol	metoxybenzyl)-N7-metylquinolin-2,7-diamin	5,41 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 6,5, 2,5 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 3,05 (s, 3H); LCMS m/z = 417,10 (M ⁺ , 100%)
Hợp chất 7a và 7b  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-3-bromo-N-(4-metoxymetyl)quinolin-2-amin	Chất đồng phân không đối quang thứ nhất(Hợp chất 7a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,78 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 5,01 – 4,88 (m, 2H), 4,46 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,99 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 11,9, 4,4 Hz, 1H), 2,73 (q, J = 10,6, 8,9 Hz, 2H), 1,24 (s, 3H); LCMS m/z = 497,30 (M⁺2, 100%) Chất đồng phân không đối quang thứ hai(Hợp chất 7b): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,21 – 7,02 (m, 3H), 6,61 (s, 2H), 6,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,91 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,90 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,07 – 2,99 (m, 1H), 2,83 – 2,74 (m, 2H) 1,09 (d, J = 5,8 Hz, 3H); LCMS m/z = 495,24 (M⁺, 40%)
(Hợp chất 8a và 8b)  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(1-((2-(metylamin)oxy)metyl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta [d] [1,3] dioxol-6-yl)etoxymetyl)quinolin-2-amin	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Bước sóng: 225 nm, Phương pháp, dụng cụ: IPA_0,1%DEA_MeOH_0,1%DEA_50_50_0,7ML_12 MIN, Tốc độ chảy: 0,70 ml/phút Cột: CHIRALPAK IB CRL-043 OLD,

		Nhiệt độ cột: 30°C, Pha động A: IPA_0,1%DEA, Pha động B: MeOH 0,1% DEA Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất 8a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,00 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,92 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 2H), 6,84 – 6,80 (m, 2H), 6,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,70 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 5,60 – 5,56 (m, 1H), 5,21 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 5,14 – 5,08 (m, 1H), 5,04 – 4,99 (m, 1H), 4,62 – 4,58 (m, 1H), 4,15 – 4,11 (m, 1H), 3,19 – 3,16 (m, 1H), 2,90 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 3H), 1,54 (d, <i>J</i> = 6,3 Hz, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 433,04 (<i>M</i>+1, 30%) Chất đồng phân không đối quang thứ hai (Hợp chất 8b): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,02 (s, 1H), 7,73 (d, <i>J</i> = 8,9 Hz, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, <i>J</i> = 2,5 Hz, 1H), 6,94 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 3H), 6,81 (dd, <i>J</i> = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,57 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,54 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,72 (t, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 5,57 (d, <i>J</i> = 5,0 Hz, 1H), 5,26 (d, <i>J</i> = 6,7 Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,36 (d, <i>J</i> = 4,2 Hz, 1H), 3,94 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 2,91 (d, <i>J</i> = 4,7 Hz, 3H), 1,57 (d, <i>J</i> = 6,5 Hz, 3H); LCMS (<i>m/z</i>) = 433,04 (<i>M</i>+, 30%).
Hợp chất 9  (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)methyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-methylxyclopent-3-en-1,2-diol	7-(((3a<i>S</i>,4<i>R</i>,6a<i>R</i>)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[<i>d</i>][1,3]dioxol-6-yl)metoxy)-3-clo-5-flo-N-(4-	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,37 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,71 (d, <i>J</i> = 3,7 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,97 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,90 (d, <i>J</i> = 2,2 Hz, 1H), 6,79 (dd, <i>J</i> = 11,5, 2,2 Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 4,89 – 4,77 (m, 2H), 4,76 – 4,63 (m, 3H), 1,82 (s,

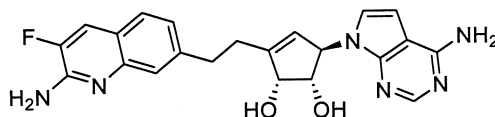
	metoxybenzyl)quinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,72 – 6,64 (m, 2H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 10,7, 6,5 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,12 – 3,08 (m, 2H), 2,90 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,60 – 2,52 (m, 2H); LCMS m/z = 471,07 (M ⁺ , 100%)
Hợp chất 10  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(2-(2-(methylamino)quinolin-7-yl)ethyl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-N-methylquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,72 – 6,64 (m, 2H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,43 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,95 (dd, J = 10,7, 6,5 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,12 – 3,08 (m, 2H), 2,90 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 2,60 – 2,52 (m, 2H); LCMS m/z = 416,48 (M ⁺ , 60%)
Hợp chất 11  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(2-(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)ethyl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-6-(2-(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)ethyl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,00 – 6,86 (m, 3H), 6,66 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,53 – 5,41 (m, 2H), 4,98 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,99 – 2,82 (m, 2H), 2,45 (s, 3H); LCMS m/z = 390,91 (M ⁺ , 90%)
Hợp chất 12  (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)methyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-methylxyclopent-3-en-1,2-diol	3-clo-5-flo-N-(4-methoxybenzyl)-7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-(4-methoxybenzyl)amino)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,5-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methoxy)quinolin-2-amin	LCMS m/z = 471,23 (M ⁺ , 60%)
Hợp chất 13  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-4-methylxyclopent-3-en-1,2-diol	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,13 – 6,90 (m, 4H), 6,55 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,46 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 6,5, 4,3 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,0

(4-metyl-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	xol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin	Hz, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,04 – 2,85 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,60 – 2,54 (m, 2H); LCMS m/z = 454,17 (M ⁺ , 100%)
Hợp chất 14  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-metyl-1H-pyrido[3,2-c]pyridin-1-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol hydroclorua	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-4-(4-metyl-1H-pyrido[3,2-c]pyridin-1-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dio xol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 14,95 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,26 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,03 (m, 3H), 5,64 (s, 1H), 5,58 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,10 – 2,99 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,62-2,50 (m, 2H); LCMS m/z= 453,11 (M+1, 100%)
Hợp chất 15  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(1H-pyrido[3,2-c]pyridin-1-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-4-(1H-pyrido[3,2-c]pyridin-1-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dio xol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,91 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,11 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,07 – 7,01 (m, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,60 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,18 (dd, J = 17,2, 6,7 Hz, 2H), 4,41 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,84 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 3,11 – 2,91 (m, 2H), 2,68 – 2,58 (m, 2H); LCMS (m/z) = 439,23 (M ⁺ , 100%).
Hợp chất 16  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-4-(7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dio xol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,49 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,03 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,48 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,06 – 4,02 (m, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 2H), 2,60 – 2,55 (m, 2H); LCMS m/z= 440,17 (M ⁺ , 60%)
Hợp chất 17  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-	N7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,91 (m, 3H), 6,64 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,51

pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(((2-aminoquinolin-7-yl)amino)methyl)xyclopent-3-en-1,2-diol	dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)methyl) -N2-(4-metoxymethyl)quinolin-2,7-diamin	(d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,20 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,08 (s, 2H), 5,61 (q, J = 1,8 Hz, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,09 - 5,04 (m, 2H), 4,52 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,11 (q, J = 5,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H); LCMS m/z= 404,16 (M⁺, 100%)
Hợp chất 18  (1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)methyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)metoxy)-3-clo-5-flo-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (bs, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,32 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,99 (bs, 2H), 6,89 - 6,83 (m, 2H), 6,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,82 (q, J = 1,8 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,27 (bs, 2H), 4,93 - 4,80 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 5,6 Hz, 1H); LCMS m/z= 457,17 (M⁺, 70%)
Hợp chất 19  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(((2-(methylamino)quinolin-7-yl)oxy)methyl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(((3aR,6R,6aS)-6-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-6,6a-dihydro-3aH-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)metoxy)-N-methylquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 13,8 Hz, 3H), 7,12 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,30 - 5,08 (m, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,60 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,28 - 4,04 (m, 2H), 3,05 (d, J = 4,6 Hz, 3H); LCMS m/z= 419,16 (M⁺, 100%)
Hợp chất 20a và 20b  (1S,2R,5R)-3-(1-((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(1-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)etoxymethyl)-3-clo-5-flo-N-(4-metoxymethyl)quinolin-2-amin	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất 20a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,36 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,83 (s, 2H), 6,65 - 6,35 (m, 3H), 5,96 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 5,82 - 5,54 (m, 2H), 5,07 - 4,91 (m, 2H), 4,61 - 4,36 (m, 2H), 4,18 (dd, J = 9,6, 4,8 Hz, 1H), 1,65 (ddd, J = 26,6,

		6,9, 2,5 Hz, 3H); LCMS m/z= 471,23 (M ⁺ , 90%) Chất đồng phân không đối quang thứ hai (Hợp chất 20b): ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,08 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 6,93 (s, 5H), 6,87 – 6,75 (m, 2H), 6,54 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,53 – 5,49 (m, 1H), 5,26 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,23 – 5,13 (m, 2H), 4,55 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 1H), 1,57 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LCMS m/z= 471,23 (M ⁺ , 80%)
Hợp chất 21 	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 5,62 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,14 – 3,91 (m, 1H), 3,06 – 2,87 (m, 2H) 2,58 (d, J = 32,3 Hz, 5H); LCMS m/z= 436,23 (M ⁺ , 90%)
Hợp chất 22  Công thức hóa học : C ₂₆ H ₂₈ N ₆ O ₂	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3] dioxol-6-yl)ethyl)-N-xyclobutylquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,77 – 7,51 (m, 4H), 7,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 17,2, 6,4 Hz, 2H), 6,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,55 – 4,43 (m, 2H), 4,01 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,06 – 2,87 (m, 2H), 2,59 – 2,54 (m, 2H), 2,41 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,01 (q, J = 9,8 Hz, 2H), 1,76 (q, J = 9,4 Hz, 2H); LCMS m/z= 457,3 (M ⁺ , 90%)

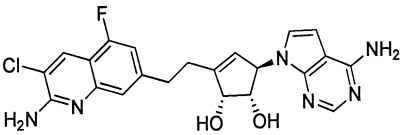
Ví dụ 2: (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 23)

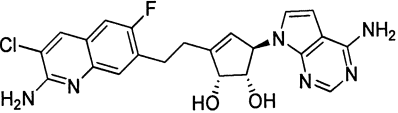
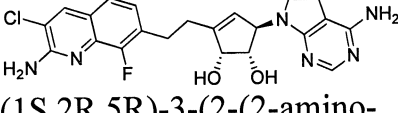
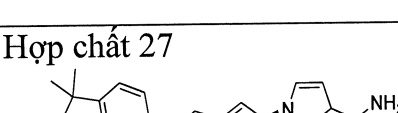
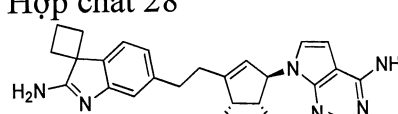
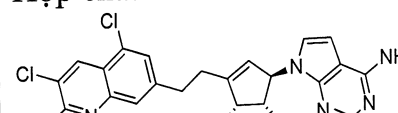


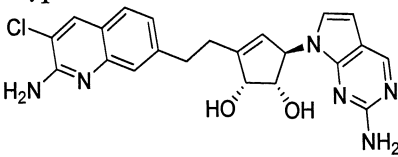
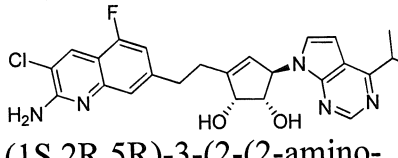
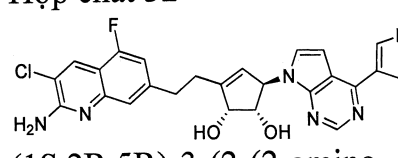
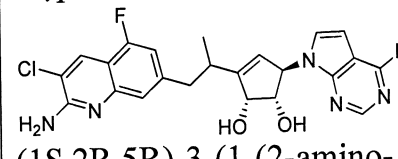
Hỗn hợp chứa 7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-floquinolin-2-amin (0,060 g, 0,130 mmol) trong TFA (1,004 ml, 13,03 mmol) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 6 giờ dưới khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng dung dịch đá lạnh chứa NaHCO₃ bão hòa chứa nước (20ml) và được chiết bằng ethyl axetat (20 ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (20 ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 0,12g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisepp® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 10%) của metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (25 mg, hiệu suất 45,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 6,6, 3,1 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,95 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 3,04 – 2,85 (m, 2H), 2,60 – 2,53 (m, 2H); LCMS m/z= 420,92 (M⁺, 100%).

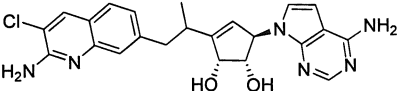
Các ví dụ trong bảng 14 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được sử dụng đối với chế phẩm chứa (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp (ngoại trừ TFA, TFA hoặc FeCl₃.DCM chứa nước cũng có thể được sử dụng tại nhiệt độ tương ứng).

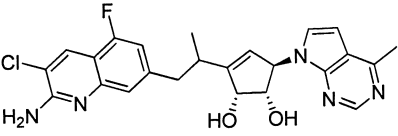
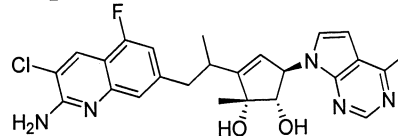
Bảng 14

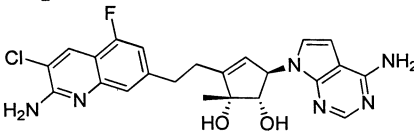
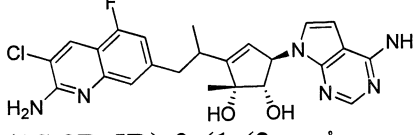
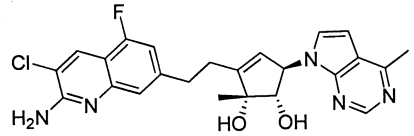
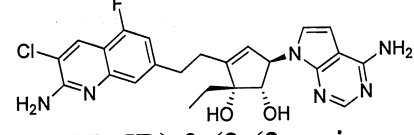
Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ¹ H NMR & LCMS
Hợp chất 24  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-chloro-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 11,0, 1,4 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,63 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,50 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 5,45 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 6,3, 3,0 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,97 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 3,03 – 2,87 (m, 2H), 2,56 (t, J = 7,0 Hz, 2H); LCMS m/z= 454,98 (M ⁺ , 40%)

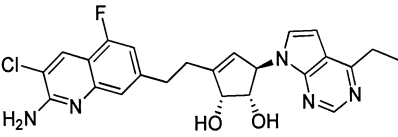
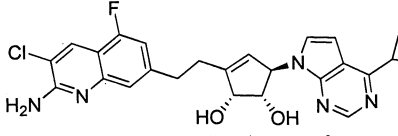
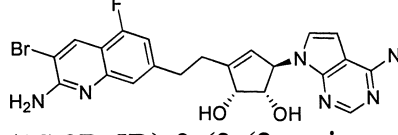
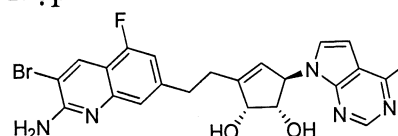
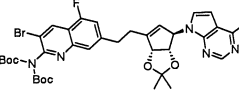
Hợp chất 25  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-clo-6-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,53 – 7,30 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,75 – 6,55 (m, 3H), 6,44 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 5,57 – 5,31 (m, 2H), 4,98 (dd, <i>J</i> = 6,4, 1,8 Hz, 2H), 4,45 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 3,98 (q, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 2,98 (q, <i>J</i> = 6,7 Hz, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> = 455,10 (M⁺, 90%)
Hợp chất 26  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-8-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-clo-8-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,24 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, <i>J</i> = 8,3, 6,5 Hz, 1H), 7,00 (bs, 4H), 6,66 (d, <i>J</i> = 3,6 Hz, 1H), 6,44 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,51 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 5,42 (d, <i>J</i> = 1,8 Hz, 1H), 4,96 (dd, <i>J</i> = 6,6, 4,8 Hz, 2H), 4,44 (t, <i>J</i> = 5,9 Hz, 1H), 3,98 (q, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 2,98 (d, <i>J</i> = 8,3 Hz, 2H), 2,49 – 2,40 (m, 2H); LCMS <i>m/z</i> = 455,05 (M⁺, 100%)
Hợp chất 27  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3,3-dimethyl-3H-indol-6-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-((3aS,4R,6aR)-6-(2-(2-amino-3,3-dimethyl-3H-indol-6-yl)ethyl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,02 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 4H), 6,81 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, <i>J</i> = 7,4, 1,5 Hz, 1H), 6,63 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,46 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,55 – 5,46 (m, 1H), 5,42 (t, <i>J</i> = 1,7 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,44 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,93 (q, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 2,87 – 2,62 (m, 2H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 1,30 – 1,17 (m, 6H); LCMS <i>m/z</i> = 418,41 (M⁺, 100%)
Hợp chất 28  (1S,2R,5R)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3-(2-(2'-aminospiro[xyclobutan-1,3'-indol]-6'-yl)ethyl)xyclopent-3-en-1,2-diol	6'-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)spiro[xyclobutan-1,3'-indol]-2'-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,04 (s, 1H), 7,39 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,77 (d, <i>J</i> = 1,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, <i>J</i> = 7,5, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,45 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 5,49 (d, <i>J</i> = 4,3 Hz, 1H), 5,41 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H), 4,93 (d, <i>J</i> = 5,9 Hz, 2H), 4,45 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 1H), 3,93 (q, <i>J</i> = 5,3 Hz, 1H), 2,87 – 2,64 (m, 2H), 2,62 – 2,49 (m, 4H), 2,40 – 2,30 (m, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 3H); LCMS <i>m/z</i> = 431,23 (M⁺, 50%)
Hợp chất 29  7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-clo-6-floquinolin-2-amin	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-clo-6-floquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 8,20 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,35 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,14 – 6,88 (m, 4H), 6,62 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,43 (d, <i>J</i> = 3,6

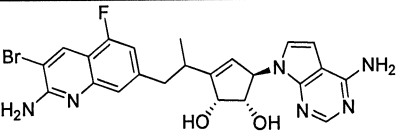
(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3,5-dicloquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]diol-6-yl)etyl)-3,5-dicloquinolin-2-amin	Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,98 (dd, $J = 11,2, 6,4$ Hz, 2H), 4,46 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,96 (q, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,04 – 2,85 (m, 2H), 2,62 – 2,56 (m, 2H); LCMS $m/z = 471,30$ (M^+ , 50%)
Hợp chất 30  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)ethyl)-5-(2-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(2-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]diol-6-yl)etyl)-3-cloquinolin-2-amin	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 3,9$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 3,8$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 10,5, 3,3$ Hz, 2H), 5,30 – 4,81 (m, 2H), 4,47 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,22 – 3,88 (m, 1H), 3,09 – 2,87 (m, 2H) 2,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H); LCMS $m/z = 437,21$ (M^+ , 70%)
Hợp chất 31  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	3-clo-5-flo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]diol-6-yl)etyl)quinolin-2-amin	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,68 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,05 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 11,0, 1,4$ Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,57 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 5,01 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,47 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,10 – 3,98 (m, 1H), 3,40 (dt, $J = 13,9, 6,9$ Hz, 1H), 3,04 – 2,89 (m, 2H), 2,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 1,32 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H), 1,30 (d, $J = 2,1$ Hz, 3H); LCMS $m/z = 483,92$ (M^+ , 30%)
Hợp chất 32  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimetyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]diol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,68 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,21 (d, $J = 19,9$ Hz, 2H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,03 (dd, $J = 11,0, 1,4$ Hz, 2H), 6,98 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 5,66 (d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 5,50 (t, $J = 1,7$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,08 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,06 – 2,88 (m, 2H), 2,60 – 2,55 (m, 2H); LCMS $m/z = 520,32$ (M^+ , 100%)
Hợp chất 33a và 33b  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]diol-6-yl)propyl)-3-	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất 33a): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,14 – 6,83 (m, 5H), 6,50 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,51 (d, $J = 5,1$ Hz,

7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	clo-5-floquinolin-2-amin	1H), 5,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,56 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,08 – 2,94 (m, 1H), 2,79 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 1,09 (d, J = 6,7 Hz, 3H); LCMS m/z= 469,36 (M⁺, 30%) Chất đồng phân không đối quang thứ hai (Hợp chất 33b): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,08 – 6,86 (m, 5H), 6,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,56 – 5,47 (m, 1H), 5,43 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 4,97 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 4,51 – 4,42 (m, 1H), 3,98 (q, J = 6,1, 5,3 Hz, 1H), 3,09 – 2,96 (m, 1H), 2,75 (s, 2H), 1,08 (d, J = 6,3 Hz, 3H); LCMS m/z= 469,36 (M⁺, 30%)
Hợp chất 34a và 34b  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-3-cloquinolin-2-amin	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất 34a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,56 – 5,46 (m, 1H), 5,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,57 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,90 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 3,10 – 2,96 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 2H), 1,13 – 1,09 (m, 3H); LCMS m/z= 451,2 (M⁺, 100%) Chất đồng phân không đối quang thứ hai (Hợp chất 34b): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,77 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,59 – 5,49 (m, 1H), 5,47 – 5,38 (m, 1H), 4,95 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 3,04 (dd, J = 12,0, 4,5 Hz, 1H), 2,82 – 2,64 (m, 2H), 1,07 (d,

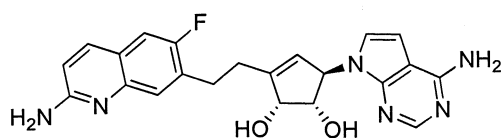
		J = 6,3 Hz, 3H); LCMS m/z = 452,98 (M+1, 80%)
Hợp chất 35a và 35b  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-chloro-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2-dimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-5-floquinolin-2-amin	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất 35a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,27 – 7,12 (m, 2H), 6,96 (s, 3H), 6,64 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 6,5, 3,4 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 4,03 (q, J = 5,7 Hz, 1H), 3,02 (q, J = 9,1 Hz, 1H), 2,86 – 2,68 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 1,09 (d, J = 7,0 Hz, 3H); LCMS m/z = 468,36 (M+, 80%) Chất đồng phân không đối quang thứ hai (Hợp chất 35b): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,04 – 6,89 (m, 4H), 6,52 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,08 – 5,00 (m, 1H), 4,95 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,58 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 3,98 (dt, J = 6,8, 5,4 Hz, 1H), 3,03 (q, J = 10,1 Hz, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 1,11 (d, J = 5,3 Hz, 3H); LCMS m/z = 468,36 (M+, 80%)
Hợp chất 36a và 36b  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-chloro-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-2-methyl-5-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	3-clo-5-flo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)quinolin-2-amin	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất 36a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 7,03 – 6,90 (m, 3H), 6,66 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,64 – 5,54 (m, 2H), 5,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,66 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 13,2, 7,1 Hz, 1H), 2,85 – 2,68 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,13 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LCMS m/z = 482,2 (M+, 40%) Chất đồng phân không đối quang thứ hai (Hợp chất 36b): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,43 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 11,1, 1,3 Hz,

		1H), 6,95 (s, 2H), 6,69 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,68 – 5,61 (m, 1H), 5,46 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,90 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,23 – 3,16 (m, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,6 Hz, 3H); LCMS m/z= 482,2 (M ⁺ , 40%).
Hợp chất 37  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-methylxyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,34 (s, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,07 – 6,92 (m, 4H), 6,65 – 6,57 (m, 1H), 5,56 – 5,41 (m, 2H), 5,15 – 4,99 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,99 – 2,86 (m, 2H), 2,46 – 2,31 (m, 2H), 1,27 (s, 3H); LCMS m/z= 469,30 (M ⁺ , 40%)
Hợp chất 38  (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-methylxyclopent-3-en-1,2-diol	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2,6a-trimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin	Chất đồng phân không đối quang thứ nhất: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,01 – 6,90 (m, 5H), 6,70 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,06 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,63 (dd, J = 7,0, 5,8 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 12,9, 6,7 Hz, 1H), 2,82 – 2,68 (m, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,11 (s, 3H); LCMS m/z= 482,67 (M ⁺ , 80%)
Hợp chất 39  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-2-methyl-5-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	3-clo-5-flo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-2,2,6a-trimethyl-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)ethyl)quinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,38 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 11,0, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,67 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,64 – 5,57 (m, 1H), 5,50 – 5,45 (m, 1H), 5,07 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,65 (s, 1H), 3,89 (dd, J = 7,4, 6,1 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,57 – 2,53 (m, 2H), 1,28 (s, 3H); LCMS m/z= 468,36 (M ⁺ , 60%)
Hợp chất 40  (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-6a-ethyl-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dio	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-6a-ethyl-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dio	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,07 – 6,89 (m, 6H), 6,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,57 – 5,43 (m, 2H), 5,04 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,95 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 2,94 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 2H), 1,69 (dq, J

yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-ethylxyclopent-3-en-1,2-diol	xol-6-yl)etyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin	= 14,4, 7,2 Hz, 1H), 1,56 (dq, J = 14,4, 7,2 Hz, 1H), 0,85 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LCMS m/z= 482,67 (M ⁺ , 80%)
Hợp chất 41 	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-etyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dio xol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,11 – 6,91 (m, 4H), 6,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,63 (s, 1H), 5,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,02 (dd, J = 6,5, 4,3 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,08 – 4,00 (m, 1H), 2,96 (q, J = 7,7 Hz, 4H), 2,57 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,31 (d, J = 7,6 Hz, 3H); LCMS m/z= 468,08 (M ⁺ , 100%)
Hợp chất 42 	3-clo-7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-xyclopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dio xol-6-yl)etyl)-5-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,30 (d, J = 36,5 Hz, 3H), 7,18 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,06 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,07 – 2,88 (m, 2H), 2,62 – 2,54 (m, 3H) 1,27 – 1,14 (m, 4H); LCMS m/z= 479,86 (M ⁺ , 100%)
Hợp chất 43 	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dio xol-6-yl)etyl)-3-bromo-5-floquinolin-2-amin	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 – 6,94 (m, 3H), 6,86 (s, 2H), 6,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,45 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 6,5, 2,1 Hz, 2H), 4,45 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,97 (q, J = 5,5 Hz, 1H), 3,04 – 2,86 (m, J = 7,4 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 6,4 Hz, 2H); LCMS m/z= 499,30, 501,24 (M ⁺ , M+2, 100%)
Hợp chất 44 		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,02 – 6,98 (m, 1H), 6,87 (s, 2H), 6,54 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,61 (t, J = 3,3 Hz, 1H), 5,46 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 6,5, 5,2 Hz, 2H), 4,47 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 4,08 – 3,99 (m, 1H), 3,07 – 2,86 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,57 (t, J = 8,3 Hz, 2H); LCMS m/z= 498,24, 500,24 (M ⁺ , M+2, 100%).
Hợp chất 45a và 45b	7-(2-((3aS,4R,6aR)-4-(4-amino-7H-	Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất 45a): ¹ H NMR (400

 (1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromo-5-fluoroquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol	pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl-3a,6a-dihydro-4H-xyclopenta[d][1,3]dioxol-6-yl)propyl)-3-bromo-5-fluoroquinolin-2-amin	MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,11 – 6,68 (m, 5H), 6,52 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,89 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 1H), 3,91 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,88 – 2,71 (m, 2H), 1,10 (d, J = 7,1 Hz, 3H). LCMS m/z = 514,19 (M+1, 100%) Chất đồng phân không đối quang thứ hai (Hợp chất 45b): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,02 – 6,92 (m, 3H), 6,86 (s, 2H), 6,78 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,97 (dd, J = 6,5, 3,6 Hz, 2H), 4,46 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 3,98 (q, J = 5,6 Hz, 1H), 3,01 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 2,84 – 2,65 (m, 2H), 1,07 (d, J = 5,9 Hz, 3H). LCMS m/z = 514,19 (M+1, 100%)
--	---	---

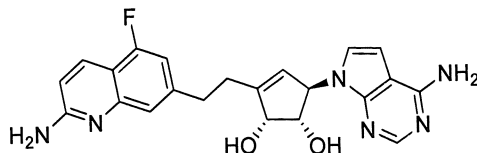
Ví dụ 3: (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-6-fluoroquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 46)



Hỗn hợp chứa (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-6-fluoroquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (311mg, 0,684mmol) và paladi hydroxit (168mg, 0,239mmol) trong etanol (40ml) được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 8 giờ dưới khí hydro (60 psi). Hỗn hợp thu được được lọc qua xelit và phần lọc được cô trong chân không để thu được 0,32g hợp chất thô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 10%) metanolic amoniac trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (7mg, hiệu suất 2,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 9,3 Hz, 2H), 6,91 (s, 2H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,97 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,97 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,05 – 2,88 (m, 2H), 2,48 – 2,26 (m, 2H).

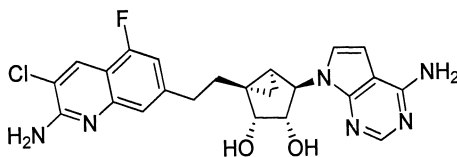
LCMS $m/z = 420,98$ (M^+ , 50%).

Ví dụ 4: (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 47)



Hỗn hợp chứa (1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol (30 mg, 0,066 mmol), Pd-C (1,755 mg, 1,649 μ mol) và amoni format (16,63mg, 0,264mmol) trong MeOH (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ 78°C trong 8 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc qua xelit và phần lọc được cô trong chân không để thu được 0,32g hợp chất thô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisept[®] Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 10%) metanolic amoniac trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (9mg, 32,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8,03 (s, 1H), 7,97 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 3H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,64 – 6,59 (m, 3H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,44 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,46 (s, 1H), 3,96 (q, J = 5,3 Hz, 1H), 3,00 – 2,86 (m, 2H), 2,54 (d, J = 10,1 Hz, 2H); LCMS $m/z = 420,98$ (M^+ , 90%).

Ví dụ 5: (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 48)

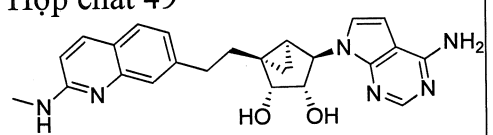
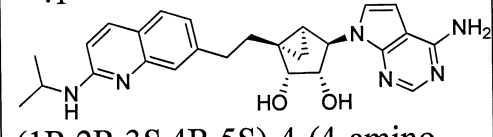


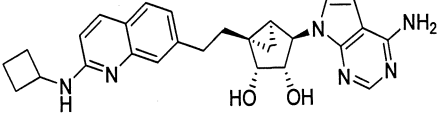
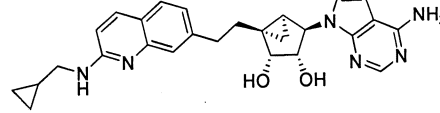
TFA (44,3 ml, 575 mmol) được bổ sung vào 7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydroxyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)etyl)-3-clo-5-flo quinolin-2-amin (4,5g, 8,84 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ dưới khí N₂. Dung môi được loại bỏ trong chân không ở nhiệt độ 30°C. Phần cặn thu được được hòa tan bằng etyl axetat (100ml) và được bazơ hóa bằng NaHCO₃ bão hòa chứa nước. Các lớp được tách, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml) và được làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được lọc và được cô trong chân không để thu được 5,1g hợp chất thô. Phần dư này được

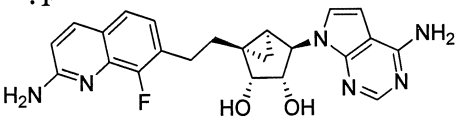
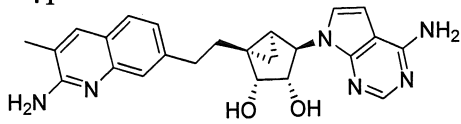
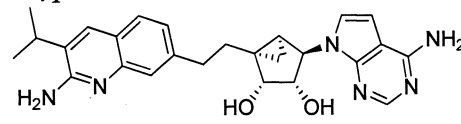
tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 10%) của metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,8g, 67,5%) dưới chất rắn màu nâu nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,03 – 6,99 (m, 1H), 6,99 – 6,90 (m, 4H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,52 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,72 (s, 1H), 2,96 – 2,80 (m, 2H), 2,14 (ddd, J = 16,1, 11,3, 5,3 Hz, 1H), 1,84 (ddd, J = 13,7, 11,2, 5,6 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 0,57 (q, J = 5,9 Hz, 1H); LCMS m/z = 469,23 (M+1, 50%).

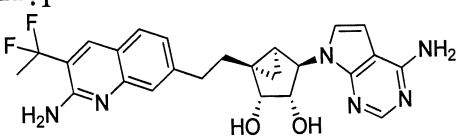
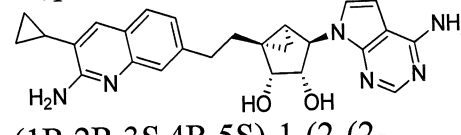
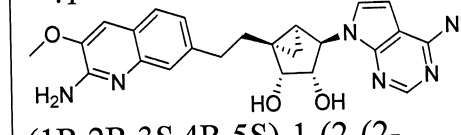
Các ví dụ trong bảng 15 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được sử dụng đối với chế phẩm chứa (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-aminoquinolin-7-yl)ethyl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

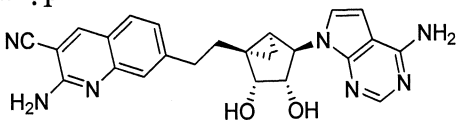
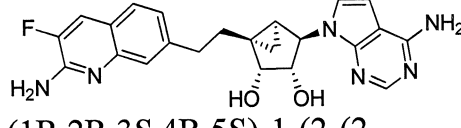
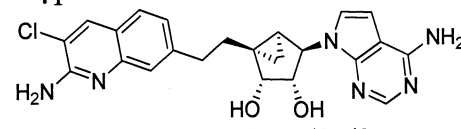
Bảng 15

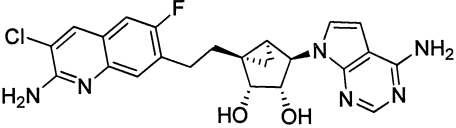
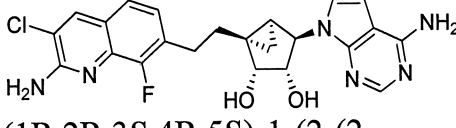
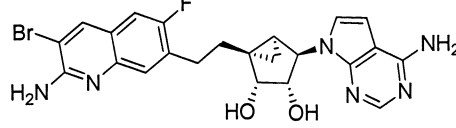
Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ¹ H NMR và LCMS
Hợp chất 49  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-(methylamino)quinolin-7-yl)ethyl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethylhexahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-yl)ethyl)-N-methylquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,12 – 7,03 (m, 2H), 6,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,87 – 2,84 (m, 2H), 2,21 – 2,05 (m, 1H), 1,88 (ddd, J = 13,7, 11,5, 5,5 Hz, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 2H), 0,61 – 0,58 (m, 1H); ; LCMS m/z = 431,06 (M+1; 60 %).
Hợp chất 50  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-isopropylaminoquinolin-7-yl)ethyl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-yl)ethyl)-N-isopropylquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 – 7,53 (m, 2H), 7,27 (d, J = 38,6 Hz, 3H), 7,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 4,4

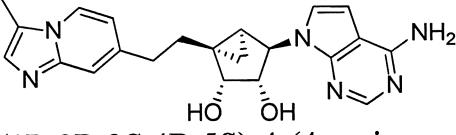
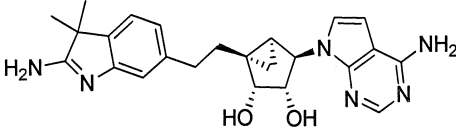
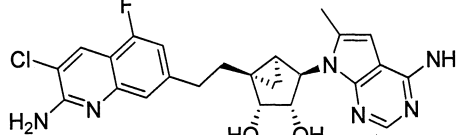
(isopropylamino)quinolin-7-yl)ethyl)bixyclo [3,1,0]hexan-2,3-diol.	[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-isopropylquinolin-2-amin.	Hz, 1H), 4,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 4,31 – 4,18 (m, 1H) 3,75 (s, 1H), 3,03 – 2,80 (m, 2H), 2,14 (ddd, J = 17,0, 11,9, 6,1 Hz, 1H), 1,94 – 1,79 (m, 1H), 1,27 – 1,23 (m, 8H), 0,64 – 0,54 (m, 1H); LCMS m/z = 459,3 (M+1; 100%).
Hợp chất 51  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-(xyclobutylamino)quinolin-7-yl)ethyl)bixyclo [3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydroxyclop rop a [3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-xyclobutyl quinolin-2-amin.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,57 – 4,45 (m, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,17 (s, 1H), 2,95 – 2,85 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 2H), 2,13 (ddd, J = 13,4, 11,3, 5,2 Hz, 1H), 2,06 – 1,81 (m, 2H), 1,74 (ddd, J = 15,3, 10,1, 7,1 Hz, 2H), 1,33 – 1,21 (m, 2H), 0,64 – 0,55 (m, 1H); LCMS m/z = 471,3 (M+1; 100%).
Hợp chất 52  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-((xyclopropylmethyl)amino)quinolin-7-yl)ethyl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydroxyclop rop a [3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-N-(xyclopropyl methyl)quinolin-2-amin.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,18 – 7,04 (m, 4H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 2H), 2,12 (ddd, J = 13,7, 11,5, 5,2 Hz, 1H), 1,88 (ddd, J = 13,7, 11,5, 5,4 Hz, 1H), 1,28 – 1,23 (m, 3H), 1,19 – 1,08 (m, 1H), 0,59 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 0,53 – 0,45 (m, 2H), 0,33 – 0,22 (m, 2H); LCMS m/z = 471,05(M+1; 90%).

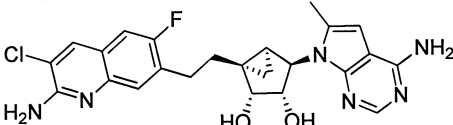
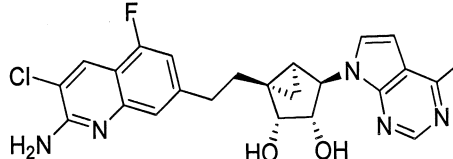
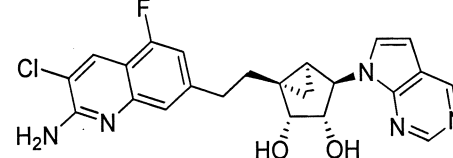
Hợp chất 53  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-amino-8-floquinolin-7-yl)ethyl)bixyclo [3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropano[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-8-floquinolin-2-amin.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,00 (m, 4H), 6,77 (d, J = 9,1 Hz, 3H), 6,62 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,97 (td, J = 12,6, 5,1 Hz, 1H), 2,84 (td, J = 12,6, 5,3 Hz, 1H), 2,19 – 2,01 (m, 1H), 1,82 (td, J = 12,7, 5,2 Hz, 1H), 1,28 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 0,63 – 0,54 (m, 1H); LCMS m/z = 435,04 (M+1; 40 %).
Hợp chất 54  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-methylquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropano[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-methylquinolin-2-amin.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 5,12 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,59 – 4,46 (m, 2H), 3,72 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 2,92 – 2,83 (m, 2H), 2,20 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,10 (ddd, J = 12,7, 11,0, 5,2 Hz, 1H), 1,88 (ddd, J = 13,8, 11,5, 5,5 Hz, 1H), 1,23 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 0,58 (q, J = 5,5 Hz, 1H); LCMS m/z = 431,08 (M+1; 100%).
Hợp chất 55  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-isopropylquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropano[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-isopropylquinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 9,1, 3,6 Hz, 3H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,10 (p, J = 6,7 Hz, 1H), 3,01 – 2,83 (m, 2H), 2,14 (ddd, J = 15,8, 12,1, 6,4 Hz, 1H), 1,85 (ddd, J = 13,6,

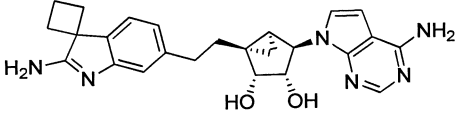
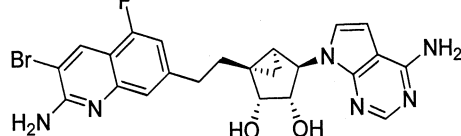
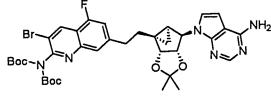
		11,1, 5,9 Hz, 1H), 1,26 (d, J = 6,6 Hz, 8H), 0,56 (q, J = 6,0 Hz, 1H); LCMS m/z = 459,3 (M ⁺ ; 40%).
Hợp chất 56  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-(1,1-difluoroethyl) quinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-(1,1-difluoroethyl)quinolin-2-amin.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 7,10 – 7,00 (m, 3H), 6,61 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,74 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 2,83 – 2,91 (m, 2H), 2,18 – 1,98 (m, 4H), 1,88 (td, J = 12,4, 5,5 Hz, 1H), 1,28 – 1,25 (m, 2H), 0,58 (q, J = 5,9 Hz, 1H); LCMS m/z = 481,2 (M+1; 90%).
Hợp chất 57  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-cyclopropylquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-cyclopropyl quinolin-2-amin.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (s, 2H), 7,67 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 7,06 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,73 (s, 1H), 2,95 – 2,87 (m, 2H), 2,12 (ddd, J = 13,8, 11,0, 5,4 Hz, 1H), 1,90 – 1,74 (m, 2H), 1,23 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 1,08 – 0,96 (m, 2H), 0,78 – 0,68 (m, 2H), 0,55 (q, J = 5,8 Hz, 1H); LCMS m/z = 457,13 (M⁺; 50%).
Hợp chất 58  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-methoxyquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-methoxyquinolin-2-amin.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 3H), 7,04 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 18,5 Hz, 2H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79 – 3,66 (m, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 2H),

		2,09 (ddd, J = 13,7, 11,2, 5,4 Hz, 1H), 1,88 (ddd, J = 13,8, 11,5, 5,7 Hz, 1H), 1,24 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 0,58 (q, J = 5,8 Hz, 1H).); LCMS m/z = 447,01 (M+1; 90%).
Hợp chất 59  2-amino-7-(2-((1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxybicyclo[3,1,0]hexan-1-yl)ethyl)quinolin-3-cacbonitril.	2-amino-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xylopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl) quinolin-3-cacbonitril.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,37(s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,89 (s, 2H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,57 – 4,48 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,0 – 2,81 (m, 2H), 2,21 – 2,04 (m, 1H) 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,26 – 1,23 (m, 2H), 0,57 (q, J = 5,9 Hz, 1H); LCMS m/z = 442,23 (M+1; 80%).
Hợp chất 60  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xylopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-floquinolin-2-amin.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 6,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 3,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 2,92 – 2,82 (m, 2H), 2,10 (ddd, J = 13,8, 11,2, 5,4 Hz, 1H), 1,87 (ddd, J = 13,8, 11,6, 5,6 Hz, 1H), 1,27 – 1,23 (m, 2H), 0,63 – 0,55 (m, 1H).); LCMS m/z = 435,3 (M+; 80%).
Hợp chất 61  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimetyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xylopenta[1,2-d][1,3]dioxol-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15(dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,08 – 6,89 (m, 3H), 6,66 (s, 2H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,55 –

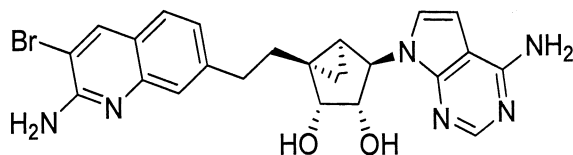
d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	3b(3aH)-yl)ethyl)-3-cloquinolin-2-amin.	4,50 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,96 – 2,80 (m, 2H), 2,11 (ddd, J = 13,7, 11,3, 5,3 Hz, 1H), 1,87 (ddd, J = 13,9, 11,6, 5,6 Hz, 1H), 1,26 – 1,23 (m, 2H), 0,58 (q, J = 5,9 Hz, 1H); LCMS m/z = 451,3 (M+1; 80%).
Hợp chất 62  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-clo-6-floquinolin-2-amin.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,56 – 7,35 (m, 4H), 7,13 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 3,1 Hz, 3H), 5,16 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,53 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,98 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,91 – 2,78 (m, 1H), 2,13 (q, J = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 1,89 – 1,76 (m, 1H), 1,25 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 0,59 (q, J = 6,0 Hz, 1H); LCMS m/z = 451,3 (M+1; 80%).
Hợp chất 63  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-8-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-clo-8-floquinolin-2-amin.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 4H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,59 – 4,44 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,09 – 2,92 (m, 1H), 2,92 – 2,77 (m, 1H), 2,13 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,27 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 0,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H); LCMS m/z = 468,68 (M+; 80%).
Hợp chất 64  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,35 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (d, J = 30,9 Hz, 2H), 7,45 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,91 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,40 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,04 –

	bromo-6-floquinolin-2-amin.	2,80(m, 2H), 2,15 (s, 1H), 1,82 (s, 1H), 1,30 – 1,27 (m, 2H), 0,60 – 0,55 (m, 1H); LCMS m/z = 514,19 (M+1; 80%).
Hợp chất 65  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)ethyl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-3b-(2-(3-methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)ethyl)hexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,16 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,08 – 6,85 (m, 4H), 6,58 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,61 – 2,53 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,21 – 2,03 (m, 1H), 1,97 – 1,74 (m, 1H), 0,61 – 0,47 (m, 1H); LCMS m/z = 405,16 (M+1; 100%).
Hợp chất 66  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3,3-dimethyl-3H-indol-6-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-3b-(2-(2-amino-3,3-dimethyl-3H-indol-6-yl)ethyl)-2,2-dimethylhexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-5-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-4-amin.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,06 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 2H), 6,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,79 – 6,74 (m, 1H), 6,58 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,71 (s, 1H), 2,82 – 2,59 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,81 (td, J = 12,7, 5,3 Hz, 1H), 1,30 (s, 6H), 1,26 – 1,19 (m, 2H), 0,63 – 0,51 (m, 1H); LCMS m/z = 433,40 (M+1; 80%).
Hợp chất 67  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-clo-5-floquinolin-2-amin.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 – 6,87 (m, 5H), 6,36 – 6,29 (m, 1H), 4,93 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,74 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 2,95 (td, J = 12,6, 11,3, 4,9 Hz, 1H), 2,82 (td, J = 12,8, 12,1, 5,7 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,14 – 1,98 (m, 1H), 1,79 (ddd, J = 13,6, 11,3, 5,8 Hz, 1H), 0,99 – 0,79 (m, 2H), 0,58 (dd, J = 8,4, 4,7 Hz, 1H);

		LCMS m/z = 485,05 (M+2; 40%).
Hợp chất 68  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-chloro-6-fluoroquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-6-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-3-chloro-6-fluoroquinolin-2-amin.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 6,94 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,76 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,08 – 2,94 (m, 1H), 2,84 (td, J = 13,3, 12,7, 5,3 Hz, 1H), 2,43 – 2,37 (m, 3H), 2,04 (dq, J = 19,8, 7,7, 6,3 Hz, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,26 (m, 2H), 0,59 (dd, J = 8,3, 4,7 Hz, 1H); LCMS m/z = 482,30 (M; 80%).
Hợp chất 69  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	3-chloro-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-5-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-5-fluoroquinolin-2-amin.	Hỗn hợp chứa two hợp chất được tách by reverse phase HPLC để thu được hợp chất X và hợp chất Y as shown below, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,43 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,00 (dd, J = 11,1, 1,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 2H), 6,70 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,99 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 3,80 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 2,97 – 2,80 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 1H), 1,31 – 1,25 (m, 2H), 0,60 (q, J = 5,8 Hz, 1H); LCMS m/z = 468,2 (M+1; 80%).
Hợp chất 70  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-chloro-5-fluoroquinolin-7-yl)ethyl)-4-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	3-chloro-7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-2,2-dimethyl-5-(7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)tetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)-5-fluoroquinolin-2-amin.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,51 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,03 – 6,98 (m, 1H), 6,92 (bs, 2H), 6,67 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 2,87 (ddd, J = 19,0, 14,0, 8,5 Hz, 2H), 2,20

		– 2,10 (m, 1H), 1,88 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 1,32 – 1,26 (m, 2H), 0,64 – 0,58 (m, 1H); LCMS m/z = 454,11 (M+1; 40%).
Hợp chất 71  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2'-aminospiro[xyclobutan-1,3'-indol]-6'-yl)ethyl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	6'-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)ethyl)spiro[xyclobutan-1,3'-indol]-2'-amin.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,22 – 7,07 (m, 4H), 7,07 – 6,96 (m, 3H) 6,59 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 4,6Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,74 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 2,79 (dd, J = 24,0, 14,1 Hz, 3H), 2,35 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 2,20 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,04 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,26 – 1,18 (m, 5H), 0,60 – 0,50 (m, 1H); LCMS m/z = 445,03 (M+1; 90%).
Hợp chất 72  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol		¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 7,17 – 6,96 (m, 3H), 6,84 (s, 2H), 6,60 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,00 – 2,74 (m, 2H), 2,14 (s, 1H), 1,90 – 1,76 (m, 1H), 1,42 – 1,28 (m, 1H), 0,91 – 0,75 (m, 1H), 0,57 (q, J = 5,9 Hz, 1H); LCMS m/z = 514,19, 516,19 (M+, M+2, 100%).

Ví dụ 6: (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrrolo [2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 73)

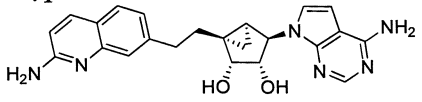


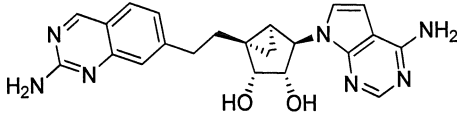
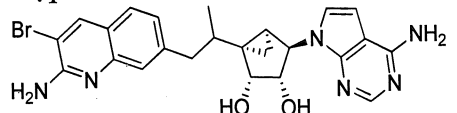
7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyl hexahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b-yl)ethyl)-3-bromo-N-(4-metoxo benzy)quinolin-2-amin (2,6g, 3,97mmol) trong TFA (55,0 ml, 714 mmol) được

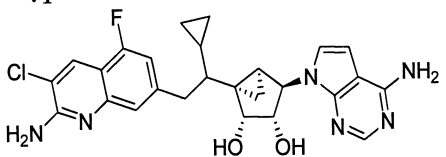
khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ dưới khí N₂. Hỗn hợp thu được được cô trong chân không và phần cặn thu được được hòa tan trong MeOH (50ml). K₂CO₃ (0,982 g, 7,10mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được cô dưới điều kiện áp suất giảm để thu được 2,7g hợp chất thô. Phần dư này được tinh chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 9%) của metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,35g, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,15 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 5,13 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,97 – 4,83 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,94 – 2,81 (m, 2H), 2,11 (dt, *J* = 11,2, 6,5 Hz, 1H), 1,87 (ddd, *J* = 13,9, 11,5, 5,6 Hz, 1H), 1,33 – 1,12 (m, 2H); 0,60 – 0,57 (m, 1H). LCMS *m/z* = 494,99, 496,99 (M⁺, M+2; 100%).

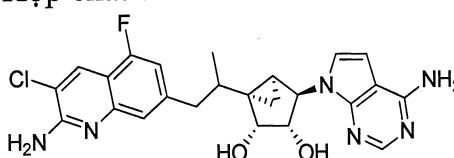
Các ví dụ trong bảng 16 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được sử dụng đối với chế phẩm chứa (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrido [2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0] hexan-2,3-diol sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

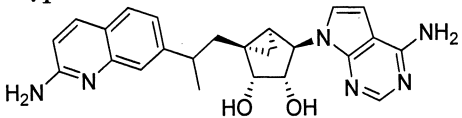
Bảng 16:

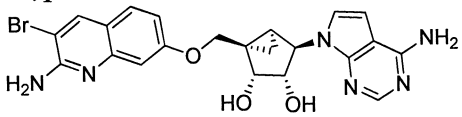
Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ¹ H NMR & LCMS
Hợp chất 74  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-aminoquinolin-7-yl)ethyl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol	7-(2-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethylhexahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3-ylethyl)quinolin-2-amin	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, 1H), 7,82 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,08 - 7,02 (m, 2H), 6,97 (s, 2H), 6,68 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,58 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 5,11 (d, <i>J</i> = 4,5 Hz, 1H), 4,91 (d, <i>J</i> = 1,2 Hz, 1H), 4,55 - 4,49 (m, 2H), 3,73 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 2,91 - 2,78 (m, 2H), 2,10 (ddd, <i>J</i> = 13,6, 11,3, 5,3 Hz, 1H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,28 - 1,24 (m, 2H), 0,59 (td, <i>J</i> = 6,6, 3,2 Hz, 1H); LCMS <i>m/z</i> = 418,17 (M+2; 40%).

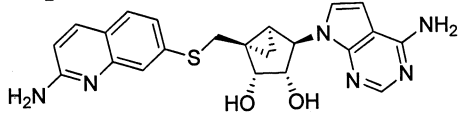
Hợp chất 75  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-aminoquinazolin-7-yl)ethyl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	N-(7-(2-((1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxybicyclo[3,1,0]hexan-1-yl)ethyl)quinazolin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamit.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,15 (dd, J = 11,1, 5,8 Hz, 2H), 6,83 (s, 2H), 6,69 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,99 – 2,79 (m, 2H), 2,11 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 1,87 (q, J = 10,9, 8,1 Hz, 1H), 1,29 – 1,23 (m, 2H), 0,61 – 0,56 (m, 1H); LCMS m/z = 418,10 (M+1; 80%).
Hợp chất 76a và 76b  (1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-1-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)propan-2-yl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxycyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)propyl)-3-bromo-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin.	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Bước sóng: 225nm, Phương pháp, dụng cụ: HEX-0,1%DEA_IPA-DCM_A_C_40_60_1,2ML_10MIN Tốc độ chảy: 1,2 ml/phút, Cột: CHIRALPAK IA CRL-025 Nhiệt độ cột: 25°C, Pha động A: HEX_0,1%DEA Pha động C: IPA-DCM_1-1, Pha động B: NA Pha động D: NA Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất 76a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 – 6,87 (m, 3H), 6,64 – 6,47 (m, 3H), 5,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 3,22 (dd, J = 13,2, 3,9 Hz,

		1H), 2,94 – 2,88 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,31 – 1,21 (m, 2H), 0,79 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,67 – 0,59 (m, 1H); LCMS $m/z = 510,94$ ($M+2$; 40%) Chất đồng phân không đối quang thứ hai (Hợp chất 76b): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,32 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,11 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,58 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,15 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,64 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 1,70 – 1,55 (m, 1H), 1,31 – 1,21 (m, 2H), 0,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,61 – 0,52 (m, 1H); LCMS $m/z = 510,94$ ($M+2$; 40%)
Hợp chất 77a và 77b  (1S,2R,3S,4R,5S)-1-((S)-2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)-1-xyclopropyletyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(2-((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)-2-xyclopropyl ethyl)-3-clo-5-flo-N-(4-metoxibenzyl)quinolin-2-amin.	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Bước sóng: 225 nm, Phương pháp, dụng cụ: MeOH_0,1%DEA_100_1,0ML_12MIN Tốc độ chảy: 1,00 ml/phút Cột: CHIRALPAK IE CRL-042 Nhiệt độ cột: 30°C, Pha động A: MEOH_0,1%DEA, Pha động B: NA Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất 77a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,05 (dd, $J =$

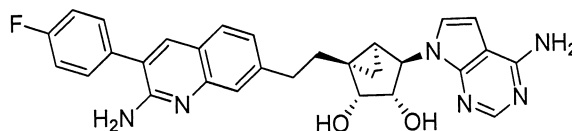
		11,3, 1,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, $J = 11,6, 8,0$ Hz, 4H), 6,52 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,28 – 5,08 (m, 1H), 4,82 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 4,61 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,90 (dd, $J = 13,3, 8,5$ Hz, 1H), 2,77 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,68 (q, $J = 1,8$ Hz, 1H), 1,37 (dd, $J = 8,8, 4,0$ Hz, 1H), 1,27 – 1,01 (m, 3H), 0,66 (dd, $J = 8,6, 4,9$ Hz, 1H), 0,46 (s, 1H), 0,26 – 0,17 (m, 1H), 0,16 – 0,01 (m, 1H), LCMS $m/z = 509,4$ ($M+1$; 50%) Chất đồng phân không đối quang thứ hai (Hợp chất 77b): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,31 – 7,17 (m, 2H), 7,08 – 6,81 (m, 5H), 6,59 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,82 (dd, $J = 9,3, 4,6$ Hz, 2H), 4,54 (s, 1H), 3,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 1H), 3,16 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 1,22 – 1,06 (m, 4H), 0,57 (q, $J = 8,5, 7,9$ Hz, 1H), 0,50 – 0,34 (m, 1H), 0,26 (ddd, $J = 13,1, 8,4, 4,7$ Hz, 2H), 0,06 (dd, $J = 9,4, 4,7$ Hz, 1H) ; LCMS $m/z = 509,4$ ($M+1$; 50%)
Hợp chất 78a và 78b  (1S,2R,3S,4R,5S)-1-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	N-(7-(2-((1S,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxybixyclo[3,1,0]hexan-1-yl)propyl)-3-clo-5-floquinolin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamit.	Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất 78a): ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,15 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 7,04 – 6,90 (m, 4H), 6,58 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,16 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 4,79 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 4,63 (t, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 3,93 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 13,3, 4,9$

		Hz, 1H), 2,61 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 1,63 (s, 1H), 1,17 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,57 (d, J = 4,3 Hz, 1H); LCMS m/z = 485,03 (M+2; 40%) Chất đồng phân không đối quang thứ hai (Hợp chất 78b): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,10 (s, 2H), 6,98 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 2H), 6,92 (s, 2H), 6,56 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,21 (dd, J = 13,3, 4,1 Hz, 1H), 2,68 (p, J = 1,9 Hz, 1H), 2,36 – 2,32 (m, 1H), 1,17 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 0,79 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,63 (dd, J = 8,6, 4,7 Hz, 1H); LCMS m/z = 483,02 (M+; 90%)
Hợp chất 79a và 79b  (1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(2-(2-aminoquinolin-7-yl)propyl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(1-((3aR,3bR,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydrocyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)propan-2-yl)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin.	Hỗn hợp đồng phân không đối quang được tách bằng HPLC điều chế không đối xứng. Bước sóng: 225 nm, Phương pháp, dụng cụ: MeOH_0,1%DEA_A_1,0 ML_10MIN Tốc độ chảy: 1,00 ml/phút, Cột: CHIRALPAK IB CRL-043 Nhiệt độ cột: 30°C, Pha động A: MeOH_0,1%DEA, Pha động B: NA Chất đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất 79a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,13 – 8,03 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,43 (m, 3H), 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H),

		7,03 (s, 2H), 6,93 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,15 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 4,49 – 4,32 (m, 2H), 3,70 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,30 – 3,18 (m, 1H), 2,25 (dd, J = 14,1, 4,8 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 14,2, 9,1 Hz, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 4H), 1,02 – 0,91 (m, 1H), 0,64 (dd, J = 8,5, 4,7 Hz, 1H); LCMS m/z = 430,92 (M+1; 90%). Chất đồng phân không đối quang thứ hai (Hợp chất 79a): ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,02 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 3H), 6,98 (s, 2H), 6,81 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 1,68 – 1,57 (m, 1H), 1,39 – 1,26 (m, 5H), 1,04 (dd, J = 8,6, 3,8 Hz, 1H), 0,69 – 0,60 (m, 1H); LCMS m/z = 430,98 (M+1; 90%)
Hợp chất 80  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(((2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)oxy)methyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	N-(7-(((1R,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,3-dihydroxybicyclo[3,1,0]hexan-1-yl)methoxy)-3-bromoquinolin-2-yl)-2,2,2-trifluoroacetamid.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,39 (bs, 2H), 8,45 – 8,36 (m, 3H), 7,83 – 7,62 (m, 2H), 7,03-7,14 (m, 3H), 6,99 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,71 – 4,57 (m, 2H), 3,93 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 1,62 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 1,53 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 0,90 – 0,82 (m, 1H);

		LCMS m/z = 499,2 (M+2; 40%).
Hợp chất 81  (1S,2R,3S,4R,5S)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-1-(((2-aminoquinolin-7-yl)thio)methyl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	7-(((3aR,3bS,4aS,5R,5aS)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2,2-dimethyltetrahydroxypropa[3,4]cyclopenta[1,2-d][1,3]dioxol-3b(3aH)-yl)methylthio)-N-(4-methoxybenzyl)quinolin-2-amin.	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38(d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 6,67 (d, J = 8,8Hz, 1H), 6,52 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,44 (s, 2H), 5,21 – 5,11 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,71 – 3,60 (m, 2H), 3,38 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 1,43 – 1,38 (m, 2H), 0,84 – 0,77 (m, 1H); LCMS m/z = 435,10 (M+2; 90%).

Ví dụ 7: (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-(4-flophenyl)quinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (Hợp chất 82)

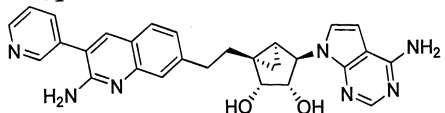
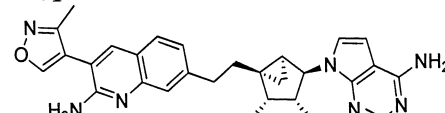


Trong ống được bịt kín, hỗn hợp chứa (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol (100 mg, 0,202 mmol), K₂CO₃ (84mg, 0,606mmol), axit (4-flophenyl)boronic (42,4mg, 0,303mmol) trong dioxan (10ml) được loại khí trong 10 phút bằng nitơ ở nhiệt độ 25°C. Sản phẩm cộng PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (16,49mg, 0,020mmol) được bổ sung và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp thu được được lọc qua xelit và phân lọc được cô trong chân không để thu được 0,15g hợp chất thô. Phần dư này được tinh

chế bằng dụng cụ combiflash (Rf200, Teledyne/Isco) lên cột redisep® Rf bằng gradien rửa giải (0 đến 8%) của metanol trong diclometan để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,025g, 93,81%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 – 7,50 (m, 3H), 7,43 – 7,24 (m, 3H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,59 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,11 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,97 – 4,81 (m, 1H), 4,58 – 4,39 (m, 2H), 3,74 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,04 – 2,72 (m, 2H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,90 (td, $J = 12,5, 5,6$ Hz, 1H), 1,34 – 1,16 (m, 2H), 0,64 – 0,54 (m, 1H); LCMS $m/z = 511,09$ ($M+1$; 90%).

Các ví dụ trong bảng 17 được tổng hợp bằng quy trình phản ứng tương tự sau như được sử dụng đối với chế phẩm chứa (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0] hexan-2,3-diol sử dụng nguyên liệu ban đầu thích hợp.

Bảng 17

Cấu trúc và tên IUPAC	Hợp chất trung gian được sử dụng	Dữ liệu ^1H NMR và LCMS
Hợp chất 83  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-(pyridin-3-yl)quinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 – 7,50 (m, 3H), 7,43 – 7,24 (m, 3H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,59 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,11 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,97 – 4,81 (m, 1H), 4,58 – 4,39 (m, 2H), 3,74 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 3,04 – 2,72 (m, 2H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,90 (td, $J = 12,5, 5,6$ Hz, 1H), 1,34 – 1,16 (m, 2H), 0,64 – 0,54 (m, 1H); LCMS $m/z = 494,2$ ($M+1$; 30%)
Hợp chất 84  (1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-(3-methyl isoxazol-4-yl)quinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.	(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,01 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,59 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 6,97 (s, 2H), 6,58 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,12 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 4,59 – 4,47 (m, 2H), 3,74 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 3,00 – 2,77 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,89 (ddd, $J = 13,9, 11,4, 5,7$ Hz,

		1H), 1,30 – 1,25 (m, 2H), 0,90 – 0,80 (m, 1H), 0,59 (q, J = 5,8 Hz, 1H); 498,07 (M+1;100%)
--	--	--

Các ví dụ sinh học

Quy trình thử nghiệm hóa sinh 1

Tác dụng ức chế của các hợp chất lên PRMT5 được đánh giá sử dụng công nghệ dò HTRF trong thử nghiệm hóa sinh. H4R3 được biotinylat hóa (các gốc 1–21) được sử dụng làm chất nền. Hợp chất được ủ trước bằng 15-25 ng PRMT5:MEP50 mỗi lỗ của đĩa 384 lỗ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong chất đệm thử nghiệm chứa bixin 20 mM, pH 7,6, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, 0,01% albumin gà và 0,01% Tween-20. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung SAM 1 μ M và H4R3 50 nM được biotinylat hóa. Tổng thể tích thử nghiệm là 15 μ L. Phản ứng được tiếp tục trong 120 phút ở nhiệt độ phòng. Sau dung dịch dò chứa Streptavidin-Eu cryptat, IgG-XL-665 kháng ở thỏ, kháng thể đa dòng Histon H4R3 Dimethyl đối xứng (H4R3me2s), toàn bộ được điều chế trong chất đệm dò HTRF được bổ sung và cũng ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Tín hiệu HTRF được ghi trong máy đọc vi đĩa PHERAStar. Tỷ lệ của tín hiệu thu được ở 665 nm và 620 nm được sử dụng để tính toán phần trăm ức chế của hợp chất như sau:

% Ức chế = $100 - ((\text{Tỷ lệ thử nghiệm} - \text{Tỷ lệ đối chứng âm}) / (\text{Tỷ lệ đối chứng dương} - \text{Tỷ lệ đối chứng âm}) * 100)$ trong đó

Đối chứng dương = PRMT5 + SAM + H4R3

Đối chứng âm = PRMT5 + H4R3

Quy trình thử nghiệm hóa sinh 2

Tác dụng ức chế của hợp chất lên PRMT5 được đánh giá sử dụng công nghệ dò HTRF trong thử nghiệm hóa sinh. H4R3 được biotinylat hóa (các gốc 1–21) được sử dụng làm chất nền. Hợp chất được ủ trước bằng 2,5 ng PRMT5:MEP50 mỗi lỗ của đĩa 384 lỗ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong chất đệm thử nghiệm chứa bixin 20 mM, pH 7,6, NaCl 25 mM, DTT 2 mM, 0,01% albumin gà và 0,01% Tween-20. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung SAM 1 μ M và H4R3 50 nM được biotinylat hóa. Tổng thể tích thử nghiệm là 15 μ L. Phản ứng được tiếp tục trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau dung dịch dò chứa Streptavidin-Eu cryptat, IgG-XL-665 kháng ở thỏ, kháng thể đa dòng Histon H4R3 dimethyl đối xứng (H4R3me2s), toàn bộ được điều chế trong chất đệm dò HTRF được bổ sung và cũng ủ trong

30 phút ở nhiệt độ phòng. Tín hiệu HTRF được ghi trong máy đọc vi đĩa PHERAStar. Tỷ lệ tín hiệu thu được ở 665 nm và 620 nm được sử dụng để tính toán phần trăm của hợp chất như sau

$$\% \text{ ức chế} = 100 - ((\text{tỷ lệ thử nghiệm} - \text{tỷ lệ đối chứng âm}) / (\text{tỷ lệ đối chứng dương}$$

- tỷ lệ đối chứng âm) * 100) trong đó

$$\text{Đối chứng dương} = \text{PRMT5} + \text{SAM} + \text{H4R3}$$

$$\text{Đối chứng âm} = \text{PRMT5} + \text{H4R3}$$

Phạm vi hoạt tính	Số lượng hợp chất
IC ₅₀ 300pM đến 950pM	43, 26, 35b, 47, 21, 38, 34b, 34a, 7a, 13, 37, 18, 33b, 33a, 76a, 23, 25, 24, 48, 1, 61, 73, 44, 2, 15, 36a, 45a, 45b, 35a

Thử nghiệm ức chế SDMA

Quy trình

Các tế bào Z-138 (ATCC, CRL-3001™) được gieo ở mật độ là 1 triệu tế bào/lỗ trong đĩa 48 lỗ nuôi cấy mô đáy phẳng, trong suốt. Các tế bào được xử lý bằng nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm trong 48 giờ. Tế bào lysat được điều chế sử dụng chất đệm phân giải 1X CST (Cell Signaling Technology, USA) và 500 ng/lỗ/50 µL lysat trong chất đệm cacbonat có độ pH 9,6 được phủ lên đĩa Maxisorb 96 lỗ và ủ qua đêm ở nhiệt độ 4°C. Đĩa được rửa hai lần trong 1 x PBS chứa 0,05% Tween 20 và phong bế trong 1% BSA trong 1 giờ ở nhiệt độ xung quanh. Ngoài ra, đĩa được ủ đầu tiên bằng kháng thể đầu tiên (kháng thể kháng SDMA; CST#13222s) ở nhiệt độ xung quanh trong 2 giờ và sau đó bằng kháng thể thứ hai liên hợp bởi HRP ở nhiệt độ xung quanh trong 1 giờ bằng 2 bước rửa ngắt quãng ở giữa.

Đối với việc dò dựa trên phát quang, các cơ chất HRP (cơ chất A + cơ chất B theo tỷ lệ 1:1) được bổ sung sau đó bằng cách đọc phát quang sau 30 phút trong máy đọc Synergy™ 2 (Biotek, USA).

Đối với việc dò dựa trên độ hấp thụ, cơ chất TMB được bổ sung sau đó bổ sung dung dịch STOP (H₂SO₄ 2N) sau khi phát triển và hấp thụ màu sắc (độ kích thích 450 nm và độ phát xạ 540 nm) được đo trong máy đọc Synergy™ 2 (Biotek, USA).

% ức chế của SDMA được tính liên quan đến mẫu đối chứng tá được lỏng chứa môi trường với 0,1% DMSO một mình đối với mỗi công thức bên dưới.

(Trung bình của đối chứng không được xử lý – Trung bình của thử nghiệm) X 100

Trung bình của đối chứng không được xử lý

Các giá IC_{50} của các hợp chất riêng rẽ được tính bằng phân tích hồi quy phi tuyến tính sử dụng Graph Pad Prism (Graph Pad software, Inc, USA).

Phạm vi hoạt tính	Số hợp chất
IC_{50} 1pM đến 1nM	7b, 13, 37, 33b, 46, 76b, 23, 24, 2, 48, 1, 61, 73, 47, 38, 34b, 30, 41, 31, 72, 29, 34a, 21, 35a, 26, 43.
IC_{50} 1,1nM đến 50nM	32, 64, 33a, 76a, 25, 62, 35b.

Thử nghiệm hoạt tính kháng ung thư

Các tế bào Z-138 được gieo cấy ở mật độ 2000-3000 tế bào mỗi lỗ trong môi trường nuôi cấy (IMDM + 10% FBS). Các tế bào PANC-1 (ATCC, CRL-1469TM) và MIA PaCa-2 (ATCC, CRL-1420TM) được gieo cấy ở mật độ 200-300 tế bào mỗi lỗ trong môi trường nuôi cấy (DMEM + 10% FBS). Các tế bào được gieo cấy trong đĩa 96 lỗ nuôi cấy mô đáy phẳng mờ đục và các tế bào Z-138 (huyền phù) được gieo cấy và được xử lý trên cùng ngày bằng các nồng độ khác nhau của các hợp chất thử nghiệm. Các tế bào PANC-1 và MIA PaCa-2, dính chặt, được giữ qua đêm đặt ở điều kiện nuôi cấy tế bào tiêu chuẩn (37°C, 5% CO₂). Vào ngày hôm sau, các tế bào được xử lý bằng các nồng độ khác nhau của các hợp chất thử nghiệm. Các tế bào được xử lý bằng các hợp chất thử nghiệm trong 96 giờ, 7 ngày và 10 ngày, trong các tế bào Z-138, các tế bào PANC-1 và các tế bào MIA PaCa-2, lần lượt. Khả năng sống của tế bào được đánh giá sử dụng CellTiterGloTM (Promega, USA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Đơn vị ánh sáng tương đối (RLU) được đọc trong máy đọc SynergyTM 2 (Biotek, USA). Thử nghiệm đo ATP tế bào làm chỉ số của khả năng sống của tế bào. RLU tỷ lệ thuận với số lượng của các tế bào có thể sống trong lỗ tương ứng.

% ức chế của khả năng sống của tế bào được tính liên quan đến mẫu đối chứng tá được lỏng chứa môi trường chỉ bằng 0,1% DMSO như mỗi công thức sau.

(Trung bình của đối chứng không được xử lý – Trung bình của thử nghiệm) X 100

Trung bình của đối chứng không được xử lý

Các giá trị IC_{50} của individual hợp chất riêng rẽ được tính bằng phân tích hồi quy phi tuyến tính sử dụng using Graph Pad Prism (Graph Pad software, Inc, USA).

Thử nghiệm kháng ung thư (Z-138)

Phạm vi hoạt tính	Số hợp chất
IC ₅₀ 0,1pM đến 100pM	43, 35a, 47, 21, 40, 38, 34a, 13, 37, 18, 33b, 46, 76b, 24, 2, 48, 1, 54, 61, 73, 34b, 7a, 25, 33a, 44, 72.
IC ₅₀ 101pM đến 1nM	26, 64, 39, 7b, 76a, 62, 20b

Thử nghiệm kháng ung thư (Panc-1)

Phạm vi hoạt tính	Số hợp chất
IC ₅₀ 300pM đến 20nM	41, 47, 64, 40, 21, 38, 34b, 34a, 7b, 13, 37, 33b, 46, 25, 24, 48, 61, 73, 18, 30, 7a, 2, 1, 54, 35a, 43
IC ₅₀ 20nM đến 100nM	39, 29, 33a, 76b, 62

Thử nghiệm kháng ung thư (MiaPaCa-2)

Phạm vi hoạt tính	Số hợp chất
IC ₅₀ 1pM đến 40nM	21, 38, 34b, 34a, 13, 37, 33b, 25, 24, 2, 48, 1, 61, 73, 18, 30, 40, 64, 62, 33a, 35a, 43, 26

Thử nghiệm tác dụng in vivo

Ghép ngoại lai khối u đối với u lympho tế bào vỏ được thực hiện bằng cách tiêm các tế bào vào cạnh bên phải của chuột cái NOD.CB17-Prkdc^{scid}/J có độ tuổi nằm trong khoảng từ 7- 11 tuần tuổi được mua từ The Jackson Laboratory, USA. Toàn bộ đề nghị thử nghiệm động vật được xem xét và chấp thuận bởi Ủy ban đạo đức động vật (IAEC) trước khi bắt đầu thử nghiệm.

Ghép ngoại lai Z-138

Đối với mô hình chuột ghép ngoại lai Z-138, các tế bào Z-138 (ATCC® CRL-3001™) được phát triển trong môi trường IMDM được bổ sung bằng 10% FBS. Các tế bào được ủ dưới các điều kiện tiêu chuẩn ở nhiệt độ 37°C và 5% CO₂. Để tạo ra khối u, các tế bào Z-138 trong môi trường IMDM được trộn bằng Matrigel (Corning® Matrigel® Basement Membrane Matrix) với tỷ lệ 1:1. 10 x 10⁶ tế bào) với thể tích 200 µL được tiêm dưới da trong mỗi con chuột để tạo ra khối u. Các con chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm điều trị có 8-10 con chuột, khi khối u đạt thể tích trung bình nằm trong khoảng từ 100 đến 120 mm³. Việc điều trị được bắt đầu vào ngày ngẫu nhiên và tiếp tục cho đến khi kết thúc nghiên cứu. Nhóm điều trị với tá dược lỏng và hợp chất thử nghiệm được điều trị tương ứng bằng miệng, bằng cách sử dụng đưa ống thức ăn vào dạ dày, tại thể tích sử dụng là 10 mL/kg mỗi con chuột 2 lần một ngày.

Chuột được nuôi trong lồng thông gió riêng rẽ (IVC) ở nhiệt độ phòng là 22+3°C, độ ẩm là 50+20% và 12/12 giờ chu kỳ sáng/tối. Toàn bộ hoạt động thử nghiệm được thực hiện bên trong tủ an toàn sinh học để đảm bảo vô trùng.

Kích cỡ khối u được đo bằng thước kẹp Digimatic Vernier (Mitutoyo, Japan) khi khối u trở nên rõ ràng. Thể tích khối u (T. V.) được tính bằng cách sử dụng công thức:

$$\text{Thể tích khối u (mm}^3\text{)} = (L \times W^2)/2$$

Trong đó, L: chiều dài khối u, W: chiều rộng của khối u theo milimet

Phần trăm ức chế phát triển khối u (% TGI) được tính bằng cách sử dụng công thức:

$$\% \text{ TGI} = [1 - (T_f - T_i)/(C_f - C_i)] \times 100$$

Trong đó, T_f và T_i , là thể tích khối u ban đầu và cuối cùng (hợp chất thử nghiệm), và C_f và C_i là thể tích khối u trung bình ban đầu và cuối cùng (nhóm tá dược lỏng), tương ứng.

Phần trăm thoái trào khối u được tính như:

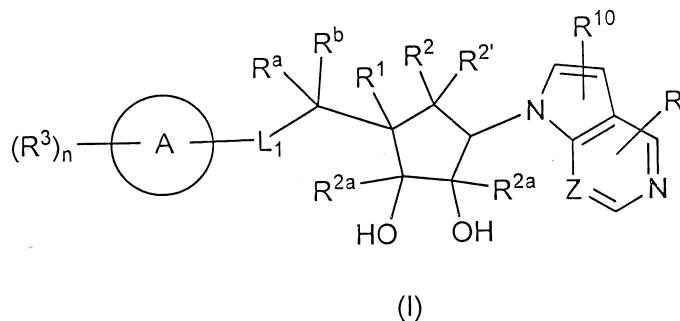
$$\% \text{ TR: } (T_i - T_f)/(T_i) \times 100$$

Trong đó, T_f và T_i , là thể tích khối u ban đầu và cuối cùng, tương ứng.

Các hợp chất 24, 33b, và 13 được thử nghiệm để ức chế phát triển khối u trong mô hình ghép ngoại lai Z-138 sử dụng quy trình thử nghiệm đưa ra bên trên; % ức chế sự phát triển khối u sau 38 ngày ở 1 mg/kg liều lượng được tìm thấy là 100% và sự thoái trào khối u là 67-74%. Hợp chất 48 được thử nghiệm tại 5 mg/kg liều lượng, nó thể hiện 100% sự ức chế phát triển khối u và 63% thoái trào khối u.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I), chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dùng của nó,



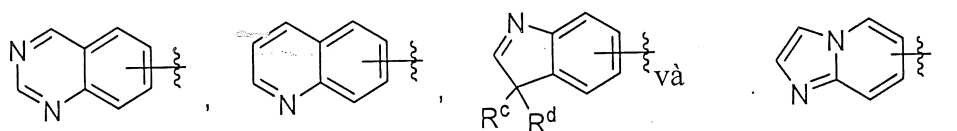
trong đó,

L_1 được chọn từ $-CR^aR^b-$, $-NR^a-$, S, và O;

Z được chọn từ CH và N;

R^a và R^b độc lập được chọn từ mỗi lần xuất hiện từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

vòng A được chọn từ,



R^c và R^d được chọn từ alkyl được thế hoặc không được thế hoặc cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_3 - C_6 xycloalkyl;

R được chọn từ $-NR^4R^5$, hydro, halogen, alkyl được thế hoặc không được thế, alkoxy được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành liên kết để tạo thành $-C=C-$; hoặc R^1 và R^2 cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropan;

$R^{2'}$ và R^{2a} có thể giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ hydro và alkyl được thế hoặc không được thế;

R^3 độc lập được chọn tại mỗi lần xuất hiện từ halogen, xyano, nitro, alkyl được thế

hoặc không được thế, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, $-C(O)OH$, $-C(O)O$ -alkyl, $-C(O)R^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^9$, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, và heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

R^4 và R^5 độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^6 được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^7 và R^8 độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^9 được chọn từ alkyl được thế hoặc không được thế và xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

R^{10} được chọn từ hydro, halogen, và alkyl được thế hoặc không được thế;

‘n’ là số nguyên từ 0 đến 4, bao gồm cả số 0 và 4;

khi nhóm alkyl được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo ($=O$), halogen, xyano, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-OR^{7a}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ (alkyl), $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{8a}C(=O)R^{9a}$, và $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

khi nhóm heteroaryl được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, nitro, xyano, alkyl, haloalkyl, perhaloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR^{7a}$, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NR^{7a}C(=O)R^{9a}$, $-C(=O)R^{9a}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-SO_2$ -alkyl, $-C(=O)OH$, và $-C(=O)O$ -alkyl;

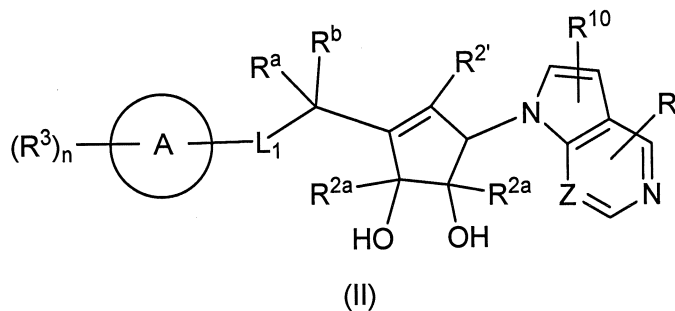
khi nhóm dị vòng được thế, nó được thế trên nguyên tử cacbon vòng hoặc trên nguyên tử khác loại dạng vòng, và khi nó được thế trên nguyên tử cacbon vòng, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế độc lập được chọn từ oxo ($=O$), halogen, xyano, alkyl, xycloalkyl, perhaloalkyl, $-OR^{7a}$, $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ -alkyl, $-N(H)C(=O)$ (alkyl), $-N(H)R^{8a}$, và $-N$ (alkyl)₂; và khi nhóm dị vòng được thế trên nitơ vòng, nó được thế bằng các phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, $-SO_2$ (alkyl), $-C(=O)R^{9a}$, và $-C(=O)O$ (alkyl); khi nhóm dị vòng được thế trên lưu huỳnh vòng, nó được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm oxo ($=O$);

R^{7a} được chọn từ hydro, alkyl, perhaloalkyl, và xycloalkyl;

mỗi R^{8a} và R^{8b} độc lập được chọn từ hydro, alkyl, và xycloalkyl; và

R^{9a} được chọn từ alkyl và xycloalkyl.

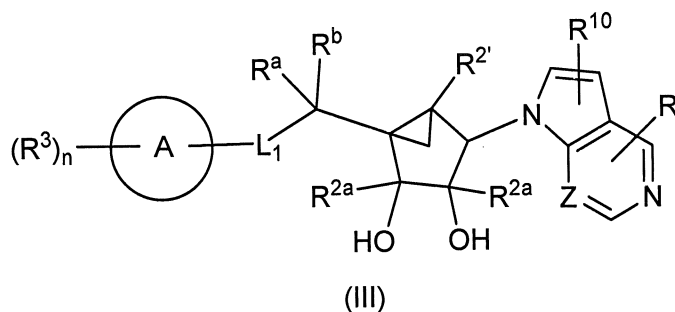
2. Hợp chất theo điểm 1 có cấu trúc công thức (II), chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó,



trong đó,

Vòng A, Z, L_1 , R^a , R^b , $R^{2'}$, R, R^{2a} , R^3 , R^{10} và 'n' như được định nghĩa ở đây.

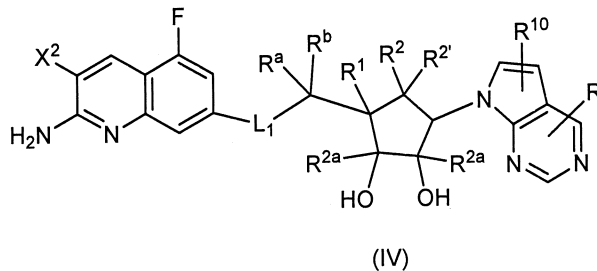
3. Hợp chất theo điểm 1 có cấu trúc công thức (III), chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó,



trong đó,

Vòng A, Z, L_1 , R^a , R^b , $R^{2'}$, R, R^{2a} , R^3 , R^{10} và 'n' như được định nghĩa ở đây.

4. Hợp chất theo điểm 1 có cấu trúc công thức (IV), chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối được dụng của nó,

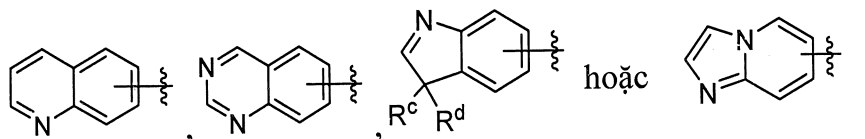


trong đó,

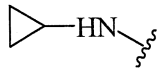
X^2 là Br hoặc Cl;

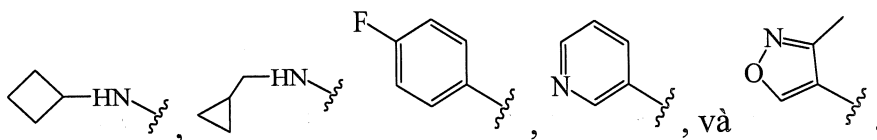
L_1 , R^a , R^b , R^1 , $R^{2'}$, R^2 , R , R^{2a} và R^{10} như được định nghĩa ở đây.

5. Hợp chất theo điểm 1 đến 3, trong đó vòng A được chọn từ



6. Hợp chất theo điểm 1 đến 4, trong đó L_1 được chọn từ $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, S, và O.

7. Hợp chất theo điểm 1 đến 3, trong đó R^3 được chọn từ F, Cl, Br, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, xyclopropyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, CF_3 , ,



8. Hợp chất theo điểm 1 đến 4, trong đó R được chọn từ hydro, $-\text{NH}_2$, Cl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, metyl,

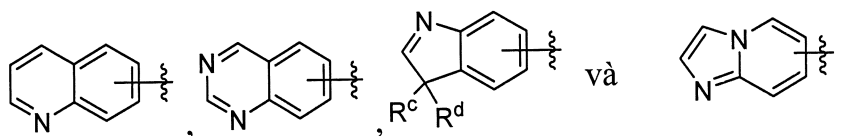
etyl, xyclopropyl và .

9. Hợp chất theo điểm 1 đến 4, trong đó R^a và R^b độc lập được chọn từ hydro, metyl, và xyclopropyl.

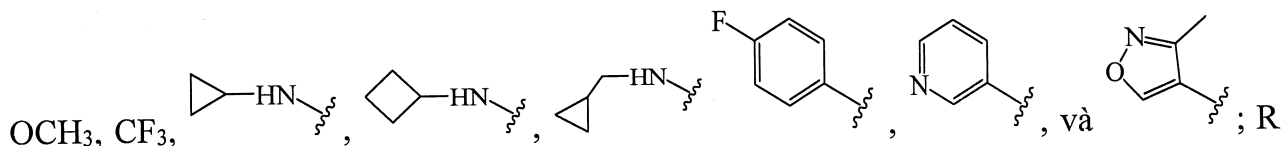
10. Hợp chất theo điểm 1 đến 4, trong đó $R^{2'}$ và R^{2a} độc lập được chọn từ hydro và metyl.

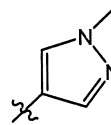
11. Hợp chất theo điểm 1 đến 4, trong đó R^{10} được chọn từ hydro, $-\text{F}$, và metyl.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó vòng A được chọn từ



L_1 được chọn từ $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{CH}_3)-$, S, và O; R^3 được chọn từ F, Cl, Br, CN, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_3$, xyclopropyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_3$, CF_3 ,





được chọn từ hydro, -NH_2 , Cl, $\text{-CH(CH}_3)_2$, metyl, etyl, xyclopropyl và X ; R^a và R^b độc lập được chọn từ hydro, metyl, và xyclopropyl; $\text{R}^{2'}$ và R^{2a} độc lập được chọn từ hydro và metyl; R^{10} được chọn từ hydro, -F , và metyl.

13. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 được chọn từ:

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-cloquinolin-7-yl)thio)metyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)metyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-metyl xyclopent-3-en-1,2-diol (Hợp chất 9);

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(1-((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(2-(2-amino-3-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-8-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3,5-dicloquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)methyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-isopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-methylxyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-methylxyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-ethylxyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-ethyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-xyclopropyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-metyl-1H-pyrolo[3,2-c]pyridin-1-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-6-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-metylquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-6-floquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol; và

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo [3,1,0]hexan-2,3-diol.

14. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 được chọn từ:

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-metyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-metylxcyclopent-3-en-1,2-diol;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl) bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo [3,1,0]hexan-2,3-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromoquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-clo-6-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(((2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)oxy)metyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-clo-5-floquinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)-2-metylxcyclopent-3-en-1,2-diol;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-cloquinolin-7-yl)etyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bixyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)etyl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(1-(2-amino-3-bromo-5-flo quinolin-7-yl)propan-2-yl)-5-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)xyclopent-3-en-1,2-diol;

(1S,2R,5R)-3-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-5-(4-methyl-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)cyclopent-3-en-1,2-diol;

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-5-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol; và

(1R,2R,3S,4R,5S)-1-(2-(2-amino-3-bromo-6-floquinolin-7-yl)ethyl)-4-(4-amino-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3,1,0]hexan-2,3-diol.

15. Dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể của nó, hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 1, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.