



(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)



1-0043064

(51)^{2020.01} A61P 25/04; A61K 31/519; C07D
519/00; C07D 487/14; C07D 491/22;
A61K 31/4375; C07D 471/14

(13) B

(21) 1-2021-00662

(22) 11/07/2019

(86) PCT/EP2019/068681 11/07/2019

(87) WO2020/011921 A1 16/01/2020

(30) 1811452.0 12/07/2018 GB

(45) 25/02/2025 443

(43) 25/05/2021 398

(73) RECORDATI INDUSTRIA CHIMICA E FARMACEUTICA SPA (IT)

Via Matteo Civitali 1, 20148 Milano, Italy

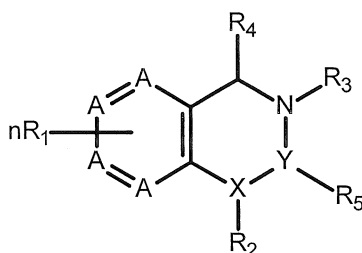
(72) GRAZIANI, Davide (IT); MENEGON, Sergio (IT); ANGELICO, Patrizia (IT);
RIVA, Carlo (IT).

(74) Công ty TNHH Dịch vụ Sở hữu trí tuệ KENFOX (KENFOX IP SERVICE
CO.,LTD.)

(54) DẪN XUẤT DỊ VÒNG NGỪNG TỤ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-00662

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



công thức I

và dược phẩm chứa hợp chất này. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa đau và đau mạn tính và dung nạp các thuốc làm giảm đau, rối loạn hô hấp và rối loạn chức năng, và điều trị bằng quang hoạt động quá mức, hội chứng đau bằng quang, khó tiểu và nói chung trong các bệnh cơ quan sinh dục tiết niệu, rối loạn tim mạch và nói chung để điều trị tiềm năng các bệnh và rối loạn cơ quan nội tạng được đặc trưng bởi sự tham gia của các thụ thể P2X₃ và P2X_{2/3}.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến các dẫn xuất dị vòng ngưng tụ, bao gồm các dẫn xuất 4-imino-1H-pyrido [3,2-d] pyrimidin-2-on và 7H-pyrido [2,3-d] pyridazin-8-imin, và việc sử dụng các chất này làm chất đối kháng hoạt tính thụ thể P2X₃ và P2X_{2/3}, dược phẩm bao gồm các hợp chất như vậy, và các phương pháp điều trị bằng các dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Adenosin-5'-triphosphat (ATP) hoạt động như phân tử tín hiệu ngoại bào sau khi giải phóng khỏi các tế bào khỏe mạnh hoặc bị tổn thương (G. Burnstock, "Discovery of purinergic signalling, the initial resistance and current explosion of interest", Br. J. Pharmacol. (2012), Số.167, tr.238-55) trên hai loại khác nhau của thụ thể purinergic: thụ thể P2X ionotropic và thụ thể P2Y kết hợp với protein G.

Các thụ thể P2X là các kênh ion thu được bằng sự liên kết của bảy nhóm con P2X₁₋₇ là các tam phân đồng nhất hoặc tam phân dị thể (R.A. North, "Molecular physiology of P2X receptors", Physiol. Rev. (2002), Số.82, trang 1013-67).

Thụ thể P2X₃ tam phân đồng nhất và thụ thể P2X_{2/3} tam phân dị thể chủ yếu tập trung trên các neuron cảm giác sợi Aδ và C có đường kính nhỏ đến trung bình trong hạch rễ lưng và hạch cảm giác sọ, và trên các đầu dây thần kinh ngoại biên của chúng trong mô bao gồm da, khớp và nội tạng. Thụ thể P2X₃ cũng có mặt trên các phần nhô ra tâm của neuron cảm giác trong sừng sau tủy sống và trong thân não, trong đó thụ thể này đóng vai trò tăng cường giải phóng glutamat và chất P. Do vị trí cụ thể và giới hạn của thụ thể này, do đó thụ thể P2X₃ loại phụ mang lại cơ hội duy nhất để nghiên cứu các cơ chế cảm giác và cảm thụ (C. Volontè, G. Burnstock, "P2X₃ receptor - a novel 'CASKade' of signalling", J. Neurochem. (2013), Số.126, tr.1- 3).

Các thụ thể P2X₃ cũng liên quan đến nhiều tình trạng mà các triệu chứng đau bắt nguồn từ sự nhạy cảm mạn tính của các đường tới ngoại biên (ví dụ, bàng quang hoạt động quá mức, hội chứng kích thích ruột, ngứa và ho mạn tính, tính tăng đáp ứng đường thở).

Các sợi hướng tâm gây ho hầu như chỉ giới hạn hoàn toàn trong thần kinh phế vị và các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy vai trò chính của cả sợi C (các hóa thụ thể) và sợi Aδ (các thụ thể cơ học). Các thụ thể P2X₃ là các kênh ion có cửa ATP được khu trú có chọn lọc

trên các quần thể dây thần kinh hướng tâm chính phát sinh từ cả hạch rễ sọ và rễ lưng.

Ở chuột lang, các sợi thần kinh mê tẩu C bên trong đường thở biểu hiện các thụ thể $P2X_3$ và có thể được hoạt hóa bởi ATP được giải phóng vào đường thở. Ngoài ra, khi chuột lang tiếp xúc với bình xịt ATP và histamin, các phản ứng ho đối với các kích thích bệnh ho được tăng lên thông qua các thụ thể $P2X$. $P2X_3R$ cũng có liên quan đến nhiều tình trạng mà các triệu chứng đau bắt nguồn từ sự nhạy cảm mạn tính của các đường hướng ngoại biên (ví dụ như bàng quang hoạt động quá mức, hội chứng kích thích ruột, ngứa và ho mạn tính, tính tăng đáp ứng đường thở).

Các thụ thể kênh ion $P2X_3$ được biểu hiện bằng quần thể phụ của cơ quan nhận cảm chính có đường kính nhỏ trong hệ thần kinh sinh ba và khi được hoạt hóa bởi adenosin triphosphat (adenosine triphosphate - ATP), chúng có thể gây ra cảm giác đau rất. Các thụ thể $P2X_3$, cùng với kênh ion của chi trong phân họ tiềm ẩn của thụ thể nhất thời V 1 (transient receptor potential subfamily member V 1 - TRPV1), và của yếu tố tăng trưởng thần kinh NGF được điều chỉnh trong hội chứng bỏng rát miệng. Vì lý do này, các hợp chất hoạt động trên các thụ thể $P2X_3$ có thể có vai trò tiềm năng trong việc điều trị hội chứng bỏng rát miệng ("Burning Mouth Syndrome: Aetiopathogenesis and Principles of Management", L. Feller, J. Fourie, M. Bouckaert, RAG Khammissa, R. Ballyram, và J. Lemmer, Pain Research and Management, Tập.2017, mã nhận dạng bài viết 1926269, 6 trang).

Tiêm toàn thân hàng ngày chất đối kháng thụ thể $P2X_3$ nguyên làm giảm khả năng dung nạp chất chống cảm thụ đau gây ra do mocfin cho von Frey và các kích thích nhiệt, so với chỉ dùng mocfin, điều này thể hiện rằng chất đối kháng thụ thể $P2X_3$ có thể đảo ngược khả năng dung nạp mocfin và nó có thể là mục tiêu điều trị mới trong việc ngăn ngừa dung nạp chống cảm thụ đau gây ra bởi mocfin ("Blockade and reversal of spinal morphine tolerance by $P2X_3$ receptor antagonist", Ma X and Xu T, Xu H, Jiang W, Behavioural Pharmacology, (2015), Tập.26(3), tr.260-267). Sự suy giảm khả năng dung nạp mocfin đối kháng thụ thể $P2X_3$ có thể là do sự điều hòa giảm của các tiểu đơn vị thụ thể N-metyl-D-aspartat biểu hiện NR1 và NR2B trong màng synaptosomal và ức chế kích thích giải phóng axit amin ở chuột dung nạp mocfin ("Purinergic $P2X$ Receptor Regulates N-Metyl-D-aspartate Receptor Expression and Synaptic Excitatory Amino Acid Concentration in Morphine-tolerant Rats", Yueh-Hua Tai, Pao-Yun Cheng, Ru-Yin Tsai, Yuh-Fung Chen,

Chih-Shung Wong, *Anesthesiology*, (2010), Tập.113(5), tr.1163-75).

Hiện tại, thân động mạch cảnh đang được coi là mục tiêu điều trị cho bệnh tăng huyết áp vì đáp ứng cường giao cảm được tăng cường ở chuột và người tăng huyết áp. Ngoài ra, tín hiệu không bình thường góp phần gây ra huyết áp cao có thể được bình thường hóa khi cắt dây thần kinh thể động mạch cảnh ở chuột. Biểu hiện mRNA của thụ thể $P2X_3$ được điều chỉnh trong các tế bào thần kinh hạch xương đá cảm thụ hóa học ở chuột mắc chứng tăng huyết áp. Những tế bào thần kinh này tạo ra cả ổ trương lực và tăng phản xạ ở chuột tăng huyết áp, và cả hai hiện tượng này đều được bình thường hóa bằng các chất đối kháng thụ thể $P2X_3$. Sự đối kháng của thụ thể $P2X_3$ cũng làm giảm áp lực động mạch và hoạt động giao cảm cơ bản và bình thường hóa chứng tăng phản xạ cơ thể động mạch cảnh ở chuột có ý thức bị tăng huyết áp. Các thụ thể purinergic có mặt trong cơ thể động mạch cảnh có thể được coi là mục tiêu mới tiềm năng để kiểm soát bệnh tăng huyết áp ở người (Wioletta Pijacka, Davi J A Moraes, Laura E K Ratcliffe, Angus K Nightingale, Emma C Hart, Melina P da Silva, Benedito H Machado, Fiona D McBryde, Ana P Abdala, Anthony P Ford & Julian F R Paton).

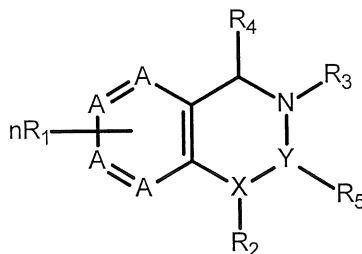
Lạc nội mạc tử cung là bệnh phụ khoa phổ biến khác biệt bởi sự hiện diện của nội mạc tử cung chức năng bên ngoài khoang tử cung, dẫn đến đau bụng kinh, khó tiêu, đau vùng chậu và vô sinh mà không có phương pháp điều trị lâm sàng hiệu quả (Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, Melton LJ 3rd. "Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women", *Fertility and Infertility*, (1982), Tập. 38 (6), tr.667-72). Lạc nội mạc tử cung được coi là loại đau do viêm và đau thần kinh với ngày càng nhiều các bằng chứng thể hiện tầm quan trọng của adenosin triphosphat (adenosine triphosphate - ATP) và các thụ thể $P2X_3$ nhạy cảm và dẫn truyền đau do lạc nội mạc tử cung. $P2X_3$ được biểu hiện trên tế bào biểu mô nội mạc tử cung và trên tế bào mô đệm nội mạc tử cung. $P2X_3$ biểu hiện quá mức ở nội mạc tử cung lạc nội mạc tử cung và tổn thương nội mạc tử cung và đều cao hơn đáng kể so với nội mạc tử cung đối chứng, và cả hai đều tương quan thuận với đau và mức độ đau ở phụ nữ bị lạc nội mạc tử cung. Các mức độ biểu hiện của phosphoryl hóa $\pm$ ERK (p-ERK), protein liên kết phân tử phản ứng phosphoryl hóa-cAMP (p-CREB) và $P2X_3$ trong các tế bào mô đệm nội mạc tử cung (endometriotic stromal cell - ESC) đều tăng đáng kể so với mức ban đầu sau khi điều trị tương ứng bằng interleukin (IL)-1 β hoặc adenosin triphosphat (adenosine triphosphate -

ATP), và không tăng sau khi các ESC được xử lý trước bằng chất ức chế ERK_{1/2}. Thụ thể P2X₃ có thể là mục tiêu mới cao để điều trị lạc nội mạc tử cung không dùng hormone (“P2X₃ receptor involvement in endometriosis pain via ERK signaling pathway”, Shaojie Ding, Libo Zhu, Yonghong Tian, Tianhong Zhu, Xiufeng Huang, Xinmei Zhang; PLoS ONE, (2017), Tập.12(9): e0184647).

Một số loại phụ thụ thể P2X, bao gồm P2X₂, P2X₃, P2X₄, và P2X₇, được chứng minh là có vai trò đa dạng trong sự phát sinh bệnh của đau tổn thương trung ương thần kinh bao gồm trung gian truyền dẫn nhanh trong hệ thần kinh ngoại biên và điều hòa hoạt động của tế bào thần kinh trong hệ thần kinh trung ương. Các thụ thể P2X₃ đóng vai trò quan trọng trong chứng đau thần kinh và viêm. Loạn cảm đau kéo dài được tạo ra khi sử dụng ATP trong da có thể xảy ra thông qua các thụ thể P2X_{2/3}. Các thụ thể P2X₂ và P2X₃ ở cột sống đã được báo cáo là có liên quan đến chứng đau thần kinh trên mô hình chuột bị chấn thương co thắt mạn tính (“Nociceptive transmission and modulation via P2X receptors in central pain syndrome.”, Kuan, Y. H., và Shyu, B. C. Mol. Brain (2016), Tập.9, tr.58). Các thụ thể P2X₃ thể hiện sự kết hợp giữa khởi phát khứ nhạy nhanh và phục hồi chậm. Các thụ thể P2X₃ là mục tiêu hấp dẫn để phát triển các loại thuốc làm giảm đau mới thông qua việc thúc đẩy quá trình khứ nhạy nhằm mục đích ngăn chặn cơn đau mạn tính, chẳng hạn như: đau do viêm và đau thần kinh, đau nửa đầu và đau dây thần kinh sinh ba và đau do ung thư (“Desensitization properties of P2X₃ receptors shaping pain signalling, Rashid Giniatullin and Andrea Nistri”, Front. Cell. Neurosci., (2013), Tập.7, tr.245).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất theo công thức chung I:



công thức I

hoặc đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dùng hoặc sự kết hợp của chúng, trong đó:

mỗi A độc lập là nguyên tử được chọn từ C, N, S hoặc O;

X và Y được chọn từ các nguyên tử C và N, trong đó cụm X-Y tương ứng là nhóm N-C, hoặc nhóm C=N;

mỗi R_1 độc lập là hydro, nguyên tử halogen, hoặc hydroxy, carbonyl, carboxyl, amino, amido, nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkoxy được thể tùy ý, nhóm C_6-C_{14} aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng C_1-C_{13} một, hai hoặc ba vòng đơn, được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

R_2 là hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_4-C_{14} arylalkyl, nhóm C_4-C_{14} heteroarylalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_6-C_{14} aryl một, hai hoặc ba vòng hoặc nhóm dị vòng C_1-C_{13} một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

các nhóm R_3 và R_4 , hoặc các nhóm R_3 và R_5 khác, được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm hoặc sáu cạnh chứa từ 2 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm nR_6 , với điều kiện là phần còn lại của R_4 hoặc R_5 không liên kết với nhóm R_3 để tạo thành vòng dị vòng là không có, hoặc là nguyên tử được chọn độc lập từ N, O hoặc S được liên kết đôi trực tiếp với vòng chứa X-Y;

mỗi R_6 độc lập là hydro, nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, Br hoặc I; hoặc carbonyl, oxo, nhóm C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc C_3-C_7 xycloalkyl được thể tùy ý, nhóm C_6-C_{14} aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng C_1-C_{13} một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S hoặc tương tự, hai nhóm R_6 được liên kết với nhau để tạo thành nhóm của công thức $-(Zp)-$ trong đó p là số nguyên từ 3 đến 5 và mỗi Z độc lập là nguyên tử oxy hoặc nhóm metylen được thể tùy ý, với điều kiện là không có hai nửa Y liên kế là nguyên tử oxy; và

n là số nguyên được chọn độc lập từ 0 đến 3.

Tốt hơn là, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa đau và đau mạn tính và khả năng dung nạp thuốc làm giảm đau, rối loạn hô hấp và rối loạn chức năng, và điều trị bằng quang hoạt động quá mức, hội chứng đau bằng quang, chứng khó tiểu và nói chung trong các bệnh cơ quan sinh dục tiết niệu, tim mạch rối loạn và hơn nữa nói chung để điều trị tiềm năng các bệnh và rối loạn cơ quan nội tạng được đặc trưng bởi sự tham gia của các thụ thể $P2X_3$ và $P2X_{2/3}$.

Tốt hơn là, các phần tử thể tùy ý được chọn độc lập từ nhóm chứa các nguyên tử

halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, mercapto, nitro, xyano, oxo, halo(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylsulfonyl, C₁-C₆ alkylcarbonyl, sulfamoyl, C₁-C₆ alkylsulfamoyl, di(C₁-C₆)alkylsulfamoyl, các nhóm (C₁-C₆)alkoxycarbonyl và (C₁-C₆)alkylcarbonyl(C₁-C₆)alkyl, và từ các nhóm công thức -NR*R*, -C(=O)-NR*R*, -D, -O-D, -C(=O)-D, -(CH₂)_q-D, -NR**D, -C(=O)-NR**D, -NR**C(=O)-D và -O-C(=O)-D trong đó mỗi R* độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylcarbonyl, phenyl hoặc benzyl, R** là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, q là số nguyên từ 1 đến 6 và D là nhóm phenyl hoặc nhóm dị vòng C₁-C₈ chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; nhóm C₁-C₆ xycloalkyl; mỗi nhóm D được thể tùy ý thêm từ 1 đến 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, hydroxy, xyano, nitro và C₁-C₆ alkyl, tốt hơn là trong đó các phần tử thể tùy ý được chọn từ các nhóm chứa các nguyên tử halogen và nhóm C₁-C₆ alkyl.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là những hợp chất trong đó một trong các nhóm A bao gồm nguyên tử khác loại và ba nhóm A còn lại bao gồm các nguyên tử cacbon. Ví dụ không giới hạn bao gồm vị trí trong đó một trong số các nhóm A bao gồm nguyên tử nitơ, và ba nhóm A còn lại mỗi nhóm bao gồm các nguyên tử cacbon, sao cho vòng dị vòng được tạo thành là vòng pyridin.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó hai trong số các nhóm A bao gồm các nguyên tử khác loại và hai nhóm A còn lại bao gồm các nguyên tử cacbon. Các ví dụ không giới hạn bao gồm vị trí trong đó hai trong số các nhóm A bao gồm các nguyên tử nitơ, và hai nhóm A còn lại mỗi nhóm bao gồm các nguyên tử cacbon, sao cho vòng dị vòng được tạo thành là vòng pyridazin, pyrimidin hoặc pyrazin.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó ba trong số các nhóm A bao gồm các nguyên tử khác loại và nhóm A còn lại bao gồm nguyên tử cacbon. Các ví dụ không giới hạn bao gồm trường hợp ba trong số các nhóm A bao gồm các nguyên tử nitơ, và nhóm A còn lại bao gồm nguyên tử cacbon, sao cho vòng dị vòng được tạo thành là 1,2,3-triazin hoặc 1,2,4-triazin vòng.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó cả bốn nhóm A đều bao gồm các nguyên tử khác loại. Ví dụ không giới hạn bao gồm vị trí trong đó tất cả bốn nhóm A đều bao gồm các nguyên tử nitơ, sao cho vòng dị vòng được tạo thành là vòng 1,2,3,4-tetrazin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu là đối với mỗi ví dụ được mô tả trên đây, mỗi nhóm A bao gồm cacbon hoặc nguyên tử dị vòng khác, hoặc vòng dị vòng được tạo thành như vậy, có thể còn bao gồm một hoặc nhiều hơn nguyên tử hydro gắn trực tiếp vào một hoặc nhiều vòng nguyên tử, và/hoặc n nhóm R_1 (như được định nghĩa trên đây) để thỏa mãn các quy tắc thông thường liên quan đến liên kết nguyên tử và hóa trị.

Sáng chế cũng đề xuất các tổ hợp nguyên tử khác loại bao gồm nhưng không giới hạn ở, các vòng dị vòng được tạo thành từ mỗi nhóm A độc lập là bởi nguyên tử được chọn từ C, N, S hoặc O, sao cho vòng dị vòng được tạo thành là dẫn xuất piperidin, pyridin, tetrahydropyran, pyran, thian, thiopyran, morpholin, oxazin, thiomorpholin, thiazin, dioxan, dioxin, dithian, dithiin, trioxan hoặc trithian.

Các ví dụ không giới hạn ưu tiên bao gồm kết quả là vòng dị vòng được tạo thành dẫn xuất 2H-1,2-oxazin, 4H-1,2-oxazin, 6H-1,2-oxazin, 2H-1,3-oxazin, 4H-1,3-oxazin, 6H-1,3-oxazin, 2H-1,4-oxazin, 4H-1,4-oxazin, thiomorpholin, 1,2-thiazin, 1,3-thiazin, 1,4-thiazin, 1,4-dioxan, 1,2-dioxin, 1,4-dioxin, 1,2-dithian, 1,3-dithian, 1,4-dithian, 1,2-dithiin và 1,4-dithiin, 1,2,3-trioxan hoặc 1,2,4-trioxan.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó nhóm X-Y là nhóm N-C, sao cho vòng dị vòng trung tâm sáu cạnh được tạo thành là vòng pyrimidin.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó nhóm X-Y là nhóm C=N, sao cho vòng dị vòng trung tâm sáu cạnh được tạo thành là vòng pyradizin.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là những hợp chất trong đó nhóm X-Y là nhóm N-C, các nhóm R_3 và R_4 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm hoặc sáu cạnh chứa từ 2 đến 3 nguyên tử khác loại nitơ, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm nR_6 , như được xác định trên đây, và R_5 là nhóm carbonyl.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó nhóm X-Y là nhóm N-C, và các nhóm R_3 và R_4 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm hoặc sáu cạnh có chứa từ 2 đến 3 nguyên tử khác loại nitơ (ví dụ như 2-imidazolin, imidazol, 1,2,4-triazol hoặc pyrimidin), được chọn từ nhưng không giới hạn ở dẫn xuất pyrido[2,3-e]imidazo[1,2-d]pyrimidin, pyrido[2,3-e]imidazo[1,2-d]pyrimidin, pyrido[2,3-e]1,2,4-triazolo[1,2-d]pyrimidin hoặc 1,4,5,6-tetrahydropyrimido[2,1-f]pyrido[3,2-d]pyrimidin, và R_5 là nhóm carbonyl.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó nhóm X-Y là nhóm N-C,

các nhóm R_3 và R_5 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm cạnh chứa từ 2 đến 3 nguyên tử nguyên tử khác loại nitơ, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm nR_6 , như được xác định trên đây, và R_4 là nhóm carbonyl.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó nhóm X-Y là nhóm N-C và các nhóm R_3 và R_5 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm cạnh chứa từ 2 đến 3 nguyên tử nguyên tử khác loại nitơ (ví dụ như: 1,2,4- triazol), được chọn từ nhưng không giới hạn ở dẫn xuất pyrido [2,3-e] 1,2,4-triazolo [2,1-b] pyrimidin, và R_4 là nhóm carbonyl.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó nhóm X-Y là nhóm C=N, các nhóm R_3 và R_4 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm hoặc sáu cạnh có chứa từ 2 đến 3 nguyên tử khác loại nitơ, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm nR_6 , như được xác định trên đây, và không có R_5 .

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó nhóm X-Y là nhóm C=N, và các nhóm R_3 và R_4 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm hoặc sáu cạnh chứa từ 2 đến 3 nguyên tử nguyên tử khác loại nitơ (ví dụ như: 1,2,4-triazol), được chọn từ nhưng không giới hạn ở dẫn xuất pyrido[3,2-d]1,2,4-triazolo[1,2-d]1,4,5,6-tetrahydropyridazin, và R_5 là nhóm carbonyl.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm H, Br, hydroxy, carboxyl, metoxy, metoxyetylamin, 2-hydroxyetylamin, tertiarybutoxycarbonylamin, 2-hydroxyetylaminocarbonyl, được thể tùy ý gốc azetidiny, morpholinyl, oxetanyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl hoặc pyrrolidinyl hoặc dẫn xuất của chúng, hoặc nhóm dị vòng C_1-C_{13} ngưng tụ xoắn hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S.

Các hợp chất ưu tiên cao theo sáng chế là các hợp chất trong đó R_1 được chọn từ nhóm chứa 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, 3-metoxymetylazetidin-1-yl, 3-metoxypyrrolidin-1-yl, 4-axetyl piperazin-1-yl, 4-aminopiperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl-carbonyl, 4-metoxypiperidin-1-yl, 4-morpholinyl, dimetylaminopiperidin-1-yl, hydroxymetyl piperidin-1-yl, morpholin-4-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino hoặc tetrahydro-2H-pyran-4-ylaminocarbonyl.

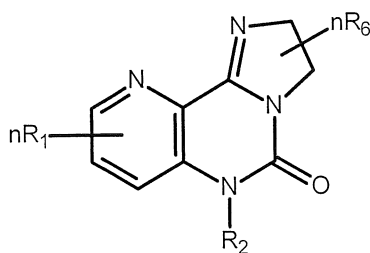
Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó R_2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm benzyl được thể tùy ý hoặc dẫn xuất của chúng.

Các hợp chất ưu tiên cao theo sáng chế là các hợp chất trong đó R_2 là nguyên tử hydro hoặc được chọn từ nhóm bao gồm 3,5-dimethoxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methylbenzyl, 4-clobenzyl hoặc 4-clo-2,6-diflobenzyl.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó R_6 được chọn từ nhóm chứa phenyl, (1-phenyl)ethyl, 1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-ethyl-1H-pyrazol-5-yl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)methyl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl, 3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl, 2-hydroxypyridin-3-yl, 2-methylpyridin-3-yl, morpholin-4-yl-carbonyl, pyridin-3-yl-methyl, oxo, methyl, ethyl, iso-propyl, tertiary-butyl, methylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 3-methylbutyl, 2,2,2-trifloethyl, methoxymethyl, methoxyethyl, (propan-2-yloxy)methyl, tertiary-butoxymethyl, prop-1-en-2-yl, propan-2-yl-axetamid, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclohexyl, 1-methylcyclopropyl.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó $-(Zp)-$ là nhóm được chọn từ $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-CH_2-O-CH_2-$ hoặc $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó một trong các nhóm A là nguyên tử nitơ và ba nhóm A còn lại là các nguyên tử cacbon, cụm X-Y là nhóm N-C, các nhóm R_3 và R_4 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm cạnh chứa 2 nguyên tử nguyên tử khác loại nitơ và R_5 là nguyên tử oxy liên kết đôi trực tiếp với vòng chứa X-Y (nhóm carbonyl), sao cho hợp chất được tạo thành là dẫn xuất pyrido[2,3-e]imidazolo[1,2-d]pyrimidin và có cấu trúc theo công thức 1a dưới đây:

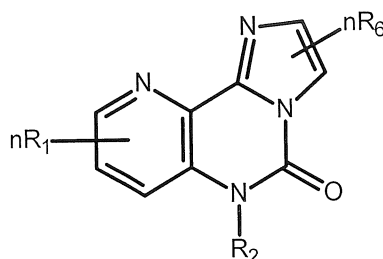


công thức 1a

trong đó các nhóm R_1 , R_2 , R_6 và n như được xác định trong công thức I trên đây.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó một trong số các nhóm A là nguyên tử nitơ và ba nhóm A còn lại là các nguyên tử cacbon, cụm X-Y là nhóm N-C, các nhóm R_3 và R_4 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm cạnh chứa 2

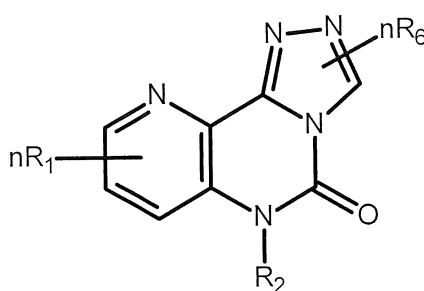
nguyên tử nguyên tử khác loại nitơ và R₅ là nguyên tử oxy liên kết đôi trực tiếp với vòng chứa X-Y (nhóm carbonyl), sao cho hợp chất được tạo thành là dẫn xuất pyrido[2,3-e]imidazo[1,2-d]pyrimidin và có cấu trúc theo công thức 1b dưới đây:



công thức 1b

trong đó các nhóm R₁, R₂, R₆ và n như được xác định trong công thức I trên đây.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó một trong số các nhóm A là nguyên tử nitơ và ba nhóm A còn lại là các nguyên tử cacbon, cụm X-Y là nhóm N-C, các nhóm R₃ và R₄ được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm cạnh chứa 3 nguyên tử nguyên tử khác loại nitơ và R₅ là nguyên tử oxy liên kết đôi trực tiếp với vòng chứa X-Y (nhóm carbonyl), sao cho hợp chất được tạo thành là dẫn xuất pyrido[2,3-e]1,2,4-triazolo[1,2-d]pyrimidin và có cấu trúc theo công thức 1c dưới đây:

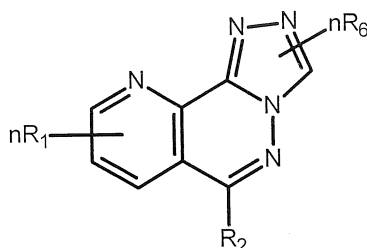


công thức 1c

trong đó các nhóm R₁, R₂, R₆ và n như được xác định trong công thức I trên đây.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó một trong số các nhóm A là nguyên tử nitơ và ba nhóm A còn lại là các nguyên tử cacbon, cụm X-Y là nhóm N=C, các nhóm R₃ và R₄ được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm cạnh chứa 3

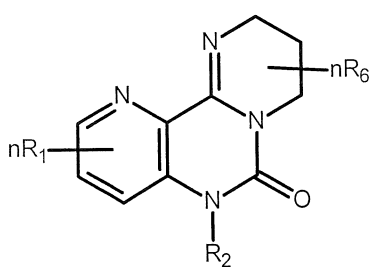
nguyên tử nguyên tử khác loại nitơ và R_5 là nguyên tử oxy liên kết đôi trực tiếp với vòng chứa X-Y (nhóm carbonyl), sao cho hợp chất được tạo thành là dẫn xuất pyrido[3,2-d]1,2,4-triazolo[1,2-d]1,4,5,6-tetrahydropyridazin và có cấu trúc theo công thức 1d dưới đây:



công thức 1d

trong đó các nhóm R_1 , R_2 , R_6 và n như được xác định trong công thức I trên đây.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó một trong số các nhóm A là nguyên tử nitơ và ba nhóm A còn lại là các nguyên tử cacbon, cụm X-Y là nhóm N-C, các nhóm R_3 và R_4 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng sáu cạnh chứa 2 nguyên tử nguyên tử khác loại nitơ và R_5 là nguyên tử oxy liên kết đôi trực tiếp với vòng chứa X-Y (nhóm carbonyl), sao cho hợp chất được tạo thành là dẫn xuất 1,4,5,6-tetrahydropyrimido[2,1-f]pyrido[3,2-d]pyrimidin và có cấu trúc theo công thức 1e dưới đây:

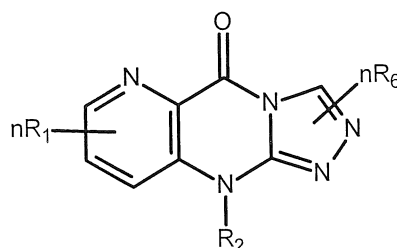


công thức 1e

trong đó các nhóm R_1 , R_2 , R_6 và n như được xác định trong công thức I trên đây.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó một trong số các nhóm A là nguyên tử nitơ và ba nhóm A còn lại là các nguyên tử cacbon, cụm X-Y là nhóm N-C, các nhóm R_3 và R_5 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm cạnh chứa 3

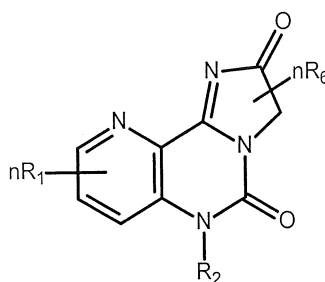
nguyên tử nguyên tử khác loại nitơ và R₄ là nguyên tử oxy liên kết đôi trực tiếp với vòng chứa X-Y (nhóm carbonyl), sao cho hợp chất được tạo thành là dẫn xuất pyrido[2,3-e]1,2,4-triazolo[2,1-b]pyrimidin và có cấu trúc theo công thức 1f dưới đây:



công thức 1f

trong đó các nhóm R₁, R₂, R₆ và n như được xác định trong công thức I trên đây.

Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất trong đó một trong các nhóm A là nguyên tử nitơ và ba nhóm A còn lại là các nguyên tử cacbon, cụm X-Y là nhóm N-C, các nhóm R₃ và R₄ được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm cạnh chứa 2 nguyên tử khác loại nitơ, R₅ là nguyên tử oxy liên kết đôi trực tiếp với vòng chứa X-Y (nhóm carbonyl) và ít nhất một nhóm nR₆ là nguyên tử oxy liên kết đôi trực tiếp với R₃/R₄ được liên kết vòng dị vòng (imidazolin) năm cạnh, sao cho hợp chất được tạo thành là dẫn xuất pyrido[2,3-e]imidazo[1,2-d]pyrimidin dion có cấu trúc theo công thức 1g dưới đây:



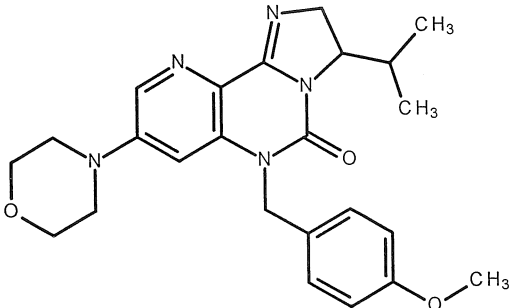
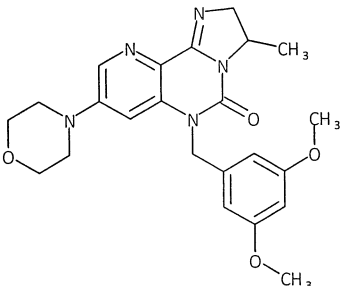
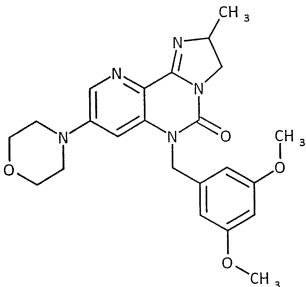
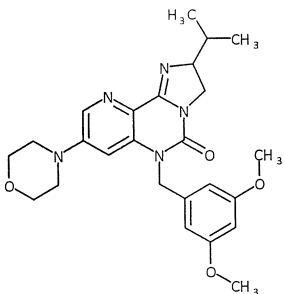
công thức 1g

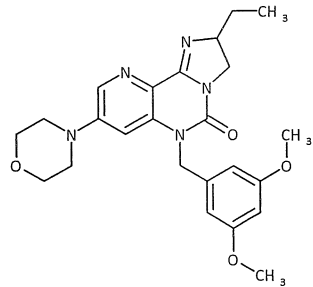
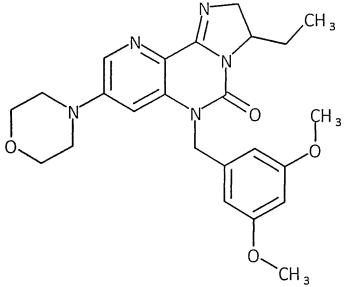
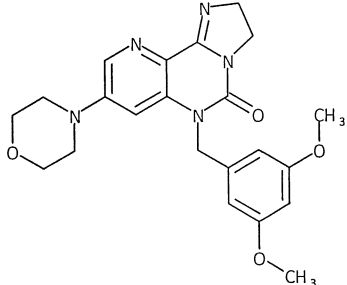
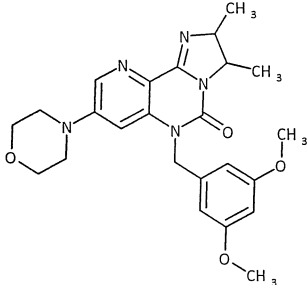
trong đó các nhóm R₁, R₂, R₆ và n như được xác định trong công thức I trên đây.

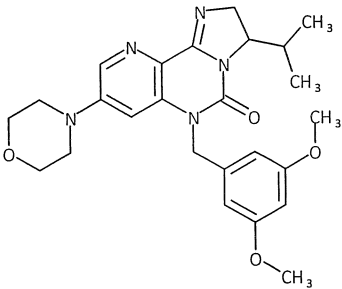
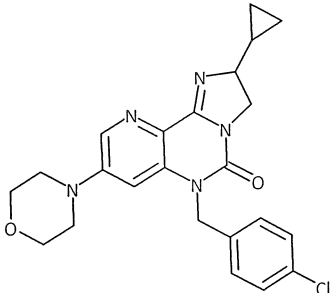
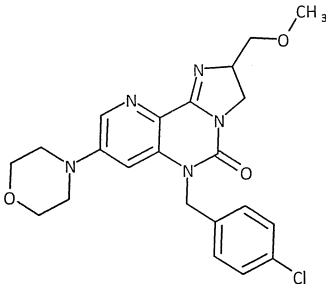
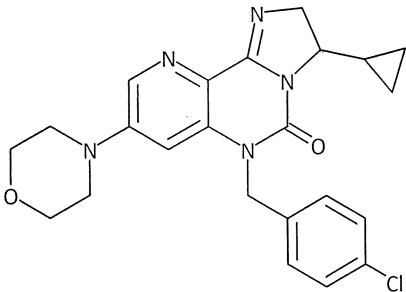
Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất hoặc đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dụng hoặc sự kết hợp của chúng, được đề

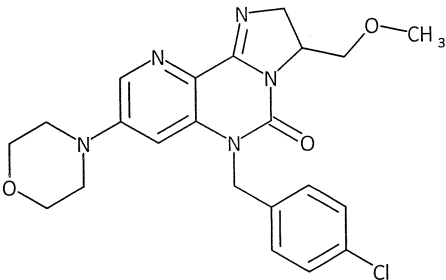
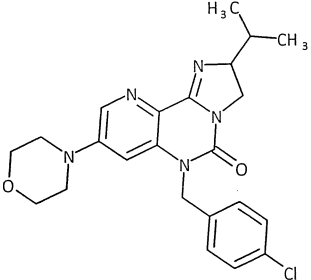
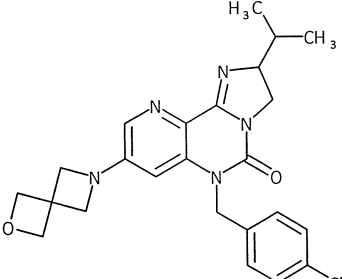
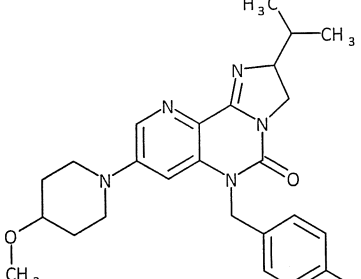
xuất theo công thức chung 1a hoặc 1g được chọn từ các hợp chất trong bảng 1 dưới đây:

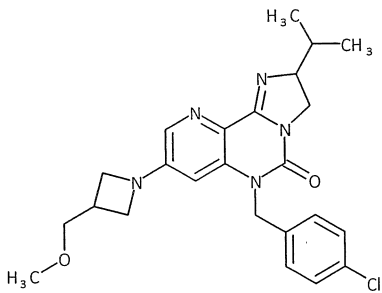
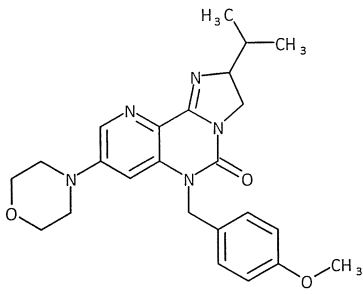
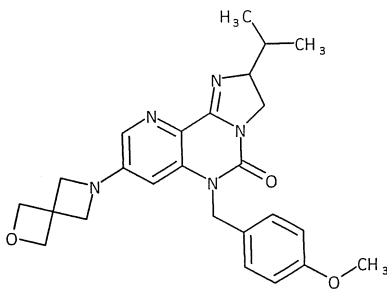
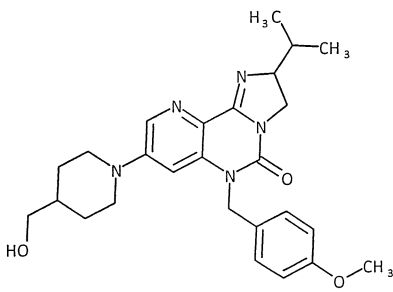
Bảng 1: Các hợp chất được chọn theo sáng chế theo công thức 1a và 1g.

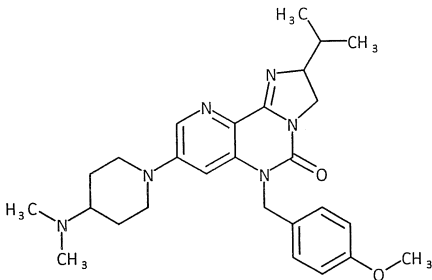
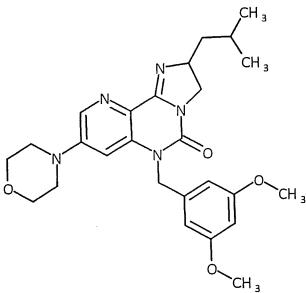
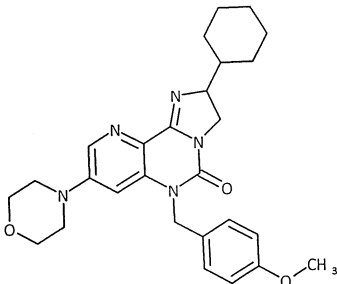
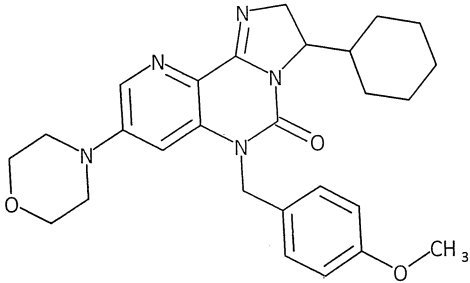
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
1		6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
2		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-3-methyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
3		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-methyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
4		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

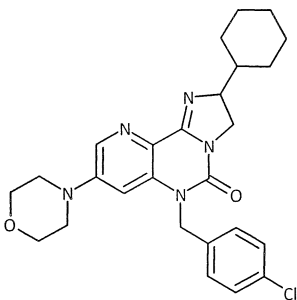
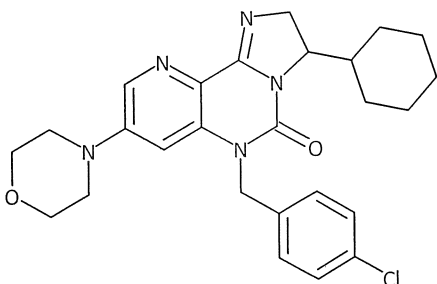
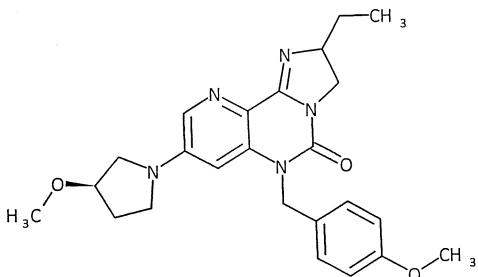
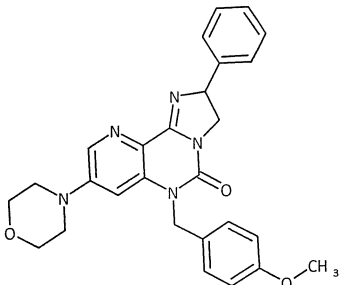
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
5		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-ethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
6		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-3-ethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
7		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
8		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,3-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

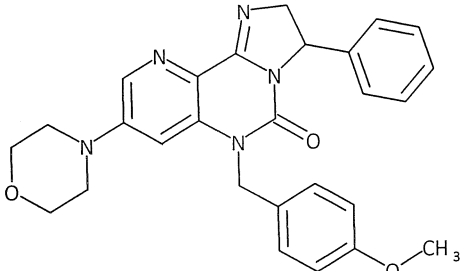
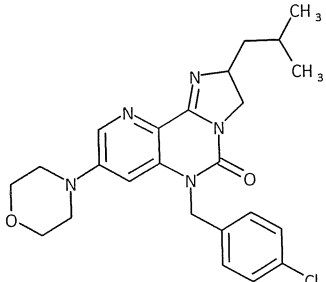
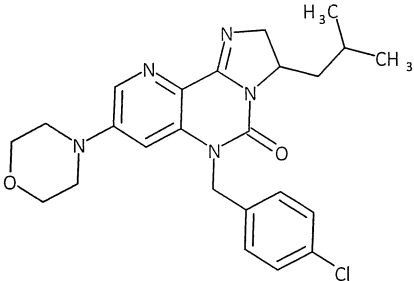
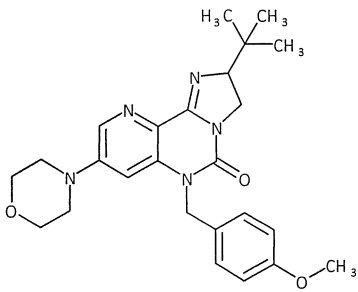
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
9		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
10		6-(4-clobenzyl)-2-xyclopropyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
11		6-(4-clobenzyl)-2-(metoxymetyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
12		6-(4-clobenzyl)-3-xyclopropyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

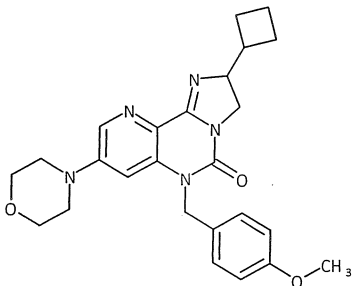
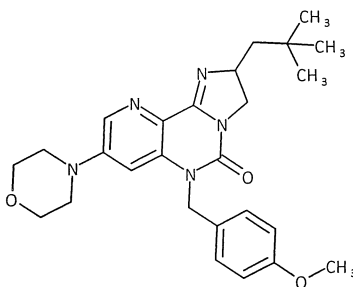
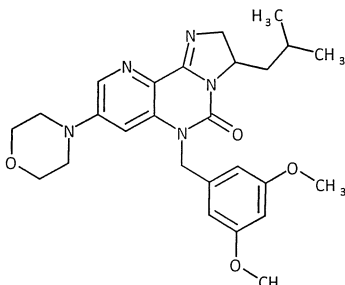
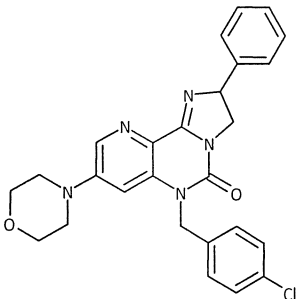
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
13		6-(4-clobenzyl)-3-(metoxymetyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
14		6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
15		6-(4-clobenzyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
16		6-(4-clobenzyl)-8-(4-metoxypiperidin-1-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

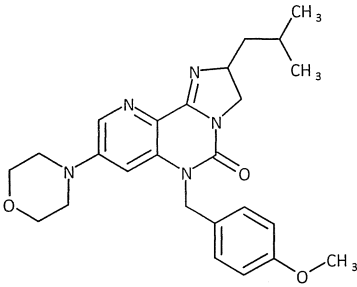
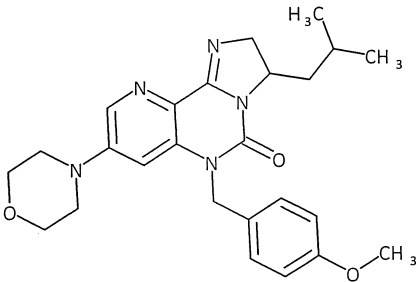
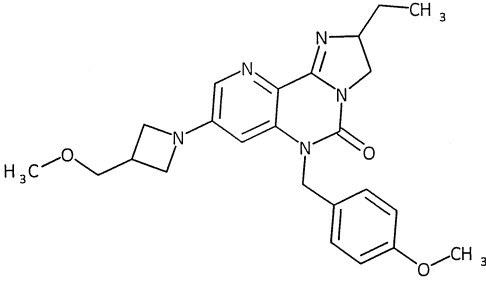
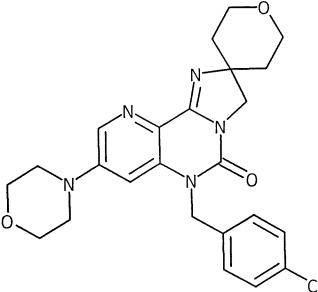
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
17		6-(4-clobenzyl)-8-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
18		6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
19		6-(4-metoxybenzyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
20		8-[4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]-6-(4-metoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

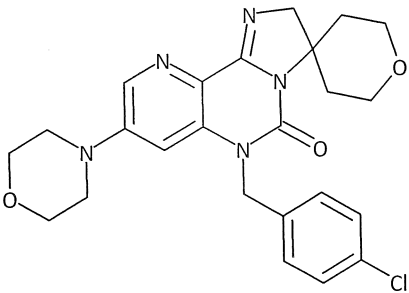
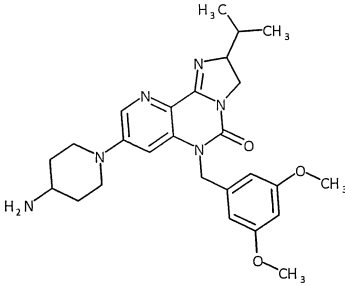
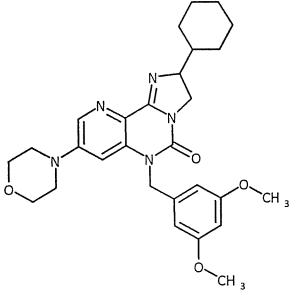
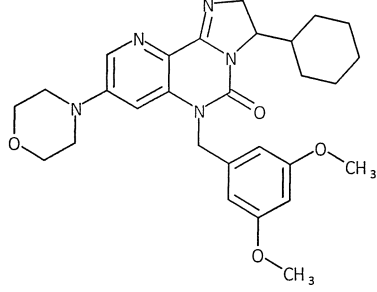
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
21		8-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-6-(4-methoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
22		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
23		2-cyclohexyl-6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
24		3-cyclohexyl-6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

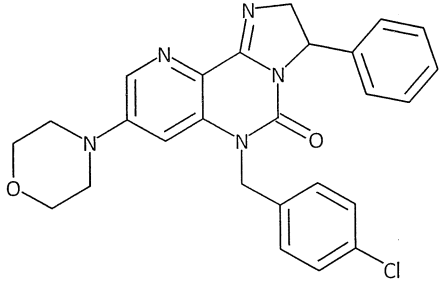
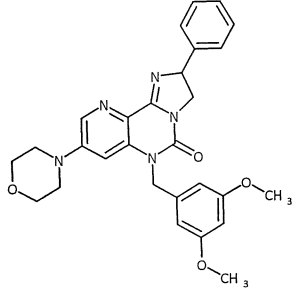
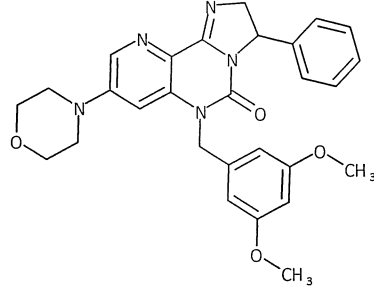
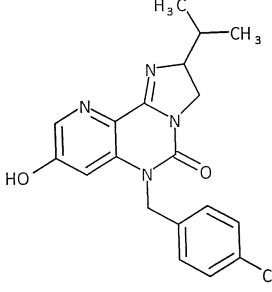
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
25		6-(4-clobenzyl)-2-xyclohexyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
26		6-(4-clobenzyl)-3-xyclohexyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
27		2-etyl-6-(4-metoxibenzyl)-8-[(3r)-3-metoxypyrolidin-1-yl]-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
28		6-(4-metoxibenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

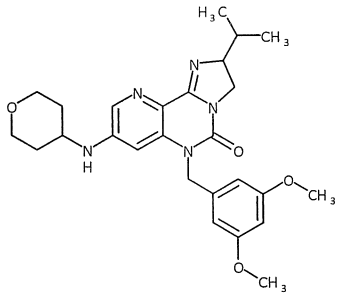
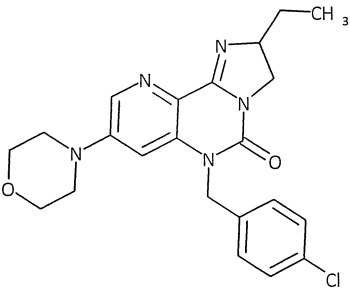
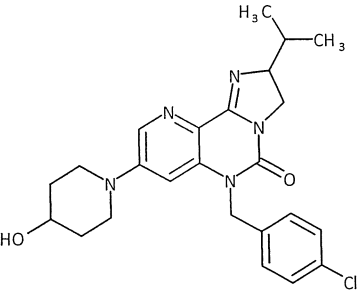
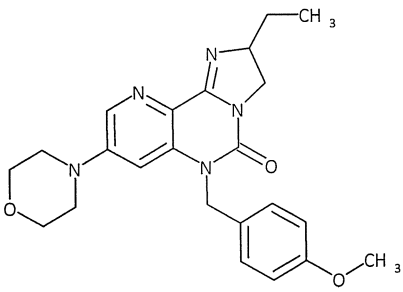
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
29		6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
30		6-(4-clobenzyl)-2-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
31		6-(4-clobenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
32		2-tert-butyl-6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

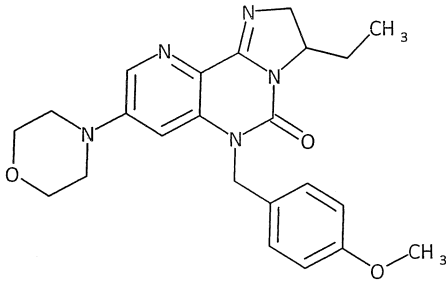
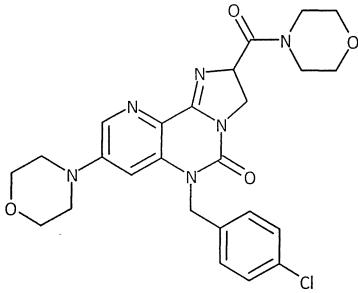
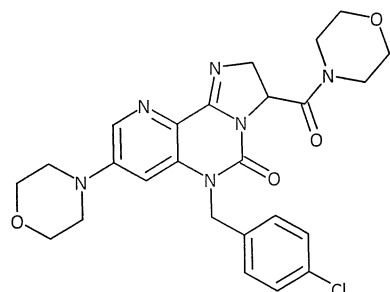
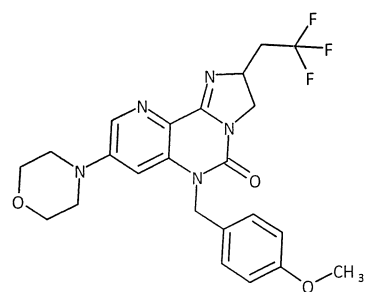
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
33		2-xyclobutyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
34		2-(2,2-dimetylpropyl)-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
35		6-(3,5-dimetoxymethyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
36		6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

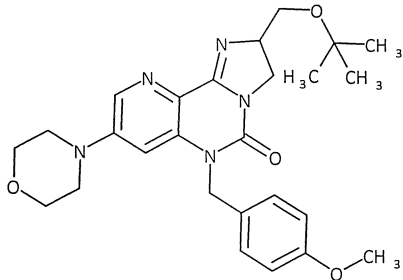
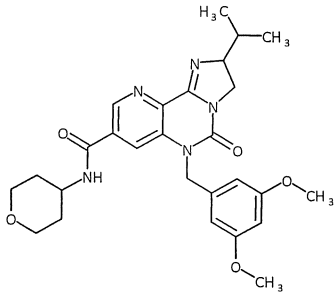
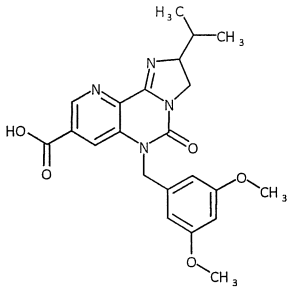
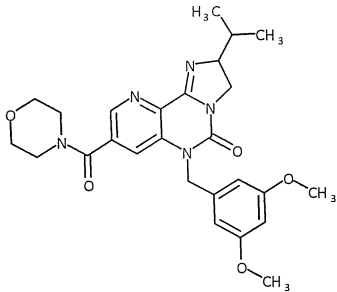
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
37		6-(4-metoxymethyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
38		6-(4-metoxymethyl)-3-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
39		2-ethyl-6-(4-metoxymethyl)-8-[3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl]-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
40		6-(4-chlorobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,3,5,6'-tetrahydrospiro[imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,4'-pyran]-5(6H)-on

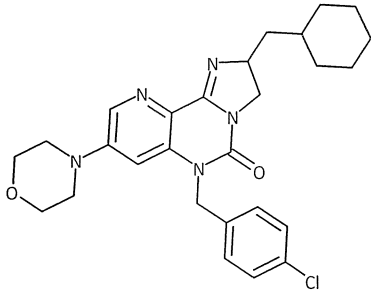
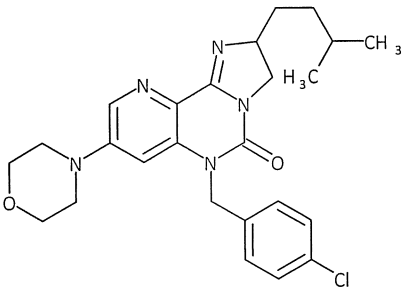
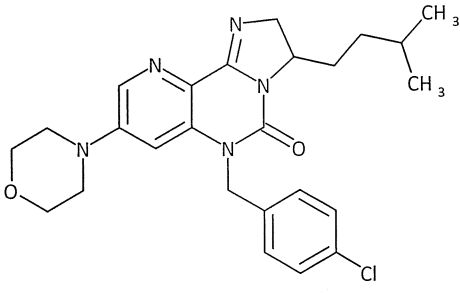
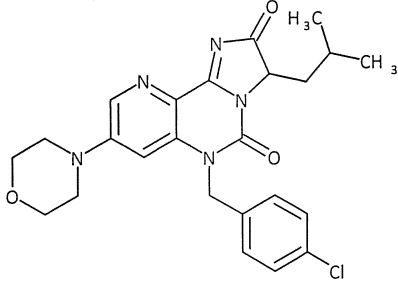
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
41		6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,2',3',5',6,6'-hexahydro-5h-spiro[imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-3,4'-pyran]-5-on
42		8-(4-aminopiperidin-1-yl)-6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
43		2-cyclohexyl-6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
44		3-cyclohexyl-6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
45		6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
46		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
47		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
48		6-(4-clobenzyl)-8-hydroxy-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

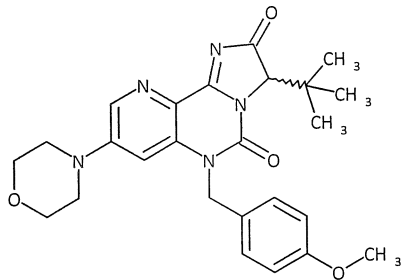
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
49		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-8-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
50		6-(4-chlorobenzyl)-2-ethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
51		6-(4-chlorobenzyl)-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
52		2-ethyl-6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
53		3-ethyl-6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
54		6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
55		6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(morpholin-4-ylcarbonyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
56		6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
57		2-(tert-butoxymethyl)-6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
58		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-oxo-2-(propan-2-yl)-n-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-8-carboxamit
59		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-5-oxo-2-(propan-2-yl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-8-axit carboxylic
60		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-ylcarbonyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

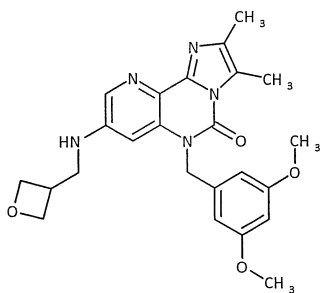
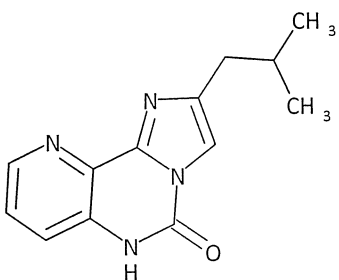
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
61		6-(4-clobenzyl)-2-(xyclohexylmetyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
62		6-(4-clobenzyl)-2-(3-metylbutyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
63		6-(4-clobenzyl)-3-(3-metylbutyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
64		6-(4-clobenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion

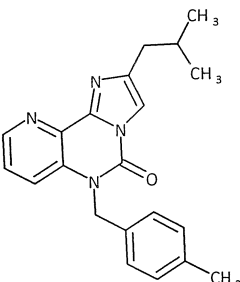
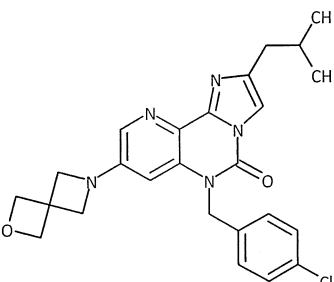
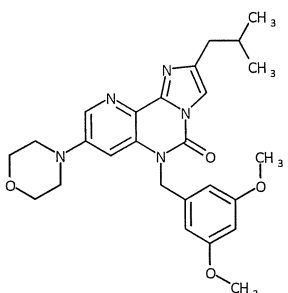
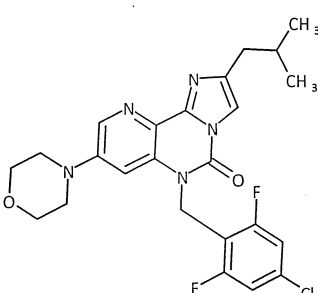
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
65		6-(4-metoxymethyl)-2-(2-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
66		6-(4-metoxymethyl)-3-(2-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
67		3-(tert-butoxymethyl)-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
68		3-tert-butyl-6-(4-chlorobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion

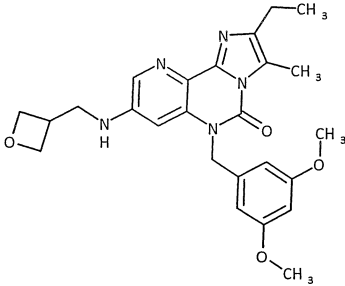
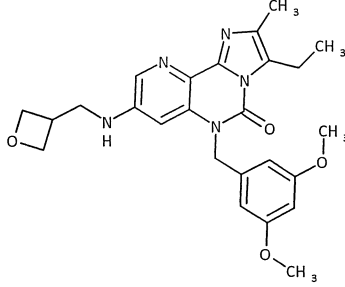
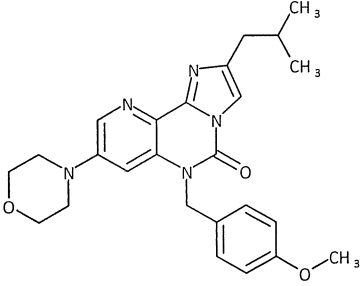
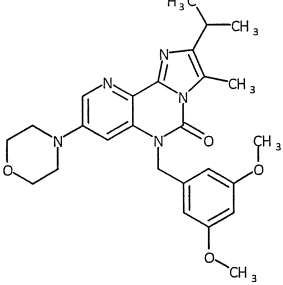
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
69		3-tert-butyl-6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dione

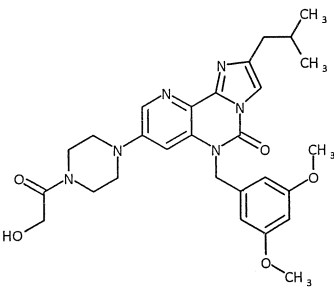
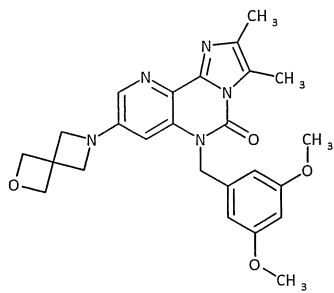
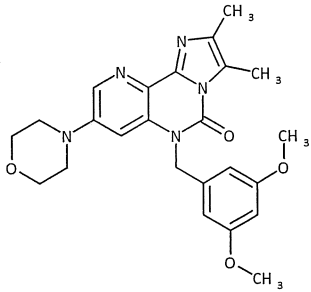
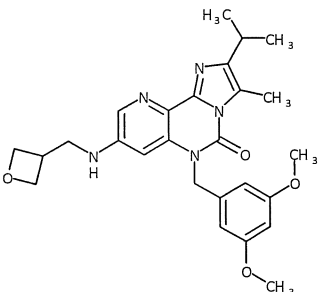
Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất hoặc đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dựng hoặc sự kết hợp của chúng, được đề xuất theo công thức chung 1b hoặc 1c được chọn từ các hợp chất trong bảng 2 dưới đây:

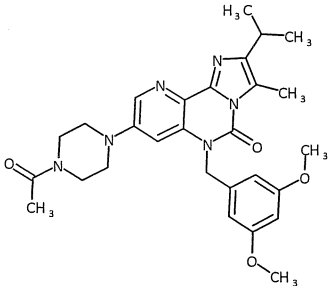
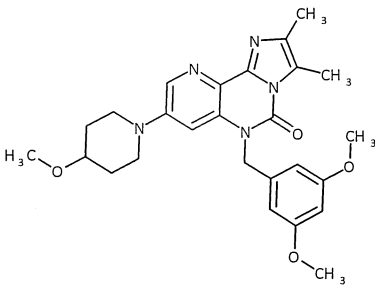
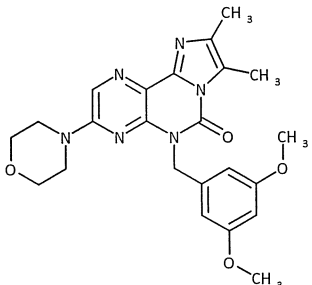
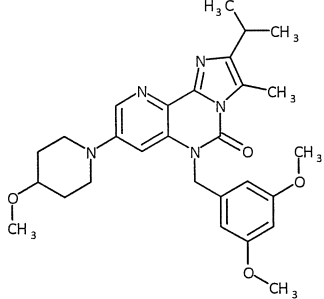
Bảng 2: Các hợp chất được chọn theo sáng chế theo công thức 1b và 1c.

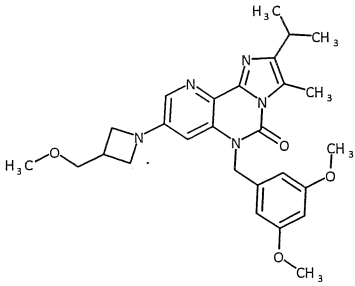
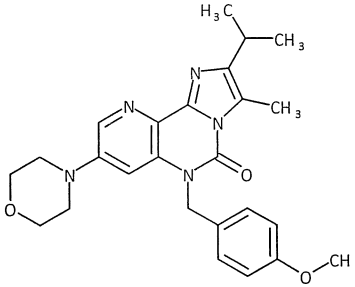
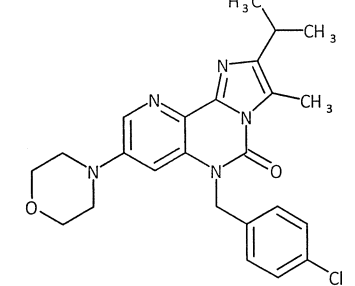
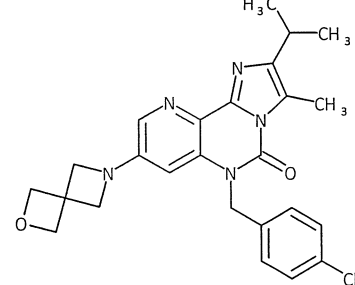
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
70		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,3-dimethyl-8-[(oxetan-3-yl)methyl]aminoimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-one
71		2-(2-methylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-one

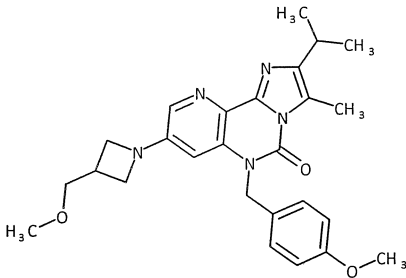
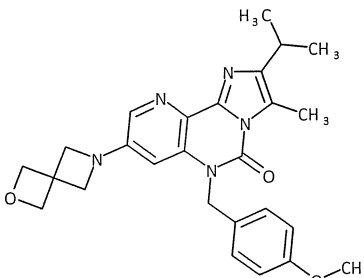
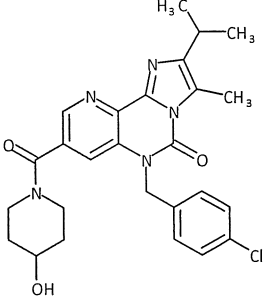
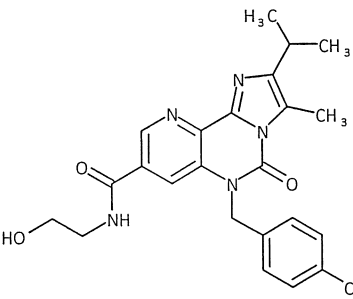
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
72		6-(4-metylbenzyl)-2-(2-metylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
73		6-(4-clobenzyl)-2-(2-metylpropyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
74		6-(3,5-dimetoxybenzyl)-2-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
75		6-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-2-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

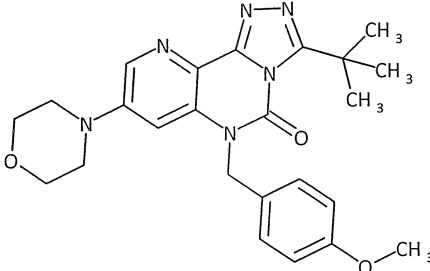
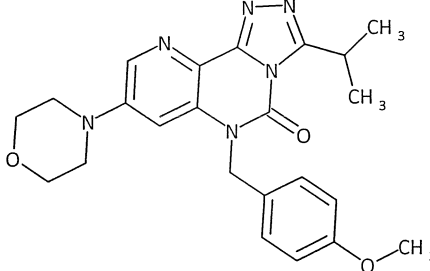
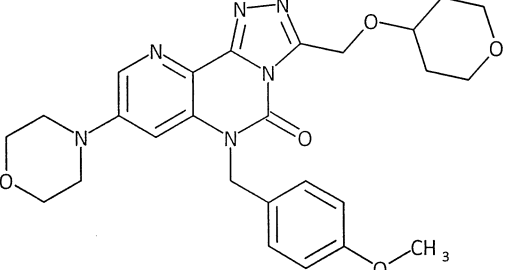
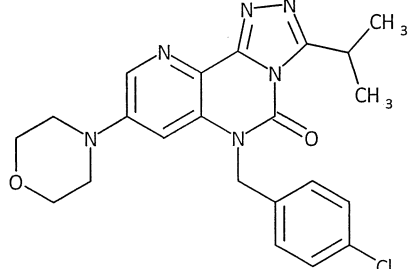
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
76		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-ethyl-3-methyl-8-([(oxetan-3-yl)methyl]amino)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
77		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-3-ethyl-2-methyl-8-([(oxetan-3-yl)methyl]amino)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
78		6-(4-methoxybenzyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
79		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-3-methyl-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

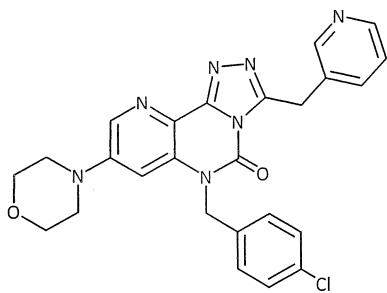
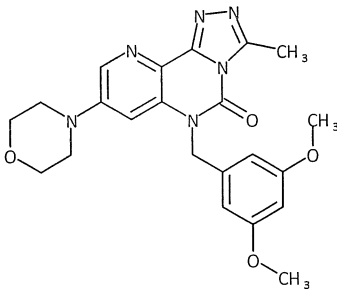
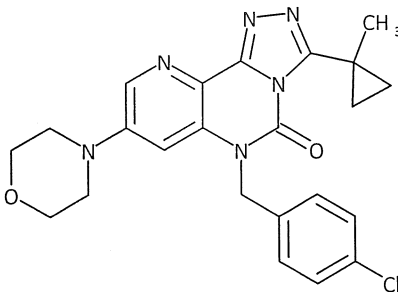
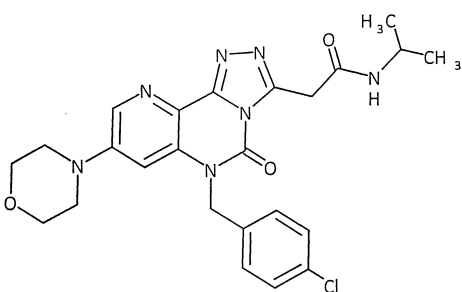
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
80		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-[4-(hydroxyacetyl)piperazin-1-yl]-2-(2-methylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
81		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,3-dimethyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
82		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,3-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
83		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-3-methyl-8-[(oxetan-3-ylmethyl)amino]-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

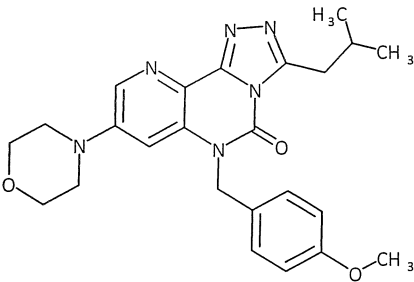
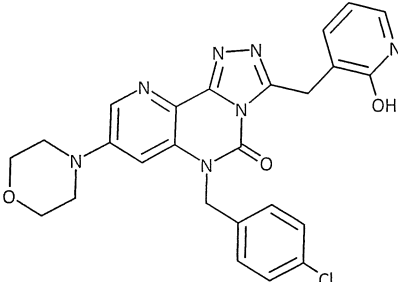
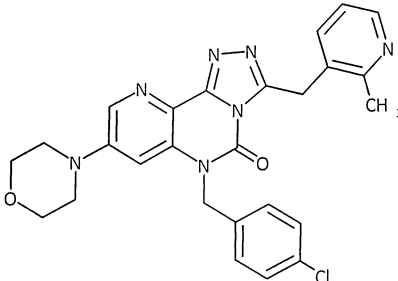
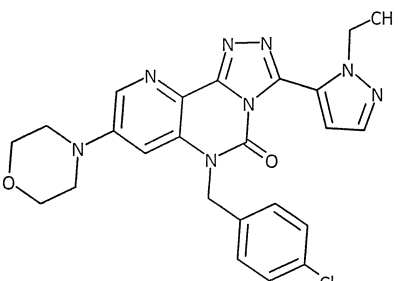
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
84		8-(4-acetylpiperazin-1-yl)-6-(3,5-dimethoxybenzyl)-3-methyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
85		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(4-methoxypiperidin-1-yl)-2,3-dimethylimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
86		5-(3,5-dimethoxybenzyl)-8,9-dimethyl-3-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pteridin-6(5h)-on
87		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(4-methoxypiperidin-1-yl)-3-methyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

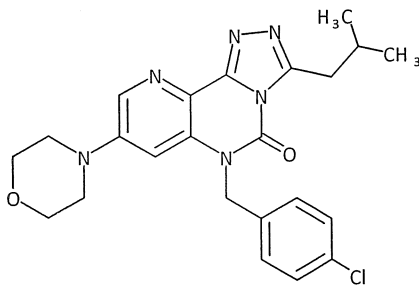
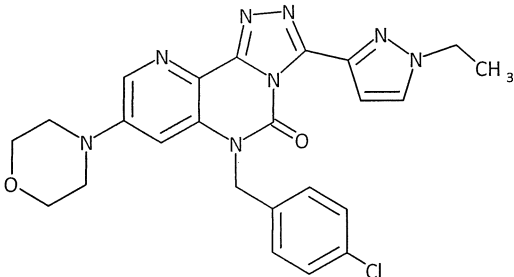
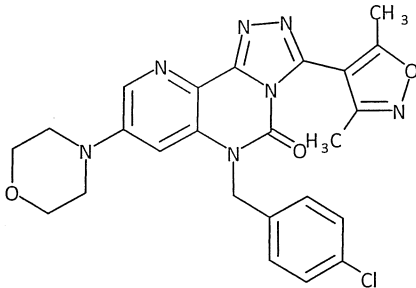
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
88		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-[3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl]-3-methyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
89		6-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
90		6-(4-clobenzyl)-3-methyl-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
91		6-(4-clobenzyl)-3-methyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
92		6-(4-methoxybenzyl)-8-[3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl]-3-methyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
93		6-(4-methoxybenzyl)-3-methyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
94		6-(4-clobenzyl)-8-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]-3-methyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
95		6-(4-clobenzyl)-n-(2-hydroxyethyl)-3-methyl-5-oxo-2-(propan-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-8-carboxamit

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
96		3-tert-butyl-6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
97		6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
98		6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)methyl]pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
99		6-(4-chlorobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
100		6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(pyridin-3-ylmethyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
101		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-3-methyl-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
102		6-(4-clobenzyl)-3-(1-methylcyclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
103		2-[6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-5-oxo-5,6-dihydropyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-3-yl]-n-(propan-2-yl)axetamit

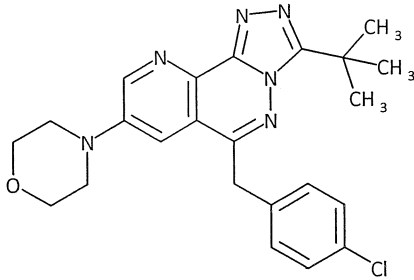
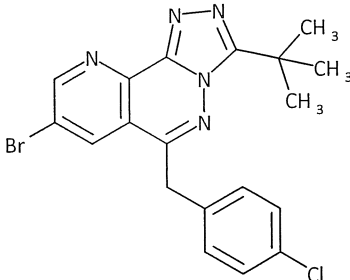
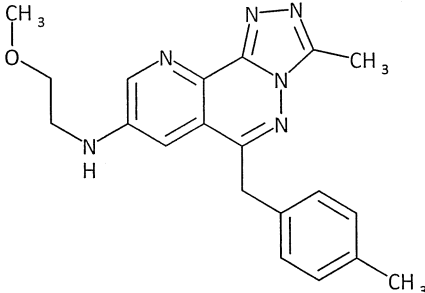
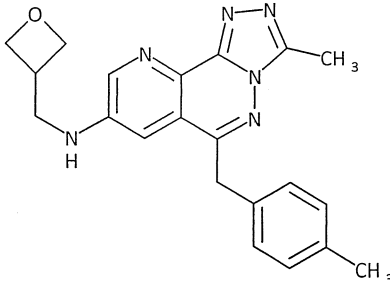
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
104		6-(4-methoxybenzyl)-3-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
105		6-(4-clobenzyl)-3-[(2-hydroxypyridin-3-yl)methyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
106		6-(4-clobenzyl)-3-[(2-methylpyridin-3-yl)methyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
107		6-(4-clobenzyl)-3-(1-ethyl-1h-pyrazol-5-yl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

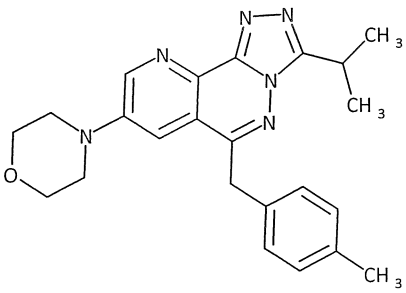
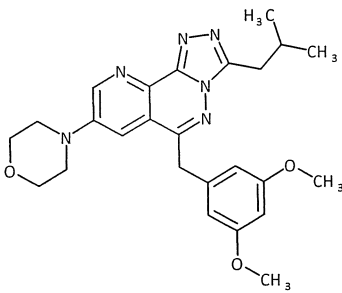
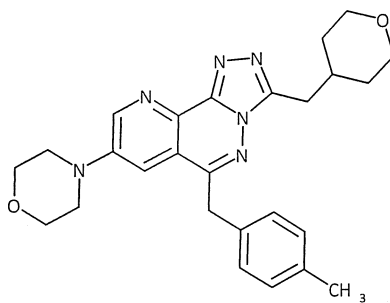
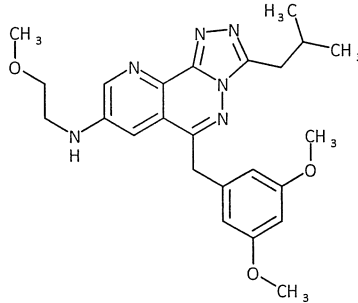
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
108		6-(4-clobenzyl)-3-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
109		6-(4-clobenzyl)-3-(1-ethyl-1H-pyrazol-3-yl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
110		6-(4-clobenzyl)-3-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

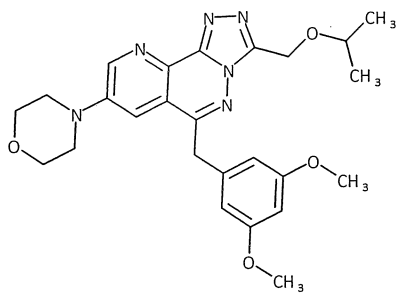
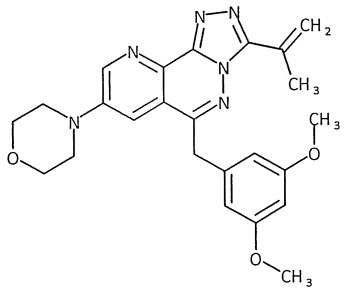
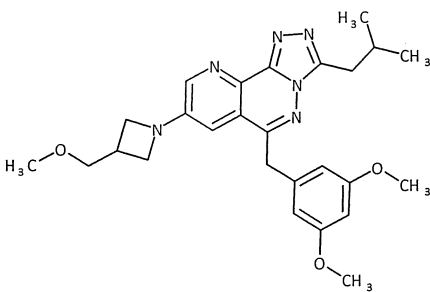
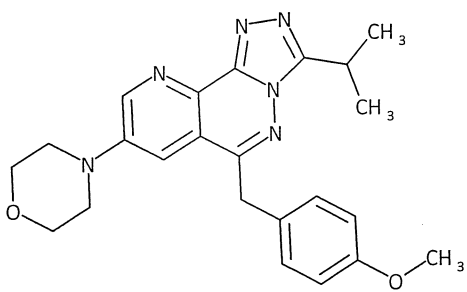
Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất hoặc đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dựng hoặc sự kết hợp của chúng, được đề xuất theo công thức chung 1d được chọn từ các hợp chất trong bảng 3 dưới đây:

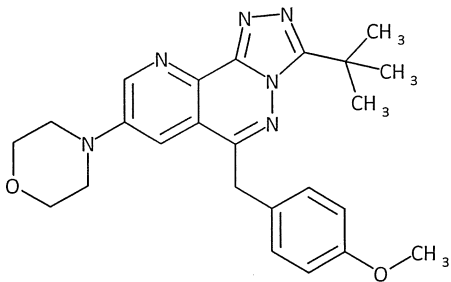
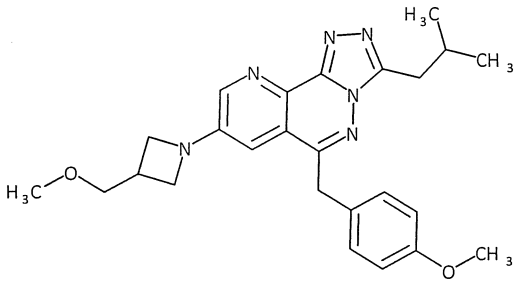
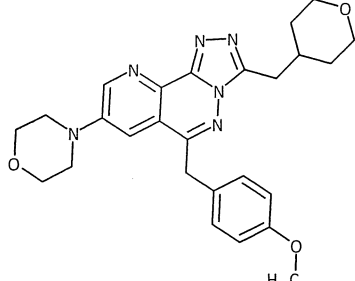
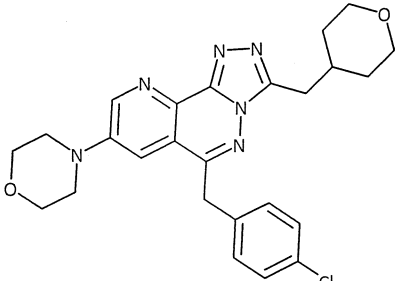
Bảng 3: Các hợp chất được chọn theo sáng chế theo công thức 1d.

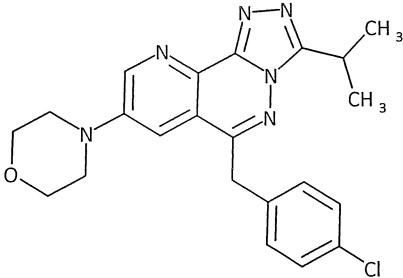
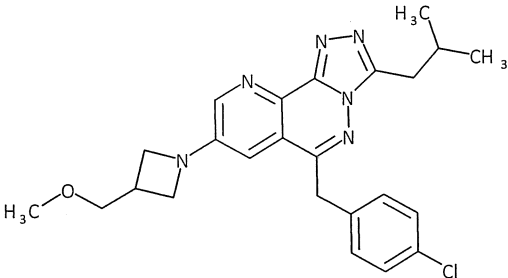
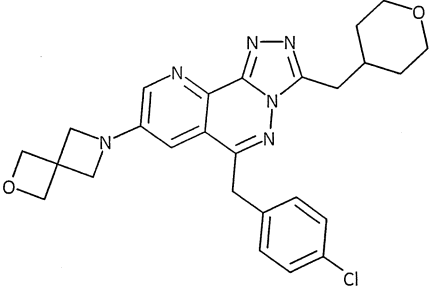
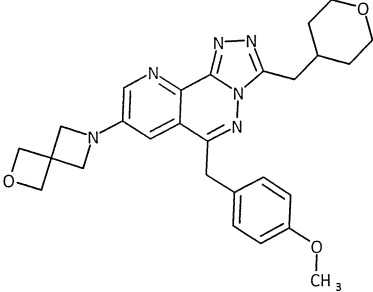
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
-------	----------	-----

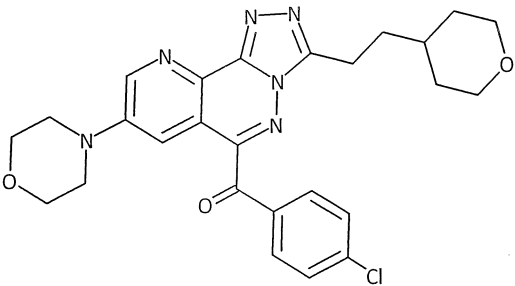
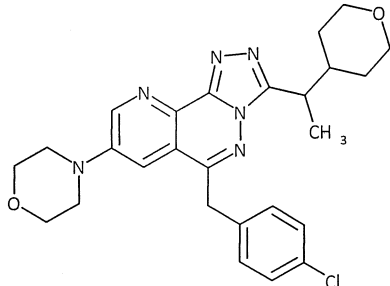
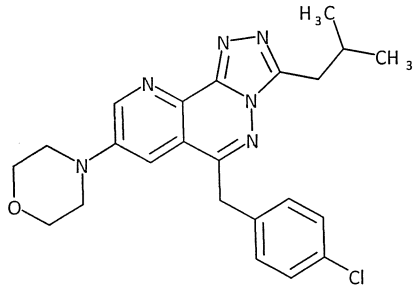
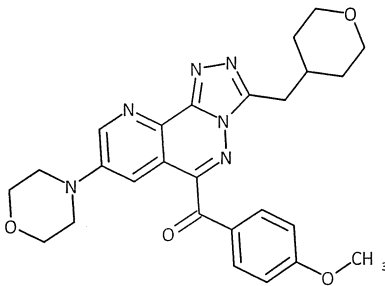
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
111		3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
112		8-bromo-3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
113		n-(2-metoxetyl)-3-metyl-6-(4-metylbenzyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-amin
114		3-metyl-6-(4-metylbenzyl)-n-(oxetan-3-ylmetyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-amin

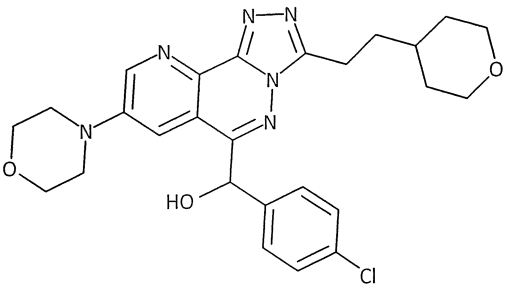
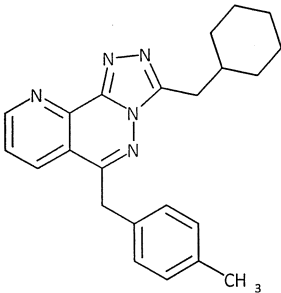
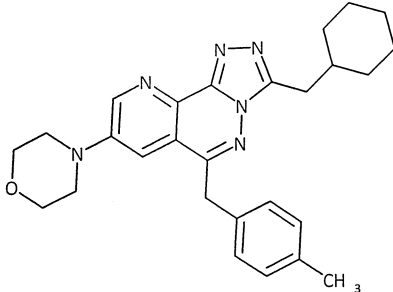
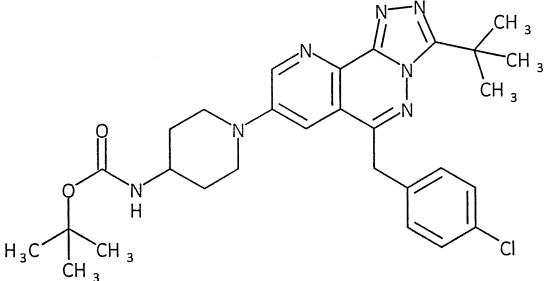
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
115		6-(4-methylbenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
116		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
117		6-(4-methylbenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
118		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-n-(2-methoxyethyl)-3-(2-methylpropyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-amin

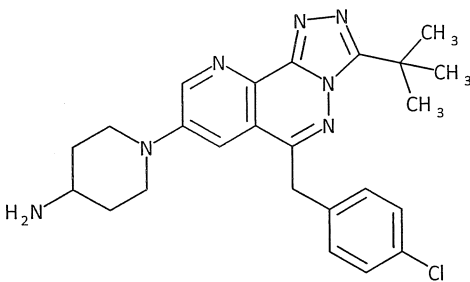
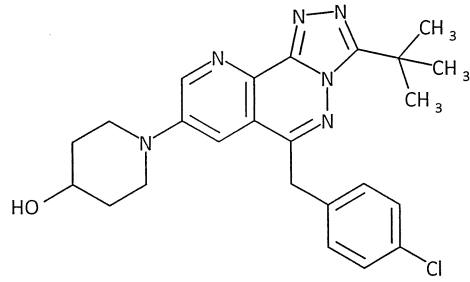
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
119		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-[(propan-2-yloxy)methyl]pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
120		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(prop-1-en-2-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
121		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-[3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl]-3-(2-methylpropyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
122		6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
123		3-tert-butyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
124		6-(4-metoxymethyl)-8-[3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl]-3-(2-methylpropyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
125		6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
126		6-(4-chlorobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
127		6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
128		6-(4-clobenzyl)-8-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-3-(2-metylpropyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
129		6-(4-clobenzyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
130		6-(4-metoxymetyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

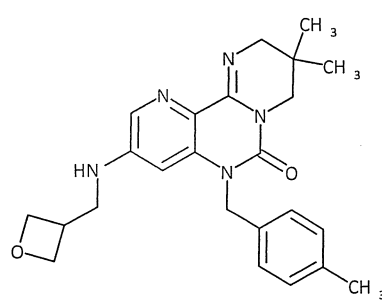
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
131		(4-clophenyl){8-(morpholin-4-yl)-3-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl} metanon
132		6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
133		6-(4-clobenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
134		(4-metoxypheyl)[8-(morpholin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl] metanon

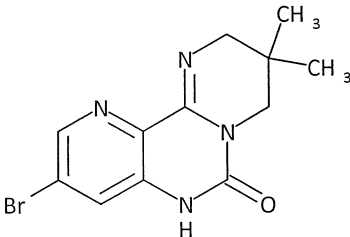
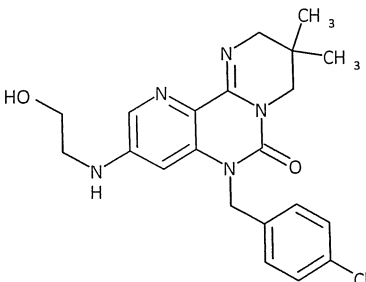
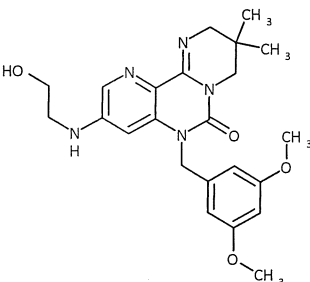
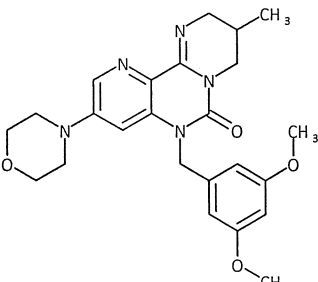
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
135		(4-clophenyl){8-(morpholin-4-yl)-3-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl]pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}metanol
136		3-(xyclohexylmetyl)-6-(4-metylbenzyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
137		3-(xyclohexylmetyl)-6-(4-metylbenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin
138		tert-butyl n-[1-[5-tert-butyl-8-(4-clobenzyl)-3,4,6,7,13-pentazatrixyclo[7.4.0.02,6]trideca-1(9),2,4,7,10,12-hexaen-11-yl]-4-piperidyl]carbamate

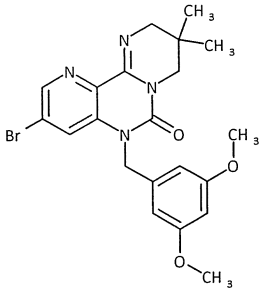
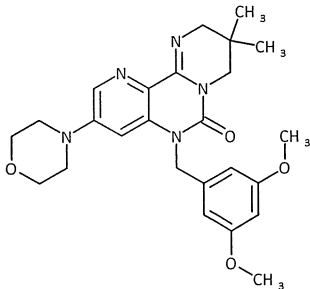
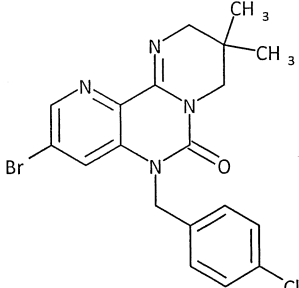
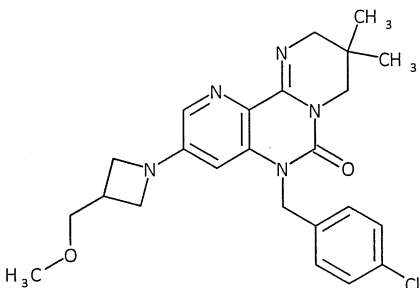
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
139		1-[5-tert-butyl-8-(4-chlorobenzyl)-3,4,6,7,13-pentazatrixyclo[7.4.0.02,6]trideca-1(9),2,4,7,10,12-hexaen-11-yl]piperidin-4-amin
140		1-[5-tert-butyl-8-(4-chlorobenzyl)-3,4,6,7,13-pentazatrixyclo[7.4.0.02,6]trideca-1(9),2,4,7,10,12-hexaen-11-yl]piperidin-4-ol

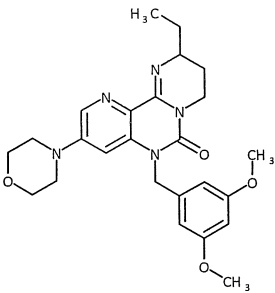
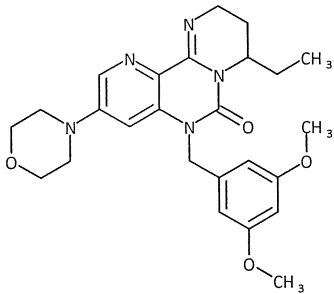
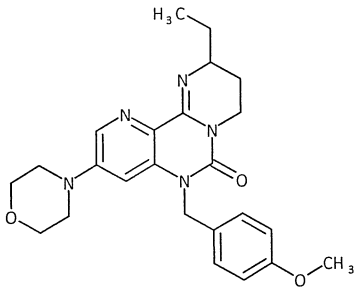
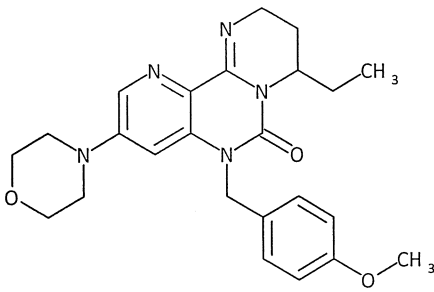
Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất hoặc đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dựng hoặc sự kết hợp của chúng, được đề xuất theo công thức chung 1e được chọn từ các hợp chất trong bảng 4 dưới đây:

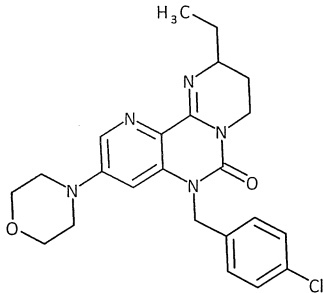
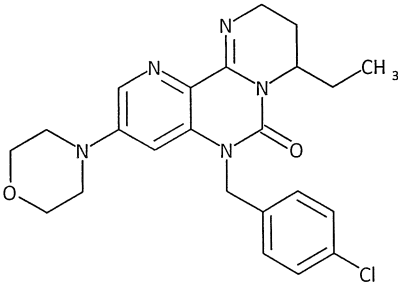
Bảng 4: Các hợp chất được chọn theo sáng chế theo công thức 1e.

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
141		9,9-dimethyl-5-(4-methylbenzyl)-3-([(oxetan-3-yl)methyl]amino)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimidin-6-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
142		3-bromo-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimidin-6-on
143		5-(4-clobenzyl)-3-[(2-hydroxyetyl)amino]-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimidin-6-on
144		5-(3,5-dimetoxybenzyl)-3-[(2-hydroxyetyl)amino]-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimidin-6-on
145		5-(3,5-dimetoxybenzyl)-9-metyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimidin-6-on

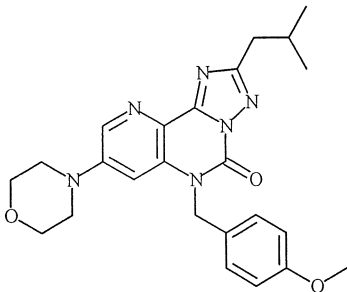
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
146		3-bromo-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on
147		5-(3,5-dimethoxybenzyl)-9,9-dimethyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on
148		3-bromo-5-(4-chlorobenzyl)-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on
149		5-(4-chlorobenzyl)-3-[3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl]-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

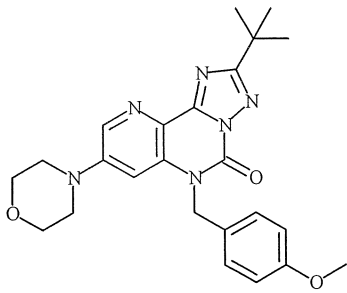
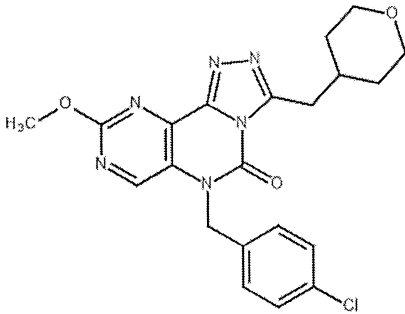
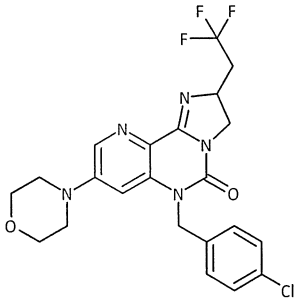
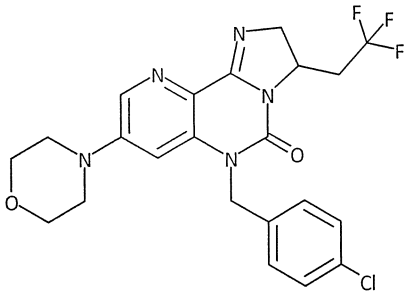
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
150		5-(3,5-dimethoxybenzyl)-10-ethyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimidin-6-one
151		5-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-ethyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimidin-6-one
152		10-ethyl-5-(4-methoxybenzyl)-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimidin-6-one
153		8-ethyl-5-(4-methoxybenzyl)-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimidin-6-one

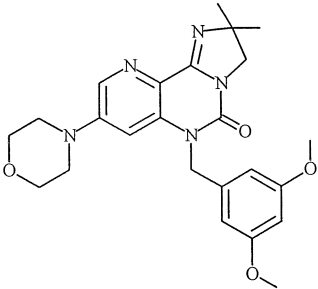
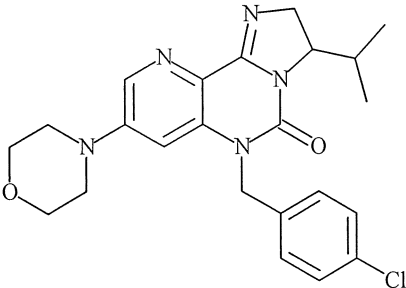
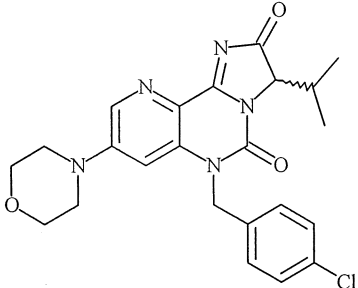
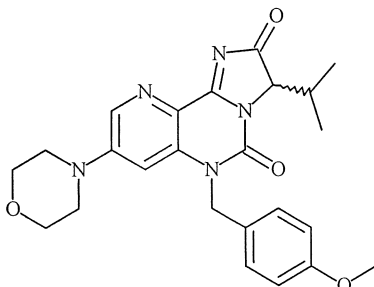
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
154		5-(4-clobenzyl)-10-etyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimidin-6-on
155		5-(4-clobenzyl)-8-etyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimidin-6-on

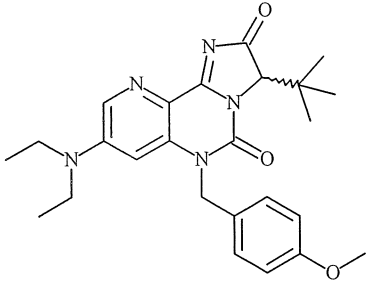
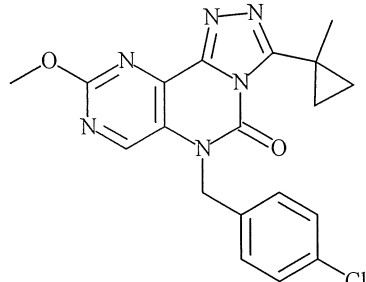
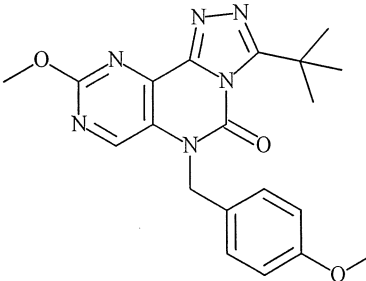
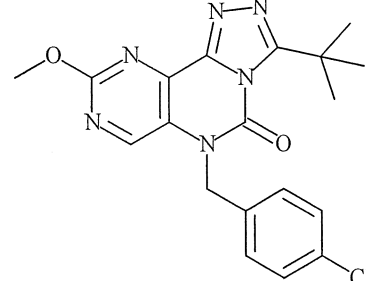
Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất hoặc đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dựng hoặc sự kết hợp của chúng, được đề xuất theo công thức chung 1a-1f được chọn từ các hợp chất trong bảng 5 dưới đây:

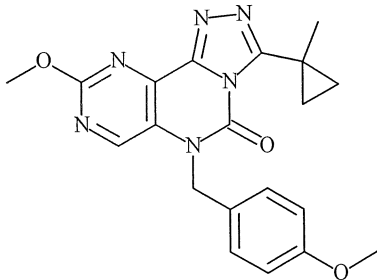
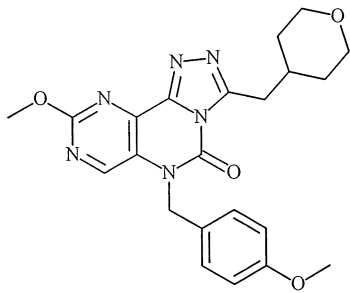
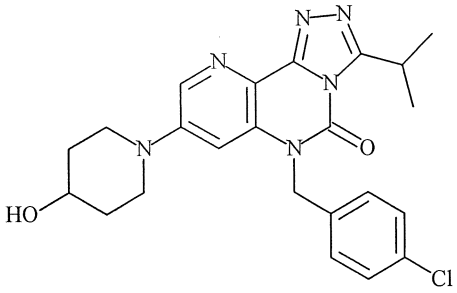
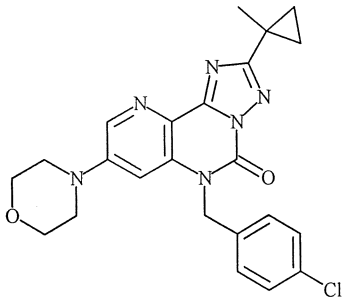
Bảng 5: Các hợp chất được chọn theo sáng chế theo công thức 1a-1f.

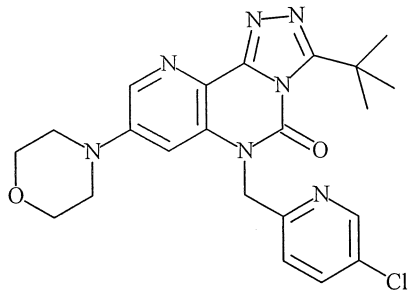
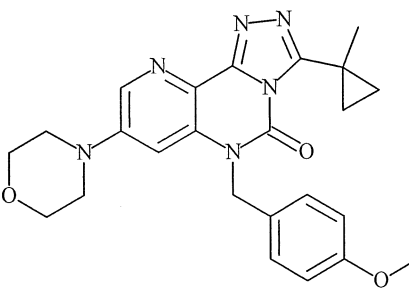
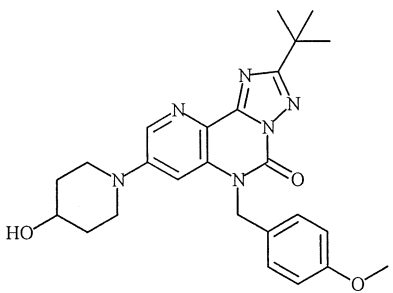
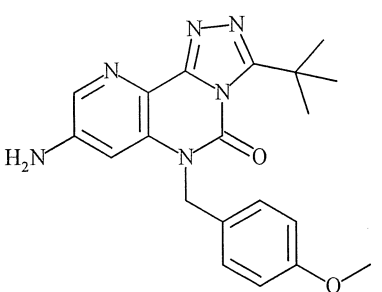
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
156		6-(4-metoxibenzyl)-2-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on

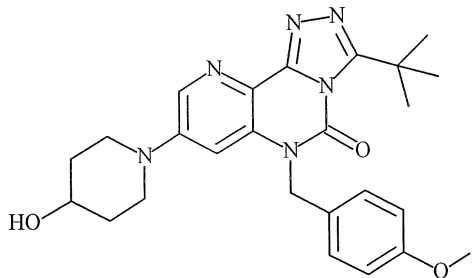
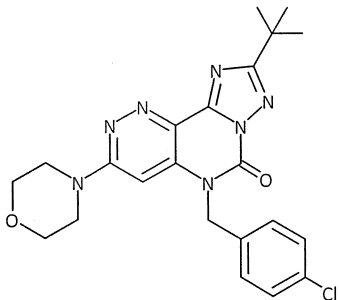
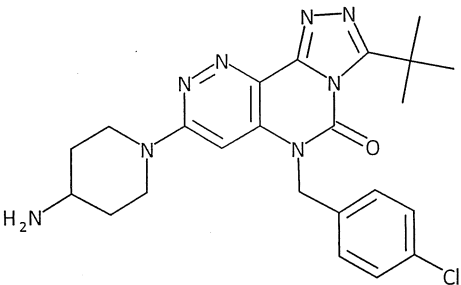
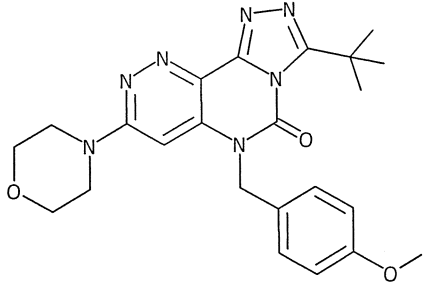
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
157		2-tert-butyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on
158		6-(4-clobenzyl)-9-metoxi-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
159		6-(4-clobenzyl)-8-morpholino-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
160		6-(4-clobenzyl)-8-morpholino-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

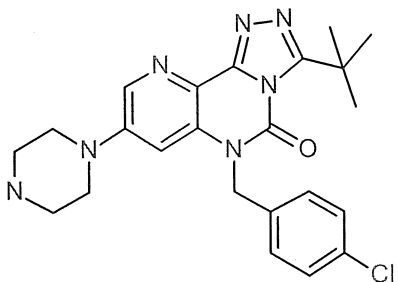
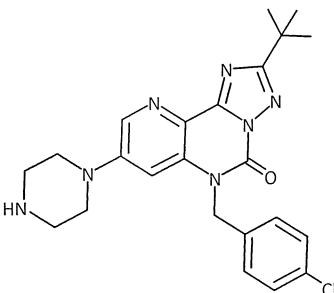
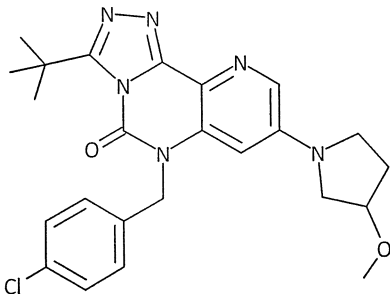
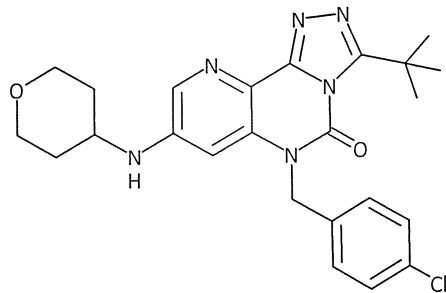
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
161		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,2-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
162		6-(4-chlorobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
163		6-(4-chlorobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion
164		6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
165		3-tert-butyl-8-(diethylamino)-6-(4-methoxybenzyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion
166		6-(4-clobenzyl)-9-metoxi-3-(1-metylxcyclopropyl)pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
167		3-tert-butyl-9-metoxi-6-(4-metoxibenzyl)pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
168		3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-9-metoxypyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
169		9-methoxy-6-(4-methoxybenzyl)-3-(1-methylcyclopropyl)pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
170		9-methoxy-6-(4-methoxybenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
171		6-(4-clobenzyl)-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
172		6-(4-clobenzyl)-2-(1-methylcyclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on

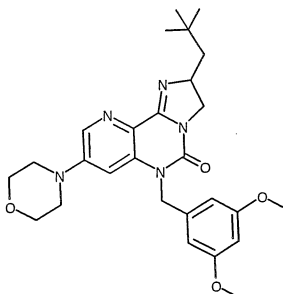
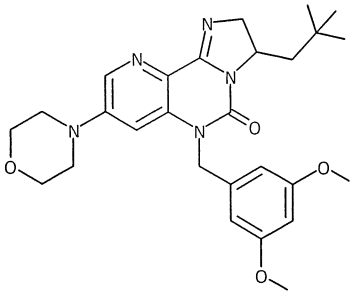
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
173		3-tert-butyl-6-[(5-clopyridin-2-yl)methyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
174		6-(4-methoxybenzyl)-3-(1-methylxyclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
175		2-tert-butyl-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on
176		8-amino-3-tert-butyl-6-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
177		3-tert-butyl-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-(4-methoxybenzyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
178		9-tert-butyl-5-(4-clobenzyl)-3-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-6(5h)-on
179		8-(4-aminopiperidin-1-yl)-3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-5(6H)-on
180		3-tert-butyl-6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-5(6H)-on

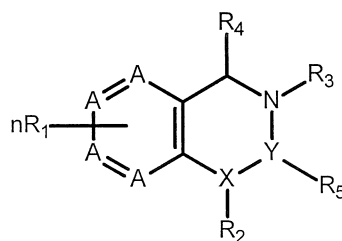
Ví dụ	Cấu trúc	Tên
181		3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(piperazin-1-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
182		2-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(piperazin-1-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on
183		3-(tert-butyl)-6-(4-clobenzyl)-8-(3-metoxypyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
184		3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
185		3-tert-butyl-6-[(5-methylthiophen-2-yl)methyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
186		6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
187		8-(4-axetypiperazin-1-yl)-6-(4-clobenzyl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
188		6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)methyl]pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
189		3-tert-butyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
190		6-(4-metoxymethyl)-3-(1-methylcyclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
191		3-tert-butyl-6-(4-chlorobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on
192		3-tert-butyl-6-(4-chlorobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ	Cấu trúc	Tên
193		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-(2,2-dimethylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on
194		6-(3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2,2-dimethylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

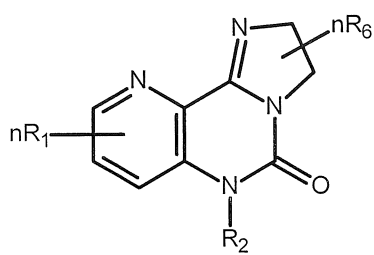
Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I:



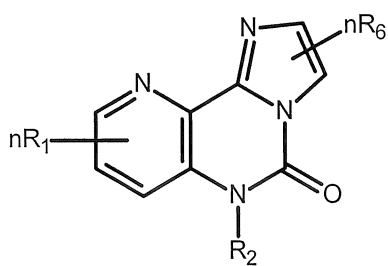
công thức I

hoặc đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dụng hoặc sự kết hợp của chúng, và chất mang dược dụng, trong đó A, X, Y, R₁ đến R₆ và n có ý nghĩa như đã nêu trên đây, để sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa đau, đau mạn tính và dung nạp thuốc làm giảm đau, rối loạn hô hấp và rối loạn chức năng, bàng quang hoạt động quá mức, hội chứng đau bàng quang, chứng khó tiểu và nói chung trong các bệnh cơ quan sinh dục tiết niệu, rối loạn tim mạch và hơn nữa nói chung để điều trị tiềm năng các bệnh và rối loạn cơ quan nội tạng đặc trưng bởi sự tham gia của P₂X₃ và P₂X_{2/3}.

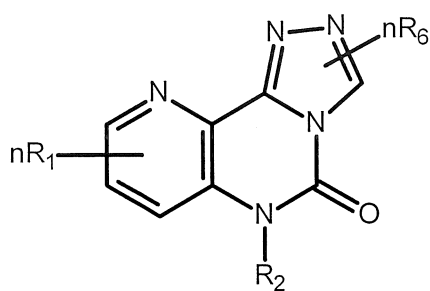
Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ từ 1a đến 1g:



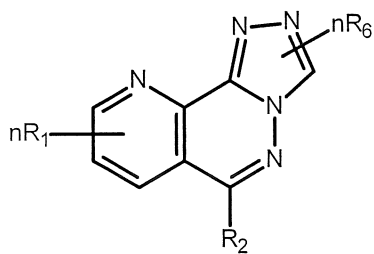
công thức 1a



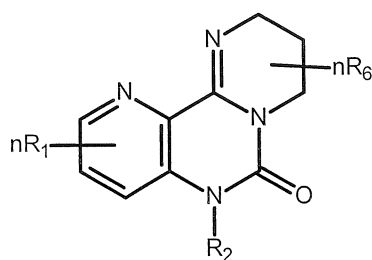
công thức 1b



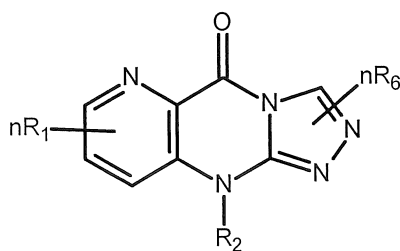
công thức 1c



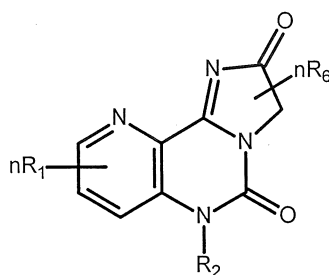
công thức 1d



công thức 1e



công thức 1f



công thức 1g

hoặc đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dùng hoặc sự kết hợp của chúng, và chất mang được dùng, trong đó A, X, Y, R₁ đến R₆ và n có ý nghĩa như đã nêu trên đây, để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa đau, đau mạn tính và dung nạp thuốc làm giảm đau, rối loạn hô hấp và rối loạn chức năng, các bệnh cơ quan sinh dục tiết niệu và rối loạn tim mạch, nói chung, để điều trị tiềm năng các bệnh và rối loạn cơ quan nội tạng đặc trưng bởi sự liên quan của P₂X₃ và P₂X_{2/3}.

Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất theo bất kỳ công thức I hoặc bất kỳ công thức nào từ 1a đến 1g được thể hiện trên đây, được sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa, rối loạn chức năng bao gồm nhưng không có bất kỳ giới hạn nào liên quan đến giải phóng ATP, và nói chung, dùng để điều trị tiềm năng các bệnh và rối loạn cơ quan nội tạng và cảm

giác được đặc trưng bởi sự tham gia của các thụ thể $P2X_3$ và $P2X_{2/3}$; để điều trị và/hoặc ngăn ngừa đau, đau mạn tính và đau do ung thư, nghiện và dung nạp thuốc làm giảm đau; để điều trị hen suyễn, ho, COPD và ho mạn tính khó chữa và nói chung các rối loạn và rối loạn chức năng hô hấp; để điều trị bằng quang hoạt động quá mức, tiểu không kiểm soát, hội chứng đau bàng quang, chứng khó tiểu và lạc nội mạc tử cung và nói chung trong các bệnh cơ quan sinh dục tiết niệu; để điều trị rối loạn tim mạch, hội chứng kích thích ruột (irritable bowel syndrome - IBS), đau nửa đầu và ngứa ở hội chứng bỏng rát miệng (Burning Mouth Syndrome - BMS).

Các thuật ngữ và định nghĩa được sử dụng

Trừ khi được định nghĩa khác, các định nghĩa sau đây được áp dụng trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ. Các định nghĩa này được áp dụng bất kể là thuật ngữ được sử dụng riêng hay kết hợp với các thuật ngữ khác. Ví dụ, định nghĩa “alkyl” không chỉ áp dụng cho các nhóm alkyl, mà còn áp dụng cho các phần alkyl của các nhóm alkoxy, alkylamino, alkylthio hoặc alkylcarbonyl v.v. Ngoài ra, tất cả các dãy được mô tả cho nhóm hóa học, ví dụ như “từ 1 đến 13 nguyên tử cacbon” hoặc “ C_1 - C_6 alkyl” bao gồm tất cả các tổ hợp và tổ hợp con của các dãy và số lượng cụ thể của các nguyên tử cacbon trong đó.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận thấy rằng các nhóm A, X, Y, R_1 đến R_6 và n đều có ý nghĩa được đưa ra cho chúng như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ như, “các nhóm X và Y được chọn từ các nguyên tử C và N, trong đó cụm X-Y tương ứng là nhóm N-C hoặc nhóm C=N”.

“Alkyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon trong mạch. Các nhóm alkyl ưu tiên có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch. Các nhóm alkyl được ưu tiên hơn có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong mạch. “Alkyl thấp hơn” có nghĩa là nhóm alkyl có khoảng 1 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon trong mạch có thể thẳng hoặc phân nhánh methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, sec-butyl, n-butyl, và t-butyl.

“Alkenyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon và có từ 2 đến 15 nguyên tử cacbon trong mạch. Nhóm ankenyl ưu tiên có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch. Các nhóm alkenyl ưu tiên hơn có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong mạch. “Alkenyl thấp hơn” có nghĩa là nhóm alkenyl có từ 2 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon trong mạch, có thể thẳng hoặc phân nhánh. Ví dụ về

các nhóm alkenyl thích hợp bao gồm etenyl, propenyl, isopropenyl, n-butenyl, 1-hexenyl và 3-metylbut-2-enyl.

“Alkynyl” có nghĩa là nhóm hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon và có từ 2 đến 15 nguyên tử cacbon trong mạch. Các nhóm alkynyl được ưu tiên có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon trong mạch. Các nhóm alkynyl ưu tiên hơn có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon trong mạch. “Alkynyl thấp hơn” có nghĩa là nhóm alkynyl có từ 2 đến khoảng 6 nguyên tử cacbon trong mạch, có thể thẳng hoặc phân nhánh. Ví dụ về các nhóm alkynyl thích hợp bao gồm etynyl, propynyl và 2-butylnyl.

“Dị vòng một, hai hoặc ba vòng” có nghĩa là hệ vòng đơn hoặc ba vòng bão hòa thơm hoặc không thơm có từ 2 đến 14 nguyên tử cacbon vòng, và chứa từ 1 đến 5 nguyên tử vòng được chọn từ N, O và S, đơn lẻ hoặc kết hợp. Các nhóm dị vòng hai và ba vòng ngưng tụ tại 2 hoặc 4 điểm hoặc nối tại một điểm thông qua liên kết hoặc mỗi liên kết nguyên tử khác loại (O, S, NH, hoặc N (C₁-C₆ alkyl)). “Dị vòng đơn hai hoặc ba vòng” có thể được thể tùy ý trên vòng bằng cách thế hydro có sẵn trên vòng bằng một hoặc nhiều phần tử thế có thể giống hoặc khác nhau. Nguyên tử nitơ hoặc lưu huỳnh của dị vòng có thể bị oxi hóa tùy ý tương ứng thành N-oxit, S-oxit hoặc S-dioxit. Các ví dụ về dị vòng phù hợp bao gồm furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, carbazolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinoliny, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzimidazolyl, isoquinoliny, isoindolyl, acridiny và benzoisoxazolyl, aziridiny, piperidiny, pyrrolidiny, piperazinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, morpholiny và thiomorpholiny.

Dị vòng có đặc tính thơm có thể được gọi là các heteroaryl hoặc heteroaromatic. Các ví dụ về heteroaromatic thích hợp bao gồm furanyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, oxazolyl, pyrolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, carbazolyl, benzimidazolyl, benzothienyl, benzofuranyl, indolyl, quinoliny, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzooxazolyl, benzimidazolyl, isoquinoliny, isoindolyl, acridiny, benzoisoxazolyl, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, 3-phenylpyridin, 3-xylohexylpyridin, 3-(pyridin-3-yl) 4-(2-hydroxyetyl)-morpholin và 2-(piperidin-1-yl)pyrimidin.

“Aryl một, hai hoặc ba vòng” có nghĩa là hệ vòng thơm đơn vòng, hai vòng hoặc ba

vòng bao gồm từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Các nhóm aryl hai và ba vòng ngưng tụ tại 2 hoặc 4 điểm hoặc nối tại một điểm thông qua liên kết hoặc liên kết nguyên tử khác loại (O, S, NH, hoặc N (C_1 - C_6 alkyl) (ví dụ như biphenyl, 1-phenylnaptyl). Nhóm aryl có thể được thế tùy ý trên vòng bằng một hoặc nhiều phần tử thế, tốt hơn là từ 1 đến 6 phần tử thế, có thể giống hoặc khác nhau. Các ví dụ về nhóm aryl thích hợp bao gồm phenyl và naphtyl.

“Xycloalkyl” có nghĩa là hệ vòng cacbon đơn vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Xycloalkyl có thể được thế tùy ý trên vòng bằng cách thế hydro có sẵn trên vòng bằng một hoặc nhiều hơn phần tử thế có thể giống hoặc khác nhau. Các ví dụ về các xycloalkyl đơn vòng thích hợp bao gồm xyclopropyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Các ví dụ về các xycloalkyl đa vòng thích hợp bao gồm 1-decalinyl, norbornyl và adamantyl.

“Xycloalkenyl” có nghĩa tương ứng với nghĩa của xycloalkyl, nhưng có một hoặc hai liên kết đôi trong vòng (ví dụ, xyclohexenyl, xyclohexadien).

Các “Amin” là các dẫn xuất của amoniac, trong đó một hoặc nhiều hơn nguyên tử hydro đã được thế bằng phần tử thế chẳng hạn như nhóm alkyl hoặc aryl. Chúng có thể lần lượt được gọi là các alkylamin và arylamin; các amin trong đó cả hai loại phần tử thế được gắn vào một nguyên tử nitơ có thể được gọi là các alkylarylamin.

Các amin còn có thể được bố trí thành bốn loại phụ. Các amin bậc một sinh ra khi một trong ba nguyên tử hydro trong amoniac được thế bằng nhóm alkyl hoặc thiom (tương ứng N-alkylamino hoặc N-arylamino). Các ví dụ về các alkyl amin chính thích hợp bao gồm metylamin hoặc etanolamin, hoặc anilin (phenylamin) là ví dụ về amin thiom. Các amin bậc hai có hai phần tử thế hữu cơ (các nhóm ankyl hoặc aryl độc lập) liên kết với nguyên tử nitơ cùng với một hydro (hoặc không có hydro nếu một trong các liên kết phần tử thế là đôi). Các ví dụ về các amin bậc hai thích hợp bao gồm dimetylamin và metyletanolamin, trong khi ví dụ về amin thiom là diphenylamin. Các hợp chất như vậy cũng có thể được gọi là các nhóm “N,N-dialkylamino”, “N,N-diarylamino” hoặc “N,N-alkylarylamin” tùy thuộc vào bản chất của các phần tử thế. Ví dụ, amin bậc hai được thế bởi nhóm alkoxy, như được định nghĩa ở đây, sẽ được gọi là hợp chất “N-alkyl-N-alkoxyamino”. Trong amin bậc ba, cả ba nguyên tử hydro được thế bằng các phần tử thế hữu cơ, chẳng hạn như trimetylamin. Loại phụ cuối cùng là các amin vòng là amin bậc hai hoặc bậc ba. Các ví dụ về các amin vòng thích hợp bao gồm aziridin vòng 3 cạnh và piperidin vòng sáu cạnh. N-metylpiperidin và N-

phenylpiperidin là các ví dụ thích hợp về amin bậc ba chứa vòng.

Các “Amit” là các hợp chất có nguyên tử nitơ gắn với nhóm carbonyl, do đó có cấu trúc $R-CO-NR'R''$, với các nhóm R' và R'' được chọn độc lập từ các nhóm alkyl hoặc thơm như được định nghĩa ở đây. Ví dụ như, khi R' là hydro và R'' là nhóm 3-pyridyl, thì amit tạo thành có phần tử thể 3-pyridylamino. Ngoài ra, khi R' là hydro và R'' là nhóm xyclopentyl, thì amit tạo ra có phần tử thể xyclopentylamino.

“Halogen”, “halogenua” hoặc “halo” có nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot. Các halogen ưu tiên là flo, clo hoặc brom, và ưu tiên hơn là flo và clo.

Thuật ngữ “axyl”, cho dù được sử dụng riêng lẻ, hoặc trong thuật ngữ chẳng hạn như “axylamino”, biểu thị gốc được tạo ra bởi gốc sau khi loại bỏ hydroxyl khỏi axit hữu cơ. Thuật ngữ “axylamino” đề cập đến gốc amino được thế bằng nhóm axyl. Ví dụ về gốc “axylamino” là $CH_3C(=O)-NH-$ trong đó amin còn có thể được thế bằng các nhóm alkyl, aryl hoặc aralkyl.

Thuật ngữ “vòng ngưng tụ” dùng để chỉ hệ vòng đa vòng trong phân tử trong đó hai vòng dùng chung hai hoặc nhiều nguyên tử chung. Hai vòng chỉ có chung hai nguyên tử và một liên kết được cho là ngưng tụ tại vị trí ortho, ví dụ như naphthalen. Trong hợp chất đa vòng, vòng ngưng tụ tại vị trí ortho với các mặt khác nhau của hai vòng khác mà chính chúng được ngưng tụ tại vị trí ortho với nhau (tức là có ba nguyên tử chung giữa vòng thứ nhất và hai vòng còn lại) được cho là được ngưng tụ tại vị trí ortho và peri với hai vòng còn lại. Phenalen được coi là bao gồm ba vòng benzen, mỗi vòng trong số đó là ngưng tụ tại vị trí ortho và peri với hai vòng còn lại. Thuật ngữ ngưng tụ liên quan đến sự thể hiện hai chiều của hệ vòng đa vòng với số lượng liên kết đôi không tích lũy tối đa. Ngoài ra, hệ này có thể có cầu, hoặc tham gia vào các tổ hợp hoặc các hệ xoắn (xem bên dưới). Đối với hệ vòng, bất kỳ vòng nào được ngưng tụ với các vòng khác trên tất cả các mặt phải được đặt tên chính nó (nghĩa là nó không được coi là lỗ). Đối với mục đích thuật ngữ hai vòng có hai nguyên tử và một liên kết chung có thể được coi là bắt nguồn từ hai vòng như các thực thể riêng biệt. Quá trình nối các vòng theo cách này được gọi là ngưng tụ. Bất kỳ hợp chất ngưng tụ nào được minh họa hoặc mô tả ở đây, được đặt tên theo và liên quan đến “Nomenclature of fused and bridged fused ring systems” (IUPAC Recommendations 1998)”, IUPAC, Pure Appl. Chem., (1999), Tập.70, tr.143-216.

Hợp chất spiro có hai (hoặc ba) vòng chỉ có một nguyên tử chung và hai (hoặc ba)

vòng không liên kết bằng cầu. Các vòng có thể tạo thành một phần của các hệ vòng khác (vòng ngưng tụ, vòng ngưng tụ có cầu, hệ được đặt tên theo thuật ngữ von Baeyer, v.v.). Nguyên tử thông thường được biết đến là nguyên tử spiro, và ngưng tụ spiro cũng được gọi là liên hợp spiro. Các hydrocarbon monospiro có hai vòng đơn vòng được đặt tên bằng tiền tố spiro trước ký hiệu mô tả von Baeyer (biểu thị số nguyên tử cacbon liên kết với nguyên tử spiro trong mỗi vòng theo thứ tự tăng dần và cách nhau bằng dấu chấm) được đặt trong dấu ngoặc vuông và sau đó là tên của hydrocarbon gốc biểu thị tổng số nguyên tử khung, ví dụ như spiro [4.4]nonan. Các hydrocarbon monospiro có hai vòng đơn vòng được đánh số liên tiếp bắt đầu từ vòng nhỏ hơn ở nguyên tử bên cạnh nguyên tử spiro, tiến hành vòng quanh vòng nhỏ hơn trở lại nguyên tử spiro và sau đó vòng quanh vòng thứ hai. Các nguyên tử khác loại được biểu thị bằng các tiền tố thể và sự không bão hòa được biểu thị theo cách thông thường bằng các đuôi là en, dien, v.v. Các chỉ số vị trí thấp được phân bổ cho các vị trí gốc, hoặc, nếu hệ thống vòng là phân tử thể, điểm gắn của nó. Nếu có sự lựa chọn số, tên đưa ra các chỉ số vị trí thấp hơn cho các nguyên tử spiro được chọn. Bất kỳ hợp chất spiro nào được minh họa hoặc mô tả ở đây, được đặt tên theo và liên quan đến “Extension and revision of the nomenclature for spiro compounds” (IUPAC Recommendations 1999)”, IUPAC, Pure Appl. Chem., (1999), Tập.71, tr.531.538.

Dấu hoa thị có thể được sử dụng trong các công thức hoặc nhóm phụ chung để biểu thị liên kết được kết nối với phân tử gốc hoặc lõi như được định nghĩa ở đây.

Thuật ngữ “điều trị” và tương tự như được sử dụng ở đây bao gồm việc loại bỏ hoặc làm giảm bớt các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn và giữ cho chúng không trở nên tồi tệ hơn (sự ổn định) và nói chung là mang lại hiệu quả sinh lý hoặc được lý mong muốn. Thuật ngữ "phòng ngừa" và thuật ngữ tương tự như được sử dụng ở đây bao gồm việc ức chế hoặc làm chậm sự biểu hiện các triệu chứng của các bệnh hoặc rối loạn đó hoặc làm giảm (hoặc tăng lên tùy từng trường hợp) hoặc loại bỏ các giá trị bất thường trong các điểm đánh dấu của chúng.

Hoá học lập thể

Trừ khi được biểu thị cụ thể, trong toàn bộ bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, công thức hoặc tên hóa học được đưa ra phải bao gồm các chất hỗn biến và tất cả các chất đồng phân lập thể, đồng phân quang học và hình học (ví dụ như các đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, +/-, các chất đồng phân R/S, E/Z v.v.) các hỗn hợp racemic và

raxemat của chúng. Điều này bao gồm các hỗn hợp theo tỷ lệ khác nhau của các đồng phân đối quang riêng biệt, hỗn hợp của các đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp của bất kỳ dạng nào nêu trên, trong đó các chất đồng phân và chất đối quang đó tồn tại, cũng như các muối, bao gồm các muối được dụng và các solvat của chúng chẳng hạn như các hydrat, các solvat của các hợp chất tự do hoặc các solvat của muối của hợp chất.

Các dẫn xuất của các hợp chất theo sáng chế

Sáng chế còn bao gồm các muối, solvat, hydrat, N-oxit, tiền thuốc và các chất chuyển hóa có hoạt tính của các hợp chất có công thức I.

Cụm từ “được dụng” được sử dụng ở đây để chỉ những hợp chất, vật liệu, chế phẩm và/hoặc dạng bào chế, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của người và động vật mà không quá độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng, hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, và tương xứng với tỷ lệ tác dụng/rủi ro hợp lý.

Như được sử dụng ở đây, “các muối được dụng” dùng để chỉ các dẫn xuất của các hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách tạo ra các muối axit hoặc muối bazơ của chúng. Các ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối khoáng hoặc axit hữu cơ của các gốc cơ bản chẳng hạn như amin; kiềm hoặc muối hữu cơ của gốc axit chẳng hạn như axit carboxylic; và tương tự. Ví dụ như, các muối đó bao gồm các muối từ amoniac, L-acginin, betain, benethamin, benzathin, canxi hydroxit, colin, deanol, dietanolamin (2,2'-iminobis(etanol)), dietylamin, 2-(dietylamin)-etanol, 2-aminoetanol, etylendiamin, N-etyl-glucamin, hydrabamin, 1H-imidazol, lizin, magie hydroxit, 4-(2-hydroxyetyl)-morpholin, piperazin, kali hydroxit, 1-(2-hydroxyetyl)-pyrolidin, natri hydroxit, trietanolamin (2,2',2''-nitrilotris(etanol)), trometamin, zinc hydroxit, axit axetic, 2,2-diclo- axit axetic, axit adipic, axit alginic, axit ascobic, axit L-aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 2,5-dihydroxybenzoic, axit 4-axetamido-benzoic, (+)-axit camphoric, (+)-axit camphor-10-sunfonic, axit cacbonic, axit cinamic, axit xitric, axit xyclamic, axit decanoic, axit dodecylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etanesulfonic, axit 2-hydroxy-etansunfonic, axit etylendiaminetetraacetic, axit fomic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit D-glucoheptonic, axit D-gluconic, axit D-glucuronic, axit glutamic, axit glutaric, axit 2-oxo-glutaric, axit glyxerophosphoric, glyxin, axit glycolic, axit hexanoic, axit hippuric, axit hydrobromic, axit clohydric, axit isobutyric, axit DL-lactic, axit lactobionic, axit lauric, lizin, axit maleic, (-)-axit L-malic, axit malonic,

axit DL-mandelic, axit metansunfonic, axit galactaric, axit naphthalen-1,5-disunfonic, axit naphthalen-2-sunfonic, 1-hydroxy-2-axit naphtoic, axit nicotinic, axit nitric, axit octanoic, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic (axit embonic), axit phosphoric, axit propionic, (-)-axit L-pyroglutamic, axit salicylic, axit 4-amino-salicylic, axit sebacic, axit stearic, axit succinic, axit sunfuric, axit tanic, (+)-axit L-tartaric, axit thioxyanic, axit p-toluensunfonic và axit undexylenic. Các muối được dụng khác có thể được tạo thành với các cation từ kim loại chẳng hạn như nhôm, canxi, liti, magie, kali, natri, kẽm và kim loại tương tự (xem Pharmaceutical salts, Berge, S. M. và đồng tác giả., J. Pharm. Sci., (1977), Tập.66, tr.1-19).

Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc có chứa gốc axit hoặc bazơ bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối như vậy có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với một lượng vừa đủ bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong chất pha loãng hữu cơ như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril, hoặc hỗn hợp của chúng.

Các muối của các axit khác với các axit được đề cập trên đây, ví dụ rất hữu ích để làm sạch hoặc tách các hợp chất theo sáng chế (ví dụ: các muối triflo axetat), cũng bao gồm một phần của sáng chế.

Thông thường, muối được dụng của hợp chất có công thức I có thể được điều chế sẵn bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn nếu thích hợp. Muối có thể kết tủa từ dung dịch và được thu lại bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Ví dụ như, dung dịch nước của axit chẳng hạn như axit clohydric có thể được thêm vào huyền phù nước của hợp chất có công thức I và hỗn hợp tạo thành được làm bay hơi đến khô (đông khô) để thu được muối cộng axit ở dạng rắn. Ngoài ra, hợp chất có công thức I có thể được hòa tan trong dung môi thích hợp, ví dụ như rượu chẳng hạn như isopropanol, và axit có thể được thêm vào trong cùng một dung môi hoặc dung môi thích hợp khác. Sau đó, muối cộng axit thu được có thể được kết tủa trực tiếp, hoặc bằng cách thêm dung môi ít phân cực hơn chẳng hạn như diisopropyl ete hoặc hexan, và được tách ra bằng cách lọc.

Các muối cộng axit của các hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng cách cho dạng bazơ tự do tiếp xúc với lượng axit mong muốn vừa đủ để tạo ra muối theo cách thông thường. Dạng bazơ tự do có thể được tái sinh bằng cách tiếp xúc dạng muối với bazơ

và tách bazơ tự do theo cách thông thường. Các dạng bazơ tự do khác với các dạng muối tương ứng của chúng ở một số tính chất vật lý nhất định chẳng hạn như khả năng hòa tan trong dung môi phân cực, nhưng nếu không thì các muối tương đương với bazơ tự do tương ứng của chúng theo mục đích của sáng chế.

Cũng bao gồm cả muối toàn phần và muối một phần, nghĩa là các muối có 1, 2 hoặc 3, tốt hơn là 2, các đương lượng của bazơ trên mỗi mol axit có công thức I hoặc các muối có 1, 2 hoặc 3 đương lượng, tốt hơn là 1 đương lượng của axit trên số mol bazơ có công thức I.

Các muối cộng bazơ được dùng được tạo thành với các kim loại hoặc amin, chẳng hạn như các kim loại kiềm và kiềm thổ hoặc các amin hữu cơ. Các ví dụ về kim loại được sử dụng làm cation là natri, kali, magie, canxi, và các loại tương tự. Các ví dụ về các amin thích hợp là N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, colin, dietanolamin, dixyclohexylamin, etylendiamin, N-metylglucamin, và procain.

Các muối cộng bazơ của các hợp chất có tính axit nêu trên được điều chế bằng cách cho dạng axit tự do tiếp xúc với một lượng vừa đủ của bazơ mong muốn để tạo ra muối theo cách thông thường. Dạng axit tự do có thể được tái sinh bằng cách cho dạng muối tiếp xúc với axit và tách axit tự do.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có cả tâm bazơ và tâm axit và do đó có thể ở dạng ion lưỡng tính hoặc các muối bên trong.

Thông thường, muối được dùng của hợp chất có công thức I có thể được điều chế sẵn bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn nếu thích hợp. Muối có thể kết tủa từ dung dịch và được thu lại bằng cách lọc hoặc có thể được tái sinh bằng cách làm bay hơi dung môi. Ví dụ như, huyền phù nước của axit chẳng hạn như axit clohydric có thể được thêm vào huyền phù nước của hợp chất có công thức I và hỗn hợp tạo thành được làm bay hơi đến khô (đông khô) để thu được muối cộng axit ở dạng rắn. Ngoài ra, hợp chất có công thức I có thể được hòa tan trong dung môi thích hợp, ví dụ như rượu chẳng hạn như isopropanol, và axit có thể được thêm vào trong cùng dung môi hoặc dung môi thích hợp khác. Sau đó, muối cộng axit thu được có thể được kết tủa trực tiếp, hoặc bằng cách thêm dung môi ít phân cực hơn chẳng hạn như diisopropyl ete hoặc hexan, và được tách bằng cách lọc.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ sẽ hiểu là nhiều hợp chất hữu cơ có thể tạo thành các phức hợp với các dung môi mà chúng được phản ứng hoặc từ đó chúng được kết tủa hoặc kết tinh. Các phức hợp này được gọi là "các solvat". Ví dụ

như, phức hợp với nước được gọi là “hydrat”. Các solvat của hợp chất theo sáng chế nằm trong phạm vi của sáng chế. Các muối của hợp chất có công thức I có thể tạo thành solvat (ví dụ, các hydrat) và sáng chế cũng bao gồm tất cả các solvat như vậy. Ý nghĩa của từ “các solvat” được những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết đến như hợp chất được tạo thành do sự tương tác của chất hòa tan và dung môi (tức là solvat hóa). Các kỹ thuật điều chế các solvat được thiết lập tốt trong lĩnh vực kỹ thuật (xem, ví dụ, Brittain. *Polymorphism in Pharmaceutical solids*. Marcel Decker, New York, 1999.).

Sáng chế cũng đề cập đến các N-oxit của các hợp chất có công thức I. Thuật ngữ “N-oxit” có nghĩa là đối với các dị vòng chứa nguyên tử sp^2 N không được thế khác, nguyên tử N có thể mang nguyên tử O liên kết cộng hóa trị tức là, $-N \rightarrow O$. Các ví dụ về các dị vòng được thế bằng N-oxit như vậy bao gồm các pyridyl N-oxit, pyrimidyl N-oxit, pyrazinyl N-oxit và pyrazolyl N-oxit.

Sáng chế cũng bao gồm các tiền thuốc của các hợp chất có công thức I, tức là, các hợp chất giải phóng loại thuốc gốc có hoạt tính theo công thức I in vivo khi được sử dụng cho động vật có vú. Tiền thuốc là hợp chất có hoạt tính được lý hoặc thông thường hơn là hợp chất không hoạt động được chuyển đổi thành chất hoạt tính được lý bằng cách biến đổi chuyển hóa. Các tiền thuốc của hợp chất có công thức I được điều chế bằng cách thay đổi các nhóm chức có trong hợp chất có công thức I theo cách mà các chất biến đổi có thể được tách ra in vivo để giải phóng hợp chất gốc. In vivo, tiền thuốc dễ dàng trải qua các thay đổi hóa học trong các điều kiện sinh lý (ví dụ, được tác động bởi (các) enzym tự nhiên, dẫn đến giải phóng chất hoạt tính được lý. Các tiền thuốc bao gồm các hợp chất có công thức I, trong đó nhóm hydroxy, amino hoặc carboxy của hợp chất có công thức I được liên kết với bất kỳ nhóm nào có thể được tách ra in vivo để tái sinh tương ứng nhóm hydroxyl, amino hoặc carboxy tự do. Các ví dụ về tiền thuốc bao gồm các este (ví dụ, axetat, focmat, và các dẫn xuất benzoat) của các hợp chất có công thức I hoặc bất kỳ dẫn xuất nào khác mà khi được đưa đến pH sinh lý hoặc thông qua tác động của enzym sẽ được chuyển thành thuốc gốc có hoạt tính. Các quy trình thông thường để lựa chọn và điều chế các dẫn xuất tiền thuốc thích hợp được mô tả trong lĩnh vực kỹ thuật (xem ví dụ, Bundgaard. *Design of Prodrugs*. Elsevier, 1985).

Các tiền thuốc có thể được sử dụng theo cách giống và với số lượng hiệu quả tương tự với hoạt chất mà chúng chuyển đổi hoặc có thể được phân phối dưới dạng vật chứa, ví

dụ, miếng dán thẩm thấu qua da hoặc vật chứa khác được làm thích ứng để cho phép (bằng cách cung cấp enzym hoặc thuốc thử thích hợp khác) chuyển đổi tiền thuốc thành thành phần hoạt tính chậm theo thời gian và phân phối thành phần hoạt chất cho bệnh nhân.

Sáng chế cũng bao gồm các chất chuyển hóa. “Chất chuyển hóa” của hợp chất được bộc lộ ở đây là dẫn xuất của hợp chất được tạo thành khi hợp chất được chuyển hóa. Thuật ngữ “chất chuyển hóa có hoạt tính” dùng để chỉ dẫn xuất có hoạt tính sinh học của hợp chất được tạo thành khi hợp chất được chuyển hóa. Thuật ngữ “chuyển hóa” dùng để chỉ tổng các quá trình mà chất cụ thể bị thay đổi trong cơ thể sống. Tóm lại, tất cả các hợp chất có trong cơ thể đều được điều khiển bởi các enzym trong cơ thể để lấy năng lượng và/hoặc loại bỏ chúng khỏi cơ thể. Các enzym cụ thể tạo ra các thay đổi cấu trúc cụ thể cho hợp chất. Ví dụ, xytochrom P450 xúc tác nhiều loại phản ứng oxy hóa và khử trong khi uridin diphosphat glucuronyltransferaza xúc tác việc chuyển phân tử axit glucuronic đã hoạt hóa thành các nhóm rượu thơm, rượu béo, axit carboxylic, amin và sulphydryl tự do. Thông tin thêm về chuyển hóa có thể lấy từ “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, ấn bản thứ 9, McGraw-Hill (1996), trang 11-17.

Các chất chuyển hóa của các hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được xác định bằng cách sử dụng các hợp chất cho vật chủ và phân tích các mẫu mô từ vật chủ, hoặc bằng cách ủ các hợp chất với tế bào gan trong ống nghiệm và phân tích các hợp chất tạo thành. Cả hai phương pháp đều được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật.

Thuật ngữ “chất mang” dùng để chỉ chất pha loãng, tá dược và/hoặc chất dẫn mà hợp chất hoạt tính được sử dụng. Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa sự kết hợp của nhiều hơn một chất mang. Các chất mang được dùng như vậy có thể là chất lỏng vô trùng, chẳng hạn như nước, dung dịch muối, các dung dịch dextroza dạng nước, dung dịch glycerin dạng nước, và dầu, bao gồm cả dầu mỡ, động vật, thực vật hoặc nguồn gốc tổng hợp, chẳng hạn như dầu lạc, dầu đậu nành, dầu khoáng, vùng dầu và loại tương tự. Nước hoặc dung dịch nước các dung dịch nước muối và dung dịch dextroza và glycerin dạng nước được sử dụng làm chất mang, đặc biệt đối với các dung dịch tiêm. Các chất mang được dùng phù hợp được mô tả trong “Remington’s Pharmaceutical Sciences” của E.W. Martin, ấn bản thứ 18.

“Tá dược được dùng” có nghĩa là tá dược hữu ích trong việc bào chế dược phẩm nói chung là an toàn, không độc hại và không gây khó chịu về mặt sinh học cũng như bao gồm tá dược được phép sử dụng trong thú y cũng như dược phẩm cho người. “Tá dược được

dụng” như được sử dụng trong sáng chế này bao gồm cả một và nhiều tá dược như vậy.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng theo bất kỳ cách nào thuận tiện để sử dụng cho người hoặc thú y và do đó, sáng chế bao gồm các dược phẩm trong phạm vi của sáng chế này bao gồm hợp chất theo sáng chế được điều chỉnh để sử dụng cho người hoặc thú y. Các chế phẩm như vậy có thể được thực hiện để sử dụng theo cách thông thường với sự hỗ trợ của một hoặc nhiều chất mang thích hợp. Các chất mang được chấp nhận để sử dụng trong điều trị đã biết đến trong lĩnh vực dược phẩm, và được mô tả, ví dụ, trong tài liệu “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, nhà xuất bản Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro chỉnh sửa 1985). Việc lựa chọn chất vận chuyển dược phẩm có thể được lựa chọn dựa trên đường sử dụng dự kiến và thực hành dược phẩm tiêu chuẩn. Ngoài ra, các dược phẩm có thể bao gồm (các) chất mang bất kỳ chất liên kết thích hợp, (các) chất bôi trơn, (các) chất tạo huyền phù, (các) chất tạo lớp phủ và/hoặc (các) chất hòa tan.

Các dược phẩm chứa hợp chất có công thức I

Mặc dù có khả năng là hợp chất I có thể được sử dụng là chất tải, nhưng tốt hơn là nên đưa hoạt chất vào công thức dược phẩm, ví dụ như, trong đó chất này được trộn lẫn với chất mang được dụng được chọn theo lộ trình sử dụng và tiêu chuẩn thực hành dược đã định.

Theo đó, sáng chế còn đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I hoặc solvat, hydrat, chất đồng phân (ví dụ, đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, v.v.), N-oxit hoặc muối được dụng của chúng trong hỗn hợp phụ gia với chất mang được dụng. Thuật ngữ “chất mang” dùng để chỉ chất pha loãng, tá dược và/hoặc chất dẫn mà hợp chất có hoạt tính được sử dụng.

Hợp chất có công thức I có thể được sử dụng kết hợp với các liệu pháp và/hoặc chất hoạt tính khác. Theo đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I hoặc solvat, hydrat, chất đồng phân (ví dụ, đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, v.v.), N-oxit hoặc muối được dụng của chúng, hoạt chất thứ hai tác nhân và chất mang được dụng.

Ngoài ra, các dược phẩm có thể bao gồm chất mang bất kỳ chất liên kết thích hợp, chất bôi trơn, chất tạo huyền phù, chất tạo lớp phủ và/hoặc chất hòa tan.

Các chất bảo quản, chất ổn định, thuốc nhuộm và chất tạo hương cũng có thể được

đưa vào trong dược phẩm. Chất chống oxy hóa và chất tạo huyền phù cũng có thể được sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được thu nhỏ thành dạng hạt mịn (ví dụ, được nghiền bằng cách sử dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt) để thu được cỡ hạt thích hợp cho việc tạo viên và cho các dạng chế phẩm khác. Các chế phẩm được phân chia mịn (dạng hạt nano) của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ như xem WO02/00196.

Lộ trình sử dụng và dạng liều lượng đơn vị

Các đường dùng bao gồm sử dụng qua đường miệng (ví dụ: dưới dạng viên nén, bao con nhộng, hoặc dưới dạng dung dịch uống được), tại chỗ, niêm mạc (ví dụ như dưới dạng xịt mũi hoặc vòi xịt để hít), mũi, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ như dạng có thể tiêm), tiêu hóa, trong cột sống, trong màng bụng, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong tử cung, trong mắt, trong da, nội sọ, nội mạc tử, trong khí quản, trong âm đạo, trong não thất, trong não, dưới da, mắt (bao gồm tiêm vào mắt hoặc trong khoang mắt), qua da, trực tràng, má, ngoài màng cứng, dưới lưỡi. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế đặc biệt cho bất kỳ đường dùng nào trong số các đường dùng đó. Theo các phương án ưu tiên, dược phẩm theo sáng chế được bào chế ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường miệng.

Có thể có các yêu cầu về thành phần/công thức khác nhau tùy thuộc vào các cơ quan sử dụng khác nhau. Cần phải hiểu rằng không phải tất cả các hợp chất đều cần được sử dụng theo cùng một đường. Tương tự như vậy, nếu chế phẩm bao gồm nhiều hơn một thành phần có hoạt tính, thì những thành phần đó có thể được sử dụng theo các đường khác nhau. Ví dụ, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng bằng cách sử dụng bơm nhỏ hoặc theo đường niêm mạc, ví dụ, dưới dạng thuốc xịt mũi hoặc bình xịt để hít hoặc dung dịch có thể ăn được, hoặc ngoài đường tiêu hóa mà chế phẩm đó là được bào chế dưới dạng có thể tiêm được, để sử dụng, ví dụ như, bằng đường trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc tiêm dưới da. Ngoài ra, công thức có thể được thiết kế để sử dụng theo nhiều đường.

Trường hợp chất được sử dụng dạng nhầy qua niêm mạc đường tiêu hóa, phải có thể duy trì ổn định trong quá trình vận chuyển qua đường tiêu hóa; ví dụ như, phải có khả năng chống phân giải protein, ổn định ở pH axit và chống lại các tác động tẩy rửa của mật. Ví dụ như, hợp chất có công thức I có thể được phủ bằng lớp phủ trong ruột. Vật liệu lớp phủ trong ruột có thể được phân tán hoặc hòa tan trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ thích

hợp. Vì các polyme lớp phủ trong ruột, một hoặc nhiều, riêng biệt hoặc kết hợp, có thể được sử dụng như sau; ví dụ, các dung dịch hoặc chất phân tán của chất đồng trùng hợp axit metacrylic, xenluloza axetat phthalat, xenluloza axetat butyrat, hydroxypropyl methylxenluloza phthalat, hydroxypropyl methylxenluloza axetat succinat, polyvinyl axetat phthalat, xenluloza axetat, carboxymethylxenluloza, shellac hoặc (các) polyme lớp phủ đường ruột thích hợp khác. Vì lý do môi trường, quy trình phủ nước có thể được ưu tiên hơn. Trong các quá trình nước như vậy, chất đồng trùng hợp axit metacrylic được ưu tiên hơn.

Khi thích hợp, các dược phẩm có thể được sử dụng bằng cách hít, dưới dạng thuốc đạn hoặc thuốc đạn phụ khoa, tại chỗ dưới dạng kem dưỡng da, dung dịch, kem, thuốc mỡ hoặc bột bụi, bằng cách sử dụng miếng dán da, qua đường miệng dưới dạng viên nén có chứa tá dược chẳng hạn như tinh bột hoặc lactoza, hoặc ở dạng bao con nhộng hoặc noãn dùng riêng hoặc ở dạng hỗn hợp với tá dược, hoặc ở dạng cốm ngọt, dung dịch hoặc huyền phù có chứa hương hoặc chất tạo màu, hoặc chúng có thể được tiêm ngoài đường tiêu hóa, ví dụ như trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc dưới da. Đối với cách dùng qua má hoặc dưới lưỡi, chế phẩm có thể được sử dụng ở dạng viên nén hoặc viên thuốc hình thoi, có thể được bào chế theo cách thông thường.

Khi chế phẩm theo sáng chế cần được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, việc sử dụng đó bao gồm một hoặc nhiều trong số: trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, nội mạc tử, trong tâm thất, trong niệu đạo, trong xương ức, nội sọ, trong cơ hoặc dưới da sử dụng chất; và/hoặc bằng cách sử dụng các kỹ thuật tiêm truyền.

Các chế phẩm dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, bằng cách tiêm truyền hoặc tiêm. Các dược phẩm thích hợp để tiêm hoặc tiêm truyền có thể ở dạng dung dịch nước vô trùng, chất phân tán hoặc bột vô trùng có chứa hoạt chất, được điều chỉnh, nếu cần, để điều chế dung dịch vô trùng đó hoặc chất phân tán thích hợp để tiêm truyền hoặc tiêm. Chế phẩm này có thể được bọc tùy ý vào các liposome. Trong mọi trường hợp, chế phẩm cuối cùng phải vô trùng, lỏng và ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản. Để cải thiện độ ổn định trong bảo quản, các chế phẩm này cũng có thể chứa chất bảo quản để ngăn chặn sự phát triển của vi sinh vật. Có thể ngăn ngừa hoạt động của vi sinh vật bằng cách bổ sung các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, natri axetat, natri lactat, natri xitrat hoặc axit ascorbic. Trong nhiều trường hợp,

các chất đẳng trương được khuyến khích, ví dụ, đường, dung dịch đậm và natri clorua để đảm bảo áp suất thẩm thấu tương tự như áp suất thẩm thấu của dịch cơ thể, đặc biệt là máu. Có thể đạt được sự hấp thu kéo dài của các hỗn hợp thuốc tiêm như vậy bằng cách đưa vào các chất làm chậm hấp thu, chẳng hạn như nhôm monostearat hoặc gelatin.

Các chất phân tán có thể được điều chế trong chất mang hoặc chất trung gian lỏng, chẳng hạn như glycerin, các polyetylen glycol dạng chất lỏng, dầu triaxetin và các hỗn hợp của chúng. Chất mang hoặc chất trung gian lỏng có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán lỏng, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glycerin, propylen glycol hoặc tương tự), dầu thực vật, este glycerin không độc hại và hỗn hợp thích hợp của chúng. Độ chảy thích hợp có thể được duy trì bằng cách tạo các liposome, sử dụng kích thước hạt thích hợp trong trường hợp phân tán, hoặc bằng cách bổ sung chất hoạt động bề mặt.

Đối với việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa, hợp chất này được sử dụng tốt nhất ở dạng dung dịch nước vô trùng có thể chứa các chất khác, ví dụ, đủ muối hoặc glucoza để làm cho dung dịch đẳng trương với máu. Các dung dịch nước phải được đệm thích hợp (tốt hơn là pH từ 3 đến 9), nếu cần. Việc điều chế các chế phẩm sử dụng ngoài đường tiêu hóa thích hợp trong điều kiện vô trùng được thực hiện dễ dàng bằng các kỹ thuật được phẩm tiêu chuẩn được những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết đến.

Các dung dịch có thể tiêm vô trùng có thể được điều chế bằng cách trộn hợp chất có công thức I với dung môi thích hợp và một hoặc nhiều chất mang đã nêu trên đây, sau đó lọc vô trùng. Trong trường hợp các bột vô trùng thích hợp để sử dụng trong việc điều chế các dung dịch có thể tiêm vô trùng, các phương pháp điều chế thích hợp hơn bao gồm làm khô trong chân không và đông khô, cung cấp hỗn hợp bột của các chất đối kháng thụ thể andosteron và tá dược mong muốn để điều chế các dung dịch vô trùng tiếp theo.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng cho người hoặc thú y bằng cách tiêm (ví dụ, bằng cách tiêm hoặc tiêm truyền tĩnh mạch hoặc qua đường trong cơ, dưới da hoặc nội mạc tử) và có thể được đưa ra ở dạng liều lượng đơn vị, trong các ống, hoặc các bình chứa liều lượng đơn vị khác, hoặc trong các bình chứa nhiều liều lượng, nếu cần thêm chất bảo quản. Các chế phẩm để tiêm có thể ở dạng huyền phù, các dung dịch hoặc nhũ tương, trong các chất dẫn có dầu hoặc nước, và có thể chứa các chất tạo công thức chẳng hạn như chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất hòa tan và/hoặc chất phân tán. Ngoài ra, thành phần hoạt chất có thể ở dạng bột vô trùng để hoàn nguyên bằng chất dẫn thích hợp,

ví dụ, nước vô trùng, không chứa pyrogen, trước khi sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng (ví dụ, bằng đường miệng hoặc tại chỗ) ở dạng viên nén, bao con nhộng, viên nang, viên cứng, dung dịch hoặc huyền phù, các dạng này có thể chứa các chất tạo hương hoặc tạo màu, dùng cho việc sử dụng ngay lập tức, chậm, biến đổi, duy trì, kiểm soát hoặc giải phóng có kiểm soát.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được thể hiện để sử dụng cho người hoặc thú y ở dạng thích hợp dùng cho đường miệng hoặc má, ví dụ ở dạng dung dịch, gel, sirô, nước súc miệng hoặc huyền phù, hoặc dạng bột khô để pha với nước hoặc chất dẫn thích hợp khác trước khi sử dụng, tùy chọn với các chất tạo hương và tạo màu. Cũng có thể sử dụng các chế phẩm rắn như các viên nén, bao con nhộng, viên thuốc hình thoi, viên ngậm, thuốc viên, thuốc viên to, bột, bột nhão, hạt nhỏ, viên đạn hoặc các chế phẩm trộn sẵn. Các chế phẩm rắn và lỏng để sử dụng bằng miệng có thể được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Các chế phẩm như vậy cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất mang và tá dược được dùng có thể ở dạng rắn hoặc lỏng.

Các viên nén có thể chứa các tá dược như xeluloza vi tinh thể, lactoza, natri xitrat, canxi cacbonat, canxi phosphat hai bazơ và glyxin, các chất phân hủy như tinh bột (tốt hơn là tinh bột ngô, khoai tây hoặc bột sắn), natri tinh bột glycolat, natri croscarmellose và các silicat phức hợp, và chất liên kết tạo hạt chẳng hạn như polyvinylpyrrolidon, hydroxypropylmethylxenluloza (HPMC), hydroxypropylxenluloza (HPC), sucroza, gelatin và cây keo.

Ngoài ra, có thể bao gồm các chất bôi trơn chẳng hạn như magie stearat, axit stearic, glyxeryl behenat và talc.

Chế phẩm có thể được sử dụng bằng đường miệng, ở dạng các viên nén giải phóng nhanh hoặc có kiểm soát, vi hạt, viên nén nhỏ, bao con nhộng, gói, và dung dịch uống hoặc huyền phù, hoặc bột để điều chế chúng. Ngoài các dạng thể rắn mới của pantoprazol theo sáng chế là hoạt chất, các chế phẩm uống có thể tùy chọn bao gồm các chất mang và tá dược được phẩm tiêu chuẩn khác nhau, chẳng hạn như chất liên kết, chất đệm, dung dịch đệm, chất bôi trơn, chất làm dính, thuốc nhuộm, chất phân hủy, chất tạo mùi, chất tạo ngọt, chất hoạt động bề mặt, chất tháo khuôn, chất chống bám dính và chất phủ. Một số tá dược có thể có nhiều vai trò trong chế phẩm, ví dụ, hoạt động như cả chất liên kết và chất phân hủy.

Các ví dụ về chất phân hủy được dùng dùng cho các chế phẩm uống bao gồm tinh

bột, tinh bột đã hồ hóa trước, natri tinh bột glycolat, natri carboxymethylxeluloza, natri croscarmenloza, xenluloza vi tinh thể, anginat, nhựa, chất hoạt động bề mặt, chế phẩm sủi bọt, silicat nhôm dạng nước và polyvinylpyrrolidon liên kết chéo.

Các ví dụ về các chất liên kết được dùng dùng cho các chế phẩm uống bao gồm keo; các dẫn xuất xeluloza, chẳng hạn như methylxeluloza, carboxymethylxeluloza, hydroxypropylmethylxeluloza, hydroxypropylxenluloza hoặc hydroxyethylxeluloza; gelatin, glucoza, dextros, xylitol, polymetacrylat, polyvinylpyrrolidon, sorbitol, tinh bột, tinh bột đã hồ hóa trước, tragacanth, nhựa xanthan, anginat, magie–nhôm silicat, polyetylen glycol hoặc bentonit.

Các ví dụ về các chất đệm được dùng dùng cho cá chế phẩm uống bao gồm lactoza, anhydrolactoza, monohydrat lactoza, sucroza, dextros, manitol, sorbitol, tinh bột, xenluloza (đặc biệt là xenluloza vi tinh thể), dihydro hoặc anhydro canxi phosphat, canxi cacbonat và canxi sulfat.

Các ví dụ về các chất bôi trơn được dùng hữu ích trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm magie stearat, talc, polyetylen glycol, polyme của etylen oxit, natri lauryl sulphat, magie lauryl sulphat, natri oleat, natri stearyl fumarat và silic dioxit dạng keo.

Các ví dụ về các chất tạo mùi được dùng thích hợp dùng cho các chế phẩm uống bao gồm các hương tổng hợp và dầu thơm tự nhiên chẳng hạn như chiết từ dầu, hoa, trái cây (ví dụ, chuối, táo, anh đào chua, đào) và sự kết hợp của chúng, và các hương tương tự. Việc sử dụng chúng phụ thuộc vào nhiều yếu tố, quan trọng nhất là khả năng chấp nhận cảm quan đối với quần thể sẽ sử dụng được phẩm.

Các ví dụ về các chất nhuộm được dùng thích hợp dùng cho các chế phẩm uống bao gồm thuốc nhuộm tổng hợp và tự nhiên chẳng hạn như titan dioxit, beta-caroten và chất chiết từ vỏ bưởi.

Các ví dụ về các lớp phủ được dùng hữu ích dùng cho chế phẩm uống, thường được sử dụng để dễ dàng nuốt, biến đổi các đặc tính giải phóng, cải thiện hình thức và/hoặc che mùi vị của chế phẩm bao gồm hydroxypropylmethylxeluloza, hydroxypropylxeluloza và các chất đồng trùng hợp acrylat-metacrylat.

Các ví dụ về các chất tạo ngọt được dùng dùng cho các chế phẩm uống bao gồm aspartam, sacarin, natri sacarin, natri xyclamat, xylitol, manitol, sorbitol, lactoza và sucroza.

Các ví dụ về các dung dịch chất đệm được dùng bao gồm axit xitric, natri xitrat, natri

bicacbonat, natri phosphat hai bazơ, magie oxit, canxi cacbonat và magie hydroxit.

Các ví dụ về các chất hoạt động bề mặt được dùng bao gồm natri lauryl sulfat và các polysorbat.

Các chế phẩm rắn cùng loại cũng có thể được sử dụng làm chất đệm trong bao con nhộng gelatin. Các tá dược được ưu tiên về phần này bao gồm lactoza, tinh bột, xeluloza, đường sữa hoặc các polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao. Đối với các huyền phù nước và/hoặc cồn ngọt, chất này có thể được kết hợp với các chất tạo ngọt hoặc chất tạo hương, chất tạo màu hoặc thuốc nhuộm khác nhau, với các chất tạo nhũ và/hoặc chất tạo huyền phù và với các chất pha loãng như nước, etanol, propylen glycol và glyxerin, và sự kết hợp của chúng.

Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế dưới dạng thuốc đạn, ví dụ, có chứa các gốc thuốc đạn thông thường để sử dụng cho người hoặc thú y hoặc dưới dạng thuốc viên, ví dụ, chứa các gốc thuốc thông thường.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để dùng tại chỗ, dùng cho người và thú y, ở dạng thuốc mỡ, kem, gel, hydrogel, thuốc dùng ngoài da, dung dịch, dầu gội, bột (bao gồm bột phun hoặc bột bụi), thuốc viên, nút thấm, thuốc xịt, thuốc nhỏ, bình xịt, thuốc nhỏ (ví dụ như nhỏ mắt hoặc nhỏ mũi) hoặc thuốc nhỏ.

Để áp dụng tại chỗ cho da, chất theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng thuốc mỡ thích hợp chứa hợp chất có hoạt tính được huyền phù hoặc hòa tan trong, ví dụ, hỗn hợp với một hoặc nhiều chất sau: dầu khoáng, mỡ bôi trơn lỏng, mỡ bôi trơn trắng, propylen glycol, hợp chất polyoxyetylen polyoxypropylen, sáp nhũ hóa, sorbitan monostearat, polyetylen glycol, parafin lỏng, polysorbat 60, sáp xetyl este, rượu xetearyl, 2-octyldodecanol, rượu benzyl và nước. Các chế phẩm như vậy cũng có thể chứa các tá dược được dùng khác, chẳng hạn như các polyme, dầu, chất mang lỏng, chất hoạt động bề mặt, dung dịch đệm, chất bảo quản, chất ổn định, chất chống oxy hóa, chất làm ẩm, chất làm mềm, chất tạo màu và chất tạo mùi.

Các ví dụ về các polyme được dùng thích hợp dùng cho các chế phẩm dùng tại chỗ bao gồm polyme acrylic; các dẫn xuất xeluloza, chẳng hạn như natri carboxymetylxeluloza, metylixeluloza hoặc hydroxypropylixeluloza; các polyme tự nhiên, chẳng hạn như các anginat, tragacanth, pectin, xanthan và xyctosan.

Các ví dụ về các loại dầu được dùng thích hợp rất hữu ích bao gồm dầu khoáng, dầu

silicon, axit béo, rượu và glycol.

Các ví dụ về các chất mang lỏng được dụng thích hợp bao gồm nước, rượu hoặc glycol chẳng hạn như etanol, isopropanol, propylen glycol, hexylen glycol, glyxerin và polyetylen glycol, hoặc hỗn hợp của chúng trong đó chất đa hình giả được hòa tan hoặc phân tán, tùy chọn với việc bổ sung chất hoạt động bề mặt anion, cation không độc hoặc không ion, và các dung dịch đệm vô cơ hoặc hữu cơ.

Các ví dụ về các chất bảo quản được dụng bao gồm natri benzoat, axit ascorbic, các este của axit p-hydroxybenzoic và các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau chẳng hạn như các dung môi, ví dụ như etanol, propylen glycol, rượu benzyl, clobutanol, các muối amoni bậc bốn và paraben (chẳng hạn như metyl paraben, etyl paraben và propyl paraben).

Các ví dụ về các chất ổn định và chất chống oxy hóa được dụng bao gồm axit etylendiamintetraaxetic (EDTA), thiourea, tocopherol và butyl hydroxyanisol.

Các ví dụ về các chất dưỡng ẩm được dụng bao gồm glyxerin, sorbitol, ure và polyetylen glycol.

Các ví dụ về các chất làm mềm được dụng bao gồm các dầu khoáng, isopropyl myristat và, isopropyl palmitat.

Các hợp chất này cũng có thể được sử dụng qua da hoặc áp da, ví dụ như, bằng cách sử dụng miếng dán da.

Để sử dụng cho mắt, các hợp chất có thể được bào chế dưới dạng huyền phù được nghiền vụn ở dạng đẳng trương, pH được điều chỉnh, nước muối vô trùng, hoặc, tốt hơn là, các dung dịch đẳng trương, pH được điều chỉnh, nước muối vô trùng, tùy chọn kết hợp với chất bảo quản chẳng hạn như benzylalkonium clorua.

Như được biểu thị, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường mũi hoặc cách hít và được phân phối thuận tiện bằng ống hít bột khô hoặc vòi xịt son khi từ bình chứa, bơm, vòi xịt hoặc ống phun được điều áp với việc sử dụng chất nổ đẩy thích hợp, ví dụ như diclodi-flometan, tricloflometan, diclotetraflometan, hydrofloalkan như 1,1,1,2-tetraflometan (HFA 134AT) hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan (HFA 227EA), cacbon dioxit hoặc loại khác khí phù hợp. Trong trường hợp son khí được điều áp, có thể xác định đơn vị liều lượng bằng cách tạo ra van để phân phối lượng đã định lượng. Bình chứa, bơm, vòi xịt hoặc ống phun được điều áp có thể chứa dung dịch hoặc huyền phù của hợp chất hoạt động, ví dụ như, sử dụng hỗn hợp etanol và chất nổ đẩy làm dung môi, hỗn hợp này có thể chứa

thêm chất bôi trơn, ví dụ như, sorbitan trioleat.

Các bao con nhộng và hộp (được làm, ví dụ, từ gelatin) để sử dụng trong ống hít hoặc dụng cụ bơm khí có thể được bào chế để chứa hỗn hợp bột của hợp chất và chất nền bột thích hợp chẳng hạn như lactoza hoặc tinh bột.

Đối với việc sử dụng tại chỗ bằng cách hít, các hợp chất theo sáng chế có thể được phân phối để sử dụng cho người hoặc thú y thông qua ống phun.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể chứa từ 0,01 đến 99% trọng lượng trên một thể tích của vật liệu hoạt tính. Ví dụ, đối với sử dụng tại chỗ, chế phẩm thường chứa từ 0,01-10%, tốt hơn nữa là 0,01-1% vật liệu hoạt tính.

Các chất hoạt tính cũng có thể được sử dụng dưới dạng hệ phân phối liposome, chẳng hạn như các túi nhỏ ngoài đời, túi lớn ngoài sao và túi đa sao. Liposome có thể được hình thành từ nhiều loại phospholipid, chẳng hạn như cholesterol, stearylamin hoặc phosphatidylcolin.

Dược phẩm hoặc dạng liều lượng đơn vị theo sáng chế có thể được sử dụng theo liều lượng và chế độ dùng được xác định bằng thử nghiệm thường quy theo hướng dẫn trên đây để đạt được hoạt tính tối ưu trong khi giảm thiểu độc tính hoặc tác dụng phụ cho bệnh nhân cụ thể. Tuy nhiên, việc tinh chỉnh chế độ điều trị như vậy là thường xuyên theo các hướng dẫn được đưa ra ở đây.

Liều lượng của các chất hoạt tính theo sáng chế có thể thay đổi tùy theo nhiều yếu tố như tình trạng bệnh tiềm ẩn, tình trạng của từng cá nhân, cân nặng, giới tính và tuổi tác, và phương thức sử dụng. Có thể dễ dàng xác định được lượng hiệu quả để điều trị chứng rối loạn bằng các phương pháp thực nghiệm mà những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết đến, ví dụ như bằng cách thiết lập ma trận liều lượng và tần suất sử dụng và so sánh nhóm các đơn vị hoặc đối tượng thử nghiệm tại mỗi điểm trong ma trận. Liều lượng chính xác được dùng cho bệnh nhân sẽ khác nhau tùy thuộc vào tình trạng và mức độ nghiêm trọng của rối loạn và tình trạng thể chất của bệnh nhân. Sự cải thiện có thể đo được của bất kỳ triệu chứng hoặc thông số nào có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc được bệnh nhân báo cáo cho bác sĩ.

Lượng chất phản ứng được sử dụng có thể nằm trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 25 mg/kg/ngày, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 10 mg/kg/ngày và tốt hơn nữa là từ 0,2 đến khoảng 5 mg/kg/ngày. Cần phải hiểu rằng các công thức dược phẩm theo sáng chế

không nhất thiết phải chứa toàn bộ lượng chất có hiệu quả trong việc điều trị rối loạn, vì có thể đạt được lượng hữu hiệu đó bằng cách sử dụng nhiều liều lượng của các dược phẩm đó. Nói chung, “lượng hữu hiệu” là lượng dược phẩm được sử dụng để cải thiện, ức chế hoặc cải thiện bệnh hoặc rối loạn hoặc tình trạng của đối tượng, hoặc triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn, theo cách có liên quan về mặt lâm sàng. Bất kỳ sự cải thiện nào có liên quan đến lâm sàng ở đối tượng được coi là đủ để đạt được điều trị. Tốt hơn là, một lượng đủ để điều trị là một lượng ngăn ngừa sự xuất hiện hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm trùng hoặc là một lượng làm giảm mức độ nghiêm trọng, hoặc khoảng thời gian mà một đối tượng mắc phải hoặc phát triển, một hoặc nhiều triệu chứng nhiễm trùng liên quan đến đối tượng kiểm soát không được điều trị bằng chế phẩm theo sáng chế).

Theo phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất theo công thức I được bào chế dưới dạng bao con nhộng hoặc viên nén, tốt hơn là chứa 10 đến 200 mg các hợp chất theo sáng chế, và tốt hơn là được sử dụng cho bệnh nhân với tổng liều lượng hàng ngày từ 10 đến 300 mg, tốt hơn là 20 đến 150 mg và tốt hơn nhất là khoảng 50 mg.

Dược phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa chứa từ khoảng 0,01% đến khoảng 100% trọng lượng của các chất hoạt tính theo sáng chế, dựa trên 100% trọng lượng của tổng số dược phẩm.

Nói chung, các dạng liều lượng dùng qua da chứa từ khoảng 0,01% đến khoảng 100% trọng lượng của các chất hoạt tính so với 100% tổng trọng lượng của dạng liều lượng.

Dược phẩm hoặc dạng liều lượng đơn vị có thể được sử dụng với liều duy nhất hàng ngày, hoặc tổng liều lượng hàng ngày có thể được chia thành nhiều lần. Ngoài ra, có thể mong muốn sử dụng đồng thời hoặc sử dụng liên tiếp hợp chất khác để điều trị chứng rối loạn. Với mục đích này, các nguyên tắc hoạt động kết hợp được bào chế thành đơn vị liều lượng đơn giản.

Đối với điều trị phối hợp trong đó các hợp chất ở trong các chế phẩm liều lượng riêng biệt, các hợp chất có thể được sử dụng đồng thời, hoặc có thể được sử dụng khoảng thời gian so le. Các hợp chất bổ sung cũng có thể được sử dụng trong các khoảng thời gian cụ thể. Thứ tự sử dụng sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm tuổi tác, cân nặng, giới tính và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng và nguyên nhân của các rối loạn được điều trị, đường dùng, chức năng gan thận của bệnh nhân, tiền sử điều trị của bệnh nhân, và khả năng đáp ứng của bệnh nhân. Việc xác định trình tự sử dụng có thể được tính

chỉnh và việc tinh chỉnh như vậy là thường xuyên theo hướng dẫn được đưa ra ở đây.

Tổng hợp

Các hợp chất có công thức I, hoặc thực tế là các hợp chất có công thức từ 1a đến 1g, và các đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, và các muối được dùng của chúng, có thể được điều chế bằng các phương pháp chung được nêu sau đây, các phương pháp này còn chứa khía cạnh khác của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phản ứng như được thể hiện trong các sơ đồ sau, ngoài sự sử dụng tiêu chuẩn khác đã được biết đến trong tài liệu, được ví dụ trong phần thử nghiệm hoặc rõ ràng cho một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Nguyên liệu ban đầu không được mô tả ở đây hoặc có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phản ứng được mô tả trong tài liệu hoặc rõ ràng đối với một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các ví dụ sau được đưa ra để sáng chế có thể được hiểu đầy đủ hơn, chỉ mang tính minh họa và không được hiểu là giới hạn.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu là có thể mong muốn sử dụng các dẫn xuất được bảo vệ của các chất trung gian được sử dụng để điều chế các hợp chất theo công thức I. Việc bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm chức có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, tài liệu “Green and Wuts Protective Groups in Organic Synthesis”, nhà xuất bản John Wiley and Sons, New York, 1999).

Từ viết tắt PG mô tả “nhóm bảo vệ” được đưa vào nhóm phản ứng trước khi thực hiện thao tác nào đó, và sau đó sẽ bị loại bỏ. Các ví dụ của PG để bảo vệ nhóm phản ứng bao gồm: axetyl-, trifloraxetyl-, benzoyl-, etoxycarbonyl-, N-tert-butoxycarbonyl- (BOC), N-benzyloxycarbonyl- (Cbz), benzyl-, metoxybenzyl-, 2,4-dimethoxybenzyl- và cho các nhóm amino bổ sung nhóm phthalyl- cho các nhóm amino-alkylamino hoặc imino; N-metoxynetyl- (MOM), N-benzyloxymetyl- (BOM), N-(trimetylsilyl)etoxymetyl- (SEM), N-tert-butyl-dimetylsiloxymetyl-, N-tert-butyl-dimetylsilyl- (TBDMS), N-triisopropylsilyl- (TIPS), N-benzyl-, N-4-methoxybenzyl (PMB), N-triphenylmetyl- (Tr), N-tert-butoxycarbonyl- (BOC), N-benzyloxycarbonyl- (Cbz) hoặc N-trimetylsilyl-ethylsulfon-yl- (SES) cho các nhóm amit; các nhóm metoxy-, benzyloxy-, trimetylsilyl- (TMS), axetyl-, benzoyl-, tert-butyl-, trityl-, benzyl-, hoặc tetrahydropyranyl (THP) cho các nhóm hydroxy;

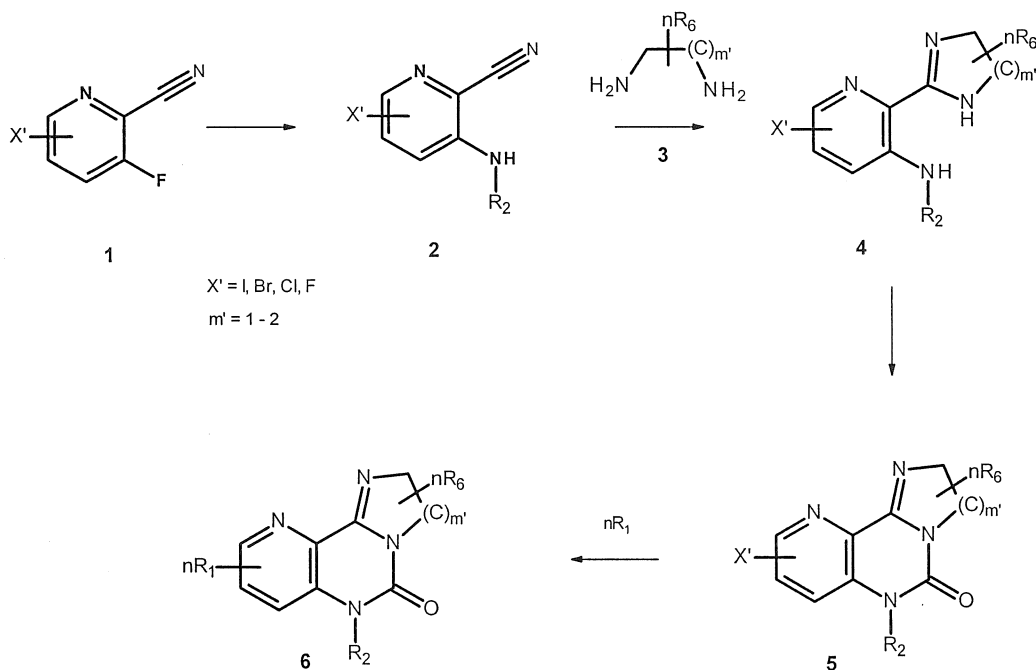
hoặc trimethylsilyl- (TMS), methyl-ethyl-, tert-butyl-, benzyl-, hoặc các nhóm tetrahydropyranyl (THP) cho các nhóm carboxyl.

Các hợp chất theo sáng chế thường được điều chế theo các sơ đồ khác nhau sau đây. Trong một số trường hợp, sản phẩm cuối cùng có thể còn được biến đổi, ví dụ bằng việc sử dụng với các phân tử thế. Việc sử dụng này có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phản ứng khử, oxy hóa, alkyl hóa, axyl hóa và thủy phân thường được biết đến bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong một số trường hợp, thứ tự thực hiện các sơ đồ phản ứng nêu trên có thể thay đổi để tạo thuận lợi cho phản ứng hoặc để tránh các sản phẩm phản ứng không mong muốn. Các ví dụ sau được cung cấp để có thể hiểu đầy đủ hơn về sáng chế. Các ví dụ này chỉ mang tính minh họa và không nên được hiểu là giới hạn sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Như được thể hiện trên sơ đồ 1 dưới đây, các hợp chất 1 có sẵn trên thị trường có thể được biến đổi một cách có chọn lọc bằng cách thế thiom nucleophilic hoặc bằng cách thế bằng cách khử amin thành 3-(R₂-amino)-5-bromopyridin-2-carbonitril (2) bằng cách sử dụng các phương pháp luận hợp nhất đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Lần lượt 2 cô đặc với các diamin cần thiết (3) để thu được các dẫn xuất 2-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)- hoặc 2-(1,4,5,6-tetrahydropyrimidin-2-yl) của R₂-N-5-bromo-pyridin-3-amin N-methyl-pyridin-3-amin (4). Trong bước tiếp theo, các hợp chất 4 sau đó được tạo vòng bởi chất phản ứng để thu được các hợp chất 5 tương ứng, mà được phản ứng cuối cùng trực tiếp để tạo ra chất trung gian được thế R₁ để thu được các hợp chất thuộc phạm vi công thức 1a hoặc 1e. Quy trình tạo dẫn xuất cuối cùng này có thể được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ như phản ứng Buchwald, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa hoặc bất kỳ loại phản ứng tạo dẫn xuất N nào hữu ích cho mục đích tạo thành các hợp chất theo công thức 1a và 1e, và được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các bước phản ứng giống nhau có thể được bố trí lại, dự đoán hoặc hoán lại từng bước trong quá trình tổng hợp mà không có bất kỳ giới hạn nào, ví dụ như phản ứng Buchwald có thể được thực hiện là bước cuối cùng, hoặc theo lựa chọn là bước thứ nhất trong toàn bộ quy trình.

Đối với sơ đồ 1 dưới đây, người có hiểu biết trung bình sẽ hiểu là các hợp chất từ 4 đến 6 minh họa khả năng rằng vòng chứa phân tử thế nR₆ có thể là vòng dị vòng năm hoặc sáu cạnh chứa hai nguyên tử nitơ, sau phản ứng với hợp chất 3. Điều này nảy sinh khi số

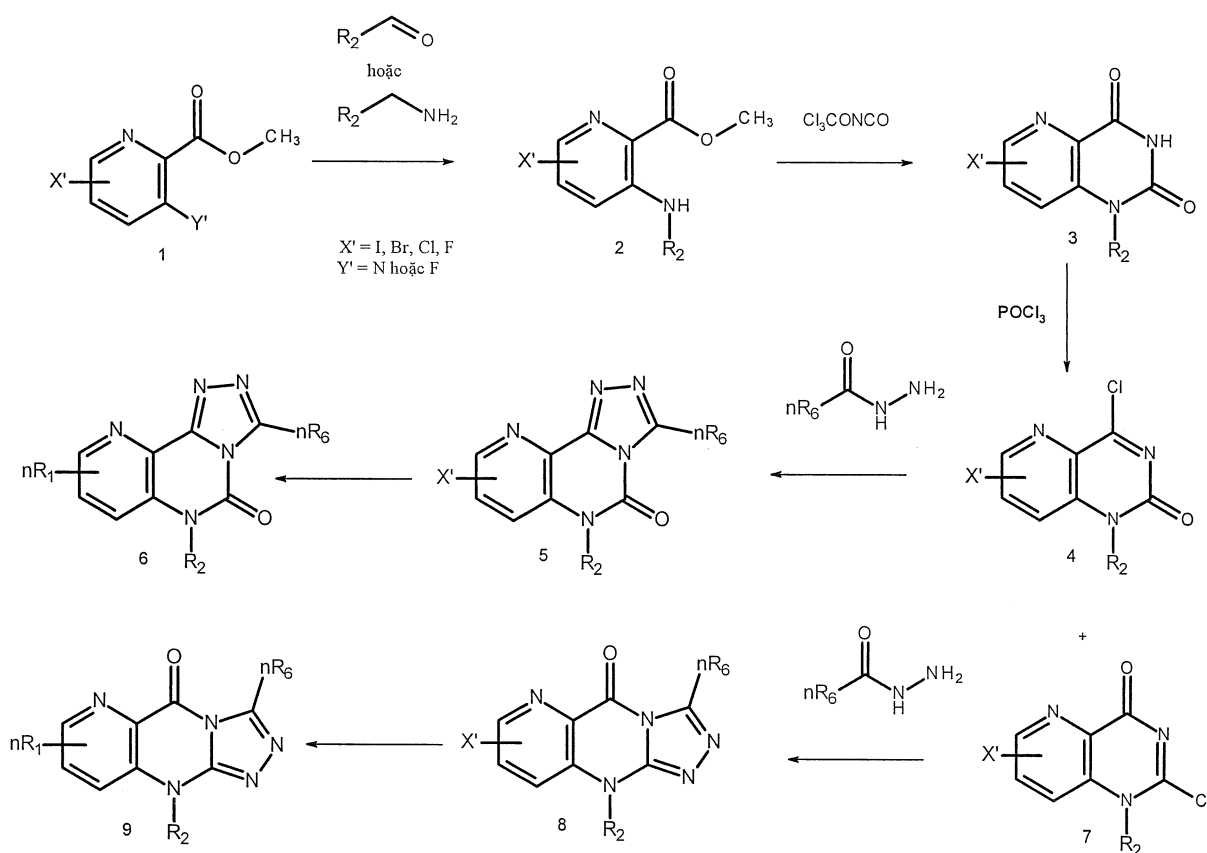
nguyên m' bao gồm giá trị 1 hoặc 2 và cấp cho nhóm $-(C)_{m'}$ là nguyên tử cacbon cầu metylen đơn, hoặc một cặp nguyên tử cacbon cầu metylen theo thứ tự, vòng dị vòng được tạo ra là imidazolin hoặc dẫn xuất pyrimidin tương ứng. Các dẫn xuất imidazolin được minh họa theo công thức 1a và bao gồm các hợp chất từ 1 đến 69 như được thể hiện trong bảng 1, và các dẫn xuất pyrimidin được minh họa theo công thức 1e và bao gồm các hợp chất từ 141 đến 155 như được thể hiện trong bảng 4.



Sơ đồ 1: Sản xuất các hợp chất theo công thức 1a và 1e.

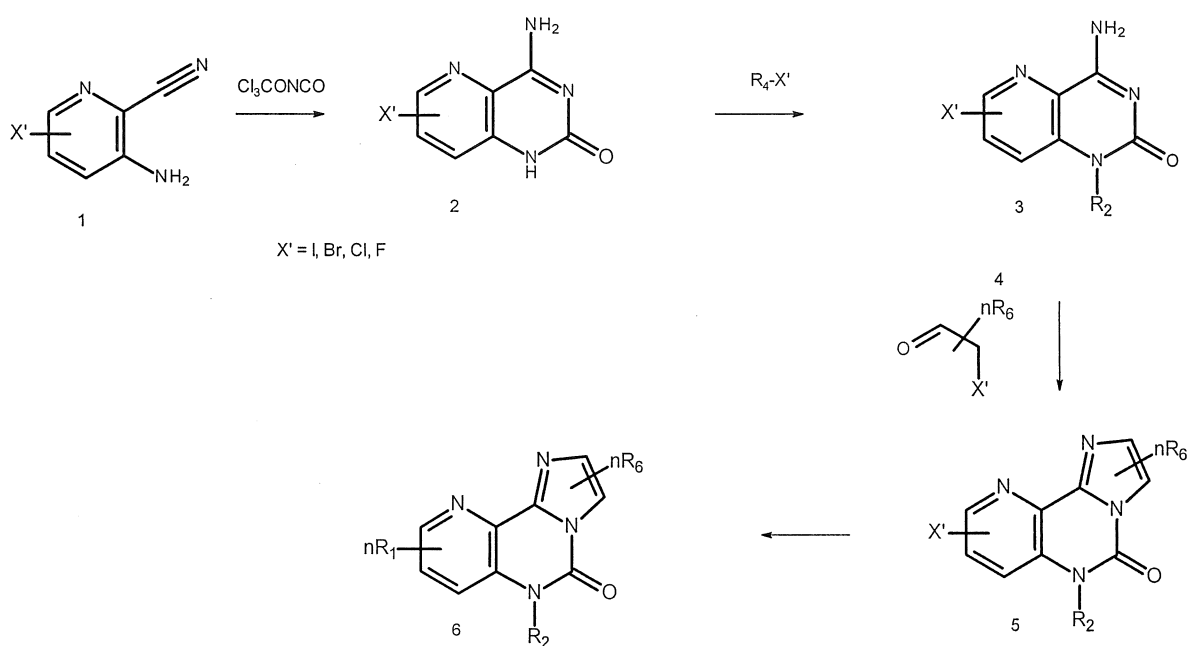
Như được thể hiện trên sơ đồ 2 dưới đây, các hợp chất 1 có sẵn trên thị trường có thể được chuyển hóa bằng cách thay thế thơm nucleophilic, hoặc bằng cách thay thế bằng cách khử amin, với các dẫn xuất amino hoặc aldehyt tương ứng thành methyl 3-(R_2 -amino)-5-halopyridin-2-carboxylat (2) bằng cách sử dụng các phương pháp luận hợp nhất đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong bước tiếp theo, các hợp chất 2 sau đó được tạo vòng bởi các chất phản ứng để tạo ra các hợp chất 3 tương ứng, mà được cho phản ứng với POCl_3 để thu được các hợp chất có công thức 4 và 7. Lần lượt 4 được tạo vòng với các dẫn xuất hydrazit cần thiết để thu được các dẫn xuất 3,4,6,8,13-pentazatrixyclo[7.4.0.02,6]trideca-1(9),2,4,10,12-pentaen-7-on (5). Ở bước cuối cùng, các hợp chất với dẫn xuất halogen (nhóm X') 5 được phản ứng cuối cùng trực tiếp để tạo ra chất trung gian được thể R_1 để thu được các hợp chất thuộc phạm vi công thức 1c. Quy trình tạo dẫn xuất cuối cùng này có thể được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ như

phản ứng Buchwald, phản ứng nucleophilic thơm, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa hoặc bất kỳ loại phản ứng tạo dẫn xuất N nào hữu ích cho mục đích tạo thành các hợp chất 6 theo công thức 1c, và được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Sơ đồ 2 cũng thể hiện hợp chất 7 được tạo vòng với các dẫn xuất hydrazit cần thiết để thu được dẫn xuất 2,4,5,7,10-pentazatrixyclo[7.4.0.03,7]trideca-1(13),3,5,9,11-pentaen-8-on (8). Trong bước cuối cùng, các hợp chất với dẫn xuất halogen (nhóm X') 8 được phản ứng cuối cùng trực tiếp để tạo ra các chất trung gian được thể R₁ để thu được các hợp chất 9 thuộc phạm vi công thức 1f. Quy trình tạo dẫn xuất cuối cùng này có thể được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ như phản ứng Buchwald, phản ứng nucleophilic thơm, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa hoặc bất kỳ loại phản ứng tạo dẫn xuất N nào hữu ích cho mục đích tạo thành các hợp chất theo công thức 1f, và được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các bước phản ứng giống nhau có thể được bố trí lại, dự đoán hoặc hoán lại từng bước trong quá trình tổng hợp mà không có bất kỳ giới hạn nào, ví dụ như phản ứng Buchwald có thể được thực hiện là bước cuối cùng, hoặc theo lựa chọn là bước thứ nhất trong toàn bộ quy trình.



Sơ đồ 2: Sản xuất các hợp chất theo công thức 1c và 1f.

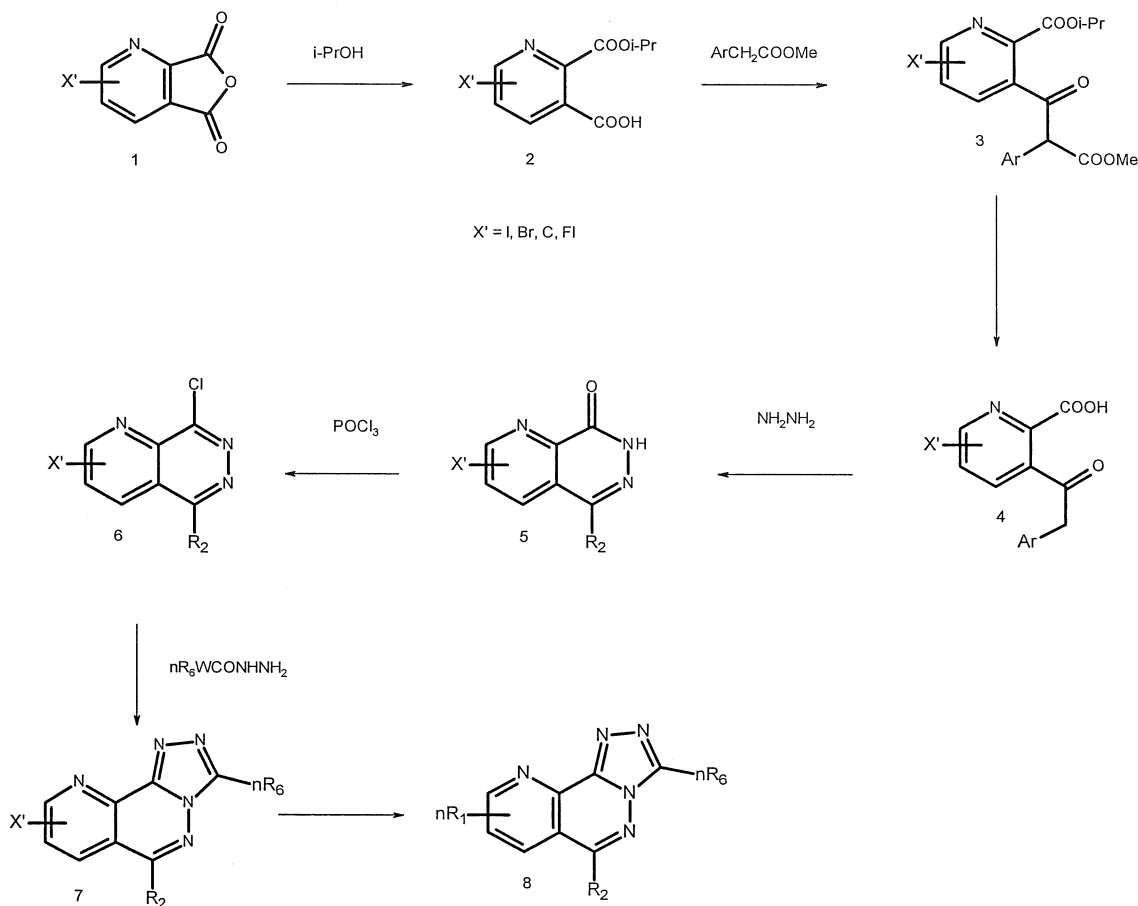
Như được thể hiện trên sơ đồ 3 dưới đây, các hợp chất 1 có sẵn trên thị trường có thể được tạo vòng bằng các chất phản ứng thành 4-amino-6-halo-1H-pyrido [3,2-d] pyrimidin-2-on (2). Trong bước tiếp theo, các hợp chất 2 sau đó được phản ứng với chất phản ứng để tạo ra các hợp chất 3 tương ứng, mà được tạo vòng với 4 để thu được các hợp chất 5. Lần lượt 5 được phản ứng cuối cùng trực tiếp để tạo ra các chất trung gian được thể R_1 thu được các hợp chất thuộc phạm vi công thức 1b. Quy trình tạo dẫn xuất cuối cùng này có thể được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ như phản ứng Buchwald, phản ứng thiom nucleophilic, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa hoặc bất kỳ loại phản ứng tạo dẫn xuất N nào hữu ích cho mục đích tạo thành các hợp chất theo công thức 1b, và được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các bước phản ứng giống nhau có thể được bố trí lại, dự đoán hoặc hoãn lại từng bước trong quá trình tổng hợp mà không có bất kỳ giới hạn nào, ví dụ như phản ứng Buchwald có thể được thực hiện là bước cuối cùng, hoặc theo lựa chọn là bước thứ nhất trong toàn bộ quy trình.



Sơ đồ 3: Sản xuất hợp chất theo công thức 1b.

Như được thể hiện trên sơ đồ 4 dưới đây, hợp chất 1 có sẵn trên thị trường có thể phản ứng với isopropanol để thu được axit 5-bromo-2-isopropoxycarbonyl-pyridin-3-carboxylic (2). Trong bước tiếp theo, các hợp chất 2 được phản ứng với methyl 2-aryloxetate để thu được các hợp chất 3 tương ứng, mà được thủy phân thành 4. Lần lượt 4 được phản ứng với hydrazin để thu được hợp chất 5. Trong bước 5 tiếp theo cho phản ứng với $POCl_3$

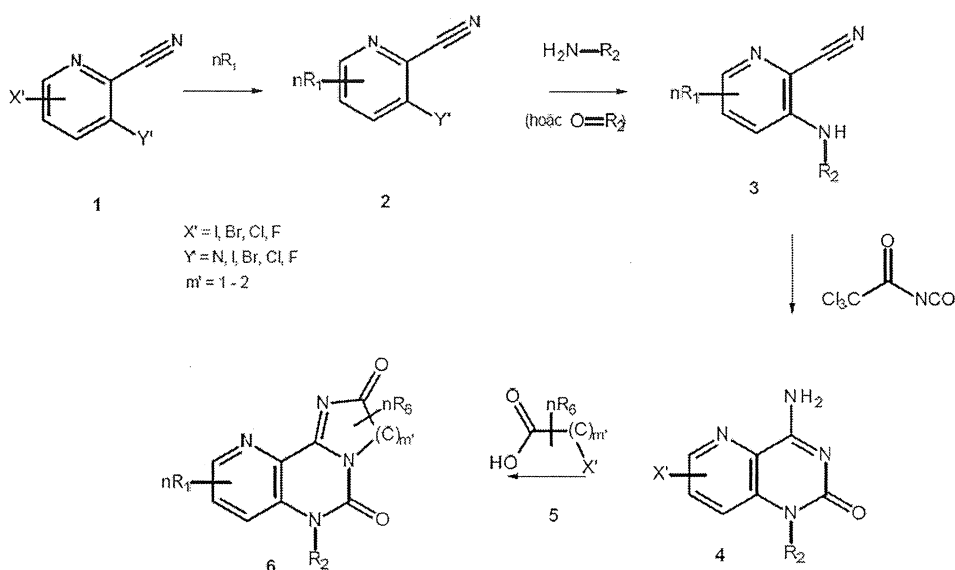
để thu được hợp chất 6, mà được phản ứng với các dẫn xuất hydrazit cần thiết để thu được các hợp chất 7. Các hợp chất 7 được phản ứng cuối cùng trực tiếp để tạo ra các chất trung gian được thế R_1 để thu được các hợp chất thuộc phạm vi công thức 1d. Quy trình tạo dẫn xuất cuối cùng này có thể được thực hiện bằng các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ như phản ứng Buchwald, phản ứng nucleophilic thơm, phản ứng axyl hóa, phản ứng alkyl hóa hoặc bất kỳ loại phản ứng tạo dẫn xuất N nào hữu ích cho mục đích tạo thành các hợp chất theo công thức 1d, và đã được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các bước phản ứng giống nhau có thể được bố trí lại, dự đoán hoặc hoãn lại từng bước trong quá trình tổng hợp mà không có bất kỳ giới hạn nào, ví dụ như phản ứng Buchwald có thể được thực hiện là bước cuối cùng, hoặc theo lựa chọn là bước thứ nhất trong toàn bộ quy trình.



Sơ đồ 4: Sản xuất hợp chất theo công thức 1d.

Như được thể hiện trên sơ đồ 5 dưới đây, các hợp chất 1 có sẵn trên thị trường có thể được phản ứng để thu được các chất trung gian 2 được thế R_1 bằng các phương pháp tiêu chuẩn chẳng hạn như, ví dụ như các phản ứng Buchwald, phản ứng nucleophilic thơm, phản ứng

ứng alkyl hóa hoặc bất kỳ loại phản ứng tạo dẫn xuất N nào hữu ích cho mục đích tạo thành các hợp chất có công thức 2, và được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Chất trung gian 2 thu được có thể được phản ứng, theo Y', bằng các phương pháp tiêu chuẩn chẳng hạn như, ví dụ như các phản ứng nucleophilic thơm, khử amin, phản ứng Buchwald hoặc bất kỳ loại phản ứng tạo dẫn xuất N nào hữu ích nhằm mục đích thu được các hợp chất 3 tương ứng, có thể được tạo vòng thành các hợp chất 4 bằng phản ứng với tricloaxetyl isoxyanat. Lần lượt các hợp chất 4 được cô đặc với các chất trung gian 5, có sẵn trên thị trường hoặc được tổng hợp để thu được các dẫn xuất 3,6,8,13-tetrazatrixyclo[7.4.0.02,6]trideca-1(9),2,10,12-tetraen-4,7-dion 6 được thể thích hợp, thuộc phạm vi công thức 1g. Các bước phản ứng giống nhau có thể được bố trí lại, dự đoán hoặc hoán lại từng bước trong quá trình tổng hợp mà không có bất kỳ giới hạn nào, ví dụ như phản ứng Buchwald có thể được thực hiện như bước cuối cùng, hoặc cách khác là bước thứ nhất trong toàn bộ quy trình.



Sơ đồ 5: Sản xuất các hợp chất theo công thức 1g.

Việc tổng hợp các hợp chất khác hiện không được mô tả trong phần mô tả chung này được ghi lại đầy đủ trong phần thí nghiệm của sáng chế này sau đây.

Các bazơ tự do của các hợp chất theo công thức I, hoặc thực tế của các hợp chất có công thức từ 1a đến 1g, các đồng phân không đối quang hoặc đồng phân đối quang của chúng có thể được chuyển đổi thành các muối được dụng tương ứng trong các điều kiện tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, bazơ tự do được hòa tan trong dung môi hữu cơ

thích hợp, chẳng hạn như metanol, được xử lý với, ví dụ, một đương lượng của axit maleic hoặc axit oxalic, một hoặc hai đương lượng của axit clohydric hoặc axit metanol, và sau đó được cô đặc trong chân không để tạo ra muối được dụng tương ứng. Sau đó có thể tinh chế cần bằng cách kết tinh lại từ dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp dung môi hữu cơ, chẳng hạn như metanol/dietyl ete.

Các N-oxit của các hợp chất theo công thức I, hoặc thực tế là các hợp chất có công thức từ 1a đến 1g, có thể được tổng hợp bằng các quy trình oxi hóa đơn giản mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật đã biết đến.

Điều chế các hợp chất có công thức chung I

Trừ khi có quy định khác, một hoặc nhiều dạng hỗn biến của hợp chất của các ví dụ được mô tả sau đây có thể được điều chế tại chỗ và/hoặc tách ra. Tất cả các dạng hỗn biến của các hợp chất của các ví dụ được mô tả sau đây được coi là được bộc lộ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa bằng các ví dụ sau, trong đó các chữ viết tắt sau có thể được sử dụng:

AcOH	axit axetic
MeCN	axetonitril
Aq.	nước
BOC	tert-butyloxycarbonyl
conc.	cô đặc
DCM	điclometan
DCE	1,2-dicloetan
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMAc	N,N-dimetylxetamit
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
EI	ion hóa electron
ESI	ion hóa tia điện
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
HCl	axit clohydric

HCOOH	axit fomic
MeOH	metanol
MS	khối phổ
MW	trọng lượng phân tử
NaOH	natri hydroxit
NH ₄ OH	amoni hydroxit (30% amoniac trong nước)
PE	ete dầu mỏ
R _f	giá trị lưu trữ (từ sắc ký lớp mỏng)
RT hoặc r.t.	nhiệt độ phòng
R _t	thời gian lưu trữ (từ HPLC)
THF	tetrahydrofuran
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloraxetic
UPLC	sắc ký lỏng siêu hiệu năng
UPLC-MS	UPLC kết hợp với khối phổ

Các ví dụ sau đây minh họa các phương pháp tạo ra một số hợp chất có công thức chung I như đã mô tả trên đây. Những ví dụ này chỉ mang tính minh họa và không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế. Các thuốc thử và nguyên liệu ban đầu luôn có sẵn đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ví dụ 1

6-(4-Metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 18

6-(4-Metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

3-Flo-5-morpholinopyridin-2-carbonitril (bước 1)

Thêm vào 1,04 g dung dịch của 3,5-diflopyridin-2-carbonitril (7,46 mmol) trong DMAC (5 mL) trong lọ vi sóng 0,65 mL morpholin (0,65 g, 7,46 mmol) và 2,08 mL TEA (1,51 g, 14,92 mmol). Hỗn hợp được khuấy dưới sự chiếu xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, nước được thêm vào hỗn hợp và thu được chất kết tủa

trắng. Hỗn hợp này được rửa bằng nước và được làm khô để thu được 1,3 g 3-flo-5-morpholinopyridin-2-carbonitril là chất rắn màu trắng (Hiệu suất 84 %).

3-[(4-Metoxyphenyl)metylamino]-5-morpholinopyridin-2-carbonitril (bước 2)

Thêm vào 0,5 g dung dịch 3-flo-5-morpholino-pyridin-2-carbonitril (2,41 mmol) trong DMAC (10 mL) 1,89 mL (4-metoxyphenyl)metanamin (1,98 g, 14,48 mmol) và 0,4 mL TEA (0,29 g 2,89 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 150°C dưới chiếu xạ MW trong 1 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng nước được thêm vào hỗn hợp. Thu được chất rắn màu trắng, được rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được 550 mg (hiệu suất 70 %) của 3-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-5-morpholinopyridin-2-carbonitril, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm.

2-(4-Isopropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-N-[(4-metoxyphenyl)metyl]-5-morpholinopyridin-3-amin (bước 3)

Thêm vào 300 mg dung dịch 3-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-5-morpholinopyridin-2-carbonitril (0,92 mmol) trong 5 mL DMAC trong lọ vi sóng, 486 mg 3-metylbutan-1,2-diamin HCl (2,77 mmol) và 0,77 mL TEA (561 mg, 5,55 mmol). Lọ được bịt kín và hỗn hợp được đun nóng ở 160°C trong 8 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối và làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi đến khô để thu được 310 mg của sản phẩm nêu trên là dầu màu vàng (81%) được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm.

6-(4-Metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on và 6-(4-Metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on (bước 4)

Thêm vào 300 mg dung dịch 2-(4-isopropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-N-[(4-metoxyphenyl)metyl]-5-morpholinopyridin-3-amin (0,73 mmol) trong 8 mL axetonitril, trong lọ vi sóng, 142 mg carbonyldiimidazol (CDI) (0,88 mmol) và 18 mg DMAP (0,15 mmol). Lọ được bịt kín và đun nóng dưới sự chiếu xạ vi sóng ở 150°C trong 90 phút. 1,2 đương lượng CDI và 0,2 đương lượng DMAP, được thêm vào và hỗn hợp được đun nóng thêm trong cùng điều kiện trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, chiết bằng EtOAc, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan. Dung môi được làm bay hơi đến khô và dầu thô được làm sạch thông qua sắc ký nhanh tự động (Biotage Isolera-Dalton, siêu hộp SNAP25)

rửa giải với CHCl_3 -MeOH 95/5 thu được 6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on (Ví dụ 18)

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436,3$

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,15 (d, 1 H) 7,18 – 7,32 (m, 2 H) 6,85 – 6,92 (m, 2 H) 6,74 (d, 1 H) 5,08 – 5,26 (m, 2 H) 4,11 – 4,20 (m, 1 H) 4,00 – 4,09 (m, 1 H) 3,75 – 3,82 (m, 5 H) 3,74 (s, 3 H) 3,16 – 3,26 (m, 4 H) 1,85 – 2,02 (m, 1 H) 1,05 (d, 3 H) 0,98 (d, 3 H).

Nhóm khác của các phần đã thu gom được sau khi làm sạch lại bằng biotage isolera-dalton, siêu hộp SNAP10) rửa giải với gradien EtOAc-MeOH từ 5 % đến 10 % MeOH 14 mg đồng phân vùng 6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on (Ví dụ 1) (hiệu suất 4,4 %) là dầu không màu.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 436,29$

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,23 (d, 1 H), 7,25 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 6,80 (d, 1 H), 5,25 (mức bốn AB, 2 H), 4,54 – 4,69 (m, 1 H), 3,83 – 4,13 (m, 2 H), 3,80 (m, 4 H), 3,78 (s, 3 H), 3,25 – 3,30 (m, 4 H), 2,59 – 2,74 (m, 1 H), 1,00 (d, 3 H), 0,87 (d, 3 H).

Các hợp chất ví dụ 2-9, 22, 35, 43, 44, 46, 47 như được minh họa trong bảng 1 được điều chế theo quy trình được mô tả dùng cho các hợp chất của ví dụ 1 nhưng thay thế 3,5-dimethoxybenzylamin cho (4-methoxyphenyl)metanamin ở bước 2 và thay thế, nếu cần, 3-methylbutan-1,2-diamin bằng 1,2-diamin thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu) ở bước 3. Các hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 2

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-3-methyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 3

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-2-methyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 2 (11,3%) và ví dụ 3

(22%) là các chất rắn màu vàng.

Ví dụ 2: HPLC-MS $[M+H]^+ = 438,1$ với một số tạp chất ở ví dụ 3.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,27 – 8,09 (m, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,36 (s, 3H), 5,31 (d, 3H), 5,14 (q, 2H), 4,72 (s, 1H), 4,31 (q, 1H), 3,80 (t, 5H), 3,75 (d, 7H), 3,22 (dd, 4H), 1,52 (dd, 3H).

Ví dụ 3: HPLC-MS $[M+H]^+ = 438,1$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,22 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,46 – 6,30 (m, 3H), 5,28 – 5,03 (m, 2H), 4,63 (q, 1H), 4,38 (t, 1H), 3,80 (q, 5H), 3,75 (s, 6H), 3,26 (t, 4H), 1,52 (d, 3H).

Ví dụ 4

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 9

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng Isolera One (Biotage), loại hộp SNAP50, sử dụng gradien từ EtOAc 100% đến EtOAc:MeOH 8:2 tạo ra bột màu nâu, sau đó được làm sạch trên sắc ký cột pha đảo, loại hộp SNAP60, sử dụng gradient từ dung dịch đậm NH_4HCO_3 :MeCN 9:1 đến dung dịch đậm NH_4HCO_3 :MeCN 3:7 tạo ra bột màu vàng nhạt. Sau đó, mẫu được kết tinh từ axetonitril và được lọc để tạo ra hợp chất ở ví dụ 4 (bột màu trắng, 43,4%). Rượu gốc cũng được thu hồi là hỗn hợp các đồng phân vùng 1:1. Làm sạch thêm bằng phương pháp Isolera One Biotage, loại hộp SNAP25, sử dụng gradien từ EtOAc 100% đến EtOAc: MeOH 8: 2 thu được ở ví dụ 9 là bột màu vàng nhạt.

Ví dụ 4: HPLC-MS $[M+H]^+ = 466,23$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,17 (d, 1 H) 6,58 (d, 1 H) 6,41 (d, 2 H) 6,34 – 6,39 (m, 1 H) 4,95 – 5,29 (m, 2 H) 4,16 – 4,34 (m, 1 H) 4,03 – 4,15 (m, 1 H) 3,80 – 3,86 (m, 5 H) 3,77 (s, 6 H) 3,14 – 3,23 (m, 4 H) 1,92 – 2,10 (m, 1 H) 0,95 – 1,20 (m, 6 H)

Ví dụ 9: HPLC-MS $[M+H]^+ = 466,23$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,13 (d, 1 H) 6,57 (d, 1 H) 6,37 – 6,49 (m, 2 H) 6,36 (dd, 1 H) 4,83 – 5,36 (m, 2 H) 4,55 (ddd, 1 H) 3,90 – 4,18 (m, 2 H) 3,77 –

3,87 (m, 4 H) 3,76 (s, 6 H) 3,15 – 3,30 (m, 4 H) 2,52 – 2,82 (m, 1 H) 0,74 – 1,09 (m, 6 H)

Ví dụ 5

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-2-ethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 6

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-3-ethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 5 (19%) và ví dụ 6 (5%).

Ví dụ 5: HPLC-MS $[M+H]^+ = 452,55$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,27 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,39 (s, 3H), 5,29 – 5,05 (m, 2H), 4,51 (m, 1H), 4,36 (t, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,83 (t, 4H), 3,78 (s, 6H), 3,29 (t, 4H), 2,10 – 1,92 (m, 1H), 1,79 (dt, 1H), 1,10 (t, 3H).

Ví dụ 6: HPLC-MS $[M+H]^+ = 452,1$

Ví dụ 7

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Chất rắn màu vàng nhạt (46 %).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 424,37$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,17 (d, 1 H) 6,79 (d, 1 H) 6,50 (d, 2 H) 6,39 (t, 1 H) 5,15 (s, 2 H) 3,86 – 4,10 (m, 4 H) 3,60 – 3,78 (m, 10 H) 3,22 – 3,28 (m, 4 H)

Ví dụ 8

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-2,3-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Được làm sạch bằng TLC điều chế sử dụng MeOH trong DCM làm chất rửa giải (0- >5 %). Hiệu suất: 29,6%

HPLC-MS $[M+H]^+ = 452,6$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,13 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,37 (m, 3H), 5,13 (s, 2H), 4,65 (dt, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 1H), 3,81 (t, 4H), 3,75 (s, 7H), 3,18 (t, 4H), 1,45 (d, 3H), 1,36 (d, 3H).

Ví dụ 22

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 35

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-3-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 22 (16%) và ví dụ 35 (11,7%).

Ví dụ 22: HPLC-MS $[M+H]^+ = 480,24$

Ví dụ 35: HPLC-MS $[M+H]^+ = 480,34$

Ví dụ 43

2-Xyclohexyl-6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 44

3-Xyclohexyl-6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC điều chế được thu được ở ví dụ 43 (56%) và ví dụ 44 (8,7%).

Ví dụ 43: HPLC-MS $[M+H]^+ = 506,41$

Ví dụ 44: HPLC-MS $[M+H]^+ = 506,35$

Ví dụ 46

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 47

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 46 (26,6%) và ví dụ 47 (2,8%).

Ví dụ 46: HPLC-MS $[M+H]^+ = 500,38$

Ví dụ 47: HPLC-MS $[M+H]^+ = 500,26$

Các ví dụ 10-14, 25, 26, 30, 31, 36, 40, 41, 45, 50, 54, 55, 61-63 như minh họa trong bảng 1 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1 nhưng thế 4-clobenzylamin cho (4-metoxypheyl)metanamin ở bước 2 và thế, nếu được yêu cầu, 3-metylbutan-1,2-diamin bằng 1,2-diamin thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn hoặc tổng hợp bằng các phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu) ở bước 3. Các hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 10

6-(4-Clobenzyl)-2-xyclopropyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 12

6-(4-Clobenzyl)-3-xyclopropyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký nhanh sử dụng MeOH trong DCM (0 đến 5%), sau đó bằng HPLC được cung cấp thu được 6,6% của ví dụ 10 và 2% của ví dụ 12.

Ví dụ 10: HPLC-MS $[M+H]^+ = 438,06$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,17 (d, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 5,31 – 5,06 (m, 2H), 4,31 – 4,16 (m, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 2H), 3,87 – 3,80 (m, 4H), 3,19 (dd, 4H), 1,07 (dd, 1H), 0,74 – 0,52 (m, 3H), 0,45 (q, 1H).

Ví dụ 12: HPLC-MS $[M+H]^+ = 438,11$

Ví dụ 11

6-(4-Clobenzyl)-2-(metoxymetyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 13

6-(4-Clobenzyl)-3-(metoxymetyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký nhanh sử dụng MeOH trong DCM (0 đến 5%), sau đó bằng HPLC được cung cấp thu được 5% của ví dụ 11 và 5% của ví dụ 13.

Ví dụ 11: HPLC-MS $[M+H]^+ = 442,05$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,82 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,90 – 6,81 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,95 – 3,84 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 3,31 – 3,16 (m, 4H), 1,57 (d, 6H).

Ví dụ 13: HPLC-MS $[M+H]^+ = 442,12$

Ví dụ 14

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 162

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Sản phẩm thô được làm sạch thông qua sắc ký nhanh tự động (Biotage Isolera-Dalton), siêu hộp SNAP25, rửa giải bằng CHCl_3 -MeOH 95/5 đẳng dòng. Hai nhóm phân đoạn được làm giàu trong mỗi đồng phân vùng được tách ra. Mỗi nhóm được làm sạch lại bằng siêu hộp SNAP10 rửa giải với gradien EtOAc-MeOH từ 5% đến 10% thu được ở ví dụ 14 là chất rắn màu vàng nhạt (50%) và ví dụ 162 là chất rắn màu vàng nhạt (3,8%).

Ví dụ 14: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,16 (d, 1 H) 7,32 – 7,45 (m, 4 H) 6,73 (d, 1 H) 5,12 – 5,33 (m, 2 H) 3,91 – 4,05 (m, 2 H) 3,71 (t, 4 H) 3,52 – 3,65 (m, 1 H) 3,24 (dd, 4 H) 1,65 – 1,86 (m, 1 H) 0,99 (d, 3 H) 0,92 (d, 3 H)

UPLC-MS $[M+H]^+ = 440,24$

Ví dụ 162:

UPLC-MS $[M+H]^+ = 440,28$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,17 (d, 1 H) 7,38 – 7,45 (m, 2 H) 7,30 – 7,35 (m, 2 H) 6,76 (d, 1 H) 5,17 – 5,33 (m, 2 H) 4,35 – 4,46 (m, 1 H) 3,87 – 3,96 (m, 1 H) 3,77 (dd, 1 H) 3,70 (t, 4 H) 3,20 – 3,28 (m, 4 H) 2,53 (br d, 1 H) 0,89 (d, 3 H) 0,74 (d, 3 H)

Ví dụ 25

6-(4-Clobenzyl)-2-xyclohexyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 26

6-(4-Clobenzyl)-3-xyclohexyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 25 (83%) và ví dụ 26 (12%) là các chất rắn màu vàng sáp.

Ví dụ 25: HPLC-MS $[M+H]^+ = 480,4$

Ví dụ 26: HPLC-MS $[M+H]^+ = 480,4$

Ví dụ 30

6-(4-Clobenzyl)-2-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 31

6-(4-Clobenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 30 (59%) và ví dụ 31 (15%) là các chất rắn màu vàng sáp.

Ví dụ 30: HPLC-MS $[M+H]^+ = 454,46$

Ví dụ 31: HPLC-MS $[M+H]^+ = 454,38$

Ví dụ 36

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 45

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 36 và ví dụ 45 là các chất rắn sáp màu vàng.

Ví dụ 36: HPLC-MS $[M+H]^+ = 474,3$

Ví dụ 45: HPLC-MS $[M+H]^+ = 474,3$

Ví dụ 40

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,4'-pyran]-5(6H)-on

và

Ví dụ 41

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,2',3',5',6,6'-hexahydro-5H-spiro[imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-3,4'-pyran]-5-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 40 (53%) và ví dụ 41 (16,2%) là các chất rắn sáp màu vàng.

Ví dụ 40: UPLC-MS $[M+H]^+ = 468,4$

Ví dụ 41: UPLC-MS $[M+H]^+ = 468,4$

Ví dụ 50

6-(4-Clobenzyl)-2-etyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 50 (12,7%) là chất rắn sáp màu vàng.

Ví dụ 41: UPLC-MS $[M+H]^+ = 426,5$

Ví dụ 54

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 55

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(morpholin-4-ylcarbonyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 54 (1,75%) và 55 (1%) là các chất rắn sáp màu vàng.

Ví dụ 54: UPLC-MS $[M+H]^+ = 511,32$

Ví dụ 55: UPLC-MS $[M+H]^+ = 511,25$

Ví dụ 61

6-(4-Clobenzyl)-2-(xyclohexylmetyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 61 (12%) là chất rắn sáp màu vàng.

Ví dụ 61: UPLC-MS $[M+H]^+ = 494,38$

Ví dụ 62

6-(4-Clobenzyl)-2-(3-metylbutyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 63

6-(4-Clobenzyl)-3-(3-metylbutyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Được làm sạch bằng sắc ký nhanh sử dụng MeOH trong DCM (gradient từ 0 đến 10%) làm chất rửa giải tiếp theo bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 62 (25%) và ví dụ 63 (8,8%).

Hợp chất 62: HPLC-MS $[M+H]^+ = 468,21$

Hợp chất 63: HPLC-MS $[M+H]^+ = 468,28$

Các ví dụ 23, 24, 28, 29, 32-34, 37, 38, 52, 53, 56, 57, 65, 66, 67 như được minh họa trong bảng 1 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 1 nhưng thế 3-metylbutan-1,2-diamin bằng 1,2-diamin thích hợp (được mua từ các nhà cung cấp có sẵn hoặc tổng hợp bằng phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu) ở bước 3. Các hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 23

2-Xyclohexyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 24

3-Xyclohexyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 23 (7,4%) và ví dụ 24 (2,4%) là chất rắn sáp màu vàng.

Hợp chất 23: HPLC-MS $[M+H]^+ = 476,48$

Hợp chất 24: HPLC-MS $[M+H]^+ = 476,39$

Ví dụ 28

6-(4-Metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 29

6-(4-Metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 28 (5,9%) và ví dụ 29 (5,1%) là chất rắn sáp màu vàng.

Hợp chất 28: HPLC-MS $[M+H]^+ = 470,46$

Hợp chất 29: HPLC-MS $[M+H]^+ = 470,39$

Ví dụ 32

2-tert-Butyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 32 (6,6%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 450,48$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,16 (d, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 6,93 – 6,83 (m, 2H), 6,56 (d, 1H), 5,28 – 5,01 (m, 2H), 4,23 – 3,97 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 3,85 – 3,74 (m, 7H), 3,24 – 3,10 (m, 4H), 1,03 (s, 9H).

Ví dụ 33

2-Xyclobutyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 33 (5,2%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 448,13$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,14 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 5,24 – 5,04 (m, 2H), 4,49 – 4,35 (m, 1H), 4,20 – 4,07 (m, 1H), 3,86 – 3,75 (m, 7H), 3,71 (dd, 1H), 3,24 – 3,12 (m, 4H), 2,63 – 2,53 (m, 1H), 2,20 – 1,85 (m, 6H).

Ví dụ 34

2-(2,2-Dimetylpropyl)-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 34 (10,4%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 464,14$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,16 (d, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 2H), 6,92 – 6,86 (m, 2H), 6,57 (d, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,47 – 4,36 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 3,86 –

3,79 (m, 7H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 3,24 – 3,16 (m, 4H), 2,12 (dd, 1H), 1,54 (dd, 1H), 1,04 (s, 9H).

Ví dụ 37

6-(4-Metoxymethyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 38

6-(4-metoxymethyl)-3-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 37 (66,6%) và ví dụ 38 (15,9%) là chất rắn sáp màu vàng.

Hợp chất 37: HPLC-MS $[M+H]^+ = 450,20$

Hợp chất 38: HPLC-MS $[M+H]^+ = 450,38$

Ví dụ 52

2-Ethyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 53

3-Ethyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 52 (26,6%) và ví dụ 53 (3%) là chất rắn sáp màu vàng.

Hợp chất 52: HPLC-MS $[M+H]^+ = 422,28$

Hợp chất 53: HPLC-MS $[M+H]^+ = 422,36$

Ví dụ 56

6-(4-Metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(2,2,2-trifluoethyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (MeOH trong DCM (gradient 0->10%)) làm chất rửa giải tiếp theo bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 56 (10,4%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 476,14$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,14 (s, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 6,91 – 6,81 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 5,21 – 5,07 (m, 2H), 4,73 – 4,58 (m, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 1H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 3,84 – 3,76 (m, 7H), 3,23 – 3,14 (m, 4H), 3,00 – 2,87 (m, 1H), 2,46 – 2,28 (m, 1H).

Ví dụ 57

2-(tert-Butoxymetyl)-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 67

3-(tert-Butoxymetyl)-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch phản ứng thô bằng phương pháp sắc ký nhanh (MeOH trong DCM (gradient 0->10%)) làm chất rửa giải tiếp theo bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 57 (14,8%) và ví dụ 67 (3,5%).

Hợp chất 57: HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,39$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,13 (d, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,90 – 6,83 (m, 2H), 6,55 (d, 1H), 5,25 – 5,07 (m, 2H), 4,60 – 4,47 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 1H), 3,86 – 3,76 (m, 7H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,21 – 3,14 (m, 4H), 1,20 (s, 9H).

Hợp chất 67: HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,26$

Ví dụ 65

6-(4-Metoxybenzyl)-2-(2-metoxyetyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 66

6-(4-Metoxybenzyl)-3-(2-metoxyetyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Làm sạch thô phản ứng bằng phương pháp sắc ký nhanh (MeOH trong DCM (gradient 0->10%)) làm chất rửa giải tiếp theo bằng HPLC được cung cấp sẵn ở ví dụ 57 (14,8%) và ví dụ 67 (3,5%).

Hợp chất 65: HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,38$

Hợp chất 66: HPLC-MS $[M+H]^+ = 452,27$

Ví dụ 15

6-(4-Clobenzyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

5-Bromo-2-(4-isopropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)pyridin-3-amin (bước 1)

Trong hai lọ 20 mL được bịt kín được nạp 3-amino-5-bromopyridin-2-carbonitril (1,23 g, 6,18 mmol), 3-metylbutan-1,2-diamin (1,262 g, 12,36 mmol) và cacbon disunfua (0,093 mL, 1,545 mmol) được hòa tan trong DMA (0,50 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120°C trong 1 giờ, làm mát đến nhiệt độ phòng, hấp thụ với EtOAc. Dung môi hữu cơ được rửa bằng nước hai lần, tách và làm khô bằng Na_2SO_4 , làm bay hơi đến khô thu được chất thô được làm sạch bằng sắc ký cột trên silic oxit với PE / EtOAc 9/1 thu được hợp chất ở ví dụ nêu trên (1,2 g, 68,58%, độ tinh khiết 100%).

8-bromo-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on và 8-bromo-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on (bước 2)

Trong lọ vi sóng 20 mL, 5-brom-2- (4-isopropyl-4,5-dihydro-1H-imidazol -2-yl) pyridin-3-amin (1,2 g, 4,24 mmol) e carbonyldiimidazol (2,061 g, 12,713 mmol) hòa tan trong axetonitril (10 mL) được đun nóng trong lọ vi sóng ở 100°C trong 2 giờ. Kết tủa được tạo ra được lọc sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, rửa bằng MeCN (4 ml) trên bộ lọc. Sau khi nghiền nhỏ với DCM (5 ml), rượu gốc được kết hợp, được làm bay hơi đến khô, chiết bằng EtOAc, rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat, và làm bay hơi lại cạn bằng DCM hai lần (3 mL). Lượng kết tủa thu được là 1,2 g chất rắn màu trắng của 8-bromo-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on (hiệu suất 91,59%) và 0,16 g chất đồng phân từ các chất chìm.

8-Bromo-6-(4-clobenzyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on (bước 3)

8-bromo-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on (700 mg, 2,26 mmol) được hòa tan trong 10 mL DMF khi khuấy. 1-(bromometyl)-4-clobenzen (697,87 mg, 3,40 mmol) natri hydrit (135,85 mg, 3,396 mmol) trong 1 ml di DMF khô được thêm vào. Sau khi khuấy qua đêm, phản ứng được dập tắt bằng nước, chiết bằng EtOAc hai lần. EtOAc được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và làm bay hơi đến

khô thu được chất thô được làm sạch bằng sắc ký cột trên silic oxit rửa giải với PE/EtOAc 7/3 với 630 mg (hiệu suất 64,15%) của hợp chất nêu trên.

6-(4-Clobenzyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on (bước 4)

Trong lọ vi sóng 2 ml được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,50 mL), các sản phẩm từ bước 4 (50 mg, 0,115 mmol), xezi carbonat (75,12 mg, 0,23 mmol) và Xantphos (16,01 mg, 0,028 mmol). Agon được tạo bột bên trong bình phản ứng, sau đó được thêm 2-oxa-6-azaspiro [3,3] heptan oxalat (24,93 mg, 0,087 mmol), tiếp theo là 0,75 mg Cs₂CO₃ và Pd (OAc)₂ (4,14 mg, 0,018 mmol) . Hỗn hợp được khuấy ở 100°C qua đêm, được làm mát và lọc trên bộ lọc PTFTE rửa bằng MeOH. Pha loãng dịch lọc với EtOAc, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ và làm bay hơi đến khô thu được sản phẩm thô được làm sạch bằng HPLC điều chế trong H₂O (+0,1 %NH₃)/CAN thu được sản phẩm nêu trên (23 mg, hiệu suất 44,15%).

HPLC-MS [M+H]⁺ = 452,12

Các ví dụ sau được điều chế như đã báo cáo cho hợp chất của ví dụ 15 được mô tả trước khi thế amin thích hợp ở bước cuối cùng:

Ví dụ 16

6-(4-Clobenzyl)-8-(4-metoxypiperidin-1-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Từ 4-metoxypiperidin. Hiệu suất: 22,4 %.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 468,16

Ví dụ 17

6-(4-Clobenzyl)-8-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Từ 3-(metoxymetyl)azetidin. Hiệu suất: 33,52 %.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 454,32

Ví dụ 51

6-(4-Clobenzyl)-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Từ 4-Hydroxypiperidin. Hiệu suất: 10,1 %.

HPLC-MS [M+H]⁺ = 454,12

Các ví dụ sau đây được điều chế làm báo cáo cho ví dụ 15 thể thuốc thử alkyl hóa thích hợp ở bước 3 và amin thích hợp ở bước cuối cùng:

Ví dụ 19

6-(4-Metoxybenzyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Từ 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan oxalat. Hiệu suất: 43,85 %

HPLC-MS $[M+H]^+ = 448,46$

Ví dụ 20

8-[4-(Hydroxymetyl)piperidin-1-yl]-6-(4-metoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Từ 4-piperidylmetanol. Hiệu suất: 10,58 %.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 464,41$

Ví dụ 21

8-[4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl]-6-(4-metoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Từ N,N-dimethylpiperidin-4-amin. Hiệu suất: 30,88 %.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 477,58$

Các ví dụ sau đây được điều chế làm báo cáo trong ví dụ 15 thể diamin ở bước 1, thuốc thử alkyl hóa thích hợp ở bước 3 và amin thích hợp ở bước cuối cùng.

Ví dụ 27

2-Etyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-[(3R)-3-metoxypyrolidin-1-yl]-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Từ [(3R)-3-metoxypyrolidin. Hiệu suất: 95 %.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 436,39$

Ví dụ 39

2-Etyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Từ 3-(metoxymetyl)azetidin. Hiệu suất: 36,8 %.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 436,38$

Các ví dụ sau đây được điều chế làm báo cáo cho ví dụ 15 thể thuốc thử alkyl hóa thích hợp ở bước 3 và amin thích hợp ở bước cuối cùng.

Ví dụ 42

8-(4-Aminopiperidin-1-yl)-6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Từ piperidin-4-amin. Hiệu suất: 10,6 %.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 479,35$

Ví dụ 49

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-8-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Từ tetrahydropyran-4-amin. Hiệu suất: 28,5 %.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 480,38$

Ví dụ 48

6-(4-Clobenzyl)-8-hydroxy-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Trong lọ vi sóng, dung dịch 8-bromo-6-(4-clobenzyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on (xem ví dụ 15 – bước 3) (50 mg, 0,116 mmol), đồng (Z)-4-hydroxypent-3-en-2-on (0,152 mg, 0,0006 mmol), N,N'-bis(4-hydroxy-2,6-dimethyl-phenyl)oxamit (0,1893mg, 0,0006mmol) và liti hydroxit hydrat (10,158 mg, 0,242 mmol) trong hỗn hợp của DMSO (0,09 ml) và nước (0,03 ml) được đun nóng trong bể cát tại 80°C trong 16 giờ. Sau đó, nước và etyl axetat được thêm vào, hai pha lỏng được tách ra và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 X 5ml). Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột pha đảo rửa giải với nước NH₄HCO₃ (0,5 % HCOOH)/gradient axetonitril bắt đầu từ 70:30 đến 30:70. 10 mg Ví dụ 48 được thu gom là bột trắng. (Hiệu suất = 23%).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 371,05$

Ví dụ 58

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-5-oxo-2-(propan-2-yl)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-8-carboxamit

Trong lọ vi sóng, dung dịch 8-bromo-6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on (được làm sạch theo quy trình được mô tả cho ví dụ 15 - bước 3, thể 1-(bromometyl)-4-clobenzen với 1-(bromometyl)-4-(3,5-dimethoxybenzen) (35 mg, 0,076 mmol), hydroxyxezi hydrat (127,96 mg, 0,762 mmol),

Xantphos (4,41 mg, 0,0076 mmol), paladi(II) diacetat (0,428 mg, 0,002mmol) và tetrahydropyran-4-amin (0,008 mL, 0,076 mmol) trong hỗn hợp của toluen (0,45 mL), DMSO (0,200 mL) và clorofom (0,018 mL, 0,229 mmol) được đun nóng trong bể cát tại 80°C trong 16 giờ. Sau đó, nước và etyl axetat được thêm vào, hai pha lỏng được tách ra và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 5ml). Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột pha đảo rửa giải với NH₄HCO₃ nước (0,1 % NH₃)/gradient axetonitril bắt đầu từ 70:30 đến 30:70. 5,4 mg hợp chất của ví dụ 58 được thu gom là bột trắng. (Hiệu suất= 14 %)

UPLC-MS [M+H]⁺ = 508,2

Ví dụ 59

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-5-oxo-2-(propan-2-yl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-8-axit carboxylic

Trong quá trình làm sạch của ví dụ 58 trên sắc ký cột pha đảo, 1,6 mg hợp chất của ví dụ 59 đã được tách ra là bột trắng (Hiệu suất: 4,4%)

UPLC-MS [M+H]⁺ = 425,29

Ví dụ 60

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-ylcarbonyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Ví dụ 60 được điều chế như được mô tả cho ví dụ 58 thể tetrahydropyran-4-amin bằng morpholin. 3,8 mg chất bột màu trắng đã được phân lập. (Hiệu suất: 10%)

UPLC-MS [M+H]⁺ = 494,3

Ví dụ 64

6-(4-Clobenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion

3-[(4-Clobenzyl)amino]-5-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carbonitril (bước 1)

Được điều chế theo quy trình được báo cáo cho ví dụ 1 - Bước 2 thể 4-clobenzylamin 4-methoxybenzylamin (Hiệu suất: 80 %, chất rắn màu trắng).

4-Amino-1-(4-clobenzyl)-7-(morpholin-4-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-2(1H)-on (bước 2)

Cho dung dịch của [(4-clobenzyl)amino]-5-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carbonitril (0,912 mmol, 300 mg) trong THF khan (10 mL) được khuấy tại 0°C trong N₂ atm, tricloaxetyl isoxyanat (0,9124 mmol, 171,9 mg, 0,109 mL) được thêm từng giọt. Hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi UPLC-MS và sự tạo thành chất trung gian carbonyl đã hoàn thành ($M = 517$). Phản ứng được dập tắt ở 0°C bằng MeOH dư và dung môi bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng dung dịch amoniac 7M trong MeOH (28 mmol, 4 mL) và khuấy qua đêm. Kết tủa trắng được lọc và rửa bằng metanol lạnh thu được ở ví dụ này (0,538 mmol, 200 mg) được tách ra là chất rắn màu trắng (Hiệu suất: 59%).

6-(4-Clobenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion (bước 3)

Cho dung dịch của 2-bromo-3,3-dimetyl- axit butanoic (1,076 mmol, 209,8 mg) trong toluen (3 mL) oxalyl clorua (1,345 mmol, 170,7 mg, 0,11 mL) và hai giọt DMF được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi đến khô và phần cặn được hòa tan trong DMA (1 mL) và được thêm vào dung dịch của 4-amino-1-[(4-clophenyl)metyl]-7-morpholino-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (từ bước 2) (0,269 mmol, 100 mg) và DIPEA (3,23 mmol, 371,9 mg, 0,493 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được đun nóng ở 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đổ vào nước, chiết bằng DCM, làm khô bằng Na_2SO_4 và dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được làm sạch qua HPLC điều chế thu được ở ví dụ 64 (hiệu suất: 5,3%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468,1$

Ví dụ 68

3-tert-Butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion

Phản ứng được thực hiện khi sử dụng 2-bromo-4-metyl- axit pentanoic thay cho 2-bromo-3,3-dimetyl- axit butanoic ở bước 3 của ví dụ 64. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, chiết bằng EtOAc, làm khô bằng Na_2SO_4 và dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được làm sạch thông qua sắc ký nhanh tự động (Biotage Isolera-Dalton), hộp SNAP10, rửa giải với $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 95/5 đẳng. Hợp chất ở ví dụ nêu trên được tách ra là chất rắn màu vàng nhạt. (Hiệu suất: 17%)

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468,32$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,42 (m, 1 H) 7,40 (m, 4 H) 6,82 (m, 1 H) 5,37 (m, 2 H) 4,24 (m, 1 H) 3,67 – 3,78 (m, 4 H) 3,41 – 3,51 (m, 4 H) 1,02 (m, 9 H)

Ví dụ 69

3-tert-Butyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion

Hợp chất ở ví dụ này được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 64 bắt đầu từ hợp chất của ví dụ 1 –bước 2 (3-[(4-metoxymethyl)amino]-5-morpholino-pyridin-2-carbonitril) thay cho 3-[(4-clobenzyl)amino]-5-(morpholin-4-yl)pyridin-2-carbonitril (ví dụ 64 - bước 1) và sử dụng 2-bromo-4-metyl- axit pentanoic thay cho 2-bromo-3,3-dimetyl-axit butanoic ở bước cuối cùng.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 464,87$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,41 (m, 1 H) 7,32 (m, 2 H) 6,85 – 6,93 (m, 3 H) 5,30 (m, 2 H) 4,26 (m, 1 H) 3,68 – 3,77 (m, 7 H) 3,41 – 3,49 (m, 4 H) 1,03 (m, 9 H).

$[M+1]^+ = 464,38$

Ví dụ 70

6-[(3,5-Dimethoxyphenyl)methyl]-2,3-dimetyl-8-[(oxetan-3-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

4-Amino-7-bromo-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (bước 1)

Tại 0°C để 1 g dung dịch 3-amino-5-bromopyridin-2-carbonitril (5,05 mmol) trong 15 mL THF khan, 0,60 mL 2,2,2-tricloaxetylisoxyanat (0,95 g, 5,05 mmol) được thêm từng giọt trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng và được theo dõi bởi TLC để hoàn thành. Phản ứng được dập tắt ở 0°C bằng MeOH và dung môi bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng 8 mL dung dịch amoniac 7M trong MeOH (56 mmol) và được khuấy qua đêm. Kết tủa trắng được lọc, rửa bằng MeOH và làm khô trong lò ở 60°C trong chân không để thu được 1,13 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 93%) là chất rắn màu trắng được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,75 (s, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H).

4-Amino-7-bromo-1-[(3,5-dimethoxyphenyl)methyl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (bước 2)

Cho 1g dung dịch 4-amino-7-bromo-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (4,15 mmol) trong 40 mL DMF khan dưới N_2 atm được thêm vào, 182,52 mg của NaH 60% phân tán trong dầu (4,56 mmol) hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, 1,15 g

1-(bromometyl)-3,5-dimetoxybenzen (4,98 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Chất rắn tạo ra trong quá trình phản ứng được lọc và rửa sạch bằng một phần nhỏ DMF và nước. Sản phẩm thô được nghiền với DCM và huyền phù được lọc thu được 1,2 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 74%) là chất rắn màu vàng nhạt, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm.

8-Bromo-6-(3,5-dimetoxybenzyl)-2,3-dimetylimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on (bước 3)

Cho 700 mg dung dịch của 4-amino-7-bromo-1-[(3,5-dimetoxyphenyl)metyl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (1,79 mmol) và 0,38 mL của 3-bromobutan-2-on (540 mg, 358 mmol, 2 đương lượng) trong 4 mL của DMAc được khuấy trong lò MW ở 160°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô thu được được làm sạch thông qua sắc ký nhanh tự động (Biotage Isolera-Dalton, hộp SNAP 25) rửa giải với gradien từ 30% PE / EtOAc đến 100 % EtOAc để thu được 260 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 33 %) là chất rắn màu vàng nhạt.

6-[(3,5-Dimetoxyphenyl)metyl]-2,3-dimetyl-8-[[oxetan-3-yl)metyl]amino}imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on (bước 4)

Trong lọ vi sóng, 120 mg dung dịch 8-bromo-6-(3,5-dimetoxybenzyl)-2,3-dimeylimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on (0,27 mmol) và 35,4 mg của oxetan-3-ylmetanamin (0,41 mmol) được hòa tan trong 4 mL 1,4 -dioxan. Dung dịch được làm sạch bằng N₂ và, sau 5 phút, 12,15 mg của paladi(II) axetat (0,054 mmol), 62,65 mg của Xantphos (0,108 mmol) và 176,4 mg của xesi carbonat (0,54 mmol) được thêm và hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn thô được làm sạch bằng thiết bị Biotage Isolera One, loại hộp SNAP10, sử dụng gradien từ EtOAc 100 % đến EtOAc:MeOH 95:5, để thu được 100 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 82 %).

UPLC-MS [M+H]⁺ = 450,30

¹H NMR (400 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,01 (d, 1 H), 6,53 (d, 1 H), 6,26 - 6,46 (m, 3H), 5,35 (s, 2 H), 4,82 (dd, 2 H), 4,35 (br s, 1 H), 4,39 (dd, 2 H), 3,75 (s, 6 H), 3,28 -

3,46 (m, 2 H), 3,03 – 3,22 (m, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H).

Ví dụ 71

2-(2-Metylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

4-Amino-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (bước 1)

4-amino-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on được tổng hợp theo quy trình tài liệu bắt đầu từ 3-aminopyridin-2-carbonitril.

2-(2-Metylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on (bước 2)

Hợp chất ở ví dụ này được điều chế theo quy trình được mô tả trong bước 3 của ví dụ 70 thế 3-bromobutan-2-on bằng 1-bromo-4-metyl-pentan-2-on.

Chất rắn màu vàng nhạt (47 %)

UPLC-MS $[M+H]^+ = 243,05$

Ví dụ 72

6-[(4-Metylphenyl)metyl]-2-(2-metylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Hợp chất ở ví dụ này được điều chế theo quy trình được mô tả trong bước 2 của ví dụ 70 thế 1-(bromometyl)-3,5-dimetoxybenzen bằng 1-(bromometyl)-4-metylbenzen.

Chất rắn màu vàng nhạt (41 %)

UPLC-MS $[M+H]^+ = 347,16$

Ví dụ 73

6-[(4-Clophenyl)metyl]-2-(2-metylpropyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

4-Amino-7-bromo-1-[(4-clophenyl)metyl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (bước 1)

NaH (60 mg, 1,2 đương lượng) và 4-amino-7-bromo-1H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (ví dụ 70 – bước 1, 300 mg, 1,0 đương lượng) được đặt trong bình Schlenk khô và được pha loãng với DMF (8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút (bột nhào vàng nhạt trở nên đỏ trong). Sau đó, dung dịch 1-(bromometyl)-4-clophenyl (333 mg, 1,3 đương lượng) trong DMF (4 mL) được thêm từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó trong 3 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc sau đó 30 phút. Nước (50 mL) được thêm vào chất lọc mà được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng DCM (2x5mL).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,48 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,37 (m, 4 H).

8-Bromo-6-(4-clobenzyl)-2-(2-metylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on (bước 2)

Thêm vào dung dịch 4-amino-7-bromo-1-[(4-clophenyl)metyl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (250 mg, 1 đương lượng) trong DMA (4,5 mL) 1-clo-4-metylptentan-2-on (134,60 μL , 2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy dưới chiếu xạ vi sóng trong 75 phút ở 150°C. Nước được thêm vào và nhũ tương thu được được chiết bằng diclometan. Các dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm sạch bằng sắc ký nhanh.

6-[(4-Clophenyl)metyl]-2-(2-metylpropyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on (bước 3)

Dung dịch 8-bromo-6-(4-clobenzyl)-2-(2-metylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on (60 mg, 1 đương lượng) Xantphos (9,3 mg, 0,12 đương lượng) xesi carbonat (88 mg, 2 đương lượng) và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan (13,3 mg, 1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (1 mL) được khử khí trong bể âm và được làm sạch bằng agon trong lò phản ứng được trang bị vách ngăn. Sau đó, paladi axetat được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký nhanh. Các phân đoạn kết hợp được làm khô dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được làm sạch bằng cách kết tinh (dieyl ete/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (48 mg, hiệu suất 76,9 %).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 463,9$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 7,88 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,28 (d, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,86 (s, 4H), 4,11 (s, 4H), 2,64 (dd, 2H), 2,23 (dq, 1H), 1,01 (d, 6H).

Ví dụ 70 – Quy trình thay thế

6-[(3,5-Dimetoxyphenyl)metyl]-2,3-dimetyl-8-[(oxetan-3-yl)metyl]amino}imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 70 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 73 nhưng thế 1-(bromometyl)-4-clobenzen bằng 1-(bromometyl)-3,5-dimetoxybenzen tại bước 1, 1-clo-4-metylptentan-2-on bằng 3-bromobutan-2-on tại bước 2 và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan bằng oxetan-3-ylmetanamin tại bước 3 (hiệu suất 60 %).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 450,39$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,95 (d, 1 H) 6,61 – 6,71 (m, 2 H) 6,48 (d, 2 H) 6,40 – 6,45 (m, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,60 (dd, 2 H) 4,24 (t, 2 H) 3,70 (s, 6 H) 3,35 (dd, 2 H) 2,96 – 3,12 (m, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 2,21 (s, 3 H)

Ví dụ 74

6-[(3,5-Dimethoxyphenyl)methyl]-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 74 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 73 nhưng thế 1-(bromomethyl)-4-clobenzen bằng 1-(bromomethyl)-3,5-dimethoxybenzen tại bước 1 và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan bằng morpholin tại bước 3 (hiệu suất 49 %).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 478,30$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFOM- d) δ ppm 8,35 (d, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 6,89 (d, 1 H) 6,41 – 6,48 (m, 2 H) 6,33 – 6,41 (m, 1 H) 5,43 (s, 2 H) 3,81 – 3,93 (m, 4 H) 3,76 (s, 6 H) 3,14 – 3,27 (m, 4 H) 2,67 (d, 2 H) 2,24 (dquin, 1 H) 1,02 (d, 6 H)

Ví dụ 75

6-[(4-Clo-2,6-diflophenyl)methyl]-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 75 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 73 nhưng thế 1-(bromomethyl)-4-clobenzen bằng 2-(bromomethyl)-5-clo-1,3-diflobenzen tại bước 1 và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan bằng morpholin tại bước 3 (hiệu suất 28 %).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 487,9$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFOM- d) δ ppm 8,32 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,96 (m, 2H), 6,87 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,89 (dd, 4H), 3,26 (dd, 4H), 2,62 (d, 2H), 2,27 – 2,12 (m, 1H), 0,98 (d, 6H).

Các ví dụ 76 và 77

6-[(3,5-Dimethoxyphenyl)methyl]-2-etyl-3-metyl-8-{[(oxetan-3-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

và

6-[(3,5-Dimethoxyphenyl)methyl]-3-etyl-2-metyl-8-{[(oxetan-3-

yl)methyl]amino}imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Các ví dụ 76 và 77 như minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 70 nhưng thế ở bước 3 3-bromobutan-2-on bằng 2-bromopentan-3-on (hiệu suất 33 %).

Làm sạch HPLC điều chế thu được 7,2 mg Ví dụ 76 và 5,2 mg Ví dụ 77.

Ví dụ 76

HPLC-MS $[M+H]^+ = 464,7$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,02 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,39 (s, 3H), 5,35 (s, 2H), 4,91 – 4,74 (m, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,41 (d, 2H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 5H), 1,33 (t, 3H).

Ví dụ 77

HPLC-MS $[M+H]^+ = 464,7$

NMR: ^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,04 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,39 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 4,91 – 4,77 (m, 2H), 4,41 (t, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,43 (d, 2H), 3,13 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,30 (t, 3H).

Ví dụ 78

6-(4-Metoxybenzyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 78 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 73 nhưng thế 1-(bromometyl)-4-clobenzen bằng 1-(bromometyl)-4-metoxybenzen tại bước 2 và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan bằng morpholin tại bước 3 (hiệu suất 67%).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 448,40$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,36 (d, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,23 (d, 2 H) 6,85 – 6,97 (m, 3 H) 5,45 (s, 2 H) 3,84 – 3,92 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 3,16 – 3,27 (m, 4 H) 2,69 (d, 2 H) 2,24 (dquin, 1 H) 1,02 (d, 6 H).

Ví dụ 79

6-(3,5-Dimetoxibenzy)-3-metyl-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 79 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 70 nhưng thế 3-bromobutan-2-on bằng 2-bromo-4-metylpentan-3-on tại bước 3 và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan bằng morpholin tại bước 4 (hiệu suất 56 %).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 477,9$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,30 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,41 – 6,34 (m, 3H), 5,34 (s, 2H), 3,86 – 3,80 (m, 4H), 3,74 (s, 5H), 3,15 (dd, 4H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 2,70 (d, 3H), 1,37 (d, 6H).

Ví dụ 80

6-(3,5-Dimetoxybenzyl)-8-[4-(hydroxyaxetyl)piperazin-1-yl]-2-(2-methylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on e

Ví dụ 80 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 73 nhưng thế 1-(bromometyl)-4-clo-benzen cho 1-(bromometyl)-3,5-dimetoxybenzen tại bước 1 và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan bằng 2-hydroxy-1-piperazin-1-yletanon tại bước 3 (hiệu suất 16 %)

HPLC-MS $[M+H]^+ = 535,2$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,35 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,40 (s, 3H), 5,44 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,84 (t, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,54 (s, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,28 (dt, 4H), 2,70 – 2,62 (m, 2H), 2,23 (dt, 1H), 1,01 (d, 6H).

Ví dụ 81

6-(3,5-Dimetoxybenzyl)-2,3-dimetyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 81 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 70 nhưng thế 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan cho oxetan-3-ylmetylamin tại bước 4 hiệu suất 27,5 %)

HPLC-MS $[M+H]^+ = 462,1$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,13 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,36 (s, 2H), 6,31 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,83 (s, 4H), 4,08 (s, 4H), 3,75 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 82

6-(3,5-Dimetoxybenzyl)-2,3-dimetyl-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 82 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 70 nhưng thế morpholin cho oxetan-3-ylmetylamin tại bước 4. (Hiệu suất 16,6 %).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 450,1$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,30 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,39 (q, 3H), 5,37 (s, 2H), 3,90 – 3,83 (m, 4H), 3,76 (s, 6H), 3,24 – 3,16 (m, 4H), 2,70 (d, 3H), 2,37 (d, 3H).

Ví dụ 83

6-(3,5-Dimetoxybenzyl)-3-metyl-8-[(oxetan-3-ylmetyl)amino]-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 83 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 70 nhưng thế 3-bromobutan-2-on bằng 2-bromo-4-metyl-pentan-3-on tại bước 3 (hiệu suất 19,7 %).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478,6$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,15 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,37 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 4,82 (dd, 2H), 4,39 (t, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,39 (d, 2H), 3,21 – 3,08 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,40 (d, 6H).

Ví dụ 84

8-(4-Axetypiperazin-1-yl)-6-(3,5-dimetoxybenzyl)-3-metyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 84 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 70 nhưng thế 3-bromobutan-2-on bằng 2-bromo-4-metylpentan-3-on tại bước 3 và 1-piperazin-1-yletanon cho oxetan-3-ylmetylamin tại bước 4 (hiệu suất 49 %).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 519,2$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,34 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,39 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 3,77 (m, 8H), 3,64 (t, 2H), 3,30 (d, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,16 – 3,10 (m, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,41 (d, 6H).

Ví dụ 85

6-(3,5-Dimetoxybenzyl)-8-(4-metoxypiperidin-1-yl)-2,3-dimetylimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 85 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 70 nhưng thế 4-metoxypiperidin cho oxetan-3-ylmetylamin tại bước 4.

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 478,2$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,36 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,43 – 6,36 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,57 – 3,40 (m, 5H), 3,39 (m, 3H), 3,13 (m, 2H), 2,70 (s,

3H), 2,43 (s, 3H), 1,93 (m, 2H).

Ví dụ 86

5-(3,5-Dimethoxybenzyl)-8,9-dimethyl-3-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pteridin-6(5H)-on

3-Clo-5-morpholinopyrazin-2-carbonitril (bước 1)

Cho hỗn hợp morpholin (12,5 mg, 0,144 mmol) và DIPEA (27,9 mg, 0,216 mmol) trong 1ml THF khô được thêm hai phần 3,5-diclopiazin-2-carbonitril (24,9 mg, 0,144 mmol). Phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được huyền phù trong etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch 1M HCl, Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1M, dung dịch nước bão hòa natri bicarbonat và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm.

3-[(3,5-Dimethoxyphenyl)methylamino]-5-morpholinopyrazin-2-carbonitril (bước 2)

Dung dịch 3-clo-5-morpholinopyrazin-2-carbonitril (31 mg, 0,138 mmol), DIPEA (21,4 mg, 0,166 mmol) và (3,5-dimethoxyphenyl)metanamin (1,2 đương lượng) trong 1,4-dioxan (1 ml) được khuấy qua đêm ở 100°C. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn lơ lửng trong etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa sạch bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm.

4-Amino-1-[(3,5-dimethoxyphenyl)methyl]-7-morpholinopteridin-2-on (bước 3)

Cho dung dịch được làm mát bằng đá lạnh 3-[(3,5-dimethoxyphenyl)methylamino]-5-morpholinopyrazin-2-carbonitril (22 mg, 0,142 mmol) trong THF khô (1 ml) trichloroaxetylisoxyanat (1,5 đương lượng) được thêm từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy cho đến khi quan sát thấy sự chuyển đổi hoàn toàn của chất nền (TLC, 40% etyl axetat trong hexan). Hỗn hợp được làm mát, metanol (1 ml) được thêm vào từ từ và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được pha loãng với dung dịch 7,7 M NH₃ (2 ml) và khuấy qua đêm ở nhiệt độ cao. Kết tủa rắn màu trắng thu được được lọc, rửa bằng metanol lạnh và làm khô dưới áp suất giảm. (Hiệu suất 12%)

5-(3,5-dimethoxybenzyl)-8,9-dimethyl-3-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pteridin-6(5H)-on (bước 4)

Dung dịch 4-amino-1-[(3,5-dimethoxyphenyl)methyl]-7-morpholinopteridin-2-on (50 mg, 1 đương lượng) trong DMA (0,5 mL) 3-bromobutan-2-on (26,7 μ L 2 đương lượng) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy dưới sự chiếu xạ vi sóng trong 75 phút ở 150°C. Nước được thêm vào và nhũ tương thu được được chiết bằng diclometan. Các chiết hữu cơ kết hợp được làm khô dưới áp suất giảm và sản phẩm mong muốn được tách ra qua TLC điều chế (hiệu suất 20%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 451,1$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,07 (s, 1H), 6,51 (d, 2H), 6,35 (d, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,84 – 3,79 (m, 4H), 3,74 (s, 6H), 3,71 – 3,66 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Ví dụ 87

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-8-(4-methoxypiperidin-1-yl)-3-methyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 87 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 70 nhưng thế 3-bromobutan-2-on bằng 2-bromo-4-methylpentan-3-on tại bước 3 và oxetan-3-ylmethylamin bằng 4-methoxypiperidin tại bước 4 (hiệu suất 31%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 506,2$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,33 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,45 – 6,34 (m, 3H), 5,36 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,53 – 3,41 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,18 – 3,04 (m, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,94 (t, 2H), 1,76 – 1,64 (m, 2H), 1,39 (d, 6H).

Ví dụ 88

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-8-[3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl]-3-methyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 88 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 70 nhưng thế 3-bromobutan-2-on bằng 2-bromo-4-methylpentan-3-on tại bước 3 và oxetan-3-ylmethylamin bằng 3-(methoxymethyl)azetidin tại bước 4 (hiệu suất 16 %).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 492,2$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 7,84 (d, 1H), 6,38 (s, 3H), 6,30 (d, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,85 – 3,66 (m, 8H), 3,60 (d, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,13 – 2,97 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 1,39 (d, 6H).

Ví dụ 89

6-(4-Metoxybenzyl)-3-metyl-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 89 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 73 nhưng thế 1-(bromometyl)-4-clobenzen bằng 1-(bromometyl)-4-metoxibenzen tại bước 1, 1-clo-4-metyl-pentan-2-on bằng 2-bromo-4-metylpentan-3-on tại bước 2 và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan bằng morpholin tại bước 4 (hiệu suất 21 %).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 448,32$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,35 (br d, 1 H) 7,17 – 7,25 (m, 2 H) 6,87 – 6,98 (m, 2 H) 6,82 (d, 1 H) 5,39 (s, 2 H) 3,83 – 3,94 (m, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 3,20 (dd, 4 H) 3,10 – 3,17 (m, 1 H) 2,74 (s, 3 H) 1,42 (d, 6 H).

Ví dụ 90

6-(4-Clobenzyl)-3-metyl-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 90 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 73 nhưng thế 1-clo-4-metyl-pentan-2-on bằng 2-bromo-4-metyl-pentan-3-on tại bước 2 và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan bằng morpholin tại bước 4 (hiệu suất 49,6%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 452,5$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,32 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 4H), 3,22 – 3,13 (m, 4H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 1,39 (d, 6H).

Ví dụ 91

6-(4-Clobenzyl)-3-metyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 91 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 73 nhưng thế 1-clo-4-metylpentan-2-on bằng 2-bromo-4-metylpentan-3-on tại bước 2 (hiệu suất 24 %).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 464,5$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 7,85 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 6,22 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,86 (s, 4H), 4,09 (s, 4H), 3,10 (m, 1H), 2,70 (s, 3H), 1,39 (d, 6H).

Ví dụ 92

6-(4-Metoxybenzyl)-8-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-3-metyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 92 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 73 nhưng thế 1-clo-4-metylpentan-2-on bằng 2-bromo-4-metylpentan-3-on tại bước 2 và 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan bằng 3-(metoxymetyl)azetidin tại bước 4 (hiệu suất 5 %)

UPLC-MS $[M+H]^+ = 462,27$

1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 7,85 (d, 1 H) 7,21 (d, 2 H) 6,79 – 7,00 (m, 2 H) 6,26 – 6,42 (m, 1 H) 5,34 (s, 2 H) 4,00 (t, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,69 – 3,78 (m, 2 H) 3,61 (d, 2 H) 3,41 (s, 3 H) 2,95 – 3,20 (m, 2 H) 2,72 (s, 3 H) 1,40 (d, 6 H)

Ví dụ 93

6-(4-Metoxybenzyl)-3-metyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 93 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 73 nhưng thế 1-(bromometyl)-4-clobenzen bằng 1-(bromometyl)-4-metoxybenzen tại bước 1 và 1-clo-4-metylpentan-2-on bằng 2-bromo-4-metylpentan-3-on tại bước 2 (hiệu suất 45 %).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 460,38$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,76 (d, 1 H) 7,25 – 7,38 (m, 2 H) 6,86 – 6,94 (m, 2 H) 6,62 (d, 1 H) 5,36 (s, 2 H) 4,72 (s, 4 H) 4,11 (s, 4 H) 3,72 (s, 3 H) 3,05 (spt, 1 H) 2,78 (s, 1 H) 2,61 (s, 3 H) 1,24 (d, 5 H)

Ví dụ 94

6-(4-Clobenzyl)-8-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]-3-metyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 94 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 73 cho đến bước 2 nhưng thế 1-clo-4-metylpentan-2-on bằng 2-bromo-4-metylpentan-3-on. Bước 4 được thực hiện như mô tả bên dưới:

6-(4-Clobenzyl)-8-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]-3-metyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on (bước 4)

Phản ứng được thực hiện trong bình hai buồng. 8-bromo-6-(4-clobenzyl)-3-metyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on (50 mg, 0,112 mmol),

piperidin-4-ol (13,6 mg, 0,135 mmol), Xantphos (3,2 mg, 0,006 mmol) và xesi carbonat (109,6 mg, 0,337 mmol) được đưa vào buồng A và được pha loãng với toluen (1 ml) trong môi trường agon. Metansulfonyl clorua (77 mg, 0,673 mmol) và axit fomic (31 mg, 0,673 mmol) được đặt trong buồng B và pha loãng với toluen (0,6 ml) trong môi trường agon. Bình được hút chân không và đổ đầy lại bằng 3 vòng agon. Paladi axetat (1,3 mg, 0,006 mmol) được thêm vào buồng A và bình đã được bịt kín. Dung dịch TEA (136 mg, 1,346 mmol) trong toluen được bơm vào buồng B. Phản ứng mạnh diễn ra. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 phút và sau đó đun nóng ở 100°C qua đêm. Sản phẩm mong muốn đã được tách ra qua pTLC (5 % Metanol/diclorometan). (Hiệu suất 39,7 %).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 494,8$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,19 (d, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,20 – 3,89 (m, 3H), 3,55 – 3,38 (m, 2H), 3,18 – 3,02 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 1,80 – 1,55 (m, 4H), 1,38 (d, 6H).

Ví dụ 95

6-(4-Clobenzyl)-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-5-oxo-2-(propan-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-8-carboxamit.

Ví dụ 95 như được minh họa trong bảng 2 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 94 nhưng thế piperidin-4-ol bằng 2-aminoetanol tại bước 4. (Hiệu suất 13%)

HPLC-MS $[M+H]^+ = 454,7$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,86 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 5,45 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,35 (d, 6H).

Ví dụ 96

3-tert-Butyl-6-(4-metoxibenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Metyl 5-bromo-3-[(4-metoxyphenyl)metylamino]pyridin-2-carboxylat (bước 1)

Cho dung dịch metyl 3-flo-5-bromopyridin-2-carboxylat (3,0 g, 12,82 mmol) và (4-metoxyphenyl)metanamin (2,286 g, 2,17 mL, 16,66 mmol) trong 60 ml axetonitril, etyldiisopropylamin (3,313 g, 4,39 mL, 25,64 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, axetonitril được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm thô được hòa tan trong etyl axetat. Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước

và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi đến khô. 4,33 g methyl 5-bromo-3-[(4-metoxypheyl)methylamino]pyridin-2-carboxylat là bột trắng đã được thu gom và sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm.

7-Bromo-1-[(4-metoxypheyl)methyl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (bước 2)

Cho dung dịch được khuấy methyl 5-bromo-3-[(4-metoxypheyl)methylamino]pyridin-2-carboxylat trong 35 ml DCM, 2,2,2-tricloaxetyl isoxyanat (7,12 mmol, 0,85 ml, 1,34 g) được thêm vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Sau đó, dung môi được làm bay hơi và natri metoxit (11,8 g, 12,4 ml, 54,4 mmol) được thêm vào. Huyền phù được đun nóng ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được thêm nước và axit axetic băng cho đến khi hòa tan hoàn toàn ($\text{pH} = 4-5$). Lớp nước được chiết bằng diclometan (3 lần) và các pha hữu cơ đã được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi. 1,96 g 7-bromo-1-[(4-metoxypheyl)methyl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion được thu gom và sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm.

7-Bromo-4-clo-1-[(4-metoxypheyl)methyl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (bước 3)

Trong môi trường nito, dung dịch 7-bromo-1-[(4-metoxypheyl)methyl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (0,475 g, 1,311 mmol) và diisopropyletylamin (0,508 g, 0,673 mL, 3,93 mmol) trong POCl_3 (16,090 g, 9,63 mL, 104,9 mmol) được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi làm mát xuống nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ và phần cặn được pha loãng với 1,4-dioxan và hỗn hợp được làm bay hơi (3 lần). 500 mg 7-bromo-4-clo-1-[(4-metoxypheyl)methyl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on là loại dầu thô màu đen được thu gom và sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm.

8-Bromo-3-tert-butyl-6-(4-metoxybenzyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on (bước 4)

Dung dịch 7-bromo-4-clo-1-[(4-metoxypheyl)methyl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (2,89 g, 7,593 mmol) và 2,2-dimetylpropanidrazit (1,764 g, 15,19 mmol) trong 40 ml 1,4-dioxan được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Sau đó, nước và etyl axetat được thêm vào. Hai pha được tách ra, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô đã được làm sạch bằng thiết bị Biotage Isolera One, hộp SNAP50, sử dụng gradien từ ete dầu mỏ:etyl axetat = 1:1 đến ete dầu mỏ:etyl axetat = 1:9. 1,1 g sản phẩm mong muốn thu gom được là bột màu vàng nhạt.

3-tert-Butyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-

c]pyrimidin-5(6H)-on (bước 5)

Trong lọ vi sóng, dung dịch 8-bromo-3-tert-butyl-6-(4-metoxybenzyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on (155 mg, 0,35 mmol) và morpholin (45,80 mg, 45,8 μ l, 0,5257 mmol,) trong 1,4-dioxan (2 ml) đã được làm sạch bằng nitơ; sau 5 phút paladi(II) axetat (15,73 mg, 0,07 mmol), xantphos (81,11 mg, 0,140 mmol,) và xesi carbonat (228,4 mg, 0,70 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được đun nóng trong bể cát ở 80°C trong 4 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, nước và etyl axetat đã được thêm vào, hai pha lỏng được tách ra và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2x). Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và làm bay hơi. Phần cặn thô được làm sạch bằng thiết bị Biotage Isolera One, loại hộp SNAP25, sử dụng gradien từ etyl axetat 100% đến etyl axetat:metanol 9:1. Các phân đoạn thu gom được tiếp tục làm sạch bằng sắc ký cột pha đảo rửa giải với gradien từ dung dịch đệm amoni bicacbonat:axetonitril 8:2 đến 1:1. 15 mg 3-tert-butyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on thu được là bột trắng.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 449,26

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,38 (d, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 7,08 (d, 1 H), 6,90 (m, 2H), 5,45 (s, 2 H), 3,73 – 3,79 (m, 4 H), 3,72 (s, 3 H), 3,31 – 3,34 (m, 4 H), 1,58 (s, 9 H).

Ví dụ 96 – Quy trình thay thế

3-[(4-Metoxyphenyl)methylamino]-5-morpholinopyridin-2-carboxamit (bước 1)

Cho dung dịch được làm mát bằng đá lạnh 3-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-5-morpholino-pyridin-2-carbonitril (ví dụ 1, bước 2, 46,24 mmol, 15 g) trong DMSO (400 mL) 1M dung dịch natri hydroxit (27,74 mL) được thêm vào sau đó là hydrogen peroxit (30-35%) (55,49 mmol, 5,67 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó, nước và EtOAc được thêm vào, hai pha đã được tách ra, lớp nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được kết tinh từ axetonitril thu được 3-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-5-morpholinopyridin-2-carboxamit (12 g) được tách ra là chất rắn màu nâu. Hiệu suất: 75%.

1-[(4-Metoxyphenyl)methyl]-7-morpholinopyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (bước 2)

Dung dịch 3-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-5-morpholinopyridin-2-carboxamit (7,6 mmol, 2,6 g) trong THF khan (30 mL) trong môi trường nitơ, natri hydrit (7,6 mmol, 0,30 g)

được thêm vào và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp được làm mát ở 0-4°C và ethyl clorofomat (38 mmol, 3,6 mL) được thêm từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng hồi lưu trong 9 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến 0°C và 60% natri hydrit (1,5 g) được thêm vào, phản ứng được đun nóng hồi lưu thêm trong 6 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến 0-4°C, nước được thêm vào từ từ và độ pH được điều chỉnh xung quanh 8-9. Kết tủa được lọc để cho 1-[(4-metoxypheyl)metyl]-7-morpholino-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (4,89 mmol, 1,8 g) được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm. Hiệu suất: 64%.

Điều chế thay thế: 1-[(4-Metoxypheyl)metyl]-7-morpholinopyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (bước 2)

Chất trung gian này được điều chế lựa chọn từ 7-bromo-1-[(4-metoxypheyl)metyl]pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (bước 3 của ví dụ 96 quy trình chính) bằng phản ứng Buchwald với morpholin như được mô tả trong bước 5 của quy trình chính.

4-Clo-1-[(4-4-metoxypheyl)metyl]-7-morpholino-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (bước 3)

Cho huyền phù của 1-[(4-metoxypheyl)metyl]-7-morpholinopyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (2,24 mmol, 834 mg) trong etyldiisopropylamin (1,15 mL), POCl₃ (10 mL) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy ở 50° C trong 20 phút và được làm mát đến nhiệt độ phòng. Chất lỏng được làm bay hơi, rửa bằng dioxan và bay hơi để thu được 4-clo-1-[(4-4-metoxypheyl)metyl]-7-morpholino-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm.

3-tert-Butyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on (bước 4)

Cho dung dịch 4-clo-1-[(4-metoxypheyl)metyl]-7-morpholino-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on (0,87 g, 2,224 mmol) trong dioxan (15 mL) 2-metylpropanhydrazit (0,4543 g, 4,448 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy 4 giờ ở 80°C, được làm mát đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa sạch bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄ và dung môi được làm bay hơi đến khô để tạo ra sản phẩm thô đã được làm sạch thông qua sắc ký nhanh tự động rửa giải với EtOAc - MeOH gradien từ 10:0 to 8:2 để thu được 97, mg 335. Hiệu suất 34 %.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 449,05

Các ví dụ 97-100, 102-105, 108 được điều chế theo quy trình được báo cáo ở trên đây đối với Ví dụ 96 – quy trình thay thế bắt đầu từ 1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-7-morpholinopyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion hoặc từ 1-[(4-clophenyl)metyl]-7-morpholinopyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-dion (được điều chế tương tự) và sử dụng hydrazit thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn hoặc tổng hợp bằng phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu) ở bước 4 thay cho pivaloyl hydrazit.

Ví dụ 97

6-(4-Metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Từ 2-metylpropanhydrazit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 507,10$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,37 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,10 – 4,00 (m, 1H), 3,88 (dd, 4H), 3,82 (s, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 4H), 1,56 – 1,52 (m, 6H).

Ví dụ 98

6-(4-Metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)metyl]pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Từ 2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)axetohydrazit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 507,36$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,38 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,95 – 6,88 (m, 2H), 6,85 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,98 (dt, 2H), 3,96 – 3,82 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 3,56 – 3,41 (m, 2H), 3,26 (dd, 4H), 2,06 – 1,93 (m, 2H), 1,79 – 1,64 (m, 2H).

Ví dụ 99

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Từ 2-metylpropanhydrazit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 439,05$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,36 (d, 1H), 7,40 – 7,31 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 5,39 (s, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 4H), 3,26 – 3,14 (m, 4H), 1,53 (d, 6H).

Ví dụ 100

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(pyridin-3-ylmetyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Từ 3-pyridylaxetohydrazit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 488,02$

Ví dụ 102

6-(4-Clobenzyl)-3-(1-metylxcyclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Từ 1-metylxcyclopropancarbohydrazit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 451,07$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,35 (d, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 6,68 (d, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,91 – 3,81 (m, 4H), 3,25 – 3,16 (m, 4H), 1,38 – 1,25 (m, 5H), 0,98 – 0,91 (m, 2H).

Ví dụ 103

2-[6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-5-oxo-5,6-dihydropyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-3-yl]-N-(propan-2-yl)axetamit

Từ 3-hydrazinyl-3-oxo-N-(propan-2-yl)propanamit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 496,1$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,39 – 8,35 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,30 (brs, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,15 – 4,06 (m, 1H), 3,86 (t, 4H), 3,23 (t, 4H), 1,17 (d, 6H).

Ví dụ 104

6-(4-Metoxybenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Từ 3-metylbutanhydrazit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 449,26$

Ví dụ 105

6-(4-Clobenzyl)-3-[(2-hydroxypyridin-3-yl)metyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Từ 3-(2-hydroxypyridyl)axetohydrazit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 504,00$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 12,00 (br, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,46 (d, J

= 6,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 3H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,20 (t, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,88 – 3,82 (m, 4H), 3,28 – 3,21 (m, 4H).

Ví dụ 108

6-(4-Clobenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Từ 3-metylbutanhydrazit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 453,87$

Ví dụ 101

6-(3,5-Dimetoxybenzyl)-3-metyl-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Được điều chế như mô tả cho quy trình chuẩn của ví dụ 96 sử dụng 3,5-dimetoxyphenylmetanamin thay cho (4-metoxyphenyl)metanamin tại bước 1 và axetohydrazit thay cho 2,2-dimetylpropanhydrazit tại bước 4.

HPLC –MS $[M+H]^+ = [M+H]^+ = 437,28$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,37 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,41 (d, 2H), 6,37 (t, 1H), 5,46 (s, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 4H), 3,74 (s, 6H), 3,31 – 3,21 (m, 4H), 2,65 (s, 3H).

Ví dụ 106

6-(4-Clobenzyl)-3-[(2-metylpyridin-3-yl)metyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Cho dung dịch 4-clo-1-[(4-clophenyl)metyl]-7-morpholinopyrido[3,2-d]pyrimidin-2-on được điều chế như được mô tả trên đây cho chất tương tự (0,608 mmol, 237 mg) trong dioxan (5 mL) 2-(2-metyl-3-pyridyl)axetohydrazit (0,67 mmol, 88 mg) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, đổ vào trong nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4 và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được hòa tan trong THF (5mL) và thuốc thử (0,217 g, 1,5 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, đổ vào nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng Na_2SO_4 và dung môi được làm bay hơi đến khô để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm sạch thông qua sắc ký nhanh tự động (Biotage-Isolera Dalton), rửa giải với gradien EtOAc - MeOH từ 10:0 đến 8:2 và bằng Hộp SNAP30-C18, rửa giải với gradien H_2O -

ACN từ 8:2 đến 2:8 để thu được 6-(4-clobenzyl)-3-[(2-methylpyridin-3-yl)methyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on, mg 41. Hiệu suất 14 %.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 502,10$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,40 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,06 (dd, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,85 (dd, 4H), 3,21 (dd, 4H), 2,71 (s, 3H).

Bảng quy trình tương tự được mô tả trong ví dụ 106, các ví dụ 107, 109, 110 sau đây được điều chế để thể hydrazit thích hợp cho 2-(2-methyl-3-pyridyl)axetohydrazit.

Ví dụ 107

6-(4-clobenzyl)-3-(1-etyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Từ 2-etylpyrazol-3-carbohydrazit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 491,10$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,38 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,20 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,32 (q, 2H), 3,91 – 3,80 (m, 4H), 3,25 – 3,19 (m, 4H), 1,57 (t, 3H).

Ví dụ 109

6-(4-Clobenzyl)-3-(1-etyl-1H-pyrazol-3-yl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Từ 1-etylpyrazol-3-carbohydrazit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 491,12$

Ví dụ 110

6-(4-Clobenzyl)-3-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Từ 3,5-dimetylisoxazol-4-carbohydrazit.

HPLC –MS $[M+H]^+ = 492,05$

Ví dụ 111

3-tert-Butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

5-Bromo-2-isopropoxycarbonylpyridin-3-axit carboxylic (bước 1)

Huyền phù của 3-bromofuro[3,4-b]pyridin-5,7-dion (15,2 g, 66,67 mmol) trong 150 ml isopropanol được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Thu được dung dịch màu nâu trong. Dung môi được loại bỏ đến khô và sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột rửa giải với diclometan:metanol= 10:1. Thu được 13,7 g hợp chất mong muốn ở ví dụ này (hiệu suất: 71 %).

Isopropyl 5-bromo-3-[2-(4-clophenyl)-3-metoxi-3-oxo-propanoyl]pyridin-2-carboxylat (bước 2)

Thêm vào dung dịch 5-bromo-2-isopropoxycarbonylpyridin-3-axit carboxylic (1 g, 3,5 mmol) trong DMF khan (10 ml) carbodiimidazol (732 mg, 4,5 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 50°C. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, metyl 2-(4-clophenyl)axetat (628 mg, 3,8 mmol) được thêm vào, hỗn hợp được làm mát đến -40°C và NaH (487 mg, 4,5 mmol, 60% huyền phù dầu) được thêm vào bốn phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở -25°C, trong 1 giờ ở 0°C và trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng cho đến khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được dập tắt bằng 75 ml nước và trung hòa bằng HCl 2M. Các lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 200 ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô đặc trong chân không. Thu được 2 g sản phẩm mong muốn (hiệu suất 66 %).

5-Bromo-3-[2-(4-clophenyl)axetyl]pyridin-2-axit carboxylic (bước 3)

Thêm vào dung dịch isopropyl 5-bromo-3-[2-(4-clophenyl)-3-metoxi-3-oxo-propanoyl]pyridin-2-carboxylat (1,5 g, 3,45 mmol) trong dioxan (75 ml) 6 M HCl (8 ml) và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 ngày. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không và được trung hòa bằng natri axetat. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 ml), các lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ được lọc và làm bay hơi đến khô trong chân không. Thu được 906 mg hợp chất mong muốn ở ví dụ này (hiệu suất 74 %).

3-Bromo-5-[(4-clophenyl)metyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyridazin-8-on (bước 4)

Thêm vào dung dịch 5-bromo-3-[2-(4-clophenyl)axetyl]pyridin-2-axit carboxylic (906 mg, 2,7 mmol) trong 20 ml etanol, hydrazin monohydrat (203 mg, 4,1 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 24 giờ. Etanol được làm bay hơi và sản phẩm thô được pha loãng với nước và chiết bằng etyl axetat (3 x 100 ml). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng MgSO₄ khan, được lọc và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột gel silic oxit rửa giải với etyl axetat/gradient hexan bắt đầu từ 0:100 đến

100: 0. Thu được 350mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 37%).

3-Bromo-8-clo-5-[(4-clophenyl)metyl]pyrido[2,3-d]pyridazin (bước 5)

3-Bromo-5-[(4-clophenyl)metyl]-7H-pyrido[2,3-d]pyridazin-8-on (760 mg, 2,17 mmol) và etyldiisopropylamin (840,5 mg, 1,11 ml, 6,50 mmol) được đặt trong bình khô với POCl₃ (26,590 g, 15,9 ml, 173,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ và phần cặn được pha loãng với 1,4-dioxan và hỗn hợp được làm bay hơi (lặp lại ba lần). Thu được 2,5 g sản phẩm mong muốn là dầu sẫm màu và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm.

8-Bromo-3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin (bước 6) (Ví dụ 112)

Dung dịch 3-bromo-8-clo-5-[(4-clophenyl)metyl]pyrido[2,3-d]pyridazin (760 mg, 2,06 mmol) và 2,2-dimetylpropanhydrazit (717,7 mg, 6,18mmol) trong 1,4-dioxan (20 ml) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không, nước và etyl axetat được thêm vào. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô thu được đã được làm sạch bằng thiết bị Biotage Isolera One, loại hộp SNAP50, rửa giải với gradient từ ete dầu mỏ:etyl axetat 1:1 đến etyl Axetat 100 %. 560 mg hợp chất của ví dụ 136 được thu gom là bột màu cam (Hiệu suất: 63 %)

UPLC-MS [M+H]⁺ = 430,16-432,23

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,29 (d, 1 H) 8,98 (d, 1 H) 7,42 (s, 4 H) 4,65 (s, 2 H) 1,43 (s, 9 H)

3-tert-Butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazine (bước 7)

Trong lọ vi sóng, dung dịch 8-bromo-3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin (50 mg, 0,116 mmol) và morpholin (15,17 mg, 0,17 mmol) trong 1,4-dioxan (2 ml) được làm sạch bằng N₂; sau 5 phút paladi(II) axetat (5,212 mg, 0,023 mmol), xantphos (26,87 mg, 0,0464 mmol) và xesi carbonat (75,65 mg, 0,232 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được đun nóng trong bể cát ở 80°C trong 2 giờ. Sau đó, nước và etyl axetat được thêm vào, hai pha lỏng được tách ra và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 25 ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và làm bay hơi đến khô. Phần cặn thô được làm sạch bằng thiết bị Biotage Isolera One, loại hộp SNAP10, sử dụng

gradient từ etyl axetat - metanol 100:0 đến etyl axetat - metanol 80:20. Các phần được thu gom tạo ra 24 mg sản phẩm mong muốn là bột màu vàng được làm sạch một lần nữa trên sắc ký cột pha đảo sử dụng gradient dung dịch đệm NH_4HCO_3 - MeCN bắt đầu từ 7:3 đến dung dịch đệm NH_4HCO_3 - MeCN 3:7. 11 mg hợp chất của ví dụ 137 được thu gom là bột màu vàng. (Hiệu suất: 21%).

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437,28$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,88 (d, 1 H), 7,32 – 7,39 (m, 3 H), 7,23 (d, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 3,89 – 3,98 (m, 4 H), 3,27 – 3,36 (m, 4 H), 1,62 (s, 9 H).

Các ví dụ 113-115, 117, 137 (bảng 3) được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 111 nhưng thế methyl 2-(4-clophenyl)axetat bằng methyl 2-(4-metylphenyl)axetat tại bước 2 và thế 2,2-dimetylpropanhydrazit bằng 2-xyclohexylaxetohydrazit hoặc axetohydrazit hoặc 2-metylpropanhydrazit (tổng hợp theo phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu hoặc mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 6. Morpholin được thế bằng amin thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 7.

Ví dụ 113

N-(2-Metoxetyl)-3-metyl-6-(4-metylbenzyl)pyrido[2,3- d][1,2,4]triazolo[4,3- b]pyridazin-8-amin

Chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 8 %.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,28$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,73 – 8,57 (m, 1H), 7,21 – 7,03 (m, 5H), 4,42 (s, 2H), 3,59 (t, 2H), 3,38 (d, 3H), 3,28 (t, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ví dụ 114

3-Metyl-6-(4-metylbenzyl)-N-(oxetan-3-ylmetyl)pyrido[2,3- d][1,2,4]triazolo[4,3- b]pyridazin-8-amin

Hiệu suất: 10 %.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 375,25$

^1H NMR (400 MHz, Metanol- d_4) δ ppm 8,52 (d, 1H), 7,46 – 6,85 (m, 5H), 4,79 (dd, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,42 (t, 2H), 3,45 (d, 2H), 3,13 (m, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ví dụ 115

6-(4-Metylbenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3- d][1,2,4]triazolo[4,3- b]pyridazin

Hiệu suất: 4 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 403,46$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,83 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (q, $J = 8,2$ Hz, 4H), 4,45 (s, 2H), 4,03 – 3,80 (m, 4H), 3,71 (dt, 1H), 3,35 – 3,14 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,60 (d, 6H).

Ví dụ 117

6-(4-Metylbenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 6 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 459,1$

Các ví dụ 116 và 118-121 như được minh họa trong bảng 3 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 111 nhưng thế methyl 2-(4-clophenyl)axetat bằng methyl 2-(3,5-dimetoxyphenyl)axetat tại bước 2 và thế 2,2-dimetylpropanidrazit bằng hydrazit thích hợp (mua sẵn nhà cung cấp hoặc tổng hợp bằng phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu) ở bước 6. Morpholin trong trường hợp được thế bằng amin thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 7. Các hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 116

6-(3,5-Dimetoxybenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 5 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 463,2$

Ví dụ 118

6-(3,5-Dimetoxybenzyl)-N-(2-metoxyetyl)-3-(2-metylpropyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-amin

Hiệu suất: 5%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 451,3$

Ví dụ 119

6-(3,5-Dimetoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-[(propan-2-yloxy)metyl]pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 18%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 479,2$

Ví dụ 120

6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(prop-1-en-2-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 17%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 447,2$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,88 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,44 (d, 2H), 6,38 (t, 1H), 5,71 – 5,63 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,01 – 3,86 (m, 4H), 3,76 (s, 6H), 3,39 – 3,22 (m, 4H), 2,51 (s, 3H).

Ví dụ 121

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-8-[3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl]-3-(2-methylpropyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 9%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 477,2$

Các ví dụ 122-125, 130 như được minh họa trong bảng 3 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 111 nhưng thế methyl 2-(4-clophenyl)axetat bằng methyl 2-(4-methoxyphenyl)axetat tại bước 2 và thế 2,2-dimethylpropanhydrazit bằng hydrazit thích hợp (được tổng hợp bằng phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu hoặc mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 6. Morpholin trong trường hợp được thế bằng amin thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 7. Các hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 122

6-(4-Methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 10%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 419,15$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,82 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,23 – 7,15 (m, 2H), 6,90 – 6,81 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,95 – 3,84 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 3,31 – 3,16 (m, 4H), 1,57 (d, 6H).

Ví dụ 123

3-tert-Butyl-6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 31%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 433,08$

Ví dụ 124

6-(4-Metoxybenzyl)-8-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-3-(2-metylpropyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 30%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 447,17$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,82 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,96 – 3,83 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 3,33 – 3,19 (m, 4H), 1,63 (s, 9H).

Ví dụ 125

6-(4-Metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 7%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 475,14$

Ví dụ 130

6-(4-Metoxybenzyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 6%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 487,11$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,33 (d, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,89 – 6,83 (m, 2H), 4,87 (s, 4H), 4,37 (s, 2H), 4,17 (s, 4H), 3,94 (d, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,46 – 3,32 (m, 2H), 3,16 (d, 2H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 1,75 – 1,43 (m, 4H).

Ví dụ 137

3-(Xyclohexylmetyl)-6-(4-metylbenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 26%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 457,10$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,83 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (q, 4H), 4,44 (s, 2H), 3,97 – 3,84 (m, 4H), 3,32 – 3,22 (m, 4H), 3,14 (d, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,06 (ddd, 1H), 1,74 (m, 6H), 1,23 – 1,07 (m, 4H)

Hợp chất của ví dụ 134 thu được là sản phẩm phụ từ quá trình làm sạch bằng sắc ký

nhánh của ví dụ 125.

Ví dụ 134

(4-Metoxyphenyl)[8-(morpholin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl]metanon

Hiệu suất: 4%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 489,23$

Các ví dụ 126-129, 132 và 133, 138, 140 như minh họa trong bảng 3 được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 111 nhưng thế 2,2-dimetylpropanidrazit bằng hydrazit thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn hoặc tổng hợp bằng phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu) ở bước 6. Morpholin trong trường hợp được thế bằng amin thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 7. Hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 126

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 17%

UPLC-MS $[M+H]^+ = 479,08$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,85 (d, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 7,20 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,02 – 3,83 (m, 6H), 3,45 – 3,32 (m, 2H), 3,32 – 3,23 (m, 4H), 3,15 (d, 2H), 2,36 – 2,21 (m, 1H), 1,75 – 1,61 (m, 2H), 1,57 – 1,39 (m, 2H).

Ví dụ 127

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Bột màu trắng. Hiệu suất: 18 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 423,08$

Ví dụ 128:

6-(4-Clobenzyl)-8-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-3-(2-metylpropyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 16%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 451,12$

Ví dụ 129

6-(4-Clobenzyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-

ylmetyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Bột màu trắng. Hiệu suất: 2 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 491,1$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,45 – 8,32 (m, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 4,87 (s, 4H), 4,41 (s, 2H), 4,20 (s, 4H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,41 – 3,32 (m, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 2H), 1,57 – 1,43 (m, 2H).

Ví dụ 132

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-[1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 6%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 493,13$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,85 (d, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 3H), 7,24 – 7,16 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,05 – 3,97 (m, 1H), 3,94 – 3,82 (m, 5H), 3,44 – 3,21 (m, 7H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 1H), 1,49 (d, 3H), 1,41 (dt, 3H).

Ví dụ 133:

6-(4-Clobenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin

Hiệu suất: 7%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 437,15$

^1H NMR (300 MHz, CLOROFOM-d) δ ppm 8,85 (d, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 3H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,95 – 3,86 (m, 4H), 3,29 – 3,22 (m, 4H), 3,09 (d, 2H), 2,45 – 2,27 (m, 1H), 1,03 (d, 6H).

Ví dụ 138

tert-Butyl {1-[3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl]piperidin-4-yl}carbamate

Bột màu vàng. Hiệu suất: 49%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 550,27$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,96 (d, 1 H) 7,75 (d, 1 H) 7,42 (d, 3 H) 6,88 (br d, 1 H) 4,60 (s, 2 H) 3,93 – 4,13 (m, 3 H) 3,53 (s, 1 H) 2,96 – 3,15 (m, 2 H) 1,81 – 1,95 (m, 2 H) 1,43 (d, 20 H)

Ví dụ 140

1-[3-tert-Butyl-6-(4-clobenzyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl]piperidin-4-ol

Bột màu trắng. Hiệu suất: 3%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 451,24$

1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) 8,88 (m, 1 H) 7,32 – 7,39 (m, 2 H) 7,19 – 7,27 (m, 2 H) 4,45 (m, 2 H) 4,08 – 4,20 (m, 1 H) 4,03 (m, 1 H) 3,60 – 3,74 (m, 2 H) 3,20 (m, 2 H) 2,07 (m, 1 H) 1,65 - 1,79 (m, 5 H) 1,61 (m, 8 H)

Ví dụ 131

(4-Clophenyl){8-(morpholin-4-yl)-3-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}metanon

và

Ví dụ 135

(4-Clophenyl){8-(morpholin-4-yl)-3-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-6-yl}metanol

Các hợp chất trên đây (bảng 3) được tách ra là các phụ phẩm trong quá trình nỗ lực tổng hợp 6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin theo quy trình được mô tả cho ví dụ 111 nhưng thế 2,2-dimetylpropanhydrazit bằng 3-tetrahydropyran-4-ylpropanhydrazit (tổng hợp theo phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu) ở bước 6.

Ví dụ 131

Hiệu suất: 7%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 507,11$

1H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm δ 8,95 (d, 1H), 8,02 – 7,96 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 3,98 – 3,84 (m, 6H), 3,45 – 3,24 (m, 6H), 3,20 – 3,09 (m, 2H), 1,95 – 1,77 (m, 2H), 1,69 – 1,29 (m, 5H).

Ví dụ 135

Hiệu suất: 3%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 509,09$

Ví dụ 136

3-(Xyclohexylmetyl)-6-[(4-metylphenyl)metyl]pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-

b]pyridazin

Hợp chất này được điều chế theo quy trình được mô tả cho ví dụ 112 nhưng thế 3-bromofuro[3,4-b]pyridin-5,7-dion bằng furo[3,4-b]pyridin-5,7-dion ở bước 1, metyl 2-(4-clophenyl)axetat cho metyl 2-(4-metylphenyl)axetat ở bước 2, và thế 2,2-dimetylpropanhydrazit bằng hydrazit thích hợp (tổng hợp bằng phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu) ở bước 6. Hiệu suất: 27 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 372,4$

Ví dụ 139

1-[3-tert-Butyl-6-(4-clobenzyl)pyrido[2,3-d][1,2,4]triazolo[4,3-b]pyridazin-8-yl]piperidin-4-amin

Thêm vào dung dịch được làm mát bằng đá lạnh của ví dụ 138 (60 mg, 0,109 mmol) trong $CHCl_3$ (1 mL) axit Trifloroaxetic (2,181 mmol, 248,7 mg, 0,168 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Sau đó, clorofom và TFA quá mức được loại bỏ dưới áp suất giảm. Dung dịch NaOH 2N và DCM được thêm vào, hai pha được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi. 39 mg hợp chất của ví dụ 139 được thu gom là bột màu vàng (hiệu suất: 79%).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 450,25$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,96 (d, 1 H) 7,73 (d, 1 H) 7,33 – 7,49 (m, 4 H) 4,60 (s, 2 H) 3,90 – 4,05 (m, 2 H) 2,96 – 3,11 (m, 2 H) 2,77 – 2,91 (m, 1 H) 1,69 – 1,88 (m, 4 H) 1,44 (s, 9 H) 1,19 – 1,36 (m, 2 H)

Ví dụ 147

5-(3,5-Dimetoxybenzyl)-9,9-dimetyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

5-Bromo-2-(5,5-dimetyl-4,6-dihydro-1H-pyrimidin-2-yl)pyridin-3-amin (bước 1)

3-amino-5-bromo-pyridin-2-carbonitril (500 mg, 2,52 mmol), 2,2-dimetylpropan-1,3-diamin (774 mg, 7,57 mmol) và DMAc (5 ml) được đặt trong lọ vi sóng. Lọ được bịt kín và phản ứng được đun nóng ở 160°C trong bể cát và khuấy qua đêm. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, nước được thêm vào và thu được chất rắn kết tủa. Chất rắn màu vàng nhạt được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong lò ở 60°C trong chân không để thu được 700 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 98%), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không

cần làm sạch thêm.

3-Bromo-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on (bước 2, ví dụ 142)

5-Bromo-2-(5,5-dimethyl-4,6-dihydro-1H-pyrimidin-2-yl)pyridin-3-amin (700 mg, 2,47 mmol) được hòa tan trong 15 mL axetonitril. Sau khi thêm carbonyldiimidazol (481 mg, 2,96 mmol) hỗn hợp thu được được đun nóng ở 80°C qua đêm. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng. Kết tủa rắn thu được, được lọc và rửa bằng axetonitril. Sản phẩm thô (700 mg, hiệu suất 91%), được tách ra là chất rắn màu vàng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không làm sạch thêm.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 310,08$.

3-Bromo-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on (bước 3, Ví dụ 146)

Cho dung dịch 3-Bromo-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on (150 mg, 0,485 mmol) trong 5 mL DMF khan, trong môi trường nitơ, NaH 60% (23,287 mg, 0,5822 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau đó, 1-(bromomethyl)-3,5-dimethoxybenzen (123,33 mg, 0,534 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Kết tủa thu được được lọc và rửa bằng một phần nhỏ DMF. Nước được thêm vào chất lọc và thu được chất rắn. Sản phẩm thô được nghiền với DCM và huyền phù được lọc thu được 120 mg sản phẩm mong muốn (hiệu suất 54%) là chất rắn màu vàng nhạt được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 460,58$

5-(3,5-Dimethoxybenzyl)-9,9-dimethyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on (bước 4)

Trong lọ vi sóng, cho dung dịch được làm sạch bằng N₂ của 3-Bromo-5-(3,5-dimethoxybenzyl)-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on (120 mg, 0,2613 mmol) và morpholin (34,14 mg, 0,3919 mmol), trong 3 ml 1,4-dioxan, sau 5 phút được thêm vào paladi(II) axetat (11,3 mg, 0,052 mmol), XantPhos (60,47 mg, 0,10 mmol) và xesi carbonat (170 mg, 0,52 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong lò vi sóng ở 150°C trong 2 giờ, được làm mát đến nhiệt độ phòng, đổ vào nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng Na₂SO₄ khan, và dung môi

được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô đã được làm sạch thông qua sắc ký nhanh tự động (Isolera, SNAP10) rửa giải với gradien EtOAc/MeOH-NH₃ từ 5 đến 20%. Sản phẩm mong muốn (70 mg) được tách ra là chất rắn màu vàng nhạt. (Hiệu suất 57%).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 466,32$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 (d, 1 H), 6,85 (d, 1 H), 6,49 (d, 2 H), 6,40 (dd, 1H), 5,25 (s, 2 H), 3,70 – 3,76 (m, 4 H), 3,70 (s, 6 H), 3,62 (s, 2 H), 3,30 – 3,34 (m, 4 H), 3,27 (s, 2 H), 1,01 (s, 6 H).

Các hợp chất sau của các ví dụ 141, 144-146 và 148-155 như được minh họa trong bảng 4 đã được điều chế theo cách tương tự như mô tả dưới đây:

Ví dụ 141

9,9-Dimethyl-5-[(4-methylphenyl)methyl]-3-[[oxetan-3-yl)methyl]amino}-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

3-Bromo-9,9-dimethyl-5-(4-methylbenzyl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on (bước 1)

Hợp chất ở ví dụ này được tổng hợp là hợp chất của ví dụ 146 (ví dụ 147 – bước 3) sử dụng 1-(bromomethyl)-4-methylbenzen thay cho 1-(bromomethyl)-3,5-dimethoxybenzen để thu được hợp chất ở ví dụ này.

9,9-Dimethyl-5-[(4-methylphenyl)methyl]-3-[[oxetan-3-yl)methyl]amino}-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on (bước 2)

Hợp chất ở ví dụ này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất của ví dụ 147 thể morpholin bằng amin thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn). Hiệu suất 11 %.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 7,97 (d, 1H), 7,13 (s, 4H), 6,28 (d, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,76 (dd, 2H), 4,34 (t, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,33 (dd, 2H), 3,08 (q, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,06 (s, 6H).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 491,9$

Ví dụ 144

5-(3,5-Dimethoxybenzyl)-3-[(2-hydroxyethyl)amino]-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

Hợp chất ở ví dụ này được tổng hợp như được mô tả cho hợp chất của ví dụ 147 sử dụng etanolamin thay morpholin ở bước 4. Hiệu suất 4%.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 439,9$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 7,88 (s, 1H), 6,41 – 6,32 (m, 4H), 5,16 (s, 2H), 3,75 (s, 9H), 3,65 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,20 (q, 2H), 1,06 (s, 6H).

Ví dụ 148

3-Bromo-5-(4-clobenzyl)-9,9-dimetyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

Hợp chất ở ví dụ này được tổng hợp như được mô tả cho hợp chất của ví dụ 146 (Ví dụ 147 - bước 3) sử dụng 1-clo-4-(clometyl)benzen thay cho 1-(bromometyl)-3,5-dimetoxybenzen. Hiệu suất 4%.

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 434,91$

Các ví dụ 143 và 149 như được minh họa trong bảng 4 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất của ví dụ 147 – bước 4 bắt đầu từ hợp chất của ví dụ 148 và thể morpholin bằng amin thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn).

Ví dụ 143

5-(4-Clobenzyl)-3-[(2-hydroxyetyl)amino]-9,9-dimetyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

Hiệu suất: 11 %.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,17 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 6,31 (d, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,15 (m, 3H), 1,16 (s, 6H).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 413,9$

Ví dụ 149

5-(4-Clobenzyl)-3-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-9,9-dimetyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

Hiệu suất: 32 %.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,62 (d, 1 H) 7,38 – 7,47 (m, 2 H) 7,28 – 7,36 (m, 2 H) 6,26 (d, 1 H) 5,24 (s, 2 H) 3,94 (t, 2 H) 3,64 (dd, 2 H) 3,56 (s, 2 H) 3,50 (d, 2 H) 3,27 (s, 3 H) 3,22 – 3,26 (m, 2 H) 2,89 – 3,01 (m, 1 H) 0,98 (s, 6 H)

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455,56$

Ví dụ 145

5-(3,5-Dimetoxybenzyl)-9-metyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

3-Bromo-9-metyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on (bước 1).

Hợp chất ở ví dụ này được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất của ví dụ 142 thế 2,2-dimetylpropan-1,3-diamin bằng diamin thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) tại bước 1 – ví dụ 147.

3-Bromo-5-(3,5-dimetoxybenzyl)-9-metyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on (bước 2)

Hợp chất ở ví dụ này được tổng hợp như ví dụ 146 (ví dụ 147 - bước 3) sử dụng 1-(bromometyl) toluen thay cho 1-(bromometyl)-3,5-dimetoxybenzen.

5-(3,5-Dimetoxybenzyl)-9-metyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

Hợp chất ở ví dụ này được tổng hợp như ví dụ 147 - bước 4.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,15 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,36 (dd, 3H), 5,33 – 4,97 (m, 2H), 4,48 – 4,22 (m, 1H), 4,00 – 3,85 (m, 1H), 3,80 (t, 4H), 3,75 (s, 6H), 3,30 – 3,21 (m, 2H), 3,15 (t, 4H), 2,06 (d, 1H), 1,10 (d, 3H).

Hiệu suất: 15 %.

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,5$

Các ví dụ 150 và 151 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất của ví dụ 1 bắt đầu từ 3-[(3,5-dimetoxyphenyl)methylamino]-5-morpholinopyridin-2-carbonitril được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 - bước 2 thế 4-metoxybenzyl clorua bằng 3,5-dimetoxybenzyl clorua và thế ở bước 3 3-metylbutan-1,2-diamin bằng 1,3-diamin thích hợp. Làm sạch bằng HPLC được cung cấp sẵn.

Ví dụ 150

5-(3,5-Dimetoxybenzyl)-10-etyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

Hiệu suất 4 %.

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512,5$

Ví dụ 151

5-(3,5-Dimetoxybenzyl)-8-etyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

Hiệu suất 27 %.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 512,2$

Các ví dụ 152 và 153 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất của ví dụ 1 thể ở bước 3 3-metylbutan-1,2-diamin bằng 1,3-diamin thích hợp. Làm sạch bằng HPLC được cung cấp sẵn:

Ví dụ 152

10-Etyl-5-(4-metoxymethyl)-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

Hiệu suất 17 %.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 482,4$

Ví dụ 153

8-Etyl-5-(4-metoxymethyl)-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

Hiệu suất 4%.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 482,7$

Các ví dụ 154 và 155 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất của ví dụ 1 bắt đầu từ 3-[(4-clophenyl)methylamino]-5-morpholinopyridin-2-carbonitril được điều chế như được mô tả trong ví dụ 1 - bước 2 thế 4-clobenzyl clorua bằng 3,5-dimetoxymethyl clorua và thế ở bước 3 3-metylbutan-1,2-diamin bằng 1,3-diamin thích hợp. Làm sạch bằng HPLC được cung cấp sẵn:

Ví dụ 154

5-(4-Clobenzyl)-10-etyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

Hiệu suất 6 %.

HPLC-MS $[M+H]^+ = 487,4$

Ví dụ 155

5-(4-Clobenzyl)-8-etyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on

Hiệu suất 4 %

HPLC-MS $[M+H]^+ = 487,4$

Ví dụ 156

6-(4-Metoxymethyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-

e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on

Trong quá trình làm sạch sắc ký cột ở bước 6 của ví dụ 104, hợp chất ở ví dụ này cũng được tách ra là bột màu trắng. Hiệu suất: 2%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 449,34$

Ví dụ 157

2-tert-Butyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on

Trong quá trình làm sạch sắc ký cột ở bước 6 của hợp chất của ví dụ 96, hợp chất ở ví dụ này cũng được tách ra là bột màu trắng (hiệu suất 7%).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 449,26$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,44 (d, 1 H) 7,34 (d, 2 H) 7,12 (d, 1 H) 6,89 (d, 2H) 5,51 (s, 2 H) 3,73 – 3,80 (m, 4 H) 3,72 (s, 3 H) 3,32 – 3,40 (m, 4 H) 1,44 (s, 9 H)

Ví dụ 158

6-(4-Clobenzyl)-9-metoxi-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Metyl 5-amino-2-metylsulfanyl-pyrimidin-4-carboxylat (bước 1)

Cho dung dịch của 5-amino-2-metylsulfanylpyrimidin-4-axit carboxylic (10,80 mmol, 2 g) trong hỗn hợp diclometan (100 mL) và metanol (20 mL) ở 0°C 4-dimetylaminopyridin (8,6393 mmol, 1,056 g) được thêm vào tiếp theo là (3-dimetylaminopropyl)etylcarbodiimitt. HCl (19,44 mmol, 3,73 g) và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 90 phút, sau đó ở nhiệt độ phòng qua đêm. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước, hai lần bằng dung dịch NaHCO_3 đậm đặc và một lần với nước muối và sau đó làm khô bằng Na_2SO_4 . Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột gel silic oxit rửa giải với gradien etyl axetat/ete dầu mỏ bắt đầu từ 20:80 đến 70:30. 1,5 g sản phẩm mong muốn thu được là bột màu vàng (Hiệu suất: 70%).

Metyl 5-[(4-clophenyl)metylamino]-2-metylsulfanyl-pyrimidin-4-carboxylat (bước 2)

Cho hỗn hợp của metyl 5-amino-2-metylsulfanyl-pyrimidin-4-carboxylat (3,76 mmol, 750 mg), 4-clobenzaldehyt (7,5290 mmol, 1058,3 mg) và axit axetic (7,53 mmol, 0,431 mL, 452,1 mg) trong diclometan (50 mL) được thêm một phần vừa đủ natri triaxetoxi borohydrit (11,293 mmol, 2393,5 mg) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng

trong 2 ngày, thêm một lượng tương đương của chất khử mỗi ngày. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng nước, hai pha được tách ra và lớp nước được chiết xuất bằng DCM. Các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột gel silic oxit rửa giải với gradien etyl axetat/ete dầu mỡ bắt đầu từ 0:100 đến 40:60. 1,19 g sản phẩm mong muốn thu được là dầu màu vàng (Hiệu suất: 97%).

5-[(4-Clophenyl)metyl]-2-metoxypyrimido[5,4-d]pyrimidin-6,8-dion (bước 3)

Cho dung dịch được khuấy của metyl 5-[(4-clophenyl)metylamino]-2-metylsulfanylpirimidin-4-carboxylat (3,68 mmol, 1,19 g) trong DCM, 2,2,2-tricloaxetyl isoxyanat (4,01 mmol, 0,477 mL, 0,755 g) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó, dung môi được làm bay hơi và natri metoxit (36,8 mmol, 8,40 mL, 7,94 g, 25% khối lượng) được thêm vào và huyền phù được đun nóng ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, axit axetic được thêm vào cho đến khi pH=4-5, sau đó nước và DCM được thêm vào, hai pha được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM (3x). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi. Bột màu vàng được thu gom, huyền phù trong dietyl ete và được lọc để thu được 670 mg sản phẩm mong muốn là chất bột màu vàng nhạt (57%).

4-Clo-1-[(4-clophenyl)metyl]-6-metoxypyrimido[5,4-d]pyrimidin-2-on (bước 4)

Trong môi trường nitơ, dung dịch 5-[(4-clophenyl)metyl]-2-metoxypyrimido[5,4-d]pyrimidin-6,8-dion (4,67 mmol, 1490 mg) và etyldiisopropylamin (14,03 mmol, 2,40 mL, 1813 mg) trong POCl_3 (374,0 mmol, 34,3 mL, 57350 mg) được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, dung môi được loại bỏ và phần cặn được pha loãng với 1,4 dioxan và làm bay hơi hỗn hợp (lặp lại ba lần). 1550 mg sản phẩm thô mong muốn được thu là dầu đen được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm. (98 %)

6-(4-Clobenzyl)-9-metoxy-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on (bước 5)

Dung dịch 4-clo-1-[(4-clophenyl)metyl]-6-metoxypyrimido[5,4-d]pyrimidin-2-on (0,468 mmol, 158 mg) và 2-tetrahydropyran-4-ylaxetohydrazit (0,47 mmol, 74 mg) (được tổng hợp bằng phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu) trong 1,4-dioxan (5 mL, 100% khối lượng) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp sau đó được đun nóng hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm mát ở nhiệt độ phòng, nước và EtOAc được thêm vào và hai pha được tách ra. Sau đó, nước được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô

bằng Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột gel silic oxit rửa giải với gradien metanol/ethyl axetat bắt đầu từ 0:100 đến 10:90. 40 mg sản phẩm mong muốn thu được là bột màu vàng. Hiệu suất: 19 %.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441,16$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,76 (s, 1 H) 7,45 – 7,54 (m, 2 H) 7,37 – 7,43 (m, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 3,85 (br dd, 2 H) 3,30 (br dd, 2 H) 3,21 – 3,27 (m, 2 H) 2,18 (ttt, 1 H) 1,65 (br dd, 2 H) 1,29 – 1,44 (m, 2 H)

Các ví dụ 159-160 như minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 thế (4-metoxyphenyl)metanamin bằng (4-clophenyl)metanamin (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 2 và thế 3-metylbutan-1,2-diamin HCl bằng 4,4,4-triflobutan-1,2-diamin (từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 3. Các hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 159

6-(4-Clobenzyl)-8-morpholino-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 160

6-(4-Clobenzyl)-8-morpholino-3-(2,2,2-trifloetyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Rửa giải lần thứ nhất: Ví dụ 159. Chất rắn dính màu vàng (hiệu suất 35%).

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,14$

^1H NMR (400 MHz, AXETONITRIL- d_3 + TFA) δ ppm 8,36 (br d, 1 H), 7,32 – 7,45 (m, 4 H), 6,62 (d, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,85 (m, 1 H), 4,63 (t, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 3,73 – 3,83 (m, 4 H), 3,46 – 3,55 (m, 4 H), 2,78 – 2,97 (m, 2 H)

Rửa giải lần thứ hai: Ví dụ 160: chất rắn dính màu vàng (hiệu suất 25%)

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,14$

^1H NMR (400 MHz, AXETONITRIL- d_3) δ ppm 8,35 (d, 1 H), 7,34 – 7,45 (m, 4 H), 6,61 (d, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 5,25 – 5,39 (m, 1 H), 5,11 – 5,19 (m, 1 H), 4,39 (t, 1 H), 4,11 (m, 1 H), 3,73 – 3,81 (m, 4 H), 3,43 – 3,54 (m, 4 H), 3,15 – 3,29 (m, 1 H), 2,81 – 3,01 (m, 1H).

Ví dụ 161

6-(3,5-Dimethoxybenzyl)-2,2-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Được điều chế theo quy trình được mô tả cho các hợp chất của ví dụ 1 nhưng thế 3,5-dimethoxybenzylamin cho (4-methoxyphenyl)metanamin ở bước 2 và thế 3-metylbutan-1,2-diamin bằng 2-metylpropen-1,2-diamin thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn hoặc tổng hợp bằng các phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu) ở bước 3.

Chất rắn màu vàng (51,8%).

HPLC-MS $[M+H]^+ = 452,70$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,12 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,37 (dd, 3H), 5,12 (s, 2H), 3,85 – 3,76 (m, 6H), 3,75 (s, 6H), 3,19 – 3,12 (m, 4H), 1,46 (s, 6H), 1,26 (d, 9H), 0,92 – 0,80 (m, 4H).

Các ví dụ 163-165 được tổng hợp như được báo cáo cho ví dụ 64 trước đó sử dụng benzyl halogenit, axit alpha-bromocarboxylic và amin (mỗi loại được mua từ các nhà cung cấp có sẵn hoặc được tổng hợp bằng các phương pháp được bộc lộ bởi tài liệu).

Ví dụ 163

6-(4-Methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion

Chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 36,78%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,46 (d, 1 H) 7,40 (s, 4 H) 6,83 (d, 1 H) 5,42 – 5,52 (m, 1 H) 5,25 – 5,38 (m, 1 H) 4,41 (d, 1 H) 3,72 (t, 4 H) 3,39 – 3,56 (m, 4 H) 2,76 (m, 1 H) 1,16 (d, 3 H) 0,78 (d, 3 H)

UPLC-MS $[M+H]^+ = 451,21$

Ví dụ 164

6-(4-Methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion

Chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,45 (d, 1 H) 7,23 – 7,36 (m, 2 H) 6,85 – 6,94 (m, 3 H) 5,23 – 5,43 (m, 2 H) 4,43 (d, 1 H) 3,68 – 3,76 (m, 7 H) 3,39 – 3,53 (m, 4 H) 2,78 (m, 1 H) 1,17 (d, 3 H) 0,78 (d, 3 H)

Ví dụ 165

3-tert-Butyl-8-(diethylamino)-6-(4-methoxybenzyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-

e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion

Chất rắn màu vàng nhạt.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,18 (d, 1 H) 7,31 (d, 2 H) 6,86 – 6,98 (m, 2 H) 6,47 (d, 1 H) 5,18 – 5,41 (m, 2 H) 4,24 (s, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,38 – 3,58 (m, 4 H) 1,04 (s, 9 H) 1,01 (t, 6 H)

Các hợp chất của ví dụ 166 và 168 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất 158 nhưng thế 2-tetrahydropyran-4-ylaxetohydrazit bằng hydrazit thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 5. Các hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 166

6-(4-Clobenzyl)-9-metoxi-3-(1-metylxclopropyl)pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Bột màu nâu nhạt. Hiệu suất: 4%.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 397,17$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 8,60 (s, 1 H) 7,34 – 7,45 (m, 2 H) 7,21 – 7,31 (m, 2 H) 5,47 (s, 2 H) 4,17 (s, 3 H) 1,62 (s, 3 H) 1,32 – 1,40 (m, 2 H) 0,98 – 1,07 (m, 2 H)

Ví dụ 168

3-tert-Butyl-6-(4-clobenzyl)-9-metoxypyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Bột màu vàng. Hiệu suất: 29%

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399,15$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,76 (s, 1 H) 7,45 – 7,51 (m, 2 H) 7,37 – 7,43 (m, 2 H) 5,51 (s, 2 H) 4,01 (s, 3 H) 1,59 (s, 9 H)

Ví dụ 167 và 169 như minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất 158 nhưng thế 4-clobenzaldehyt bằng 4-metoxybenzaldehyt ở bước 2 và thế 2-tetrahydropyran-4-ylaxetohydrazit cho hydrazit thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) tại bước 5. Các hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 167

3-tert-Butyl-9-metoxi-6-(4-metoxibenzyl)pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Bột màu vàng. Hiệu suất: 17%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 395,18$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,81 (s, 1 H) 7,37 (d, 2 H) 6,83 – 6,96 (m, 2 H) 5,45 (s, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 1,60 (s, 9 H)

Ví dụ 169

9-Metoxyl-6-(4-metoxylbenzyl)-3-(1-methylxyclopropyl)pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Bột màu vàng. Hiệu suất: 42 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 393,21$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,79 (s, 1 H) 7,39 (d, 2 H) 6,86 – 6,98 (m, 2 H) 5,45 (s, 2 H) 3,99 (s, 3 H) 3,73 (s, 3 H) 1,52 (s, 3 H) 1,18 – 1,28 (m, 2H) 0,80 – 0,95 (m, 2 H)

Ví dụ 170 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất 158 nhưng thế 4-clobenzaldehyt bằng 4-metoxylbenzaldehyt ở bước 2. Hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 170

9-Metoxyl-6-(4-metoxylbenzyl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Bột màu vàng. Hiệu suất: 27 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 437,19$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,80 (s, 1 H) 7,38 (d, 2 H) 6,82 – 6,98 (m, 2 H) 5,43 (s, 2 H) 4,00 (s, 3 H) 3,85 (br dd, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,29 (br d, 2H) 3,25 (d, 2 H) 2,12 – 2,26 (m, 1 H) 1,65 (br dd, 2 H) 1,28 – 1,43 (m, 2 H)

Ví dụ 172

6-(4-Clobenzyl)-2-(1-methylxyclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on

Trong quá trình làm sạch sắc ký cột ở bước 6 của hợp chất của ví dụ 102, hợp chất của ví dụ 172 cũng được tách ra.

Bột màu cam. Hiệu suất: 11%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 451,25$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,69 (d, 1 H) 7,39 (s, 4 H) 7,09 (d, 1 H) 5,29

(s, 2 H) 3,74 – 3,86 (m, 4 H) 3,34 – 3,44 (m, 4 H) 1,40 (s, 3 H) 1,08 – 1,17 (m, 2 H) 1,04 (s, 2 H)

Ví dụ 173

3-tert-Butyl-6-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 173 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả đối với hợp chất của ví dụ 96 thế (4-metoxypheyl)metanamin bằng (5-clo-2-pyridyl)metanamin (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 2. Hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 7 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 454,21$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,54 (d, 1 H) 8,38 (d, 1 H) 7,72 (dd, 1 H) 7,44 (d, 1 H) 7,33 (d, 1 H) 5,51 (s, 2 H) 3,88 – 3,96 (m, 4 H) 3,30 – 3,41 (m, 4 H) 1,69 (s, 9 H)

Ví dụ 174

6-(4-Metoxypheyl)-3-(1-metylxcyclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 174 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả đối với hợp chất của ví dụ 96 thế 2,2-dimetylpropanhydrazit bằng 1-metylxcyclopropancarbohydrazit (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 6. Hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 5 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 447,22$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,35 (d, 1 H) 7,23 (d, 2 H) 6,88 – 6,96 (m, 2H) 6,83 (d, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 3,84 – 3,92 (m, 4 H) 3,82 (s, 3 H) 3,20 – 3,28 (m, 4 H) 1,62 (s, 3 H) 1,30 – 1,39 (m, 2 H) 0,95 – 1,03 (m, 2 H)

Ví dụ 177

3-tert-Butyl-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-(4-metoxypheyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Ví dụ 177 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất của ví dụ 96 (tổng hợp thay thế) thế morpholin bằng piperidin-4-ol (mua từ các

nhà cung cấp có sẵn) ở bước 5. Hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Bột màu vàng. Hiệu suất: 2 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 463,26$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,40 (d, 1 H) 7,28 (s, 1 H) 6,90 – 6,93 (m, 1 H) 6,85 – 6,90 (m, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 4,00 (tt, 1 H) 3,77 – 3,84 (m, 4 H) 3,57 – 3,72 (m, 3 H) 3,11 – 3,26 (m, 2 H) 1,90 – 2,04 (m, 3 H) 1,66 (ddd, 5 H) 1,57 (s, 10 H)

Trong quá trình làm sạch sắc ký cột ở bước 5 của ví dụ 177, các hợp chất của ví dụ 175 và ví dụ 176 cũng được tách ra.

Ví dụ 175

2-tert-Butyl-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Bột màu vàng. Hiệu suất: 7 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 463,32$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,41 (d, 1 H) 7,27 (d, 2 H) 6,93 (d, 1 H) 6,85 – 6,91 (m, 2 H) 5,49 (s, 2 H) 4,00 (tt, 1 H) 3,75 – 3,83 (m, 3 H) 3,58 – 3,70 (m, 2 H) 3,10 – 3,24 (m, 2 H) 1,91 – 2,06 (m, 2 H) 1,60 – 1,73 (m, 3 H) 1,51 – 1,60 (m, 10 H)

Ví dụ 176

8-Amino-3-tert-butyl-6-(4-metoxymethyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Bột màu vàng. Hiệu suất: 7 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 379,26$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,98 (d, 1 H) 7,28 (d, 2 H) 6,86 – 6,98 (m, 3 H) 6,78 (d, 1 H) 6,20 (s, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 3,73 (s, 4 H) 1,49 – 1,64 (m, 11 H)

Ví dụ 171 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả trong tổng hợp thay thế cho ví dụ 96 (thông qua Buchwald ở bước cuối cùng) thế (4-metoxymethyl)metanamin bằng (4-clophenyl)metanamin (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 1, 2,2-dimetylpropanidrazit bằng 2-metylpropanhydrazit (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 4 và thế morpholin cho piperidin-4-ol (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 5. Hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 171

6-(4-Clobenzyl)-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-

e)[1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Bột màu vàng. Hiệu suất: 2%.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 453,31$

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 8,42 (d, 1 H) 7,32 – 7,39 (m, 2 H) 7,24 – 7,28 (m, 2 H) 6,77 (d, 1 H) 5,53 (s, 2 H) 4,01 (m, 1 H) 3,57 – 3,69 (m, 2 H) 3,37 (spt, 1 H) 3,18 (ddd, 2 H) 1,90 – 2,04 (m, 2 H) 1,61 – 1,71 (m, 2 H) 1,51 (d, 6 H)

Ví dụ 178

9-tert-Butyl-5-(4-clobenzyl)-3-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-6(5H)-on

Metyl 6-clo-4-((4-clobenzyl)amino)pyridazin-3-carboxylat (bước 1)

(4-Clophenyl)metanamin (1,95 mL, 15,94 mmol) và DIPEA (2,78 mL, 15,94 mmol) được thêm vào dung dịch đã khuấy của metyl 4,6-diclopyridazin-3-carboxylat (3,0 g, 14,49 mmol) trong MeCN (48,3 mL, 0,925 mol) ở nhiệt độ phòng. Sau 1 giờ khuấy, kết tủa tạo thành được tách ra bằng cách lọc. Bột được nghiền với Et₂O có chứa một lượng nhỏ DMF để thu được hợp chất ở ví dụ này là bột trắng nhạt (3,8 g, hiệu suất: 84 %).

6-Clo-4-((4-clobenzyl)amino)pyridazin-3-carboxamit (bước 2)

Metyl 6-clo-4-[(4-clophenyl)metylamino]pyridazin-3-carboxylat (3,8 g, 12,17 mmol) được xử lý bằng dung dịch amoniac 7N trong MeOH (71,3 mL) ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất ở ví dụ này là chất rắn màu trắng (2,9 g, hiệu suất: 80%).

3-Clo-5-(4-clobenzyl)pyrimido[5,4-c]pyridazin-6,8(5H,7H)-dion (bước 3)

Dung dịch được khuấy của 6-clo-4-((4-clobenzyl)amino)pyridazin-3-carboxamit (2,0 g, 6,73 mmol) trong DMF (67,0 mL) được xử lý bằng phân tán natri hydrit 60% trong dầu khoáng (0,807 g, 20,19 mmol) và CDI (3,3 g, 20,19 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung môi đã được loại bỏ, trong nỗ lực hòa tan nguyên liệu thô với DMSO nhỏ để thực hiện làm sạch pha đảo, kết tủa được tạo ra và được tách ra bằng cách lọc để thu được sau khi nghiền nhỏ bằng MeCN lượng thứ nhất của sản phẩm mong muốn (630 mg). Chất lọc được làm sạch bằng hộp C18 (30 gr) và được rửa giải sử dụng 1/1 H₂O/MeCN để thu được lượng sản phẩm mong muốn thứ hai (580 mg). Phần kết hợp thu được hợp chất ở ví dụ này là chất rắn màu trắng (1,2 gr, hiệu suất: 55 %).

3-(tert-Butyl)-8-clo-6-(4-clobenzyl)-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimido[5,4-

c]pyridazin-5(6H)-on (bước 4)

DIPEA (1,1 mL, 6,7 mmol) được thêm từng giọt vào huyền phù được khuấy của 3-clol-5-[(4-clophenyl)metyl]pyrimido[5,4-c]pyridazin-6,8-dion (545 mg, 1,69 mmol) trong phosphoryl clorua (30,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 80°C trong 4 giờ, theo dõi bằng UPLC (đập tắt bằng MeOH sự hình thành chất trung gian Cl được quan sát là chất tương tự metoxy $ES^+=337$). Sau khi làm mát, các chất bay hơi được làm bay hơi và phần cặn dư thu được được hòa tan trong 1,4-dioxan (30,7 mL) và 2,2-dimetylpropanhydrazit (293,88 mg, 2,53 mmol) được thêm vào. Tiếp tục khuấy trong 30 phút ở 50°C bằng UPLC theo dõi sự tạo thành chất trung gian mở ($ES^+=421$) và sau đó, khi hồi lưu để thu được vòng đóng thành triazol. Sau khi làm mát, hỗn hợp được xử lý bằng dung dịch bão hòa $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng Na_2SO_4 để tạo ra sau khi lọc phần cặn được làm sạch bằng sắc ký RP để thu được hợp chất ở ví dụ này (160 mg, hiệu suất: 23%)

9-tert-Butyl-5-(4-clobenzyl)-3-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-6(5H)-on (bước 5)

3-(tert-butyl)-8-clo-6-(4-clobenzyl)-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-5(6H)-on (80 mg, 0,20 mmol), Xantphos (27,45 mg, 0,050 mmol), dicesi carbonat (131 mg, 0,40 mmol) được hòa tan trong khử khí 1,4-dioxan (2 mL). Sau đó morpholin (27 μ L, 0,30 mmol) và $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0,03 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 1 giờ, sau khi làm mát phản ứng được lọc bằng SolkaFloc và dung môi đã được loại bỏ. Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột RP rửa giải với nước + 0,1% TFA / ACN + 0,1% TFA gradien bắt đầu từ 8:2 đến 1:1. Hợp chất ở ví dụ này thu được là chất rắn màu vàng nhạt (4 mg, hiệu suất: 5%).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 454,31$

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,35 – 7,47 (m, 4 H), 6,80 (s, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 3,49 – 3,76 (m, 8 H), 1,44 (s, 9 H).

Quy trình chung trong việc tạo nhóm amin được gây xúc tác bởi niken cảm ứng quang

Lọ được trang bị vách ngăn từ tính và PTFE/silicon được nạp bằng clo hoặc chất trung gian brom thích hợp (xem bên dưới, 1,0 định lượng), amin (1,5 định lượng), DABCO (1,8 định lượng) và 4,4'-Di-t-butyl-2,2'-bipyridin)bis[3,5-diflo-2-[5-triflometyl-2-pyridinyl-kN)phenyl-kC] iridi (III) hexaflophosphat (0,020 định lượng), tiếp theo là DMA và dung

dịch Niken (2+) clorua - 1,2-dimetoxyetan (1:2:1) (0,050 định lượng) trong DMA (tổng 0,25 M). Hỗn hợp này đã được khử khí nghiêm ngặt (lọ thứ nhất được làm đầy bằng nitơ, được làm mát ở -78°C và khử khí trong chân không, được lấp đầy bằng nitơ và được làm ấm đến nhiệt độ phòng, 3 vòng) và sau đó lọ và sau đó lọ được bịt kín bằng dải parafilm. Lọ được chiếu xạ LED 365 nm (khoảng cách 2 cm từ đèn LED màu xanh lam 34 W). Nhiệt độ bên trong khi chiếu xạ là khoảng 55°C (không có quạt làm mát). Sau 2-4 giờ phản ứng được pha loãng bằng EtOAc và rửa lần lượt bằng nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄, để thu được sau khi lọc và loại bỏ dung môi, phần cặn được làm sạch bằng sắc ký hoặc RP-HPLC.

Ví dụ 179

8-(4-Aminopiperidin-1-yl)-3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-5(6H)-on

Ví dụ 179 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất 178 nhưng theo quy trình chung cho việc tạo nhóm amin được gây xúc tác niken cảm ứng quang ở bước 5 sử dụng 3-(tert-butyl)-8-clo-6-(4-clobenzyl)-[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-5(6H)-on (70 mg, 0,17 mmol) và N-(4-piperidyl)carbamate (52 mg, 0,26 mmol). Sau khi xử lý với DCM/TFA (9/1) trong 2 giờ và loại bỏ dung môi, phần cặn thu được được làm sạch bằng RP-HPLC để thu được hợp chất ở ví dụ này.

Chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất: 12 %.

UPLC-MS [M+H]⁺ = 467,49

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,78 – 7,91 (m, 3 H), 7,37 – 7,48 (m, 4 H), 6,79 (s, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 4,45 – 4,56 (m, 2 H), 3,06 (br t, 2 H), 1,98 (br d, 2 H), 1,55 (s, 9 H), 1,37 – 1,52 (m, 3 H)

Ví dụ 180

3-tert-Butyl-6-(4-metoxibenzyl)-8-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-5(6H)-on

Hợp chất của ví dụ 181 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 178 thế (4-clophenyl)metanamin bằng (4-metoxiphenyl)metanamin (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 1, và thực hiện việc tạo nhóm amin được gây xúc tác niken quang cho bước cuối cùng, như được mô tả trong ví dụ

180, thể morpholin cho 4 aminopiperidin. Hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Chất rắn màu nâu nhạt. Hiệu suất: 21 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 450,41$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,36 (br d, 2 H), 6,91 – 7,01 (m, 1 H), 6,87 (br d, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 3,71 – 3,85 (m, 4 H), 3,70 (s, 7 H), 1,55 (s, 9 H)

Các ví dụ 181-185 như minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả trong tổng hợp thay thế cho ví dụ 96 (thông qua Buchwald ở bước cuối cùng) thể (4-metoxyphenyl)metanamin bằng amin thích hợp (được tổng hợp theo quy trình được bộc lộ bởi tài liệu hoặc mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 1, và thể morpholin, nếu trong trường hợp, bằng amin thích hợp (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) trong quá trình tạo nhóm amin được gây xúc tác niken quang trong bước cuối cùng. Các hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 181

tert-Butyl 4-[3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-5-oxo-5,6-dihydropyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl]piperazin-1-carboxylat (bước 1)

Hợp chất này được điều chế theo quy trình chung cho việc tạo nhóm amin được gây xúc tác niken cảm ứng quang sử dụng 8-bromo-3-(tert-butyl)-6-(4-clobenzyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on (80,0 mg, 0,180 mmol) và tert-butyl piperazin-1-carboxylat (50,03 mg, 0,270 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột RP rửa giải bằng nước + 0,1% TFA / ACN + 0,1% TFA gradien bắt đầu từ 8:2 đến 1:1 để thu được hợp chất ở ví dụ này (35 mg, hiệu suất 35 %).

3-(tert-Butyl)-6-(4-clobenzyl)-8-(piperazin-1-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on (bước 2)

TFA (0,1 mL) được thêm vào dung dịch đã khuấy tert-butyl 4-(3-(tert-butyl)-6-(4-clobenzyl)-5-oxo-5,6-dihydropyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-8-yl)piperazin-1-carboxylat (35 mg, 0,060 mmol) trong DCM (0,900 mL) ở 0°C. Phản ứng được để làm ấm ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ. Các chất bay hơi được loại bỏ trong chân không và sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột RP rửa giải với nước + 0,1% TFA / ACN + 0,1% TFA gradien bắt đầu từ 8:2 đến 1:1 để thu được hợp chất ở ví dụ này là bột màu nâu nhạt (19 mg, hiệu suất: 66 %).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 452,46$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 + TFA) δ ppm 8,91 (br s, 2 H), 8,49 (br s, 1 H), 7,42 (s, 2 H), 7,39 (s, 2 H), 7,08 (br s, 1 H), 5,55 (br s, 2 H), 3,50 – 3,58 (m, 4 H), 3,24 (br s, 4 H), 1,55 (br s, 9 H)

Ví dụ 182

2-(tert-Butyl)-6-(4-clobenzyl)-8-(piperazin-1-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on

Trong bước cuối cùng, làm sạch bằng sắc ký cột của hợp chất của ví dụ 181, hợp chất của ví dụ 182 cũng được tách ra là bột trắng (16 mg, hiệu suất: 31 %).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 452,31$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,78 (br s, 2 H), 8,49 (d, 1 H), 7,36 – 7,45 (m, 4 H), 7,10 (d, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 3,55 – 3,70 (m, 4 H), 3,15 – 3,34 (m, 4 H), 1,43 (s, 9 H).

Ví dụ 183

3-(tert-Butyl)-6-(4-clobenzyl)-8-(3-metoxypyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Hợp chất này được điều chế theo quy trình chung cho việc tạo nhóm amin được gây xúc tác niken cảm ứng quang sử dụng 8-bromo-3-(tert-butyl)-6-(4-clobenzyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on (70 mg, 0,160 mmol) và 3-metoxypyrolidin (23,77mg, 0,240 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột RP rửa giải với nước + 0,1% TFA / ACN + 0,1% TFA gradient bắt đầu từ 8:2 đến 1:1 để thu được hợp chất ở ví dụ này là chất rắn màu vàng nhạt (13,8 mg, hiệu suất 19 %)

UPLC-MS $[M+H]^+ = 467,42$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,19 (d, 1 H), 7,37 – 7,53 (m, 4 H), 5,57 (s, 2 H), 4,12 (br s, 1 H), 3,50 (br s, 3 H), 3,32 – 3,44 (m, 1 H), 3,26 (s, 3 H), 1,98 – 2,22 (m, 2 H), 1,57 (s, 9 H)

Ví dụ 184

3-(tert-Butyl)-6-(4-clobenzyl)-8-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Hợp chất ở ví dụ này được điều chế theo quy trình chung cho việc tạo nhóm amin được gây xúc tác niken cảm ứng quang sử dụng 8-bromo-3-(tert-butyl)-6-(4-clobenzyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on (20 mg, 0,04 mmol) và

tetrahydropyran-4-amin (7 μ L, 0,07 mmol). Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột RP rửa giải với nước + 0,1% TFA / ACN + 0,1% TFA gradien bắt đầu từ 8:2 đến 1:1 để thu được hợp chất ở ví dụ này là chất rắn màu vàng nhạt (4 mg, hiệu suất: 15 %)

UPLC-MS $[M+H]^+ = 467,20$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,09 – 8,26 (m, 1 H), 7,35 – 7,55 (m, 4 H), 6,59 (d, 1 H), 5,54 (s, 2 H), 3,83 (br d, 2 H), 3,53 – 3,69 (m, 1 H), 3,24 – 3,45 (m, 2 H), 1,52 – 1,66 (m, 11 H), 1,12 – 1,42 (m, 2 H).

Ví dụ 185

3-tert-Butyl-6-[(5-methylthiophen-2-yl)methyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Hợp chất ở ví dụ này được điều chế theo quy trình chung cho việc tạo nhóm amin được gây xúc tác niken cảm ứng quang sử dụng 8-bromo-3-(tert-butyl)-6-((5-methylthiophen-2-yl)methyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on 478-100 (60 mg, 0,132 mmol) làm nguyên liệu ban đầu. Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột RP rửa giải với nước + 0,1% TFA / ACN + 0,1% TFA gradien bắt đầu từ 8:2 đến 4:6 thu được hợp chất ở ví dụ này là chất rắn màu vàng nhạt (19 mg, hiệu suất: 32%)

UPLC-MS $[M+H]^+ = 439,19$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,42 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 6,66 (m, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 3,70 – 3,88 (m, 4 H), 3,37 – 3,48 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 1,57 (s, 9 H).

Các ví dụ 186-188 như được minh họa trong bảng 5 đã được điều chế theo quy trình được mô tả trong tổng hợp thay thế cho ví dụ 96 (thông qua Buchwald ở bước cuối cùng) thế (4-metoxypheyl)metanamin bằng (4-clophenyl)metanamin (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 1, 2,2-dimetylpropanidrazit bằng hydrazit thích hợp (được tổng hợp theo quy trình tài liệu được bộc lộ hoặc mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 4 và morpholin bằng amin thích hợp ở bước 5. Các hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 186

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất: 15 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 495,20$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,47 (d, 1 H) 7,51 – 7,59 (m, 2 H) 7,41 – 7,50 (m, 2 H) 7,07 (d, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 3,93 (dd, 2 H) 3,77 – 3,86 (m, 4 H) 3,33 – 3,48 (m, 6 H) 3,26 (d, 2 H) 2,19 – 2,34 (m, 1 H) 1,69 – 1,80 (m, 2 H) 1,34 – 1,50 (m, 2 H)

Ví dụ 187

8-(4-Axetypiperazin-1-yl)-6-(4-clobenzyl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất: 9%.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 480,24$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,45 (d, 1 H) 7,35 – 7,50 (m, 4 H) 7,03 (d, 1 H) 5,57 (s, 2 H) 3,52 – 3,65 (m, 4 H) 3,34 – 3,48 (m, 4 H) 3,18 (spt, 1 H) 2,05 (s, 3 H) 1,38 (d, 6 H)

Ví dụ 188

6-(4-Clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)metyl]pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất 19%.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 511,21$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,41 (d, 1 H) 7,31 – 7,50 (m, 4 H) 7,01 (d, 1 H) 5,50 (s, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 3,76 – 3,90 (m, 3 H) 3,69 – 3,75 (m, 4 H) 3,25 – 3,42 (m, 6 H) 1,82 – 1,98 (m, 2 H) 1,39 – 1,57 (m, 2 H)

Ví dụ 189

3-tert-Butyl-6-(4-metoxibenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

6-Clo-4-[(4-metoxyphenyl)metylamino]pyridin-3-carbonitril (bước 1)

Thêm vào dung dịch 4,6-diclopyridin-3-carbonitril (5,78 mmol, 1000 mg) trong MeCN (20 mL) (4-metoxyphenyl)metanamin (8,68 mmol, 1189,4 mg, 1,13 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 65°C trong 2 giờ, kết tủa trắng được tạo thành. Sau khi làm mát ở nhiệt độ phòng, nước và EtAcO được thêm vào, hai pha được tách ra, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột gel silic oxit rửa giải với gradien etyl axetat/ete dầu mỏ bắt đầu từ 0:100 đến 30:70. 513 mg sản phẩm mong muốn thu được là bột trắng (hiệu suất 32 %).

4-[(4-Metoxyphenyl)metylamino]-6-morpholino-pyridin-3-carbonitril (bước 2)

Cho dung dịch 6-clo-4-[(4-metoxyphenyl)methylamino]pyridin-3-carbonitril (1,87 mmol, 513 mg) trong NMP (10 mL) trong lọ MW, morpholin (2,81 mmol, 244,9 mg, 0,245 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 130°C dưới chiếu xạ vi sóng trong 2 giờ (sau 1 giờ, thêm 1 đương lượng morpholin). Sau khi làm mát ở nhiệt độ phòng, nước và EtOAc được thêm vào và hai pha được tách ra. Sau đó, nước được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột gel silic oxit rửa giải với gradien etyl axetat/ete dầu mỏ bắt đầu từ 20:80 đến 50:50. 500 mg sản phẩm mong muốn thu được là dạng bột trắng (hiệu suất 82%).

4-[(4-Metoxyphenyl)methylamino]-6-morpholino-pyridin-3-carboxamit (bước 3)

Cho dung dịch được làm mát bằng đá lạnh của 4-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-6-morpholino-pyridin-3-carbonitril (0,669 mmol, 217 mg) trong DMSO (5 mL) dung dịch natri hydroxit (0,401 mmol, 0,4014 mL, 1 mol/L) được thêm vào sau đó là dung dịch hydro peroxit 30% (0,803 mmol, 0,082 mL, 91,01 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó, nước và EtOAc được thêm vào, hai pha được tách ra, lớp nước được chiết bằng EtOAc (3x) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na₂SO₄, được lọc và làm bay hơi. 190 mg sản phẩm mong muốn được thu gom là bột trắng và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm (hiệu suất 82%).

1-[(4-Metoxyphenyl)methyl]-7-morpholino-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dion (bước 4)

Cho dung dịch của 4-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-6-morpholino-pyridin-3-carboxamit (0,730 mmol, 250 mg) trong DMF (10 mL, 100 % khối lượng), natri hydrua (4,381 mmol, 175,2 mg, 60% khối lượng) được thêm vào, tiếp theo là di(imidazol-1-yl)metanon (4,381 mmol, 710,4 mg) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Axit axetic được thêm vào cho đến khi pH=3-4, sau đó thêm nước và kết tủa trắng được tạo thành. Sau khi lọc 220 mg sản phẩm mong muốn được thu gom là bột trắng (hiệu suất = 81%).

4-Clo-1-[(4-metoxyphenyl)methyl]-7-morpholinopyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on (bước 5)

1-[(4-metoxyphenyl)methyl]-7-morpholino-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2,4-dion (0,271 mmol, 100 mg) trong môi trường nitrơ được huyền phù trong etyldiisopropylamin (0,814 mmol, 0,139 mL, 105,2 mg) và POCl₃ (38 mmol, 3,49 mL, 5827 mg) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng,

POCl_3 được làm bay hơi dưới áp suất giảm và phần cặn được rửa bằng 1,4 dioxan (3 lần). 104 mg sản phẩm mong muốn được thu gom là sản phẩm thô (dầu đen) và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần làm sạch thêm (hiệu suất 99%).

3-tert-Butyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on (bước 6)

Dung dịch 4-clo-1-[(4-metoxymethyl)methyl]-7-morpholino-pyrido[4,3-d]pyrimidin-2-on (0,269 mmol, 104 mg) và 2,2-dimethylpropanhydrazit (0,403 mmol, 47 mg) trong 1,4 dioxan (3 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp sau đó được đun nóng hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm mát ở nhiệt độ phòng, nước và EtOAc được thêm vào và hai pha được tách ra. Nước được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô được hòa tan trong tetrahydrofuran khô (5 mL, 100% khối lượng) và thuốc thử Burgess (0,864 mmol, 0,206 g) được thêm vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng qua đêm, nước được chiết bằng EtOAc và các pha hữu cơ kết hợp được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô được làm sạch bằng sắc ký cột gel silic oxit rửa giải với gradien etyl axetat/ete dầu mỏ bắt đầu từ 50:50 to 100:0. Thu được 20 mg của ví dụ 189.

Bột trắng. Hiệu suất: 16 %.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449,15$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,94 (s, 1 H) 7,34 (d, 2 H) 6,86 – 6,96 (m, 2 H) 6,54 (s, 1 H) 5,41 (s, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,64 – 3,71 (m, 4 H) 3,50 – 3,58 (m, 4 H) 1,55 (s, 9 H)

Ví dụ 190 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất 189 nhưng thế 2,2-dimethylpropanhydrazit cho 1-methylxyclopropanecarbohydrazit (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 6.

Ví dụ 190

6-(4-Metoxymethyl)-3-(1-methylxyclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Bột màu vàng nhạt. Hiệu suất: 25 %.

UPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 447,29$

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,90 (s, 1 H) 7,37 (d, 2 H) 6,85 – 6,94 (m, 2 H) 6,52 (s, 1 H) 5,40 (s, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,63 – 3,70 (m, 4 H) 3,49 – 3,56 (m, 4 H) 1,48 (s,

3 H) 1,14 – 1,19 (m, 2 H) 0,79 – 0,87 (m, 2 H)

Ví dụ 191 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất 180 nhưng thế (4-metoxyphenyl)metanamin cho (4-clophenyl)metanamin (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 1.

Ví dụ 191

3-tert-Butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-5(6H)-on

Ví dụ 192 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả cho hợp chất trong ví dụ 189 thế (4-metoxyphenyl)metanamin bằng (4-clophenyl)metanamin (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) trong bước 1.

Ví dụ 192

3-tert-Butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on

Bột màu vàng nhạt. Hiệu suất: 23 %.

UPLC-MS $[M+H]^+ = 452,95$

Các ví dụ 193-194 như được minh họa trong bảng 5 được điều chế theo quy trình được mô tả trong ví dụ 1 thế (4-metoxyphenyl)metanamin bằng (3,5-dimetoxyphenyl)metanamin (mua từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 2 và thế 3-metylbutan-1,2-diamin HCl bằng 4,4-dimetylpentan-1,2-diamin (từ các nhà cung cấp có sẵn) ở bước 3. Các hiệu suất được báo cáo được đề cập ở bước cuối cùng.

Ví dụ 193

6-(3,5-Dimetoxybenzyl)-2-(2,2-dimetylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

và

Ví dụ 194

6-(3,5-Dimetoxybenzyl)-3-(2,2-dimetylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on

Rửa giải lần thứ nhất: Ví dụ 194. Chất rắn màu trắng nhạt (hiệu suất: 25%).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 494,28$

^1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3) δ ppm 8,11 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 6,48 (s, 2 H), 6,40 (br s, 1 H), 5,13 (br s, 2 H), 4,25 – 4,36 (m, 1 H), 4,08 – 4,23 (m, 1 H), 3,75 (s, 10 H),

3,53 (br t, 1 H), 3,13 – 3,25 (m, 4 H), 1,83 (m, 1 H), 1,53 (m, 1 H), 1,05 (s, 9 H).

Rửa giải lần thứ hai: Ví dụ 195. Chất rắn màu vàng nhạt (hiệu suất: 13%).

UPLC-MS $[M+H]^+ = 494,28$

^1H NMR (400 MHz, Axetonitril- d_3 +TFA) δ ppm 9,63 (br s, 22 H), 8,33 (d, 1 H), 6,59 – 6,68 (m, 1 H), 6,43 – 6,50 (m, 3 H), 5,15 – 5,39 (m, 2 H), 4,83 – 5,01 (m, 1 H), 4,24 – 4,40 (m, 1 H), 3,84 – 3,99 (m, 1 H), 3,74 – 3,80 (m, 10 H), 3,43 – 3,52 (m, 4 H), 2,13 – 2,38 (m, 1 H), 1,97 (m, 5 H), 1,62 – 1,85 (m, 1 H), 1,05 (s, 9 H).

Thử nghiệm sinh học: Các phép đo huỳnh quang canxi

Thử nghiệm tìm thụ thể $P2X_3$ purinergic ở người đã được điều chỉnh cho phù hợp với thiết bị sàng lọc bên trong sử dụng FLEXSTATION làm đầu đọc và photoprotein làm đầu đọc phát quang. Thử nghiệm bao gồm các tế bào CHO-K1 tái tổ hợp đồng biểu hiện thụ thể $P2rx3$ ở người và photoprotein nhạy cảm Ca^{2+} . Tế bào được duy trì trong hỗn hợp DMEM F-12 (1:1) (LONZA loại số BE04-687F/U1) được bổ sung 9 ml natri pyruvat 100 mM (LONZA loại số BE13-115E), 29 mL 7,5 % natri bicarbonat (LONZA loại số: BE17-613E), 5,5 mL của 1 M Hepes (LONZA loại số BE17-737E), 5 mL penixilin/streptomycin 100X (LONZA loại số DE17-602E) và 50 mL huyết thanh thai bò (Sigma loại số F7524), 1 mg/mL G418 (Sigma loại số G8168) và 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ puromycin (Sigma loại số P9620). Điều kiện nhân giống tiêu chuẩn bao gồm gieo hạt trong bình P75 hai lần một tuần, thu hồi khoảng 20×10^6 tế bào, tương ứng với khoảng 80% hợp lưu. Tế bào được cấy vào 96 đĩa giếng đáy có vách đen với mật độ 40000 tế bào/giếng trong dung dịch đệm Tyrode (dung dịch đệm Tyrode: dung dịch tự đặt, 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl_2 , 5 mM NaHCO_3 , 1 mM MgCl_2 , 20 mM HEPES, pH 7,4). Sau 24 giờ, môi trường nuôi cấy được thay thế bằng 200 μL /giếng coelenterazin trong dung dịch đệm Tyrode (Coelenterazin: từ BIOSYNTH (loại số C-7001). Dung dịch gốc 10 mM được điều chế trong DMSO và glutathion và được bảo quản ở -20°C). Các đĩa được ủ trong 4 giờ ở 37°C và được tiêm 10 μL /giếng các hợp chất thử nghiệm ở nồng độ 25X trong dung dịch đệm Tyrode. Sau 4 phút, lần thứ hai tiêm 50 μL /giếng 5X α , β -Met-ATP trong dung dịch đệm Tyrode (α , β -Met-ATP: từ Tocris (loại số 3209), được hòa tan ở 100 mM trong nước và được lưu trữ trong khoảng -20°C) được thực hiện và tín hiệu của sự phát quang phát ra đã được FLEXSTATION III (các thiết bị phân tử) ghi lại. Các hợp chất được thử nghiệm thể hiện sự đối kháng so với thụ thể $P2X_3$ ở người trong khoảng từ 1 nM đến 10 μM . Ví dụ 96 và ví dụ

102 cho thấy sự ức chế tương ứng là 20,7 và 25,5 nM.

Các chất đối kháng được chọn lọc của thụ thể P2X₃ ở người được biểu thị là IC₅₀ (nM) đối với một số hợp chất quan tâm, được điều chế theo sáng chế, được thể hiện dưới đây trong bảng 6 đến Bảng 9.

Bảng 6: Hoạt động đối kháng thụ thể P2X₃ ở người đối với các hợp chất được chọn theo sáng chế.

Hợp chất	h-P2X ₃ IC ₅₀ nM
1	5216,0
2	1191,0
3	1155,0
4	178,0
5	278,4
6	503,7
7	1643,0
8	636,4
9	74,3
10	241,0
11	357,6
12	427,9
13	1258,0
14	171,9
15	1425,5
16	2233,5
17	690,0
18	300,9
19	5509,5
20	1138,0
21	7193,0
22	142,8

23	506,2
24	515,2
25	388,9
26	468,8
28	375,0
29	367,9
30	350,2
31	228,5
32	123,8
33	219,2
34	408,1
35	793,3
36	245,3
37	677,7
38	2037,5
39	5141,0
40	1047,9
41	3318,5
42	188,6
43	111,8
44	491,0
45	200,5
46	126,8
47	199,0
49	871,7
50	280,1
51	731,0
52	1252,0
53	2068,0
54	1696,0

55	2439,5
56	345,1
57	3285,0
58	9201,0
60	1095,5
61	1076,8
62	720,3
63	298,7
64	108,6
65	1788,5
66	2281,0
67	217,7
68	108,9
69	98,3

Bảng 7: Hoạt động đối kháng thụ thể P2X₃ ở người đối với các hợp chất được chọn theo sáng chế.

Ví dụ	h-P2X ₃ IC ₅₀ nM
70	138,9
72	1386,0
73	917,3
74	416,4
75	3506,0
76	381,1
77	238,9
78	631,0
79	53,7
80	1534,0
81	268,6
82	332,4

83	292,5
84	259,1
85	1304,0
87	443,9
88	53,6
89	574,9
90	332,0
91	507,4
92	801,5
93	1009,0
94	8262,0
95	2985,0
96	20,7
97	393,7
98	897,0
99	121,5
100	153,1
101	2442,0
102	25,5
103	810,5
104	734,1
105	655,4
106	40,6
107	1316,7
108	175,4
109	203,4
110	256,6

Bảng 8: Hoạt động đối kháng thụ thể $P2X_3$ ở người đối với các hợp chất được chọn theo sáng chế.

Ví dụ	h-P2X ₃ IC ₅₀ nM
111	101,7
112	1438,5
115	436,6
116	468,6
117	197,4
118	1055,0
119	1214,0
120	543,6
121	1151,0
122	1813,5
123	246,2
124	2817,5
125	538,0
126	20,6
127	147,1
128	575,5
132	19,1
133	216,8
136	1788,0
137	234,4
138	3344
139	379,0
140	309,1

Bảng 9: Hoạt động đối kháng thụ thể P2X₃ ở người đối với các hợp chất được chọn theo sáng chế.

Ví dụ	h-P2X ₃ IC ₅₀ nM
143	2255

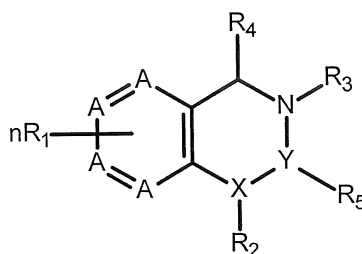
144	2483
145	1783
147	2441
151	937,7
154	1046,4
155	2170,5
156	607,8
157	495,2
161	4294,0
163	277,5
164	188,0
165	701,9
168	1394,8
171	699,7
173	2,59
174	78,5
176	2569,2
186	289,0
188	527,7

Phân tích thống kê

Các đường cong ức chế của các hợp chất thử nghiệm tại thụ thể P2X₃ vô tính được xác định bằng phân tích hồi quy phi tuyến tính sử dụng phần mềm Prism 4.0 (Graphpad, San Diego, CA). Các giá trị IC₅₀ và hệ số độ dốc giả Hill được ước tính bởi chương trình.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất theo công thức I:



công thức I

hoặc đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dùng hoặc sự kết hợp của chúng, trong đó:

một hoặc hai trong số các nhóm A bao gồm các nguyên tử nitơ, và các nhóm A còn lại mỗi chúng bao gồm nguyên tử cacbon;

X-Y là nhóm N-C;

mỗi R₁ độc lập là 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, 3-metoxymetylazetidin-1-yl, 3-metoxypyrolidin-1-yl, 4-axetypiperazin-1-yl, 4-aminopiperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl-carbonyl, 4-metoxypiperidin-1-yl, 4-morpholiny, dimetylaminopiperidin-1-yl, hydroxymetylpiperidin-1-yl, morpholin-4-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino hoặc tetrahydro-2H-pyran-4-ylaminocarbonyl, (oxetan-3-ylmetyl)amino, 4-(hydroxyaxetyl)piperazin-1-yl;

R₂ là nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm C₄-C₁₄ arylalkyl, nhóm C₄-C₁₄ heteroarylalkyl, nhóm C₃-C₇ xycloalkyl, nhóm C₆-C₁₄ aryl một, hai hoặc ba vòng hoặc nhóm dị vòng C₁-C₁₃ một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

các nhóm R₃ và R₄ được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm cạnh chứa từ 2 đến 3 nguyên tử nitơ hoặc vòng dị vòng sáu cạnh chứa 2 nguyên tử nitơ, được thể với một hoặc nhiều nhóm R₆;

R₅ là O được liên kết đôi trực tiếp với vòng chứa X-Y;

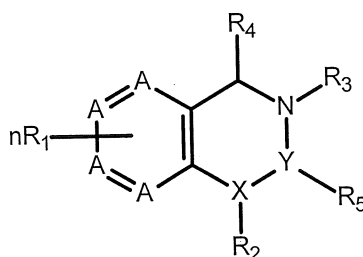
mỗi R₆ độc lập là nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, Br hoặc I; hoặc nhóm carbonyl, oxo, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy hoặc C₃-C₇ xycloalkyl được thể tùy ý, nhóm C₆-

C₁₄ aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng C₁-C₁₃ một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S hoặc cách khác, hai nhóm R₆ được liên kết với nhau để tạo thành nhóm có công thức -(Z_p)- trong đó p là số nguyên từ 3 đến 5 và mỗi Z độc lập là nguyên tử oxy hoặc nhóm metylen được thể tùy ý, với điều kiện không có hai phần tử Z liên kế là nguyên tử oxy; và

n là số nguyên được chọn độc lập từ 0 đến 3.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó các phần tử thể tùy ý được chọn độc lập từ nhóm bao gồm các nguyên tử halogen, các nhóm C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, hydroxy, mercapto, nitro, xyano, oxo, halo(C₁-C₆)alkyl, halo(C₁-C₆)alkoxy, C₁-C₆ alkylthio, C₁-C₆ alkylsulphonyl, C₁-C₆ alkylcarbonyl, sulfamoyl, C₁-C₆ alkylsulfamoyl, di(C₁-C₆)alkylsulfamoyl, (C₁-C₆)alkoxycarbonyl và (C₁-C₆)alkylcarbonyl(C₁-C₆)alkyl, và từ các nhóm có công thức -NR*R*, -C(=O)-NR*R*, -D, -O-D, -C(=O)-D, -(CH₂)_q-D, -NR**-D, -C(=O)-NR**-D, -NR**C(=O)-D và -O-C(=O)-D trong đó mỗi R* độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkylcarbonyl, phenyl hoặc benzyl, R** là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl, q là số nguyên từ 1 đến 6 và D là nhóm phenyl hoặc nhóm dị vòng C₁-C₈ chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; nhóm C₁-C₆ xycloalkyl; mỗi nhóm D còn được thể tùy ý với từ 1 đến 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, hydroxy, xyano, nitro và C₁-C₆ alkyl, tốt hơn là trong đó các phần tử thể tùy ý được chọn từ các nhóm bao gồm các nguyên tử halogen và các nhóm C₁-C₆ alkyl.

3. Hợp chất theo công thức I:



công thức I

hoặc đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối được dụng hoặc sự kết hợp của chúng, trong đó:

một hoặc hai trong số các nhóm A bao gồm các nguyên tử nitơ, và các nhóm A còn lại mỗi chúng bao gồm nguyên tử cacbon;

X-Y là nhóm N-C;

mỗi R_1 độc lập là H, morpholinyl, oxetanyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, pyrrolidinyl hoặc dẫn xuất của chúng;

R_2 là nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_4-C_{14} arylalkyl, nhóm C_4-C_{14} heteroarylalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_6-C_{14} aryl một, hai hoặc ba vòng hoặc nhóm dị vòng C_1-C_{13} một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

các nhóm R_3 và R_4 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm cạnh chứa 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ hoặc vòng dị vòng sáu cạnh chứa 2 nguyên tử nitơ, được thể tùy ý với một hoặc nhiều nhóm R_6 ;

R_5 là O được liên kết đôi trực tiếp với vòng chứa X-Y;

mỗi R_6 độc lập là nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, Br hoặc I; hoặc nhóm carbonyl, oxo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxy hoặc C_3-C_7 xycloalkyl được thể tùy ý, nhóm C_6-C_{14} aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng C_1-C_{13} một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S hoặc cách khác, hai nhóm R_6 được liên kết với nhau để tạo thành nhóm có công thức $-(Z_p)-$ trong đó p là số nguyên từ 3 đến 5 và mỗi Z độc lập là nguyên tử oxy hoặc nhóm metylen được thể tùy ý, với điều kiện không có hai phần tử Z liên kế là nguyên tử oxy; và

n là số nguyên được chọn độc lập từ 0 đến 3.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_2 là nhóm benzyl được thể tùy ý hoặc dẫn xuất của chúng.

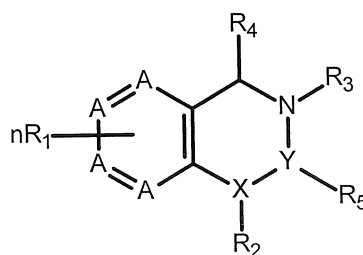
5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R_2 được chọn từ nhóm chứa 3,5-dimetoxybenzyl, 4-metoxybenzyl, 4-metylbenzyl, 4-clobenzyl hoặc 4-clo-2,6-diflobenzyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_6 được chọn từ nhóm chứa phenyl, (1-phenyl)etyl, 1-etyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-5-yl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)metyl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl, 3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl, 2-hydroxypyridin-3-yl, 2-metylpyridin-3-yl, morpholin-4-yl-carbonyl, pyridin-3-yl-metyl, oxo, metyl, etyl, iso-propyl, tertiary-butyl, metylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, 3-metylbutyl, 2,2,2-trifloetyl, metoxymetyl, metoxyetyl, (propan-2-yloxy)metyl, tertiary-butoxymetyl, prop-1-en-2-yl, propan-2-yl-axetamit, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, 1-metylxcyclopropyl.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $-(Zp)-$ là nhóm được chọn từ $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-CH_2-O-CH_2-$ và $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$.

8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và chất mang dược dụng hoặc chất pha loãng dược dụng.

9. Hợp chất theo công thức I:



công thức I

hoặc đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang, N-oxit, hoặc muối dược dụng hoặc sự kết hợp của chúng, trong đó:

một hoặc hai trong số các nhóm A bao gồm các nguyên tử nitơ, và các nhóm A còn lại mỗi chúng bao gồm nguyên tử cacbon;

X-Y là nhóm N-C;

mỗi R_1 được chọn từ nhóm chứa 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl, 3-metoxymethylazetidin-1-yl, 3-metoxypyrolidin-1-yl, 4-axetyl piperazin-1-yl, 4-aminopiperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl, 4-hydroxypiperidin-1-yl-carbonyl, 4-metoxypiperidin-1-yl, 4-morpholinyl, dimethylaminopiperidin-1-yl, hydroxymethylpiperidin-1-yl, morpholin-4-ylcarbonyl, tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino hoặc tetrahydro-2H-pyran-4-ylaminocarbonyl;

R_2 là nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_4-C_{14} arylalkyl, nhóm C_4-C_{14} heteroarylalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_6-C_{14} aryl một, hai hoặc ba vòng hoặc nhóm dị vòng C_1-C_{13} một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

các nhóm R_3 và R_4 được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng năm cạnh hoặc sáu cạnh chứa từ 2 đến 3 nguyên tử nitơ, được thể tùy ý với một hoặc nhiều nhóm R_6 ;

R_5 là O được liên kết đôi trực tiếp với vòng chứa X-Y;

mỗi R_6 độc lập là nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, Br hoặc I; hoặc nhóm carbonyl, oxo, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy hoặc C_3 - C_7 xycloalkyl được thể tùy ý, nhóm C_6 - C_{14} aryl một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý hoặc nhóm dị vòng C_1 - C_{13} một, hai hoặc ba vòng được thể tùy ý chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S hoặc cách khác, hai nhóm R_6 được liên kết với nhau để tạo thành nhóm có công thức $-(Z_p)-$ trong đó p là số nguyên từ 3 đến 5 và mỗi Z độc lập là nguyên tử oxy hoặc nhóm metylen được thể tùy ý, với điều kiện không có hai phần tử Z liên kế là nguyên tử oxy; và

n là số nguyên được chọn độc lập từ 0 đến 3.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó các phần tử thể tùy ý được chọn độc lập từ nhóm bao gồm các nguyên tử halogen, các nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, hydroxy, mercapto, nitro, xyano, oxo, halo(C_1 - C_6)alkyl, halo(C_1 - C_6)alkoxy, C_1 - C_6 alkylthio, C_1 - C_6 alkylsulphonyl, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, sulfamoyl, C_1 - C_6 alkylsulfamoyl, di(C_1 - C_6)alkylsulfamoyl, (C_1 - C_6)alkoxycarbonyl và (C_1 - C_6)alkylcarbonyl(C_1 - C_6)alkyl, và từ các nhóm có công thức $-NR^*R^*$, $-C(=O)-NR^*R^*$, $-D$, $-O-D$, $-C(=O)-D$, $-(CH_2)_q-D$, $-NR^{**}-D$, $-C(=O)-NR^{**}-D$, $-NR^{**}C(=O)-D$ và $-O-C(=O)-D$ trong đó mỗi R^* độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, C_1 - C_6 alkylcarbonyl, phenyl hoặc benzyl, R^{**} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl, q là số nguyên từ 1 đến 6 và D là nhóm phenyl hoặc nhóm dị vòng C_1 - C_8 chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S; nhóm C_1 - C_6 xycloalkyl; mỗi nhóm D còn được thể tùy ý với từ 1 đến 3 nhóm được chọn độc lập từ halo, hydroxy, xyano, nitro và C_1 - C_6 alkyl, tốt hơn là trong đó các phần tử thể tùy ý được chọn từ các nhóm bao gồm các nguyên tử halogen và các nhóm C_1 - C_6 alkyl.

11. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R_2 là nhóm benzyl được thể tùy ý hoặc dẫn xuất của chúng.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R_2 được chọn từ nhóm chứa 3,5-dimetoxybenzyl, 4-metoxybenzyl, 4-metylbenzyl, 4-clobenzyl hoặc 4-clo-2,6-diflobenzyl.

13. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R_6 được chọn từ nhóm chứa phenyl, (1-phenyl)etyl, 1-etyl-1H-pyrazol-3-yl, 1-etyl-1H-pyrazol-5-yl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)metyl, (tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl, 3,5-dimetyl-1,2oxazol-4-yl, 2-hydroxypyridin-3-yl, 2-metylpyridin-3-yl, morpholin-4-yl-carbonyl, pyridin-3-yl-metyl, oxo, metyl, etyl, iso-propyl, tertiary-butyl, metylpropyl, 2,2-dimetylpropyl, 3-metylbutyl, 2,2,2-trifloetyl, metoxymetyl, metoxyetyl, (propan-2-

xyloxy)methyl, tertiary-butoxymethyl, prop-1-en-2-yl, propan-2-yl-axetamit, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclohexyl, hoặc 1-metylxcyclopropyl.

14. Hợp chất theo điểm 9, trong đó $-(Zp)-$ là nhóm được chọn từ $-O-(CH_2)_2-O-$, $-O-(CH_2)_3-O-$, $-O-(CH_2)_2-$, $-O-(CH_2)_3-$, $-CH_2-O-CH_2-$, và $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2$.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimethoxymethyl)-3-methyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimethoxymethyl)-2-methyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimethoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimethoxymethyl)-2-ethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimethoxymethyl)-3-ethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimethoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimethoxymethyl)-2,3-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimethoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-2-xyclopropyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-2-(methoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-3-xyclopropyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-3-(methoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(4-metoxypiperidin-1-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-metoxybenzyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

8-[4-(hydroxymetyl)piperidin-1-yl]-6-(4-metoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

8-[4-(dimethylamino)piperidin-1-yl]-6-(4-metoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimetoxymethyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

2-cyclohexyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

3-cyclohexyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-2-cyclohexyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-3-cyclohexyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

2-ethyl-6-(4-metoxymethyl)-8-[(3r)-3-metoxypyrrolidin-1-yl]-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-

c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-3-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

2-tert-butyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

2-xylobutyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

2-(2,2-dimethylpropyl)-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimethoxybenzyl)-3-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-metoxymethyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-metoxymethyl)-3-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

2-ethyl-6-(4-metoxymethyl)-8-[3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl]-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2',3',5',6'-tetrahydrospiro[imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,4'-pyran]-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,2',3',5',6,6'-hexahydro-5h-spiro[imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-3,4'-pyran]-5-on;

8-(4-aminopiperidin-1-yl)-6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

2-xylohexyl-6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

3-xylohexyl-6-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimetoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimetoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-phenyl-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimetoxybenzyl)-2-(propan-2-yl)-8-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-2-etyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

2-etyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

3-etyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(morpholin-4-ylcarbonyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(morpholin-4-ylcarbonyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

2-(tert-butoxymetyl)-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2-(propan-2-yl)-n-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-8-carboxamit;

6-(3,5-dimetoxybenzyl)-5-oxo-2-(propan-2-yl)-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-8-axit carboxylic;

6-(3,5-dimetoxybenzyl)-8-(morpholin-4-ylcarbonyl)-2-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-2-(xyclohexylmetyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-

c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;
 6-(4-clobenzyl)-2-(3-methylbutyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-
 c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;
 6-(4-clobenzyl)-3-(3-methylbutyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-
 c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;
 6-(4-clobenzyl)-3-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-
 e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion;
 6-(4-metoxymethyl)-2-(2-methoxyethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-
 c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;
 6-(4-metoxymethyl)-3-(2-methoxyethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-
 c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;
 3-(tert-butoxymethyl)-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-
 dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;
 3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-
 e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion;
 3-tert-butyl-6-(4-metoxymethyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-
 e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion;
 6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,3-dimethyl-8-{[(oxetan-3-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-
 c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
 2-(2-methylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
 6-(4-methylbenzyl)-2-(2-methylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on
 6-(4-clobenzyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)imidazo[1,2-
 c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
 6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-
 c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
 6-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-
 c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
 6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2-ethyl-3-methyl-8-{[(oxetan-3-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-
 c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
 6-(3,5-dimethoxybenzyl)-3-ethyl-2-methyl-8-{[(oxetan-3-yl)methyl]amino}imidazo[1,2-
 c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;

- 6-(4-metoxibenzyl)-2-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(3,5-dimetoxibenzyl)-3-metyl-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(3,5-dimetoxibenzyl)-8-[4-(hydroxyaxetyl)piperazin-1-yl]-2-(2-metylpropyl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(3,5-dimetoxibenzyl)-2,3-dimetyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(3,5-dimetoxibenzyl)-2,3-dimetyl-8-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(3,5-dimetoxibenzyl)-3-metyl-8-[(oxetan-3-ylmetyl)amino]-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 8-(4-axetyl)piperazin-1-yl)-6-(3,5-dimetoxibenzyl)-3-metyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(3,5-dimetoxibenzyl)-8-(4-metoxypiperidin-1-yl)-2,3-dimetylimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 5-(3,5-dimetoxibenzyl)-8,9-dimetyl-3-(morpholin-4-yl)imidazo[1,2-c]pteridin-6(5h)-on;
- 6-(3,5-dimetoxibenzyl)-8-(4-metoxypiperidin-1-yl)-3-metyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(3,5-dimetoxibenzyl)-8-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-3-metyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(morpholin-4-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(4-clobenzyl)-3-metyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(4-metoxibenzyl)-8-[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]-3-metyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;
- 6-(4-metoxibenzyl)-3-metyl-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)-2-(propan-2-

yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-[(4-hydroxypiperidin-1-yl)carbonyl]-3-metyl-2-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(6H)-on;

3-tert-butyl-6-(4-metoxibenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-metoxibenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-metoxibenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)metyl]pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(pyridin-3-ylmetyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(3,5-dimetoxibenzyl)-3-metyl-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-3-(1-metylxcyclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

2-[6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-5-oxo-5,6-dihydropyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-3-yl]-n-(propan-2-yl)axetamit;

6-(4-metoxibenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-3-[(2-hydroxypyridin-3-yl)metyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-3-[(2-metylpyridin-3-yl)metyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-3-(1-etyl-1h-pyrazol-5-yl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-3-(2-metylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-3-(1-etyl-1h-pyrazol-3-yl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-3-(3,5-dimethyl-1,2-oxazol-4-yl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

9,9-dimethyl-5-(4-methylbenzyl)-3-[(oxetan-3-yl)methyl]amino}-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on;

5-(3,5-dimethoxybenzyl)-9-methyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on;

5-(3,5-dimethoxybenzyl)-9,9-dimethyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on;

5-(4-clobenzyl)-3-[3-(methoxymethyl)azetidin-1-yl]-9,9-dimethyl-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on;

5-(3,5-dimethoxybenzyl)-10-ethyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on;

5-(3,5-dimethoxybenzyl)-8-ethyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on;

10-ethyl-5-(4-methoxybenzyl)-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on;

8-ethyl-5-(4-methoxybenzyl)-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on;

5-(4-clobenzyl)-10-ethyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on;

5-(4-clobenzyl)-8-ethyl-3-(morpholin-4-yl)-5,8,9,10-tetrahydro-6H-pyrido[2,3-e]pyrimido[1,2-c]pyrimidin-6-on;

6-(4-methoxybenzyl)-2-(2-methylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on;

2-tert-butyl-6-(4-methoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-morpholino-2-(2,2,2-trifluoethyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-morpholino-3-(2,2,2-trifluoethyl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,2-dimethyl-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-

c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion;

6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(propan-2-yl)imidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-2,5(3H,6H)-dion;

6-(4-clobenzyl)-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-2-(1-methylxyclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on;

3-tert-butyl-6-[(5-clopyridin-2-yl)metyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-metoxybenzyl)-3-(1-methylxyclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

2-tert-butyl-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-(4-metoxybenzyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on;

3-tert-butyl-8-(4-hydroxypiperidin-1-yl)-6-(4-metoxybenzyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

9-tert-butyl-5-(4-clobenzyl)-3-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[1',5':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-6(5h)-on;

8-(4-aminopiperidin-1-yl)-3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-5(6H)-on;

3-tert-butyl-6-(4-metoxybenzyl)-8-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-5(6H)-on;

3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(piperazin-1-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

2-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(piperazin-1-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-5(6H)-on;

3-(tert-butyl)-6-(4-clobenzyl)-8-(3-metoxypyrolidin-1-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

3-tert-butyl-6-[(5-methylthiophen-2-yl)metyl]-8-(morpholin-4-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmetyl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

8-(4-axetypiperazin-1-yl)-6-(4-clobenzyl)-3-(propan-2-yl)pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)-3-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)metyl]pyrido[2,3-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

3-tert-butyl-6-(4-metoxibenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(4-metoxibenzyl)-3-(1-metylxclopropyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)[1,2,4]triazolo[4',3':1,6]pyrimido[5,4-c]pyridazin-5(6H)-on;

3-tert-butyl-6-(4-clobenzyl)-8-(morpholin-4-yl)pyrido[3,4-e][1,2,4]triazolo[4,3-c]pyrimidin-5(6H)-on;

6-(3,5-dimetoxibenzyl)-2-(2,2-dimetylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on; và

6-(3,5-dimetoxibenzyl)-3-(2,2-dimetylpropyl)-8-(morpholin-4-yl)-2,6-dihydroimidazo[1,2-c]pyrido[2,3-e]pyrimidin-5(3H)-on.