



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0020549

(51)⁷ C07D 471/04, 487/04, 473/04

(13) B

(21) 1-2015-02956

(22) 04.03.2014

(86) PCT/EP2014/054107 04.03.2014

(87) WO2014/135507 12.09.2014

(30) 13158233.0 07.03.2013 EP

(45) 25.02.2019 371

(43) 25.01.2016 334

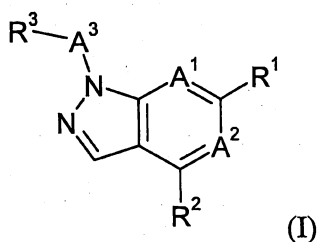
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) GREThER, Uwe (DE), KIMBARA, Atsushi (JP), NETTEKOVEN, Matthias (DE),
RICKLIN, Fabienne (FR), ROEVER, Stephan (DE), ROGERS-EVANS, Mark
(GB), SCHULZ-GASCH, Tanja (DE)

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

(54) HỢP CHẤT PYRAZOL, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC
PHẨM CHỨA NÓ

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



trong đó A¹ đến A³ và R¹ đến R³ được xác định như trong bản mô tả và trong các
điểm yêu cầu bảo hộ. Hợp chất có công thức (I) có thể được dùng làm thuốc.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất hữu cơ có tác dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh ở động vật có vú, và cụ thể đến các hợp chất là chất chủ vận ưu tiên của thụ thể Cannabinoit 2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể cannabinoit là một nhóm thụ thể màng tế bào thuộc siêu họ thụ thể kết cặp protein G. Hiện có hai nhóm phụ đã biết, được gọi là thụ thể Cannabinoit 1 (CB1) và thụ thể Cannabinoit 2 (CB2). Thụ thể CB1 chủ yếu được biểu hiện trong hệ thần kinh trung ương (tức là trong hạnh nhân tiểu não, hải mã) và có mặt với lượng ít hơn ở ngoại vi. CB2, mà được mã hóa bởi gen CNR2, được biểu hiện phần lớn ở ngoại vi, trên các tế bào của hệ miễn dịch, như các đại thực bào và các tế bào T (Ashton, J. C. et al. Curr Neuroparmacol 2007, 5(2), 73-80; Miller, A. M. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 299-308; Centonze, D., et al. Curr Pharm Des 2008, 14(23), 2370-42), và trong hệ thống dạ dày ruột non (Wright, K. L. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 263-70). Thụ thể CB2 cũng được phân bố rộng khắp trong não, ở đó nó được tìm thấy chủ yếu trên tế bào vi thần kinh đệm và không phải các noron (Cabral, G. A. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2): 240-51).

Các chất chủ vận thụ thể CB2 vẫn tiếp tục thu hút sự quan tâm trong thập kỷ qua (hiện nay có từ 30 đến 40 đơn xin cấp patent/năm) do trên thực tế, một vài hợp chất gần đây đã được chỉ ra là có nhiều lợi ích trên các mô hình tiền lâm sàng đối với nhiều bệnh ở người bao gồm chứng đau mạn tính (Beltramo, M. Mini Rev Med Chem 2009, 9(1), 11-25), bệnh xơ vữa động mạch (Mach, F. et al. J Neuroendocrinol 2008, 20 Suppl 1, 53-7), điều chỉnh khối lượng xương (Bab, I. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 182-8), viêm thần kinh (Cabral, G. A. et al. J Leukoc Biol 2005, 78(6), 1192-7), tổn thương do thiếu máu khu trú/tái tưới máu (Pacher, P. et al. Br J Pharmacol 2008, 153(2), 252-62), bệnh xơ hóa toàn thân (Akhmetshina, A. et al. Arthritis Rheum 2009, 60(4), 1129-36; Garcia-Gonzalez, E. et al. Rheumatology (Oxford) 2009, 48(9),

1050-6), bệnh xơ hóa gan (Julien, B. et al. Gastroenterology 2005, 128(3), 742-55; Munoz-Luque, J. et al. J Pharmacol Exp Ther 2008, 324(2), 475-83).

Tổn thương do thiếu máu khu trú/tái tưới máu (I/R) là nguyên nhân chính gây tổn thương mô xuất hiện ở các tình trạng bệnh lý như đột quy, bệnh nhồi máu cơ tim, bắc cầu rẽ nhánh tim phổi và các phẫu thuật mạch khác, và cấy ghép cơ quan, cũng như là cơ chế chính gây tổn thương cơ quan sinh tử, gây biến chứng là các cơn sốc tuần hoàn ở nhiều căn bệnh khác nhau. Tất cả các tình trạng bệnh lý này được đặc trưng bởi việc hệ thống cung cấp máu bình thường bị phá vỡ, dẫn đến việc cung cấp oxy cho mô không đủ. Việc cung cấp lại oxy, ví dụ tái tưới máu là giải pháp điều trị cuối cùng để khôi phục việc cung cấp oxy cho mô bình thường. Tuy nhiên, máu thiếu oxy và các dưỡng chất dẫn tới các tình trạng bệnh trong đó nếu việc tuần hoàn được khôi phục sẽ dẫn đến gây tổn thương cho mô. Tổn thương tái tưới máu một phần là do đáp ứng viêm của các mô bị tổn thương. Các tế bào máu trắng, được cung cấp cho vùng này khi máu tuần hoàn trở lại, sẽ giải phóng chất mang yếu tố viêm như intolokin cũng như các gốc tự do để đáp ứng với việc mô bị tổn thương. Dòng chảy của máu sau khi được phục hồi sẽ đưa oxy trở lại các tế bào, gây tổn thương cho protein tế bào, ADN, và màng sinh chất.

Hiện tượng tiền thích nghi trong chứng thiếu máu khu trú từ xa (RIPC) là cơ chế bảo vệ nội tại của cơ thể chống lại tổn thương do chứng thiếu máu khu trú và sự tái tưới máu gây ra. Nó mô tả hiện tượng đáng quan tâm trong đó chứng thiếu máu khu trú và tái tưới máu thoáng qua không gây chết xảy ra trong một cơ quan hoặc một mô, tạo ra tính đề kháng với các thương tổn do tái tưới máu và thiếu máu khu trú “gây chết” trong cơ quan hoặc mô từ cách xa nơi xảy ra hiện tượng này. Cơ chế thực sự mà thông qua đó chứng thiếu máu khu trú và tái tưới máu thoáng qua diễn ra ở cơ quan hoặc mô tạo ra khả năng bảo vệ hiện chưa được biết đến mặc dù một vài giả thuyết đã được đưa ra.

Giả thuyết về thể dịch cho rằng các chất nội sinh (như adenosin, bradykinin, opioit, CGRP, endocannabinoit, Angiotensin I hoặc một số chất khác như yếu tố thể dịch chưa xác định được) được tạo ra trong cơ quan hoặc mô xa đi vào dòng máu và hoạt hóa thụ thể tương ứng của nó trong mô đích và do đó khôi phục các quá trình bảo

vệ tim mạch khác nhau trong tế bào mà thường xuất hiện cùng với hiện tượng tiền thích nghi trong chứng thiếu máu khu trú.

Các số liệu gần đây cho thấy các endocannabinoid và các thụ thể của chúng, cụ thể CB2 có thể liên quan đến hiện tượng tiền thích nghi này và góp phần ngăn ngừa tổn thương do tái tưới máu gây ra bằng cách điều hòa giảm đáp ứng viêm (Pacher, P. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 252-62). Cụ thể, các nghiên cứu gần đây sử dụng chất chủ vận điều chỉnh CB2 đã chứng tỏ hiệu lực của chất chủ vận này trong việc làm giảm thương tổn I/R trong tim (Defer, N. et al. *Faseb J* 2009, 23(7), 2120-30), não (Zhang, M. et al. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27(7), 1387-96), gan (Batkai, S. et al. *Faseb J* 2007, 21(8), 1788-800) và thận (Feizi, A. et al. *Exp Toxicol Pathol* 2008, 60(4-5), 405-10).

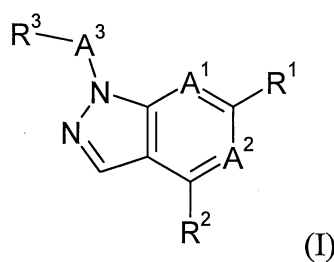
Ngoài ra, trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều tài liệu chỉ ra rằng CB2 cũng có thể đáng quan tâm trong bối cảnh tiền mạn tính và mạn tính. Việc chỉ điều hòa tăng CB1 và CB2 được cho là gắn với trên mô hình động vật mắc bệnh mạn tính là bệnh xơ hóa (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6; Yang, Y. Y. et al. *Liver Int* 2009, 29(5), 678-85) với biểu hiện CB2 liên quan trong các nguyên bào xơ cơ, các tế bào này chịu trách nhiệm cho tiến trình xơ hóa.

Trên thực tế, việc hoạt hóa thụ thể CB2 bằng chất chủ vận CB2 chọn lọc đã được chỉ ra là tạo ra tác dụng chống xơ hóa ở bệnh xơ cứng toàn thân lan tỏa (Garcia-Gonzalez, E. et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48(9), 1050-6) và thụ thể CB2 đóng vai trò như đích quan trọng trong chứng xơ hóa da thử nghiệm (Akhmetshina, A. et al. *Arthritis Rheum* 2009, 60(4), 1129-36) và trong sinh lý bệnh ở gan, bao gồm chứng xơ hóa gắn với các bệnh gan mạn tính (Lotersztajn, S. et al. *Gastroenterol Clin Biol* 2007, 31(3), 255-8; Mallat, A. et al. *Expert Opin Ther Targets* 2007, 11(3), 403-9; Lotersztajn, S. et al. *Br J Pharmacol* 2008, 153(2), 286-9).

Các hợp chất theo sáng chế liên kết và điều biến thụ thể CB2 và có hoạt tính trên thụ thể CB1 thấp hơn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)



trong đó

A^1 là cacbon hoặc nito;

A^2 là cacbon hoặc nito;

A^3 là $-(CH_2)_n-$ hoặc $-CH_2C(O)-$;

R^1 là alkyl, xycloalkyl, alkoxy hoặc halogen;

R^2 là alkoxy, pyrrolidinyl được thế hoặc dihydropyrrolyl được thế, trong đó pyrrolidinyl được thế và dihydropyrrolyl được thế là pyrrolidinyl và dihydropyrrolyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl và alkylfurazanylalkoxy;

R^3 là phenyl, phenyl được thế, furazanyl được thế, pyridinyl, pyridinyl được thế, dioxothietanyl, tetrahydrofuranyl, tetrazolyl được thế hoặc triazolyl được thế, trong đó phenyl được thế, furazanyl được thế, pyridinyl được thế và triazolyl được thế là phenyl, pyridinyl và triazolyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, halogen, haloalkyl, alkylsulfonyl và xycloalkyl, và trong đó tetrazolyl được thế và furazanyl được thế là tetrazolyl và furazanyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ alkyl, alkoxy, halogen, haloalkyl, alkylsulfonyl và xycloalkyl;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

với điều kiện là cả hai A^1 và A^2 không đồng thời là cacbon;

hoặc muối được dụng hoặc este của nó.

Hợp chất có công thức (I) là đặc biệt hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh như chứng đau, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi

tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu khu trú ở mắt, teo thê địa lý, bệnh đái tháo đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu khu trú - tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ gan, bệnh xơ hóa phổi, xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp, bệnh thận ghép mạn tính, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh viêm cầu thận, bệnh cơ tim, suy tim, bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều chỉnh khối lượng xương, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quỵ, cơn thiếu máu khu trú thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Hợp chất có công thức (I) đặc biệt hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thận do đái tháo đường, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “alkyl”, một mình hoặc kết hợp, dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon, cụ thể là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm C₁-C₈ alkyl mạch thẳng và mạch nhánh là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, các đồng phân của pentyl, các đồng phân của hexyl, các đồng phân của heptyl và các đồng phân của octyl, cụ thể là metyl, etyl, propyl, butyl và pentyl. Các ví dụ cụ thể về alkyl là metyl và tert.-butyl.

Thuật ngữ “xycloalkyl”, một mình hoặc kết hợp, dùng để chỉ vòng xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon và cụ thể là vòng xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl. Một ví dụ cụ thể về “xycloalkyl” là xyclopropyl.

Thuật ngữ “alkoxy”, một mình hoặc kết hợp, dùng để chỉ nhóm có công thức alkyl-O- trong đó thuật ngữ “alkyl” có nghĩa nêu trên, như metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert.-butoxy và neopentyloxy. “Alkoxy” cụ thể là metoxy, etoxy và neopentyloxy.

Thuật ngữ “oxy”, một mình hoặc kết hợp, dùng để chỉ nhóm -O-.

Các thuật ngữ “halogen” hoặc “halo”, một mình hoặc kết hợp, dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc iot và cụ thể là flo, clo hoặc brom, cụ thể hơn là flo và clo. Thuật ngữ “halo”, kết hợp với nhóm khác, dùng để chỉ sự thay thế nhóm đã nêu bằng ít nhất một nguyên tử halogen, cụ thể là được thế bằng một đến năm nguyên tử halogen, cụ thể là một đến ba nguyên tử halogen, tức là một, hai hoặc ba nguyên tử halogen.

Thuật ngữ “haloalkyl”, một mình hoặc kết hợp, dùng để chỉ nhóm alkyl được thế bằng ít nhất một nguyên tử halogen, cụ thể là được thế bằng một đến năm nguyên tử halogen, cụ thể là một đến ba nguyên tử halogen. “Haloalkyl” cụ thể là triflometyl.

Các thuật ngữ “hydroxyl” và “hydroxy”, một mình hoặc kết hợp, dùng để chỉ nhóm -OH.

Thuật ngữ “carbonyl”, một mình hoặc kết hợp, dùng để chỉ nhóm -C(O)-.

Thuật ngữ “sulfonyl”, một mình hoặc kết hợp, dùng để chỉ nhóm -S(O)₂-.

Thuật ngữ “các muối được dụng” đề cập đến các muối mà giữ được hiệu quả và các đặc tính sinh học của các bazơ tự do và các axit tự do, mà không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Các muối được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, cụ thể là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit salicylic, N-acetylcysteine. Ngoài ra, các muối này có thể được điều chế bằng cách bổ sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, các amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, lysin, arginin, N-etylpiperidin, piperidin, polyamin. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể có mặt ở dạng ion lưỡng tính. Các muối được dụng được ưu tiên đặc

biệt của các hợp chất có công thức (I) là các muối của axit clohydric, axit brom hydric, axit sulfuric, axit phosphoric và axit metansulfonic.

"Các este được dụng" nghĩa là hợp chất có công thức chung (I) có thể được tạo dẫn xuất ở các nhóm chức để tạo ra các dẫn xuất mà có khả năng chuyển hóa thành các hợp chất gốc in vivo. Các ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dẫn xuất este có thể chấp nhận về mặt sinh lý và dễ chuyển hóa, như các este metoxymetyl, các este methylthiometyl và các este pivaloyloxymetyl. Ngoài ra, các chất tương đương có thể chấp nhận về mặt sinh lý bất kỳ của hợp chất có công thức chung (I), tương tự với các este dễ chuyển hóa, mà có khả năng tạo ra các hợp chất gốc có công thức chung (I) in vivo, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu hoặc các hợp chất có công thức (I) chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, thì các nhóm bảo vệ thích hợp (như được mô tả ví dụ trong "Protective Groups in Organic Chemistry" theo T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd Ed., 1999, Wiley, New York) có thể được đưa vào trước bước quyết định áp dụng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn được mô tả trong tài liệu. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ là tert-butoxycarbonyl (Boc), 9-fluorenylmethyl carbamat (Fmoc), 2-trimetylsilyl ethyl carbamat (Teoc), carbobenzyloxy (Cbz) và p-metoxybenzyloxycarbonyl (Moz).

Hợp chất có công thức (I) có thể chứa một vài tâm không đối xứng và có thể có mặt ở dạng của các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang học, các hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh như, ví dụ, các raxemat, các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang, các raxemat đồng phân không đối quang hoặc các hỗn hợp của các raxemat đồng phân không đối quang.

Thuật ngữ "nguyên tử cacbon không đối xứng" nghĩa là nguyên tử cacbon có bốn phần tử thế khác nhau. Theo quy ước Cahn-Ingold-Prelog, nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có cấu hình "R" hoặc "S".

Cụ thể, sáng chế đề xuất:

Hợp chất có công thức (I), trong đó A^1 là nitơ;

Hợp chất có công thức (I), trong đó A^2 là nitơ;

Hợp chất có công thức (I), trong đó A^3 là $-(CH_2)_n-$;

Hợp chất có công thức (I), trong đó A^3 là $-CH_2-$;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là alkyl hoặc xycloalkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là alkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là tert.-butyl hoặc xyclopropyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là tert.-butyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là halopyrolidinyl, hydroxypyrolidinyl, alkoxy, halodihydropyrolyl, alkylfurazanylalkoxy, hydroxyalkylpyrolidinyl hoặc alkoxyalkylpyrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là diflopyrolidinyl, hydroxypyrolidinyl, etoxy, flodihydropyrolyl, metylfurazanylmetoxy, hydroxymetylpyrolidinyl hoặc metoxymetylpyrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là pyrolidinyl được thế, trong đó pyrolidinyl được thế là pyrolidinyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen và hydroxyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là diflopyrolidinyl hoặc hydroxypyrolidinyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là phenyl, alkoxyphenyl, halophenyl, haloalkylphenyl, alkylfurazanyl, alkylsulfonylphenyl, pyridinyl, halopyridinyl, dioxothietanyl, tetrahydrofuranyl, alkyltetrazolyl, xycloalkyltetrazolyl, dialkyltriazolyl hoặc alkyltriazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là phenyl, metoxyphenyl, clophenyl, cloflophenyl, triflometylphenyl, metylfurazanyl, metylsulfonylphenyl, pyridinyl,

clopyridinyl, dioxothietanyl, tetrahydrofuranyl, metyltetrazolyl, xyclopropyltetrazolyl, dimetyltriazolyl hoặc metyltriazolyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là phenyl được thế, furazanyl được thế, pyridinyl được thế, tetrazolyl được thế hoặc triazolyl được thế, trong đó phenyl được thế, pyridinyl được thế và triazolyl được thế là phenyl, pyridinyl và triazolyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen và haloalkyl, trong đó tetrazolyl được thế là tetrazolyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ alkyl, và xycloalkyl, và trong đó furazanyl được thế là furazanyl được thế bằng alkyl;

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là triflometylphenyl, metylfurazanyl, clopyridinyl, metyltetrazolyl, xyclopropyltetrazolyl, dimetyltriazolyl hoặc metyltriazolyl; và

Hợp chất có công thức (I), trong đó n bằng 1.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

1-Benzyl-6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-clophenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol;

6-*tert*-butyl-1-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-[(2-clophenyl)metyl]-4-etoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-phenetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(2-metansulfonyl-benzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(2-pyridin-3-yl-etyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(1,1-dioxo-1λ6-thietan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(tetrahydro-furan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(1-metyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-(1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4,5-dimetyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-(4,5-dimetyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-4-(3-flo-2,5-dihydro-pyrol-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(3-metyl-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3-flo-2,5-dihydro-pyrol-1-yl)-1-(3-metyl-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

2-[6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]-1-pyridin-4-yl-etanon;

2-[6-*tert*-butyl-4-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl]-1-pyridin-2-yl-ethanon;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol;

6-Xyclopropyl-4-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol;

6-*tert*-butyl-4-[(*S*)-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethoxy)-pyrrolidin-1-yl]-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

6-Xyclopropyl-4-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin;

6-Xyclopropyl-4-(3,3-difluoro-pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-b]pyridin;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-trifluoromethylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(2-methylsulfonyl-benzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(3-chloro-pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(1-*x*-cyclopropyl-1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol;

{(*R*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-trifluoromethylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-2-yl}-methanol;

6-*tert*-butyl-4-((*R*)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-yl)-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin; và

6-*tert*-butyl-4-((*R*)-2-metoxymetyl-pyrolidin-1-yl)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ

6-Clo-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-1-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin; và

4-(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)-6-(2,2-dimetylpropoxy)-1-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) được chọn từ

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(1-metyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-(1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4,5-dimetyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(3-metyl-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol; và

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-triflometylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol.

Việc tổng hợp hợp chất có công thức (I), ví dụ, có thể được thực hiện theo các sơ đồ sau.

Trừ khi có quy định khác, A^1 đến A^3 , R^1 đến R^3 và n trong các sơ đồ dưới đây có nghĩa như được định nghĩa ở trên.

Theo quy trình theo sơ đồ 1, các hydrazin có công thức chung **AA** có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu. Các hợp chất **AA** hoặc có sẵn trên thị trường, hoặc có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, hoặc thu được như được mô tả trong phần thử nghiệm dưới đây.

Hợp chất **AB** có thể được điều chế từ **AA** bằng cách cho **AA** phản ứng với 2-(etoxymetylen)-propandinitril (CAN 123-06-8) với sự có mặt của bazơ, cụ thể là DIEA, trong dung môi trơ, cụ thể là etanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của hỗn hợp, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C.

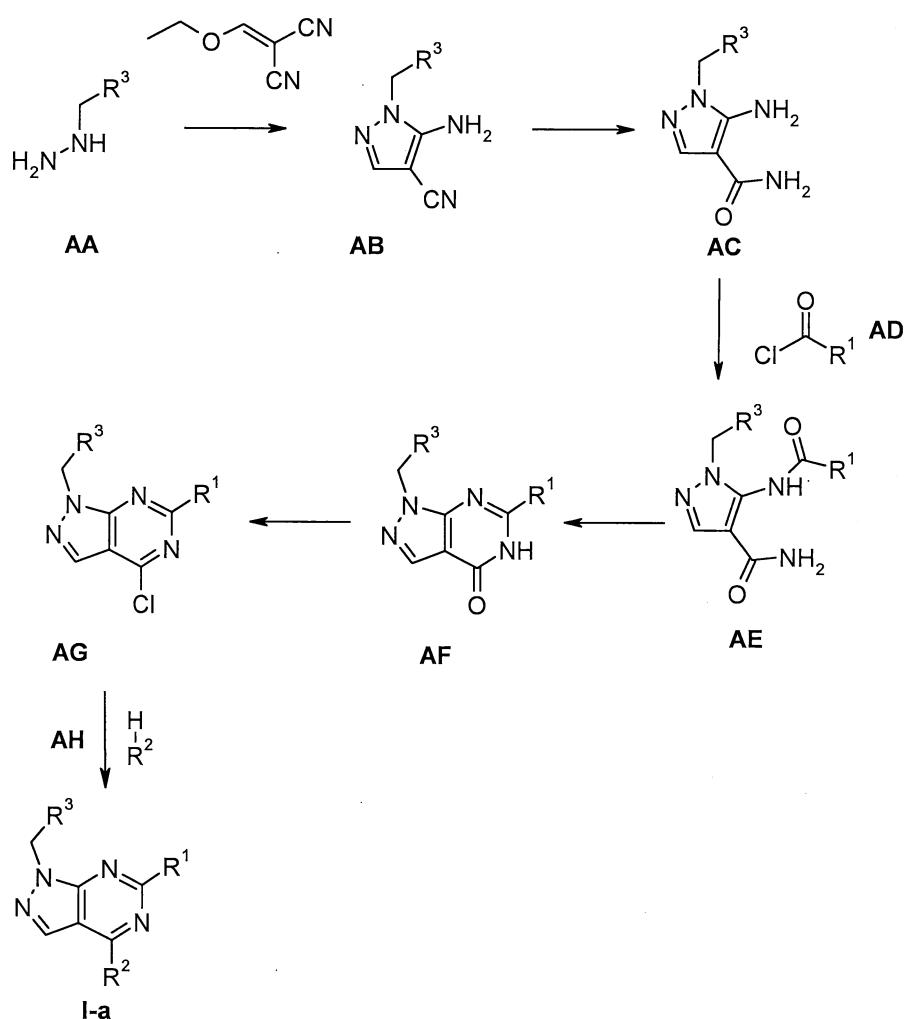
Việc chuyển hóa hợp chất **AB** thành **AC** có thể thực hiện bằng cách thủy phân trong dung môi thích hợp, cụ thể là bằng cách thủy phân trong môi trường bazơ bằng cách sử dụng hỗn hợp của kali hydroxit và hydro peroxit trong hỗn hợp dioxan-nước ở nhiệt độ thấp, cụ thể là ở nhiệt độ 0°C đến nhiệt độ trong phòng, hoặc bằng cách sử dụng các điều kiện khác đã biết trong tài liệu chuyên ngành.

Việc axyl hóa amin thơm có công thức chung **AC** để tạo ra các hợp chất có công thức **AE** có thể được thực hiện bằng cách cho phản ứng với tác nhân axyl hóa **AD**. Các tác nhân axyl hóa tốt hơn nếu là axyl clorua **AD**, cụ thể là các tác nhân không có các nguyên tử halogen ở vị trí alpha cạnh nhóm axyl để tạo thuận lợi cho bước ngưng tụ sau để tạo ra các hợp chất thuộc loại **AF**. Việc tự axyl hóa có thể diễn ra bằng các phương pháp đã được chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật biết rõ - ví dụ bằng cách sử dụng axyl clorua **AD** trong dung môi trơ như DMA, THF hoặc các hỗn hợp của nó với

sự có mặt của bazơ như pyridin ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi được sử dụng – tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Axyl clorua **AD** hoặc có sẵn trên thị trường, đã được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, hoặc có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc thu được như được mô tả trong phần thử nghiệm dưới đây.

Sơ đồ 1



Việc loại nước và đóng vòng các hợp chất **AE** tạo ra các hợp chất có công thức chung **AF**. Loại phản ứng này đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được tiến hành bằng cách gia nhiệt các hợp chất thuộc loại **AE** với sự có mặt của bazơ, ví dụ dung dịch natri hydroxit, hoặc không có mặt hoặc có mặt của dung môi trơ, tốt

hơn là bằng cách gia nhiệt đến nhiệt độ cao như 80°C khi không có mặt của các dung môi khác.

Các hợp chất **AF** có thể còn được chuyển hóa thành các hợp chất **AG** bằng cách cho phản ứng với clorua axit vô cơ, ví dụ phospho oxyclorua trong dung môi trơ, tốt hơn là dung môi sôi ở nhiệt độ cao, ví dụ *N,N*-dietylanilin ở nhiệt độ cao, ví dụ 120°C.

Việc kết hợp hợp chất có công thức **AG** với chất ái nhân có công thức **AH** để tạo ra các hợp chất có công thức chung **I-a** thường được thực hiện với sự có mặt của bazơ, như DIEA trong dung môi trơ, như DMF. Ví dụ phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ cao ví dụ bằng cách gia nhiệt đến 120°C, tốt hơn là bằng phản ứng trong vi sóng ở nhiệt độ 120°C.

Các chất hoặc ái nhân **AH** hoặc có sẵn trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc thu được như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Nếu một trong số các nguyên liệu ban đầu, các hợp chất có các công thức **AA**, **AD** hoặc **AH**, chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, các nhóm bảo vệ thích hợp (P) (ví dụ được mô tả ví dụ trong tài liệu: T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York 1999, 3rd edition) có thể được đưa vào trước bước quyết định sử dụng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

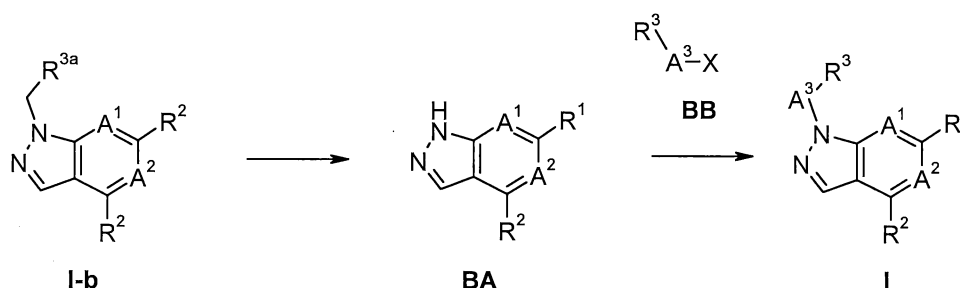
Nếu một hoặc nhiều hợp chất có các công thức **AA**, **AD** hoặc **AH** chứa các tâm không đối xứng, các hợp chất có công thức **I-a** có thể thu được dưới dạng các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, mà có thể được tách ra bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật, chẳng hạn bằng phương pháp HPLC (không đối xứng) hoặc kết tinh. Các hợp chất raxemic chẳng hạn có thể được tách ra thành các thể đối quang của chúng thông qua các muối của chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh hoặc bằng cách tách các thể đối

quang bằng các phương pháp sắc ký cụ thể bằng cách sử dụng chất hấp phụ không đối xứng hoặc chất rửa giải không đối xứng.

Theo quy trình theo sơ đồ 2, các hợp chất **I-b** (trong đó R^{3a} -CH₂ là nhóm bảo vệ thích hợp) có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp các hợp chất **I** có các nhóm R^1 khác.

Các hợp chất **I-b** (trong đó R^{3a} -CH₂ là nhóm bảo vệ thích hợp) có thể được biến đổi thành các hợp chất **BA** bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực, ví dụ bằng các phản ứng hydro hóa hoặc các phản ứng phân cắt bằng axit. Trình tự thích hợp bắt đầu ví dụ bằng gốc 4-metoxymethyl như R^{3a} -CH₂, mà có thể được loại bỏ bằng các phương pháp axit ví dụ bằng cách xử lý bằng TFA và axit metansulfonic trong dung môi như DCM ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 2



Các hợp chất có công thức chung **I** có thể thu được từ các hợp chất có công thức chung **BA** bằng các phản ứng thay thế ái nhân trên các hợp chất có công thức chung **BB** (trong đó X là nhóm rời chuyển trên carbon sp³, như ví dụ halogen hoặc giả-halogen). Phản ứng này có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực, ví dụ bằng cách cho phản ứng với các chất phản ứng với sự có mặt của bazơ, như kali *tert*-butoxit, xesi carbonat hoặc kali carbonat trong dung môi như axeton, DMF hoặc DMA, ví dụ trong lò vi sóng ở nhiệt độ cao như 120°C.

Các hợp chất có công thức **BB** hoặc có sẵn trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc thu được như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Nếu một trong số các nguyên liệu ban đầu, các hợp chất có các công thức **I-a** hoặc **BB**, chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, các nhóm bảo vệ thích hợp (P) (ví dụ được mô tả ví dụ trong tài liệu: T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3rd edition) có thể được đưa vào trước bước quyết định sử dụng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Nếu một hoặc nhiều hợp chất có các công thức **I-a** hoặc **BB** chứa các tâm không đối xứng, các hợp chất có công thức **I-a** có thể thu được dưới dạng các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, mà có thể được tách ra bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật, chẳng hạn bằng phương pháp HPLC (không đối xứng) hoặc kết tinh. Các hợp chất racemic chẳng hạn có thể được tách ra thành các thể đối quang của chúng thông qua các muối của chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh hoặc bằng cách tách các thể đối quang bằng các phương pháp sắc ký cụ thể bằng cách sử dụng chất hấp phụ không đối xứng hoặc chất rửa giải không đối xứng.

Theo quy trình theo sơ đồ 3, các aminopyrazol được thể có công thức chung **CA** có thể được dùng làm nguyên liệu ban đầu. Các hợp chất **CA** hoặc có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, hoặc thu được như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Hợp chất **CB** có thể được điều chế từ **CA** bằng cách cho **CA** phản ứng với diethyl malonat (CAN 105-53-3) có hoặc không có dung môi trơ, tốt hơn là trong diethyl malonat nguyên chất ở nhiệt độ cao, tốt hơn là trong vi sóng ở nhiệt độ 130°C.

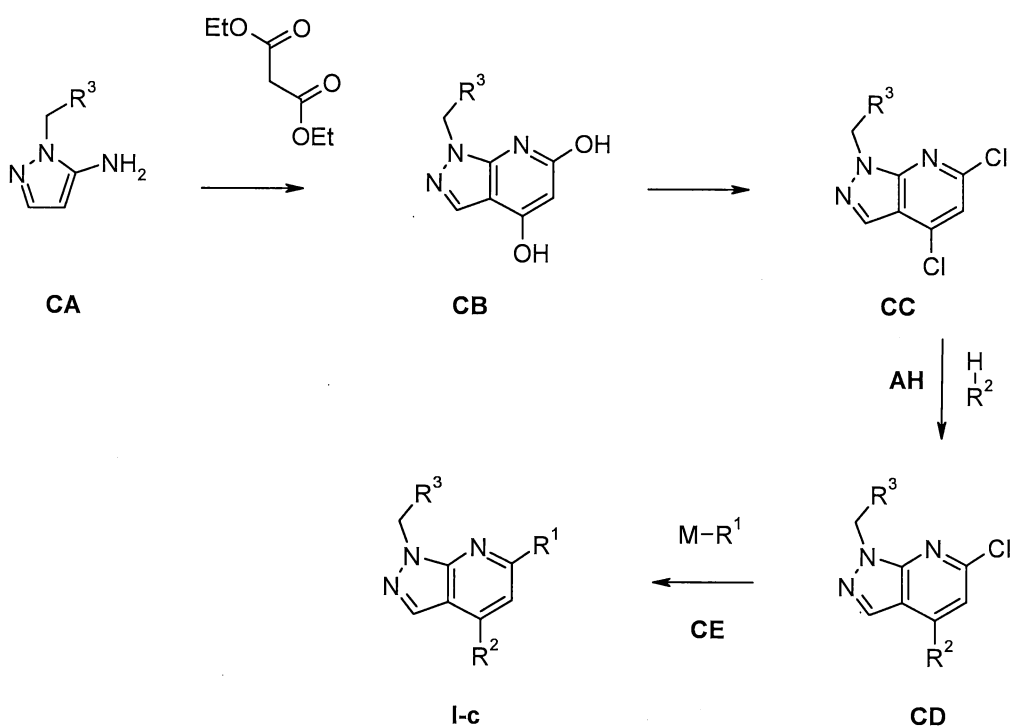
Các hợp chất **CB** có thể còn được chuyển hóa thành các hợp chất **CC** bằng cách cho phản ứng với clorua axit vô cơ đang sôi ở nhiệt độ cao, ví dụ diclorua phenylphosphonic ở nhiệt độ cao, ví dụ 170°C.

Việc kết hợp hợp chất có công thức **CC** với chất ái nhân có công thức **AH** để tạo ra các hợp chất có công thức chung **CD** thường được thực hiện với sự có mặt của bazơ,

như DIEA trong dung môi trơ, như DMF. Ví dụ phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ cao ví dụ bằng cách gia nhiệt đến 130°C, tốt hơn là bằng phản ứng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 130°C.

Các chất ái nhân **AH** hoặc có sẵn trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc thu được như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Sơ đồ 3



Các hợp chất **I-c** có thể được điều chế từ **CD** bằng cách cho hợp chất có công thức **CD** kết hợp với hợp chất **CE** loại alkyl, alkenyl hoặc aryl kim loại được thế thích hợp cụ thể là axit xyclopropylboronic hoặc muối xyclopropyltriflo-borat với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, cụ thể là chất xúc tác paladi như paladi(II)axetat với sự có mặt của *n*-butyl-di-adamantylphosphin trong dung môi trơ như toluen ở nhiệt độ phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi với sự có mặt của bazơ thích hợp, như xesi carbonat.

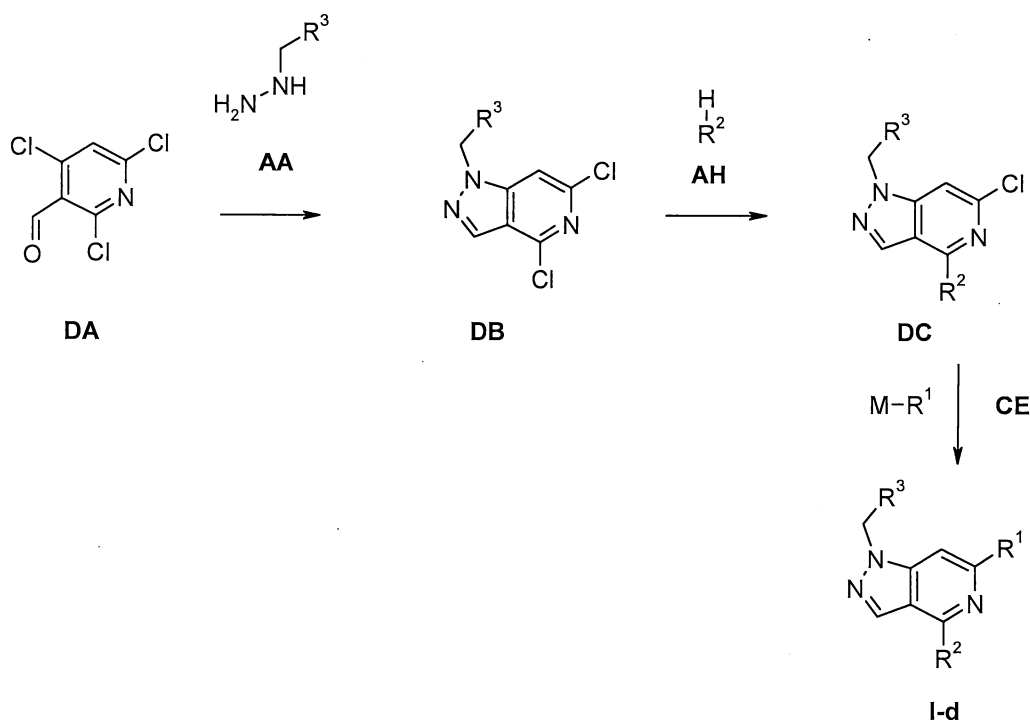
Các hợp chất CE loại alkyl, alkenyl hoặc aryl kim loại hoặc có sẵn trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc thu được như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu, các hợp chất có các công thức **CA**, **AH** hoặc **CE**, chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, các nhóm bảo vệ thích hợp (P) (ví dụ được mô tả ví dụ trong tài liệu: T.W. Greene et al., Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3rd edition) có thể được đưa vào trước bước quyết định sử dụng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Nếu một hoặc nhiều hợp chất có các công thức **CA**, **AH** hoặc **CE** chứa các tâm không đối xứng, các hợp chất có công thức **I-c** có thể thu được dưới dạng các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, mà có thể được tách ra bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật, chẳng hạn bằng phương pháp HPLC (không đối xứng) hoặc kết tinh. Các hợp chất racemic chẳng hạn có thể được tách ra thành các thể đối quang của chúng thông qua các muối của chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh hoặc bằng cách tách các thể đối quang bằng các phương pháp sắc ký cụ thể bằng cách sử dụng chất hấp phụ không đối xứng hoặc chất rửa giải không đối xứng.

Theo quy trình theo sơ đồ 4, hợp chất **DA** (2,4,6-triclo-3-pyridincarboxaldehyt, CAN 1261269-66-2) có thể được ngưng tụ với các hydrazin có công thức chung **AA** với sự có mặt của bazơ, như DIEA và trong dung môi trơ, như THF ở nhiệt độ cao, cụ thể là ở nhiệt độ 50°C để tạo ra các hợp chất có công thức chung **DB** cùng với một số chất đồng phân vùng của **DB**.

Sơ đồ 4



Việc kết hợp hợp chất có công thức **DB** với chất ái nhân có công thức **AH** để tạo ra các hợp chất có công thức chung **DC** thường được thực hiện với sự có mặt của bazơ, như DIEA trong dung môi trơ, như DMF. Ví dụ phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ cao ví dụ bằng cách gia nhiệt đến 120°C, tốt hơn là bằng phản ứng trong lò vi sóng ở nhiệt độ 120°C.

Các chất ái nhân **AH** hoặc có sẵn trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc thu được như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Các hợp chất **I-d** có thể được điều chế từ **DC** bằng cách cho hợp chất có công thức **DC** kết hợp với các loài alkyl, alkenyl hoặc aryl kim loại được thể thích hợp **CE**, cụ thể là axit xyclopropylboronic hoặc muối xyclopropyltriflo-borat với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, cụ thể là chất xúc tác paladi như paladi(II)axetat với sự có mặt của *n*-butyl-di-adamantylphosphin trong dung môi trơ như toluen ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi với sự có mặt của bazơ thích hợp, như xesi carbonat.

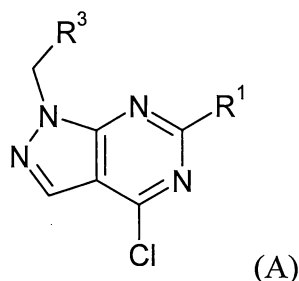
Các hợp chất CE loại alkyl, alkenyl hoặc aryl kim loại hoặc có sẵn trên thị trường, được mô tả trong tài liệu chuyên ngành, có thể được tổng hợp bởi người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc thu được như được mô tả trong phần thử nghiệm.

Nếu một trong các nguyên liệu ban đầu, các hợp chất có các công thức **AA**, **AH** hoặc **CE**, chứa một hoặc nhiều nhóm chức mà không ổn định hoặc dễ phản ứng trong các điều kiện phản ứng của một hoặc nhiều bước phản ứng, các nhóm bảo vệ thích hợp (P) (ví dụ được mô tả ví dụ trong tài liệu: T.W. Greene et al., *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons Inc. New York **1999**, 3rd edition) có thể được đưa vào trước bước quyết định sử dụng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Các nhóm bảo vệ này có thể được loại bỏ ở giai đoạn sau của quá trình tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Nếu một hoặc nhiều hợp chất có các công thức **AA**, **AH** hoặc **CE** chứa các tâm không đối xứng, các hợp chất có công thức **I-d** có thể thu được dưới dạng các hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang hoặc các chất đồng phân đối ảnh, mà có thể được tách ra bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật, chẳng hạn bằng phương pháp HPLC (không đối xứng) hoặc kết tinh. Các hợp chất racemic chẳng hạn có thể được tách ra thành các thể đối quang của chúng thông qua các muối của chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh hoặc bằng cách tách các thể đối quang bằng các phương pháp sắc ký cụ thể bằng cách sử dụng chất hấp phụ không đối xứng hoặc chất rửa giải không đối xứng.

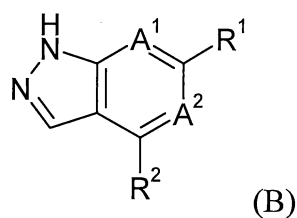
Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), quy trình này bao gồm một trong các bước sau:

(a) phản ứng của hợp chất có công thức (A)



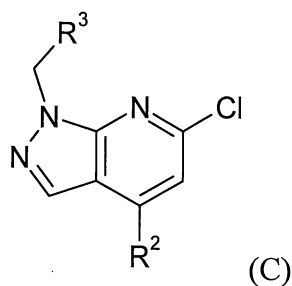
với sự có mặt của R²H và bazơ;

(b) phản ứng của hợp chất có công thức (B)



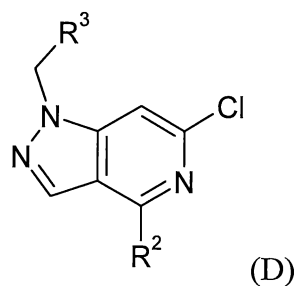
với sự có mặt của R^3 -A³-X và bazơ;

(c) phản ứng của hợp chất có công thức (C)



với sự có mặt của MR¹, chất xúc tác paladi và bazơ;

(d) phản ứng của hợp chất có công thức (D)



với sự có mặt của MR¹, chất xúc tác paladi và bazơ;

trong đó A¹ đến A³ và R¹ đến R³ là như được định nghĩa ở trên, X là nhóm rời chuyển và M là các loài kim loại được thể thích hợp, như các nhóm thuộc loại borono-, boryl-, triflo-borat- hoặc stannyl.

Trong bước (a), bazơ là DIEA chẳng hạn.

Bước (a) được thực hiện đặc biệt có lợi trong dung môi trơ, như DMF. Bước (a) có thể được tiến hành một cách thuận lợi ở nhiệt độ 120°C.

Trong bước (b), bazơ ví dụ là *tert.*-butoxit, xesi carbonat hoặc kali carbonat.

Bước (b) được thực hiện đặc biệt có lợi trong dung môi trơ, như DMF hoặc DMA. Bước (b) có thể được tiến hành một cách thuận lợi ở nhiệt độ 120°C.

Trong bước (c), chất xúc tác paladi ví dụ là paladi(II)axetat. Bước (c) tốt hơn là được tiến hành với sự có mặt của phosphin, cụ thể là *n*-butyl-di-adamantylphosphin.

Bước (c) cụ thể là được thực hiện trong dung môi trơ, như toluen. Bước (c) có thể được tiến hành một cách thuận lợi ở nhiệt độ trong phòng cho đến nhiệt độ hồi lưu.

Trong bước (c), bazơ ví dụ là xesi carbonat.

MR¹ có lợi là axit xyclopropylboronic hoặc muối xyclopropyltriflo-borat.

Các điều kiện tương tự như đối với bước (c) có thể được sử dụng một cách thuận lợi cho bước (d).

Nếu muốn, hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển hóa thành muối được dùng của nó.

Cụ thể, sáng chế còn mô tả:

Việc sử dụng hợp chất có công thức (I) dùng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu khu trú ở mắt, teo thể địa lý, bệnh đái tháo đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu khu trú - tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ gan, bệnh xơ hóa phổi, xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp, bệnh thận ghép mạn tính, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh viêm cầu thận, bệnh cơ tim, suy tim, bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều chỉnh khối lượng xương, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quỵ, cơn thiếu máu khu trú thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ;

Việc sử dụng hợp chất theo công thức (I) để bào chế thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu khu trú ở mắt, teo thể địa lý, bệnh đái tháo đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu khu trú - tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ gan, bệnh xơ hóa phổi, xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp, bệnh thận ghép mạn tính, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh viêm cầu thận, bệnh cơ tim, suy tim, bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều chỉnh khối lượng xương, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quy, cơn thiếu máu khu trú thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Hợp chất có công thức (I) dùng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu khu trú ở mắt, teo thể địa lý, bệnh đái tháo đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu khu trú - tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ gan, bệnh xơ hóa phổi, xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp, bệnh thận ghép mạn tính, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh viêm cầu thận, bệnh cơ tim, suy tim, bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều chỉnh khối lượng xương, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quy, cơn thiếu máu khu trú thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ; và

Phương pháp để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu khu trú ở mắt, teo thể địa lý, bệnh đái tháo đường, viêm, bệnh viêm ruột, tổn thương do thiếu máu khu trú - tái tưới máu, suy gan cấp, bệnh xơ gan, bệnh xơ hóa phổi, xơ hóa thận, bệnh xơ hóa toàn thân, thải bỏ mảnh ghép cấp, bệnh thận ghép mạn tính, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh viêm cầu thận, bệnh cơ tim, suy tim, bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh nhồi máu cơ tim, xơ cứng toàn thân, tổn thương do nhiệt, bỏng, sẹo phì đại, u sùi, sốt

viêm lợi, xơ gan hoặc u gan, điều chỉnh khối lượng xương, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, đột quỵ, cơn thiếu máu khu trú thoáng qua hoặc viêm màng mạch nhỏ, phương pháp này bao gồm việc dùng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) cho bệnh nhân cần điều trị.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) dùng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng thiếu máu khu trú, tổn thương tái tưới máu, bệnh xơ gan hoặc xơ hóa thận, cụ thể là chứng thiếu máu khu trú hoặc tổn thương tái tưới máu.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhồi máu cơ tim.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh glôcôm, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh lý võng mạc ở trẻ sinh non, hội chứng thiếu máu khu trú ở mắt, teo thể giả lý hoặc viêm màng mạch nhỏ.

Cụ thể, sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I) dùng để điều trị hoặc phòng ngừa xơ cứng cột bên teo cơ hoặc bệnh xơ cứng rải rác.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), được điều chế theo quy trình theo sáng chế.

Một phương án khác nữa của sáng chế đề xuất dược phẩm hoặc thuốc chứa hợp chất của sáng chế và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược không có tác dụng điều trị bệnh, cũng như phương pháp sử dụng các hợp chất của sáng chế để bào chế dược phẩm và thuốc này. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (I) có thể được phối chế bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp và ở độ tinh khiết mong muốn, với các chất mang có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là các chất mang không độc cho đối tượng nhận ở các liều lượng và nồng độ được sử dụng thành dạng dùng y lý. Độ pH của chế phẩm chủ yếu phụ thuộc vào việc sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng bất kỳ trong số các khoảng từ khoảng 3 đến khoảng 8. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (I) được phối chế trong dung dịch đệm axetat, ở độ pH= 5. Theo phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I) có tính vô trùng. Hợp chất này có thể được bảo quản, ví dụ, dưới dạng chế

phẩm dạng rắn hoặc dạng vô định hình, dưới dạng chế phẩm đông khô hoặc dưới dạng dung dịch nước.

Dược phẩm được bào chế, định liều, và được dùng theo cách phù hợp với thực hành thuốc tốt. Các yếu tố cần cân nhắc trong bối cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể cần được điều trị, động vật có vú cụ thể cần điều trị, tình trạng bệnh lý lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân gây rối loạn, vị trí phân phối thuốc, phương pháp dùng, lịch dùng, và các yếu tố khác đã biết đối với bác sĩ.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo đường dùng thích hợp bất kỳ, bao gồm đường miệng, khu trú (bao gồm trong miệng và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong bụng, trong phổi, trong da, trong tùy mạc và ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn để dùng khu trú, dùng trong thương tổn. Việc truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong bụng, hoặc dưới da.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng thuận lợi bất kỳ, ví dụ, các viên nén, thuốc bột, viên nén, dung dịch, thể phân tán, huyền phù, sirô, thuốc xịt, thuốc đạn, gel, nhũ tương, cao dán, v.v. Các chế phẩm này có thể chứa các thành phần thường dùng trong chế phẩm dược, ví dụ, các chất pha loãng, các chất mang, các chất biến đổi độ pH, các chất tạo ngọt, chất tạo khối, và các chất có hoạt tính khác.

Chế phẩm điển hình được bào chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp đã được biết rõ đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật và được mô tả chi tiết trong tài liệu, ví dụ, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Các chế phẩm này cũng có thể bao gồm một hoặc nhiều chất đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, tác nhân làm ẩm, chất bôi trơn, chất nhũ hóa, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxi hóa, chất làm mờ, chất gây trượt, chất trợ xử lý, các chất tạo màu, các chất tạo ngọt, chất tạo hương thơm, chất tạo mùi, các chất pha loãng và các chất phụ gia đã biết khác để tạo ra thuốc

có vẻ ngoài dễ nhìn (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa nó) hoặc giúp việc bào chế dược phẩm (tức là, thuốc).

Sau đây sáng chế sẽ được minh họa bằng các ví dụ sau mà không tính chức năng giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

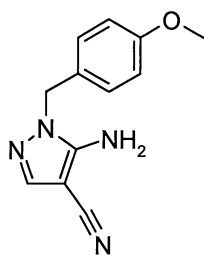
Các chữ viết tắt

MS = phổ khối; EI = ion hóa điện tử; ESI = phun điện tử; Các số liệu NMR được thông cáo dưới đơn vị phần trên phần triệu (δ) so với chất chuẩn nội tetrametylsilan và tham chiếu đến tín hiệu khóa đơ-te-ri từ dung môi mẫu (d_6 -DMSO trừ khi có quy định khác); hằng số kết hợp (J) là tính theo Hertz, mp = điểm nóng chảy; bp = điểm sôi; DIEA = *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin; DBU = 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en; DCM = diclometan; DMA = dimetylaxetamit; DMF = dimetylformamit; DMSO = dimetyl sulfoxit; dppf = 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen; HATU = 2-(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat (V); HBTU = O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uroni-hexaflo-phosphat; HPLC = LC = sắc ký lỏng cao áp; *m*-CPBA = axit meta-cloperoxybenzoic; Rt = thời gian lưu; TBAF = tetra-*n*-butylamoni florua; TBTU = O-(benzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyl-uroni-tetrafloroborat; TEMPO = gốc 2,2,6,6-tetra-metylpiperidin 1-oxyl; TBME = methyl *tert*-butylete, THF = tetrahydrofuran; TFA = axit trifloaxetic; tlc = sắc ký lớp mỏng; CAN = số đăng bạ CAS.

Ví dụ 1

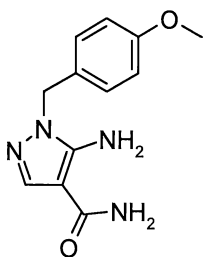
6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidin

a) 5-Amino-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonitril



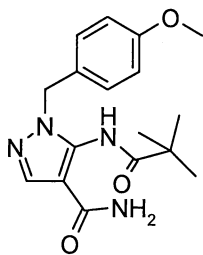
[(4-Metoxyphenyl)metyl]hydrazin dihydroclorua (CAN 412327-07-2, 1,0 g, 4,44 mmol), 2-(etoxymetylen)-propandinitril (CAN 123-06-8, 0,542 g, 4,44 mmol) và DIEA (1,55 mL, 8,88 mmol) được kết hợp trong etanol (7 mL) và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Khi làm lạnh trong nước đá, sản phẩm này kết tủa. Lọc và làm khô tạo ra hợp chất ở đề mục này (0,597 g, 59%) dưới dạng chất rắn màu vàng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 87%, 229,4 [MH⁺].

b) 5-Amino-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxamit



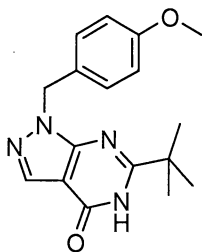
Thêm hydro peroxit (3,64 mL, 119 mmol) và dung dịch của 5-amino-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonitril (0,55 g, 2,4 mmol) trong dioxan (30 mL) vào dung dịch của kali hydroxit (1,51 g, 27 mmol) trong nước (15 mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Ngừng làm lạnh và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước (2x50 mL) và etyl axetat; pha hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách kết tinh từ etyl axetat/heptan để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,51 g, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 86%, 247,5 [MH⁺].

c) Amit của axit 5-(2,2-dimetyl-propionylamino)-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxylic



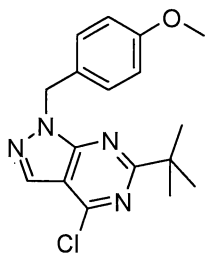
Thêm pivaloyl clorua (200 μ L, 1,62 mmol) và pyridin (158 μ L, 1,95 mmol) vào dung dịch của 5-amino-1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (400 mg, 1,62 mmol) trong DMA (4 mL) và THF (6 mL) ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước (2x30 mL) và DCM; pha hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic oxit, gradien của etyl axetat / heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (1,07 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt, sản phẩm này vẫn chứa một ít số DMA. Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 77%, 331,5 $[\text{MH}^+]$.

d) 6-*tert*-butyl-1,5-dihydro-1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



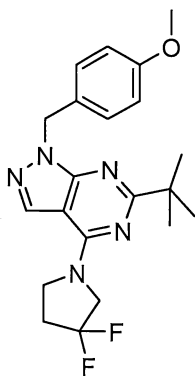
Dung dịch của amit của axit 5-(2,2-dimetyl-propionylamino)-1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (0,54 g, 1,63 mmol) trong dung dịch natri hydroxit (1*N*, 10 mL) được khuấy ở 80°C trong 2,5 giờ. Sau khi làm lạnh, thêm nước (30 mL) và hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic oxit, gradien của etyl axetat / heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (154 mg, 60% trong hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 95%, 313,5 $[\text{MH}^+]$.

e) 6-*tert*-butyl-4-clo-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hỗn hợp của 6-*tert*-butyl-1,5-dihydro-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on (0,154 g, 0,49 mmol), phospho oxyclorea (1,57 mL, 16,9 mmol) và *N,N*-dietylanilin (157 μ L, 0,99 mmol) được khuấy ở 120°C trong 4,5 giờ. Phospho oxyclorea được loại bỏ trong chân không và phần cặn được phân bố giữa hỗn hợp của nước và etyl axetat; các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm mong muốn (144 mg) dưới dạng dầu màu xanh lá cây sẫm. Nguyên liệu này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

f) 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxy-benzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin

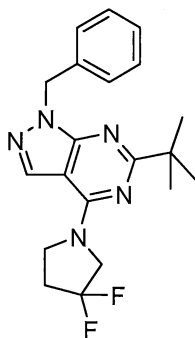


Hỗn hợp của 6-*tert*-butyl-4-clo-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (0,144 g, 0,44 mmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (62,5 mg, 0,44 mmol) và DIEA (380 μ L, 2,18 mmol) trong DMF (3 mL) được chiếu vi sóng trong 1 giờ ở 120°C. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước và etyl axetat. Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic

oxit, gradien của etyl axetat / heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (174 mg, 87% trong hai bước) dưới dạng dầu màu vàng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 90%, 402,6 $[MH^+]$.

Ví dụ 2

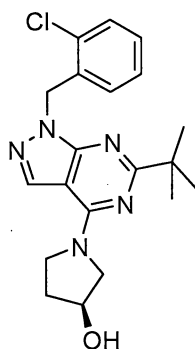
1-Benzyl-6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với các hợp chất của các Ví dụ từ 1c đến 1f, sử dụng 5-amino-1-(phenylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (CAN 56156-22-0), pivaloyl clorua và 3,3-diflopyrrolidin hydroclorua làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (96 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 93%, 372,6 $[MH^+]$.

Ví dụ 3

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-clophenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol

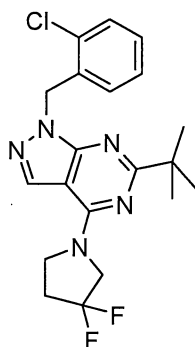


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với các hợp chất của các Ví dụ từ 1c đến 1f, sử dụng 5-amino-1-[(2-clophenyl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (CAN

106898-48-0), pivaloyl clorua và (*S*)-3-hydroxypyrolidin (CAN 100243-39-8) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (2,5 mg) dưới dạng dầu không màu; LC-MS (ESI) 386,5 $[MH^+]$.

Ví dụ 4

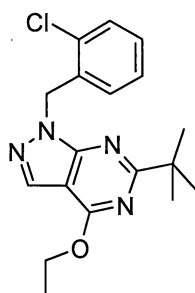
6-*tert*-butyl-1-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với các hợp chất của các Ví dụ từ 1c đến 1f, sử dụng 5-amino-1-[(2-clophenyl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (CAN 106898-48-0), pivaloyl clorua và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (16 mg) dưới dạng dầu không màu; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 74%, 406,5 $[MH^+]$.

Ví dụ 5

6-*tert*-butyl-1-[(2-clophenyl)metyl]-4-etoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



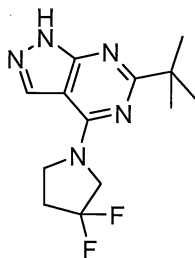
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với các hợp chất của các Ví dụ từ 1c đến 1f, sử dụng 5-amino-1-[(2-clophenyl)metyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxamit (CAN 106898-48-0), pivaloyl clorua và etanol làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra

(15 mg) dưới dạng dầu không màu; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 83%, 345,5 $[MH^+]$.

Ví dụ 6

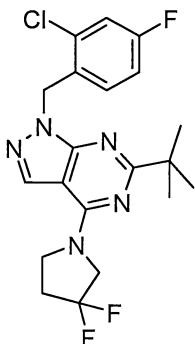
6-*tert*-butyl-1-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin

a) 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Thêm axit metansulfonic (141 μ L, 2,17 mmol) vào hỗn hợp của 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4-metoxi-benzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (0,174 g, 0,43 mmol) và TFA (870 μ L, 11,3 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 0°C và trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó hỗn hợp này được tạo môi trường bazơ bằng dung dịch natri hydroxit (2,5 mL, 25%, được làm lạnh) và được phân bố giữa hỗn hợp của nước và DCM. Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng $MgSO_4$, lọc và cô trong chân không. Phần cặn, 135 mg hợp chất ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt, được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 80%, 282,5 $[MH^+]$.

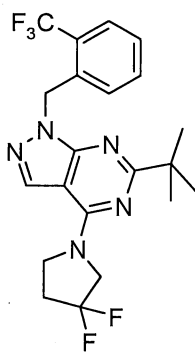
b) 6-*tert*-butyl-1-(2-clo-4-flo-benzyl)-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Thêm 2-clo-1-(clometyl)-4-flo-benzen (23 mg, 128 μmol) và kali carbonat (44 mg, 318 μmol) vào dung dịch của 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (30 mg, 107 μmol) trong axeton (1 mL) và DMF (2 mL). Hỗn hợp này được chiếu vi sóng trong 45 phút ở 120°C, được làm lạnh và được phân bố giữa hỗn hợp của nước và etyl axetat. Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng cách lọc trên ChemElut®, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Gemini NX, gradien của nước / axetonitril), để tạo ra hợp chất ở đề mục này (13 mg, 29%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 78%, 424,5 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 7

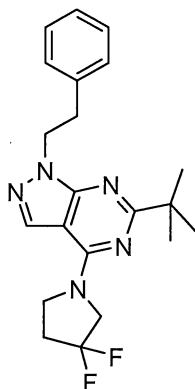
6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 6 b, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a) và 1-(clometyl)-2-(triflometyl)-benzen (CAN 21742-00-7) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (7 mg, 14%) dưới dạng dầu không màu; MS (ESI) 440,6 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 8

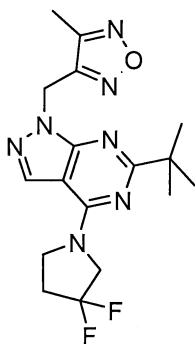
6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-phenetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 6 b, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6a) và (2-bromoethyl)-benzen (CAN 103-63-9) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (10 mg, 24%) dưới dạng dầu không màu; MS (ESI) 386,6 [MH⁺].

Ví dụ 9

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin

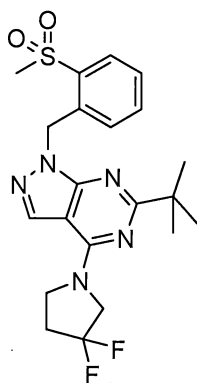


Thêm 3-(clometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol (28 mg, 213 μ mol) và kali *tert*-butoxit (24 mg, 213 μ mol) vào dung dịch của 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a, 30 mg, 107 μ mol) trong THF (0,3 mL) và DMA (0,5 mL). Hỗn hợp này được chiếu vi sóng trong 20 phút ở 110°C, được làm lạnh và được phân bố giữa hỗn hợp của nước và etyl axetat. Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng cách lọc trên ChemElut®, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Gemini NX, gradien của nước / axetonitril), để tạo

ra hợp chất ở đề mục này (6 mg, 14%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 94,9%, 378,1855 [MH⁺].

Ví dụ 10

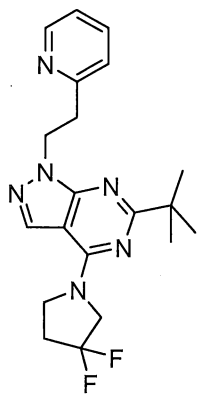
6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(2-metansulfonyl-benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a) và 1-(clometyl)-2-(metylsulfonyl)-benzen (CAN 168551-51-7) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (6 mg, 12%) dưới dạng dầu không màu; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 89,3%, 450,1776 [MH⁺].

Ví dụ 11

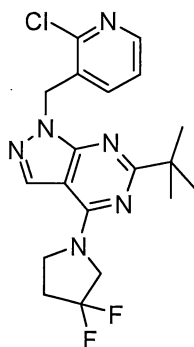
6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(2-pyridin-3-yl-etyl)-1H-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a) và 2-(2-bromoethyl)-pyridin (CAN 39232-04-7) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (6 mg, 12%) dưới dạng dầu không màu; MS (ESI) 387,6 [MH⁺].

Ví dụ 12

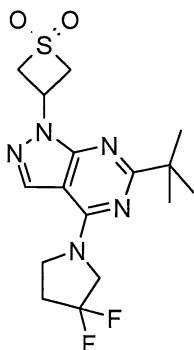
6-*tert*-butyl-1-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a) và 2-clo-3-(clometyl)-pyridin (CAN 89581-84-0) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (24 mg, 55%) dưới dạng dầu không màu; MS (ESI) 407,5 [MH⁺].

Ví dụ 13

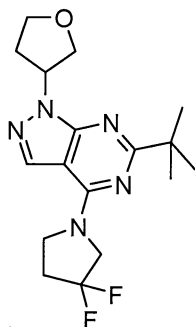
6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(1,1-dioxo-1λ⁶-thietan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Thêm 3-clo- thietan 1,1-dioxit (CAN 15953-83-0, 30 mg, 213 μmol), DIEA (33,5 μL , 192 μmol) và kali *tert*-butoxit (24 mg, 213 μmol) vào dung dịch của 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a, 30 mg, 107 μmol) trong THF (0,3 mL) và DMF (0,3 mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 0°C và trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa hỗn hợp của nước và etyl axetat. Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng cách lọc trên ChemElut®, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Gemini NX, gradien của nước / axetonitril), để tạo ra hợp chất ở đề mục này (25 mg, 60%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 97,7%, 386,1462 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 14

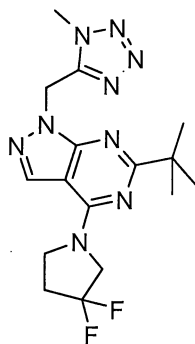
6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(tetrahydro-furan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a) và 3-clotetrahydro-furan (CAN 19311-38-7) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (1,4 mg, 4,5%) dưới dạng dầu màu vàng; MS (ESI) 352,4 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 15

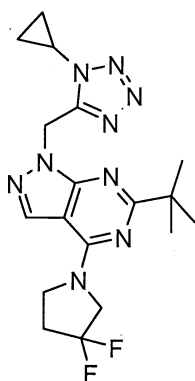
6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(1-metyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a) và 5-(clometyl)-1-metyl-1*H*-tetrazol (CAN 57235-84-4) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (52 mg, 43%) dưới dạng chất rắn màu trắng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 100%, 378,1961 [MH⁺].

Ví dụ 16

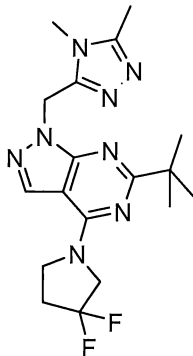
6-*tert*-butyl-1-(1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a) và 5-(clometyl)-1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol (CAN 949980-56-7) làm các nguyên liệu ban đầu và xesi carbonat làm bazơ, và được tách ra (2 mg, 3,7%) dưới dạng dầu màu vàng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 91,8%, 404,2114 [MH⁺].

Ví dụ 17

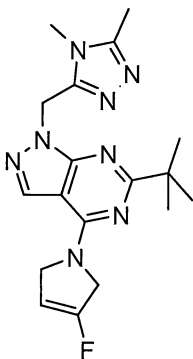
6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4,5-dimetyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a) và 3-(clometyl)-4,5-dimetyl-4*H*-1,2,4-triazol (CAN 881845-16-5) làm các nguyên liệu ban đầu, và xesi carbonat làm bazơ, và được tách ra (2 mg, 4,8%) dưới dạng dầu màu vàng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 76,6%, 391,2168 [MH⁺].

Ví dụ 18

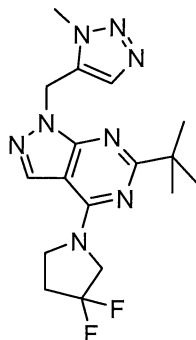
6-*tert*-butyl-1-(4,5-dimetyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-4-(3-flo-2,5-dihydro-pyrol-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tách ra dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình điều chế của Ví dụ 17, và được tách ra (4,9 mg, 12,4%) dưới dạng dầu màu vàng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 91,7%, 371,2107 [MH⁺].

Ví dụ 19

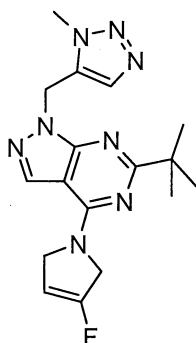
6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(3-metyl-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a) và 5-(clometyl)-1-metyl-1*H*-1,2,3-triazol hydroclorua (1:1) (CAN 327985-59-1) làm các nguyên liệu ban đầu, và xesi carbonat làm bazơ, và được tách ra (3 mg, 7,9%) dưới dạng dầu màu vàng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 89,5%, 377,2007 [MH⁺].

Ví dụ 20

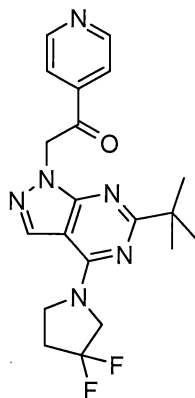
6-*tert*-butyl-4-(3-flo-2,5-dihydro-pyrol-1-yl)-1-(3-metyl-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tách ra dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình điều chế của Ví dụ 17, và được tách ra (6 mg, 14,9%) dưới dạng dầu màu vàng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 84,5%, 357,1948 [MH⁺].

Ví dụ 21

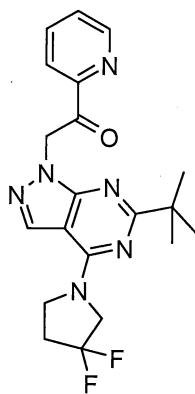
2-[6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]-1-pyridin-4-yl-etanon



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a) và 2-bromo-1-(4-pyridinyl)-etanon hydrobromua (1:1) (CAN 5349-17-7) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (3,3 mg, 4,6%) dưới dạng dầu màu vàng; MS (ESI) 100%, 401,0 [MH⁺].

Ví dụ 22

2-[6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]-1-pyridin-2-yl-etanon

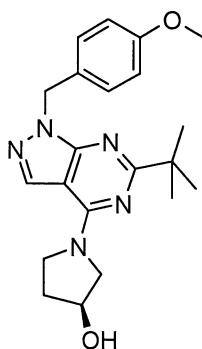


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 6 a) và 2-bromo-1-(2-pyridinyl)-etanon hydrobromua (1:1) (CAN 17570-98-8) làm các nguyên

liệu ban đầu, và được tách ra (2,0 mg, 2,8%) dưới dạng dầu màu nâu; MS (ESI) 100%, 401,0 $[MH^+]$.

Ví dụ 23

(S)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(4-metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol

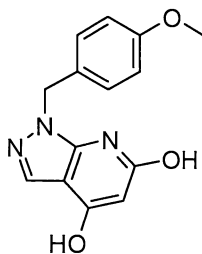


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1f, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-clo-1-[(4-metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 1e, 847 mg, 2,56 mmol) và (3*S*)-3-pyrolidinol (CAN 100243-39-8; 639 μ L, 7,68 mmol) làm các nguyên liệu ban đầu và được tách ra (1,08 g, định lượng) dưới dạng bột màu trắng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 96%, 382,7 $[MH^+]$.

Ví dụ 24

6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(4-metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin

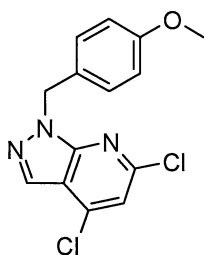
a) 1-[(4-Metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4,6-diol



1-[(4-Metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazol-5-amin (CAN 3528-45-8, 2,0 g, 9,84 mmol), và dietyl malonat (25 mL, 164 mmol) được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong

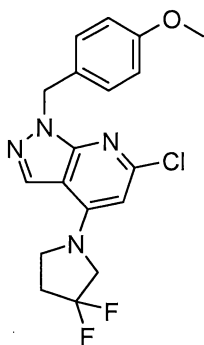
phòng và sau đó được làm ấm trong lò vi sóng trong 3 giờ đến 130°C. Sau khi làm lạnh, sản phẩm rắn được lọc ra và được làm khô để tạo ra hợp chất ở đề mục này (1,25 g, 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; MS (ESI) 272,5 [MH⁺].

b) 4,6-Diclo-1-[(4-metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin



Hỗn hợp của 1-[(4-metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-4,6-diol (0,9 g, 3,32 mmol) và diclorua phenylphosphonic (7 mL, 49,9 mmol) được khuấy ở 170°C trong 20 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM (100 mL), được bazơ hóa bằng natri hydroxit 25% trong nước đá và được phân bố vào DCM (3x100 mL); pha hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic oxit, gradien của etyl axetat / DCM) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,365 g, 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; MS (ESI) 308,4, 310,4 [MH⁺].

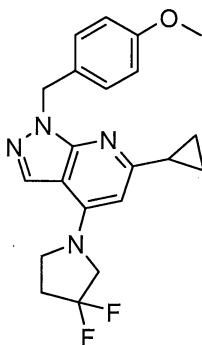
c) 6-Clo-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(4-metoxypheyl)phenyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin



Bổ sung 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (340 mg, 2,37 mmol) và DIEA (2,07 mL, 11,8mmol) vào dung dịch của 4,6-diclo-1-[(4-metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-

b]pyridin (365 mg, 1,18 mmol) trong DMA (3 mL) và hỗn hợp này được làm nóng trong lò vi sóng đến 130°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được phân bố giữa hỗn hợp của nước và TBME; các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tái kết tinh từ hỗn hợp etyl axetat / heptan để tạo ra sản phẩm mong muốn (279 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt; MS (ESI) 379,5 [MH⁺].

d) 6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(4-metoxiphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin

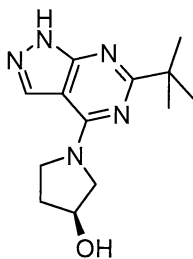


Thêm Pd(OAc)₂ (5,9 mg, 26,4 μmol) và butyl-bis(trixyclo[3,3,1,1^{3,7}]dec-1-yl)-phosphin (9,5 mg, 26,4 μmol) vào dung dịch của 6-clo-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(4-metoxiphenyl)phenyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (100 mg, 264 μmol), kali xyclopropyltrifloborat (78,1 mg, 528 μmol) và xesi carbonat (258 mg, 792 μmol) trong toluen (1,55 mL) và nước (0,21 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 6 giờ và sau khi làm lạnh, được cho qua hộp Chemelut® và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic oxit, gradien của etyl axetat / heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (36 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng; MS (ESI) 385,6 [MH⁺].

Ví dụ 25

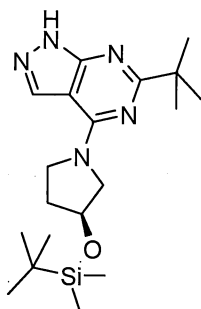
(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol

a) (*S*)-1-(6-*tert*-butyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-pyrolidin-3-ol



Thêm TFA (3 mL, 38,9 mmol) và axit metansulfonic (0,6 mL, 9,24 mmol) vào dung dịch của (S)-1-[6-*tert*-butyl-1-(4-methoxy-benzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol (Ví dụ 23, 890 mg, 2,33 mmol) trong DCM (50 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được giữ trong tủ lạnh trong 3 ngày và được cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa hỗn hợp của etyl axetat và dung dịch natri hydroxit được làm lạnh bằng đá (25%, 10 mL). Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic oxit, gradien của etyl axetat / heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,67 g, định lượng) dưới dạng chất rắn màu trắng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 98,2%, 262,1670 [MH⁺].

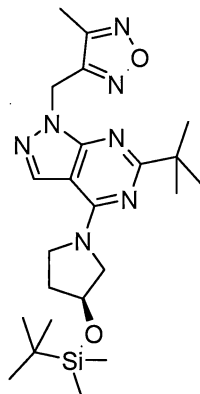
b) 6-*tert*-butyl-4-[(S)-3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidin



Thêm dung dịch của *tert*-butyldimethylclosilan (664 mg, 4,41 mmol) trong DMF (10 mL) vào dung dịch của (S)-1-(6-*tert*-butyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-pyrrolidin-3-ol (576 mg, 2,2 mmol) và imidazol (300 mg, 4,41 mmol) trong DMF (10 mL) trong 30 phút. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa hỗn hợp của nước (25 mL) và DCM (2x50 mL); các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng MgSO₄, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký

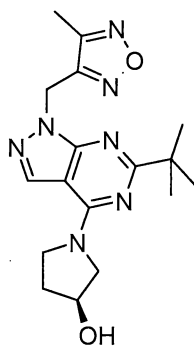
nhanh (silic oxit, gradien của etyl axetat / heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,445 g, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 99%, 376,6 [MH⁺].

c) 6-*tert*-butyl-4-[(*S*)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Thêm 3-(clometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol (39,5 mg, 238 μ mol) và kali *tert*-butoxit (41,8 mg, 373 μ mol) vào dung dịch của 6-*tert*-butyl-4-[(*S*)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (70 mg, 186 μ mol) trong DMA (2 mL). Hỗn hợp này được chiếu vi sóng trong 30 phút ở 150°C, được làm lạnh và được phân bố giữa hỗn hợp của nước và etyl axetat. Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng cách lọc trên ChemElut®, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Gemini NX, gradien của nước / axetonitril), để tạo ra hợp chất ở đề mục này (20 mg, 23%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 99,6%, 472,2873 [MH⁺].

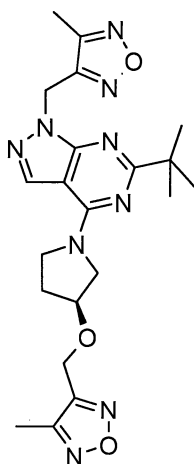
d) (*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol



Thêm TBAF (170 μ L mg, 170 μ mol) vào dung dịch của 6-*tert*-butyl-4-[(*S*)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo [3,4-*d*]pyrimidin (20 mg, 42,4 μ mol trong THF (1 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó, được cho qua hộp Chemelut® và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic oxit, etyl axetat) để tạo ra sản phẩm mong muốn (13 mg, 86%) dưới dạng bột có màu vàng; MS (ESI) 358,7 [MH^+].

Ví dụ 26

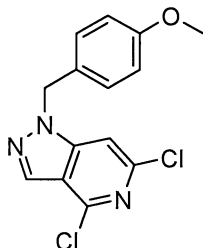
6-*tert*-butyl-4-[(*S*)-3-(4-methyl-furazan-3-ylmethoxy)-pyrrolidin-1-yl]-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tách ra dưới dạng sản phẩm phụ trong Ví dụ 26c (4,4 mg, 5,2%) dưới dạng sáp không màu; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 93,2%, 454,2312 [MH^+].

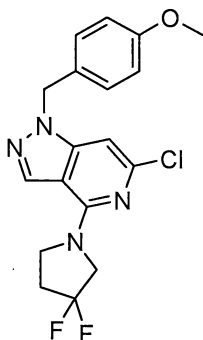
6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin

a) 4,6-Diclo-1-[(4-metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin



Thêm dung dịch của [(4-metoxypheyl)metyl]-hydrazin hydroclorua (1:1) (370 mg, 1,96 mmol) trong THF (4,0 mL) vào dung dịch của 2,4,6-triclo-3-pyridincarboxaldehyt (CAN 1261269-66-2, 375 mg, 178 mmol) và DIEA (1,56 mL, 8,91 mmol) trong THF (4,0 mL) ở 50°C cùng với khuấy. Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút ở 50°C, được làm lạnh và được phân bố giữa hỗn hợp của etyl axetat và nước. Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng Na₂SO₄, lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic oxit, gradien của etyl axetat / heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (0,21 g, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 86,4%, 308,0358, 310,0328 [MH⁺].

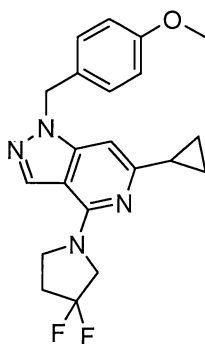
b) 6-Clo-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(4-metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin



Thêm 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (129 mg, 0,9 mmol) vào dung dịch của 4,6-diclo-1-[(4-metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin (185 mg, 0,6 mmol) và DIEA

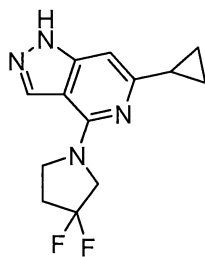
(839 μL , 4,8 mmol) trong DMF (2 mL). Hỗn hợp này được làm ấm trong lò vi sóng trong 1 giờ ở 120°C , được làm lạnh và được phân bố giữa hỗn hợp của nước và etyl axetat. Các pha hữu cơ được thu gom, được làm khô bằng MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic oxit, gradien của etyl axetat / heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (186 mg, 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 97,4%, 379,1133 $[\text{MH}^+]$.

c) 6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin



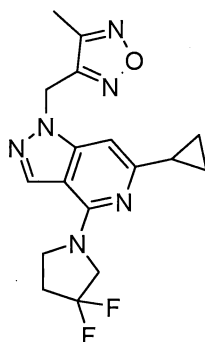
Thêm $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (7,1 mg, 31,7 μmol) và butyl-bis(trixyclo[3,3,1,^{3,7}]dec-1-yl)-phosphin (11,4 mg, 31,7 μmol) vào dung dịch của 6-clo-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin (120 mg, 317 μmol), kali xyclopropyltrifloborat (141 mg, 950 μmol) và xesi carbonat 310 mg, 950 μmol) trong toluen (0,8 mL) và nước (0,1 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở 110°C trong 5 giờ và sau khi làm lạnh, được cho qua hộp Chemelut® và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic oxit, gradien của etyl axetat / heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (116 mg, 85%) dưới dạng sáp màu vàng; MS (ESI) 385,6 $[\text{MH}^+]$.

d) 6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin



Thêm TFA (395 μ L, 5,1 mmol) và axit metansulfonic (78,4 μ L, 1,21 mmol) vào dung dịch của 6-xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-1-[(4-metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin (116 mg, 302 μ mol) trong DCM (1,5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và trong 3 giờ ở 40°C. Sau khi làm lạnh, thêm natri hydroxit 25% trong nước đá, hỗn hợp này được làm khô bằng cách chiết trên Chemelut® và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic oxit, gradien của etyl axetat / heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (81 mg, định lượng) dưới dạng chất rắn màu nâu; MS (ESI) 265,6 [MH⁺].

e) 6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin

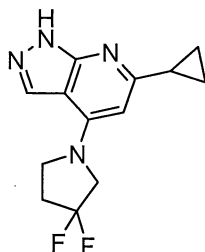


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin (Ví dụ 27 d, 81 mg, 307 μ mol) và 3-(clometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol (81,3 mg, 613 μ mol) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (23 mg, 21%) dưới dạng dầu màu vàng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 99,2%, 361,1591 [MH⁺].

Ví dụ 28

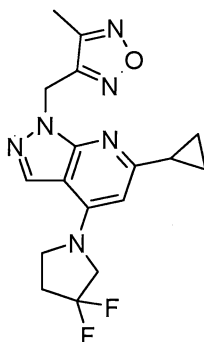
6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin

a) 6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 27 d, sử dụng 6-xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(4-metoxypheyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (Ví dụ 24 d, 90 mg, 234 μ mol) làm nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (63 mg, định lượng) dưới dạng dầu màu vàng; và được sử dụng mà không cần phân tích trong bước tiếp theo.

b) 6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin

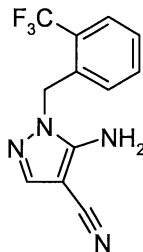


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (Ví dụ 28 a, 79 mg, 299 μ mol) và 3-(clometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol (79,2 mg, 598 μ mol) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (5,6 mg, 4,2%) dưới dạng dầu màu nâu; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 95,1%, 361,1585 [MH^+].

Ví dụ 29

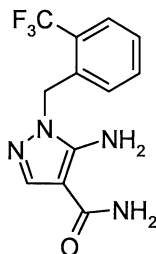
(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-triflometylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol

a) 5-Amino-1-[(2-triflometylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonitril



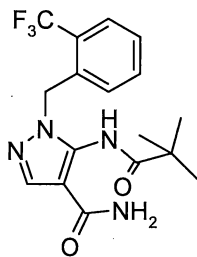
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1a, sử dụng [[2-(triflometyl)phenyl]methyl]-hydrazin hydroclorua (1:1) (CAN 1263378-37-5, 1,0 g, 4,28 mmol) và 2-(etoxymetylen)-propandinitril (CAN 123-06-8, 533 mg, 4,28 mmol) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (855 mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng; MS (ESI) 267,5 [MH⁺].

b) 5-Amino-1-[(2-triflometylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxamit



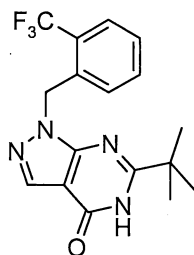
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1b, sử dụng 5-amino-1-[(2-triflometylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazol-4-carbonitril (Ví dụ 29a, 850 mg, 3,19 mmol) làm nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (725 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt; MS (ESI) 285,5 [MH⁺].

c) Amit của axit 5-(2,2-dimetyl-propionylamino)-1-[(2-triflometylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxylic



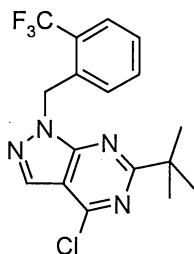
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1c, sử dụng 5-amino-1-[(2-trifluoromethylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxamid (Ví dụ 29b, 720 mg, 2,53 mmol) và pivaloyl clorua (312 μ L, 2,53 mmol) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (0,95 g, định lượng) dưới dạng dầu màu vàng nhạt; MS (ESI) 396,6 $[MH^+]$.

d) 6-*tert*-butyl-1,5-dihydro-1-[(2-trifluoromethylphenyl)methyl]-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1d, sử dụng amit của axit 5-(2,2-dimethyl-propionylamino)-1-[(2-trifluoromethylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (Ví dụ 29 c, 933 mg, 3,19 mmol) làm nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (408 mg, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng; MS (ESI) 351,6 $[MH^+]$.

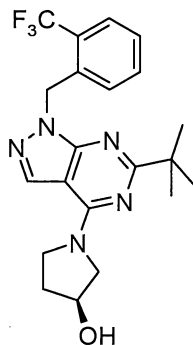
e) 6-*tert*-butyl-4-clo-1-[(2-trifluoromethylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1e, sử dụng 6-*tert*-butyl-1,5-dihydro-1-[(2-trifluoromethylphenyl)methyl]-4*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-

on (Ví dụ 29 d, 200 mg, 571 μmol) làm nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (458 mg, định lượng) dưới dạng dầu màu đen được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phân tích thêm.

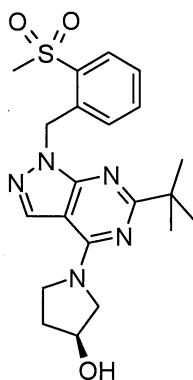
f) (*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1f, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-clo-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 29 d, 211 mg, 572 μmol) và (3*S*)-3-pyrrolidinol (CAN 100243-39-8, 143 μL , 1,72 mmol) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (124 mg, 42%) dưới dạng bột màu trắng; LC-MS (diện tích đỉnh UV; ESI) 100%, 420,2022 [MH^+].

Ví dụ 30

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(2-metansulfonyl-benzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol

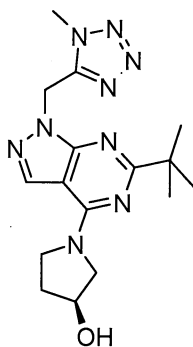


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-[(*S*)-3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-

d]pyrimidin (Ví dụ 25 b, 30 mg, 80 μmol) và 1-(clometyl)-2-(metylsulfonyl)-benzen (CAN 168551-51-7; 33 mg, 160 μmol) làm các nguyên liệu ban đầu và được tách ra (2 mg, 5,8%) dưới dạng dầu không màu; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 87,4%, 430,1911 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 31

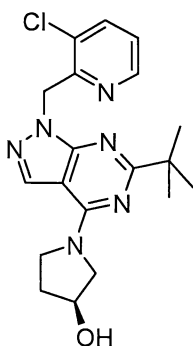
(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(1-metyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*] pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-[(*S*)-3-(*tert*-butyl-dimetyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 25 b, 80 mg, 213 μmol) và 5-(clometyl)-1-metyl-1*H*-tetrazol (CAN 57235-84-4; 38 mg, 287 μmol) làm các nguyên liệu ban đầu và được tách ra (12 mg, 16%) dưới dạng dầu không màu; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 93%, 358,7 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 32

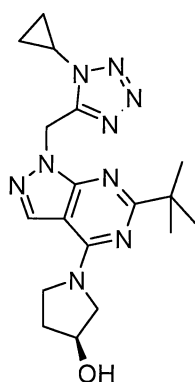
(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(3-clo-pyridin-2-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-[(*S*)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 25 b, 60 mg, 160 μ mol) và 3-clo-2-(clometyl)-pyridin (CAN 185315-53-1; 51,8 mg, 320 μ mol) làm các nguyên liệu ban đầu và sau bước khử bảo vệ bổ sung bằng TBAF được tách ra (13 mg, 21%) dưới dạng dầu không màu; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 100%, 387,1703 [MH⁺].

Ví dụ 33

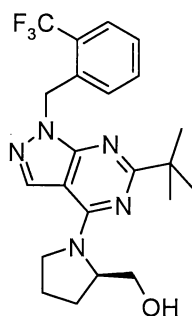
(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-3-ol



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 9, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-[(*S*)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-pyrrolidin-1-yl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 25 b, 120 mg, 320 μ mol) và 5-(clometyl)-1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol (CAN 949980-56-7; 76 mg, 479 μ mol) làm các nguyên liệu ban đầu và sau bước khử bảo vệ bổ sung bằng TBAF được tách ra (30 mg, 26%) dưới dạng bột màu trắng; LC-MS (diện tích đỉnh UV, ESI) 97%, 384,7 [MH⁺].

Ví dụ 34

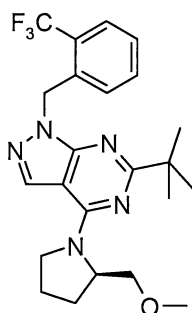
{(*R*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-2-yl}-metanol



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1f, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-clo-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 29 d, 100 mg, 271 μmol) và (2*R*)-2-pyrrolidinmetanol (CAN 68832-13-3, 82,3 mg, 813 μmol) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (110 mg, 94%) dưới dạng dầu không màu; LC-MS (diện tích đỉnh UV; ESI) 98%, 434,7 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 35

6-*tert*-butyl-4-((*R*)-2-metoxymetyl-pyrrolidin-1-yl)-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin

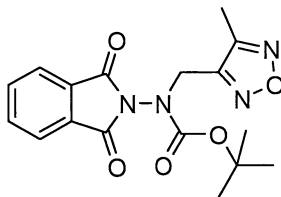


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1f, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-clo-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 29 d, 100 mg, 271 μmol) và (2*R*)-2-(metoxymetyl)-pyrrolidin (CAN 84025-81-0, 93,7 mg, 813 μmol) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (106 mg, 87%) dưới dạng dầu không màu; LC-MS (diện tích đỉnh UV; ESI) 95%, 448,7 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 36

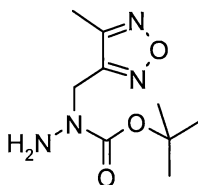
6-*tert*-butyl-4-((*R*)-2-metoxymetyl-pyrrolidin-1-yl)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin

a) tert-butyl este của axit (1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-carbamic



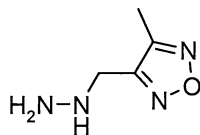
Thêm 3-(bromometyl)-4-metyl-1,2,5-oxadiazol (CAN 90507-32-7, 4,05 g, 22,9 mmol) vào hỗn hợp của 1,1-dimetyletyl este của axit *N*-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2*H*-isoindol-2-yl)-carbamic (CAN 34387-89-8, 5,0 g, 19,1 mmol), kali carbonat (10,5 g, 76,3 mmol) và benzyl trietylamonium clorua (0,65 g, 2,86 mmol) trong axetonitril (150 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, qua đêm ở nhiệt độ 60°C và sau đó lọc. Phần dịch lọc được cô trong chân không và nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silic oxit, gradien của etyl axetat / heptan) để tạo ra sản phẩm mong muốn (5,52 g, 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng; LC-MS (diện tích đỉnh UV; ESI) 99%, 257,4 $[M-C_4H_9CO_2^-]$.

b) tert-butyl este của axit *N*-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-hydrazincarboxylic



Thêm hydrazin (2,0 mL, 63,7 mmol) vào dung dịch của tert-butyl este của axit (1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-carbamic (4,5 g, 12,6 mmol) trong ethanol (50 mL) và THF (30 mL). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 70°C và sau đó lọc. Phần dịch lọc được cô trong chân không và hợp chất ở thể rắn thô (3,0 g, định lượng) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; GC-MS (TIC vùng đỉnh; EI) 95%, 228 $[M]$.

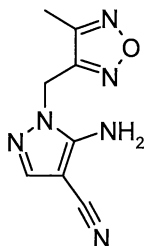
c) (4-Metyl-furazan-3-ylmetyl)-hydrazin hydroclorua (1:1)



ClH

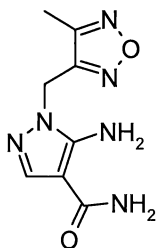
Thêm axit clohydric trong dioxan (4N, 4 mL) vào dung dịch của tert-butyl este của axit *N*-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-hydrazincarboxylic (3,0 g, 13,1 mmol) trong metanol (200 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày ở nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ etyl axetat để tạo ra sản phẩm mong muốn với độ tinh khiết ~85% (2,1 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng; LC-MS (ESI) 129,0767 [MH⁺].

d) 5-Amino-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonitril



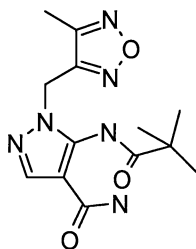
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1a, sử dụng (4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-hydrazin hydroclorua (1:1) (Ví dụ 26c, 0,49 g, 2,97 mmol) và 2-(etoxymetylen)-propandinitril (CAN 123-06-8, 533 mg, 3,27 mmol) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (298 mg, 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng; MS (ESI) 205,5 [MH⁺].

e) Amit của axit 5-amino-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic



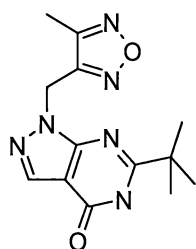
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1b, sử dụng 5-amino-1-(4-methyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-carbonitril (Ví dụ 36 2, 298 mg, 1,47 mmol) làm nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (310 mg, 85%) dưới dạng chất rắn màu vàng; MS (ESI) 223,2 [MH⁺].

f) Amit của axit 5-(2,2-dimetyl-propionylamino)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic



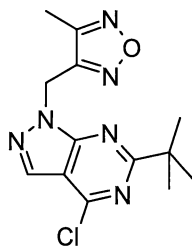
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1c, sử dụng amit của axit 5-amino-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (Ví dụ 36 e, 360 mg, 1,62 mmol) và pivaloyl clorua (199 μ L, 1,62 mmol) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (0,49 g, định lượng) dưới dạng dầu màu vàng; MS (ESI) 307,4 [MH⁺].

g) 6-*tert*-butyl-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on



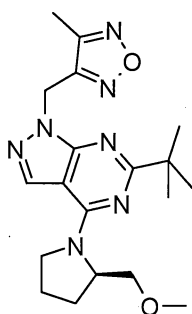
Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1d, sử dụng amit của axit 5-(2,2-dimetyl-propionylamino)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazol-4-carboxylic (Ví dụ 36 f, 107 mg, 0,35mmol) làm nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (88 mg, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng; MS (ESI) 289,5 [MH⁺].

h) 6-*tert*-butyl-4-clo-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1e, sử dụng 6-*tert*-butyl-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1,5-dihydro-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-on (Ví dụ 36 g, 135 mg, 468 μ mol) làm nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (144 mg, định lượng) dưới dạng dầu màu vàng, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phân tích thêm.

i) 6-*tert*-butyl-4-((*R*)-2-metoxymethyl-pyrrolidin-1-yl)-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin

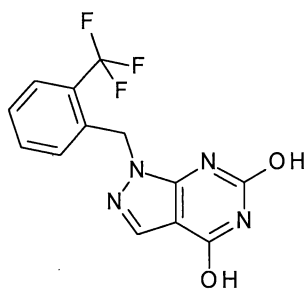


Hợp chất ở đề mục này được tổng hợp tương tự với hợp chất của Ví dụ 1f, sử dụng 6-*tert*-butyl-4-clo-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin (Ví dụ 36 h, 144 mg, 468 μ mol) và (2*R*)-2-(metoxymethyl)-pyrrolidin (CAN 84025-81-0, 93,3 mg, 810 μ mol) làm các nguyên liệu ban đầu, và được tách ra (125 mg, 69%) dưới dạng dầu màu nâu; LC-MS (diện tích đỉnh UV; ESI) 98,5%, 386,2311 [MH⁺].

Ví dụ 37

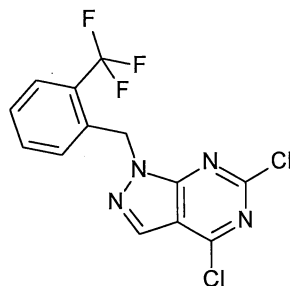
6-Clo-4-(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)-1-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin

a) 4,6-Diclo-1-(2-(triflometyl)benzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin



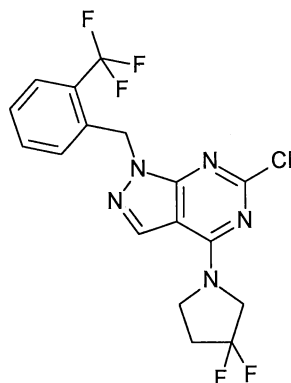
Huyền phù của 5-amino-1-[(2-(trifluoromethyl)phenyl)methyl]-1H-pyrazol-4-carboxamid (2500 mg, 8,8 mmol, Ví dụ 29b), diethyl carbonat (1,25 g, 1,28 mL, 10,6 mmol) và natri *tert*-butoxit (1,69 g, 17,6 mmol) trong ethanol (70 mL) và DMSO (10 mL) được khuấy trong 8 ngày ở nhiệt độ 100°C. Huyền phù màu vàng được làm lạnh xuống 0°C và được lọc. Phần cặn được rửa bằng *t*BuOMe và phần dịch lọc được thu gom được cô trong chân không. Heptan được thêm vào để kết tủa hợp chất ở đề mục này (2,4 g, 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm; MS (ESI) 311,5 [MH⁺].

b) 4,6-Diclo-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin



Hỗn hợp của 1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4,6-diol (500 mg, 1,61 mmol) và POCl₃ (12,4 g, 7,51 mL, 80,6 mmol) và *N,N*-dietylanilin (433 mg, 464 μL, 2,9 mmol) được gia nhiệt trong khi khuấy trong 2 giờ đến 110°C. Hỗn hợp phản ứng thô này được cô trong chân không, được rót vào 25 mL diclometan và rửa bằng nước đá (2 x 25 mL). Các lớp nước được tập hợp được chiết ngược lại bằng diclometan (1 x 25 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô trên MgSO₄ và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel, 20 g, AcOEt/heptan 1/ 3) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (50 mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu trắng; MS (ESI) 347,4 [MH⁺].

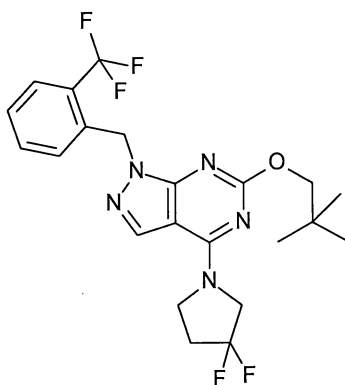
c) 6-Clo-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-1-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrazolo [3,4-d]pyrimidin



Hỗn hợp của 4,6-diclo-1-(2-(triflometyl)benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (50 mg, 144 μmol), 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (32 mg, 223 μmol) và DIPEA (74 mg, 100 μL , 573 μmol) trong dioxan (2 mL) được gia nhiệt trong lò vi sóng đến 120°C trong 30 phút. Dung môi này được loại bỏ dưới áp suất giảm và nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký (silica gel, 20 g, AcOEt/heptan 1 / 3). Việc tái kết tinh từ EtOAc và heptan tạo ra hợp chất ở đề mục này (35 mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng; LC-MS (diện tích đỉnh UV; ESI) 99%, 418,0865 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 38

4-(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)-6-(2,2-dimetylpropoxy)-1-[[2-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin



Thêm natri hydrua (6,61 mg, 165 μmol) và 2,2-dimetyl-1-propanol (48,5 mg, 59,3 μL , 551 μmol) vào dung dịch của 6-clo-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-1-(2-(triflometyl)

benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin (46 mg, 110 μ mol; Ví dụ 37 c) trong THF (1 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 4 giờ ở 80°C, được rót vào 25 mL EtOAc và được rửa bằng nước (2 x 20 mL). Các lớp nước được tập hợp được chiết ngược lại bằng EtOAc (1 x 25 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô trên MgSO_4 và được cô trong chân không. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng cách chạy sắc ký nhanh (silica gel, 20 g, 0% đến 50% EtOAc trong heptan) để tạo ra hợp chất ở đề mục này (35 mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng; MS (ESI) 470,7 $[\text{MH}^+]$.

Ví dụ 39

Các thử nghiệm dược lý

Các thử nghiệm sau được thực hiện để xác định hoạt tính của các hợp chất có công thức I:

Thử nghiệm gắn kết phối tử phóng xạ

Việc xác định ái lực của các hợp chất theo sáng chế đối với các thụ thể cannabinoit CB1 được thực hiện bằng cách sử dụng chế phẩm màng ở các lượng được khuyến cáo (PerkinElmer) từ các tế bào phôi thận người (HEK) biểu hiện các thụ thể CNR1 hoặc CNR2 ở người kết hợp lần lượt với 1,5 hoặc 2,6 nM $[\text{3H}]\text{-CP-55,940}$ (Perkin Elmer) làm phối tử phóng xạ. Việc gắn kết được tiến hành trong chất đệm gắn kết (Tris 50 mM, MgCl_2 5 mM, EDTA 2,5 mM, và BSA 0,5% không có axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB1 và Tris 50 mM, MgCl_2 5 mM, EGTA 2,5 mM, và BSA 0,1% không chứa axit béo (khối lượng/thể tích), độ pH=7,4 đối với thụ thể CB2) với tổng thể tích là 0,2 ml trong 1 giờ ở 30°C kết hợp lắc. Dừng phản ứng này bằng cách lọc nhanh qua các đĩa vi lọc phủ polyetylenimin 0,5% (đĩa lọc UniFilter GF/B; Packard). Hoạt tính phóng xạ đã gắn kết được xác định bằng Ki bằng cách sử dụng phép phân tích hồi quy không tuyến tính (Activity Base, ID Business Solution, Limited), với giá trị Kd cho $[\text{3H}]\text{CP55,940}$ được xác định từ các thử nghiệm bão hòa. Các hợp chất có công thức (I) có ái lực tuyệt vời đối với thụ thể CB2 với giá trị dưới 10 μM , cụ thể hơn là từ 1 nM đến 3 μM và cụ thể nhất là từ 1nM đến 100 nM.

Thử nghiệm cAMP

Các tế bào CHO biểu hiện các thụ thể CB1 hoặc CB2 ở người được gieo mầm trong khoảng thời gian từ 17 đến 24 giờ trước khi thử nghiệm với mật độ 50.000 tế bào vào mỗi lỗ trong đĩa có 96 lỗ màu đen có đáy phẳng trong suốt (Corning Costar #3904) trong DMEM (Invitrogen No. 31331), 1x chất bổ sung HT, với huyết thanh bào thai bê 10% và ủ trong điều kiện 5% CO₂ và nhiệt độ 37°C trong tủ ủ ẩm. Thay môi trường sinh trưởng bằng dung dịch đệm Krebs Ringer Bicarbonat có IBMX 1 mM và ủ ở nhiệt độ 30°C trong 30 phút. Bổ sung các hợp chất vào để thể tích thử nghiệm cuối cùng là 100 µl và ủ trong 30 phút ở nhiệt độ 30°C. Sử dụng bộ kit phát hiện cAMP-Nano-TRF, để dừng thử nghiệm (Roche Diagnostics) bằng cách bổ sung 50 µl chất phản ứng phân cắt (Tris, NaCl, 1,5% Triton X100, 2,5% NP40, 10% NaN₃) và 50 µl dung dịch phát hiện (20 µM mAb Alexa700-cAMP 1:1, và 48 µM Ruteni-2-AHA-cAMP) và được lắc trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Năng lượng chuyển phân giải theo thời gian được đo máy bằng bộ đọc TRF (Evotec Technologies GmbH), được trang bị nguồn kích thích là laze ND:YAG. Đĩa này được đo hai lần ở bước sóng kích thích ở 355 nm và phát xạ với độ trễ là 100 ns và cổng là 100 ns, tổng thời gian tiếp xúc lần lượt 10 giây ở 730 (độ rộng dải 30 nm) hoặc 645 nm (độ rộng dải 75 nm). Tín hiệu FRET được tính như sau: $FRET = T730-Alexa730-P(T645-B645)$ với $P = Ru730-B730/Ru645-B645$, trong đó T730 là lỗ thử nghiệm được đo ở 730 nm, T645 là lỗ thử nghiệm được đo ở 645 nm, B730 và B645 là đối chứng sử dụng đệm lần lượt được đo ở bước sóng ở 730 nm và 645 nm. Hàm lượng cAMP được xác định từ hàm của đường cong tiêu chuẩn ở nồng độ cAMP kéo dài từ 10 µM đến 0,13 nM.

Giá trị EC₅₀ được xác định bằng cách sử dụng phân tích Activity Base (ID Business Solution, Limited). Giá trị EC₅₀ được xác định cho nhiều chất chủ vận cannabinoit được tạo ra từ bước thử nghiệm này phù hợp với các giá trị đã được công bố trong tài liệu khoa học chuyên ngành.

Các hợp chất theo sáng chế là chất chủ vận thụ thể CB2 có EC₅₀ nhỏ hơn 1 µM và có độ chọn lọc cao hơn so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng bằng ít nhất là 10 lần. Hợp chất cụ thể của sáng chế là chất chủ vận thụ thể CB2 có EC₅₀ nhỏ hơn 0,01 µM và có độ chọn lọc cao hơn so với CB1 trong thử nghiệm tương ứng bằng ít nhất là 2000 lần.

Ví dụ, các hợp chất dưới đây có giá trị EC_{50} ở người dưới đây trong thử nghiệm cAMP chức năng được mô tả ở trên:

Ví dụ	EC_{50} trên CB2 ở người [μM]	EC_{50} trên CB1 ở người [μM]
1	0,0048	>10
2	0,0033	>10
3	0,0051	>10
4	0,0042	>10
5	0,0255	>10
6	0,0059	>10
7	0,0011	>10
8	0,0054	>10
9	0,0005	>10
10	0,0007	0,3368
11	0,0187	>10
12	0,0016	1,5741
13	0,0196	>10
14	0,0013	>10
15	0,0009	>10
16	0,0006	>10
17	0,003	>10

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μ M]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μ M]
18	0,0262	>10
19	0,0014	>10
20	0,0016	>10
21	0,0034	>10
22	0,0084	>10
23	0,0055	>10
24	0,0175	>10
25	0,0004	>10
26	0,0356	>10
27	0,0425	>10
28	0,0019	>10
29	0,0019	>10
30	0,0024	>10
31	0,0173	>10
32	0,0015	>10
33	0,0088	>10
34	0,005	>10
35	0,0133	>10
36	0,0014	>10

Ví dụ	EC ₅₀ trên CB2 ở người [μ M]	EC ₅₀ trên CB1 ở người [μ M]
37	0,0172	>10
38	0,0160	>10

Ví dụ A

Các viên nén được bao màng chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo cách thông thường:

Các thành phần	Cho mỗi viên nén	
Nhân:		
Hợp chất có công thức (I)	10,0 mg	200,0 mg
Xenluloza vi tinh thể	23,5 mg	43,5 mg
Lactoza ngậm nước	60,0 mg	70,0 mg
Povidon K30	12,5 mg	15,0 mg
Natri tinh bột glycolat	12,5 mg	17,0 mg
Magie stearat	1,5 mg	4,5 mg
(Khối lượng nhân)	120,0 mg	350,0 mg
Màng bao:		
Hydroxypropyl methyl xenluloza	3,5 mg	7,0 mg
Polyetylen glycol 6000	0,8 mg	1,6 mg
Bột talc	1,3 mg	2,6 mg
Sắt oxit (màu vàng)	0,8 mg	1,6 mg

Titan dioxit	0,8 mg	1,6 mg
--------------	--------	--------

Thành phần hoạt tính được cho qua rây và được trộn với xenluloza vi tinh thể và hỗn hợp này được tạo hạt bằng dung dịch của polyvinylpyrrolidon trong nước. Hạt này sau đó được trộn với natri tinh bột glycolat và magie stearat và được dập để tạo ra nhân lần lượt có khối lượng là 120 hoặc 350 mg. Các nhân này được phủ bóng bằng dung dịch /huyền phù chứa nước của màng bao nêu trên.

Ví dụ B

Các viên nang chứa các thành phần sau có thể được bào chế theo cách thông thường:

Các thành phần	Cho mỗi viên nang
Hợp chất có công thức (I)	25,0 mg
Lactoza	150,0 mg
Tinh bột ngô	20,0 mg
Bột talc	5,0 mg

Các thành phần được cho qua rây và được trộn và được nhồi vào các viên nang có cỡ số 2.

Ví dụ C

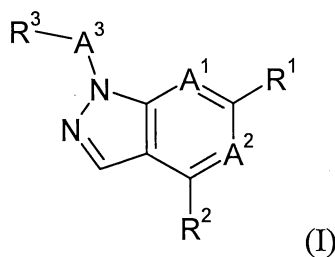
Dung dịch thuốc tiêm có thể có chứa thành phần sau:

Hợp chất có công thức (I)	3,0 mg
Polyetylen glycol 400	150,0 mg
Axit axetic	điều chỉnh vừa đủ đến độ pH =5,0
Nước cho dung dịch thuốc tiêm	Điều chỉnh đến 1,0 ml

Thành phần hoạt tính được hòa tan trong hỗn hợp của Polyetylen glycol 400 và nước để tiêm (một phần). Độ pH được điều chỉnh đến 5,0 bằng cách thêm axit axetic. Thể tích được điều chỉnh đến 1,0 ml bằng cách thêm lượng nước dư. Dung dịch này được lọc, được nạp vào các lọ nhỏ sử dụng nắp thích hợp và vô trùng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

A^1 là -CH- hoặc nitơ;

A^2 là -CH- hoặc nitơ;

A^3 là $-(CH_2)_n-$ hoặc $-CH_2C(O)-$;

R^1 là alkyl, xycloalkyl, alkoxy hoặc halogen;

R^2 là alkoxy, pyrrolidinyl được thế hoặc dihydropyrrolyl được thế, trong đó pyrrolidinyl được thế và dihydropyrrolyl được thế là pyrrolidinyl và dihydropyrrolyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hydroxyl, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl và alkylfurazanylalkoxy;

R^3 là phenyl, phenyl được thế, furazanyl được thế, pyridinyl, pyridinyl được thế, dioxothietanyl, tetrahydrofuranyl, tetrazolyl được thế hoặc triazolyl được thế, trong đó phenyl được thế, pyridinyl được thế và triazolyl được thế là phenyl, pyridinyl và triazolyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, halogen, haloalkyl, alkylsulfonyl và xycloalkyl, và trong đó tetrazolyl được thế và furazanyl được thế là tetrazolyl và furazanyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ alkyl, alkoxy, halogen, haloalkyl, alkylsulfonyl và xycloalkyl;

n bằng 1 hoặc 2;

với điều kiện là A^1 và A^2 cả hai không cùng là cacbon; hoặc muối hoặc este được dụng của nó;

trong đó

"alkyl", đứng một mình hoặc ở dạng kết hợp, là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon;

"xycloalkyl", đứng một mình hoặc ở dạng kết hợp, là vòng xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon; và

"alkoxy", đứng một mình hoặc ở dạng kết hợp, là nhóm có công thức alkyl-O-.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A^1 là nitơ.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó A^2 là nitơ.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó A^3 là $-(CH_2)_n$.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là alkyl.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^1 là tert.-butyl.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là pyrrolidinyl được thế, trong đó pyrrolidinyl được thế là pyrrolidinyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ halogen và hydroxyl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^2 là diflopyrrolidinyl hoặc hydroxypyrrolidinyl.
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó R^3 là phenyl được thế, furazanyl được thế, pyridinyl được thế, tetrazolyl được thế hoặc triazolyl được thế, trong đó phenyl được thế, pyridinyl được thế và triazolyl được thế là phenyl, pyridinyl và triazolyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, halogen và haloalkyl, trong đó tetrazolyl được thế là tetrazolyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ alkyl, và xycloalkyl, và trong đó furazanyl được thế là furazanyl được thế bằng alkyl.
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R^3 là triflometylphenyl, metylfurazanyl, clopyridinyl, metyltetrazolyl, xyclopropyltetrazolyl, dimetyltriazolyl hoặc metyltriazolyl.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó n bằng 1.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó các hợp chất này được chọn từ:

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

1-Benzyl-6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-clophenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol;

6-*tert*-butyl-1-[(2-clophenyl)metyl]-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-[(2-clophenyl)metyl]-4-etoxy-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-[(2-clo-4-flophenyl)metyl]-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-phenetyl-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(2-metansulfonyl-benzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(2-pyridin-3-yl-etyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(1,1-dioxo-1λ6-thietan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(tetrahydro-furan-3-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(1-metyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-(1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4,5-dimetyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-(4,5-dimetyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-4-(3-flo-2,5-dihydro-pyrol-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(3-metyl-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3-flo-2,5-dihydro-pyrol-1-yl)-1-(3-metyl-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

2-[6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]-1-pyridin-4-yl-etonon;

2-[6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-1-yl]-1-pyridin-2-yl-etonon;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol;

6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol;

6-*tert*-butyl-4-[(*S*)-3-(4-methyl-furazan-3-ylmetoxy)-pyrolidin-1-yl]-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin;

6-Xyclopropyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-triflometylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(2-metansulfonyl-benzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(1-methyl-1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(3-clo-pyridin-2-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol-5-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol;

{(*R*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-triflometylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-2-yl}-metanol;

6-*tert*-butyl-4-((*R*)-2-metoxymethyl-pyrolidin-1-yl)-1-[(2-triflometylphenyl)methyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-((*R*)-2-metoxymethyl-pyrolidin-1-yl)-1-(4-methyl-furazan-3-ylmethyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-Clo-4-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-1-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin; và

4-(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)-6-(2,2-dimetylpropoxy)-1-[[2-(triflometyl)phenyl]methyl]pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó các hợp chất này được chọn từ:

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-(2-clo-pyridin-3-ylmetyl)-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(1-metyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-1-(1-xyclopropyl-1*H*-tetrazol-5-ylmetyl)-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(4,5-dimetyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

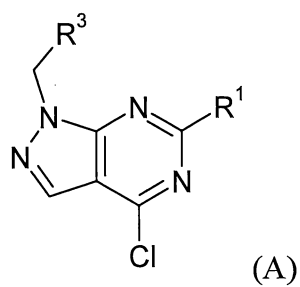
6-*tert*-butyl-4-(3,3-diflo-pyrolidin-1-yl)-1-(3-metyl-3*H*-[1,2,3]triazol-4-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-(4-metyl-furazan-3-ylmetyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol; và

(*S*)-1-[6-*tert*-butyl-1-[(2-triflometylphenyl)metyl]-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-pyrolidin-3-ol.

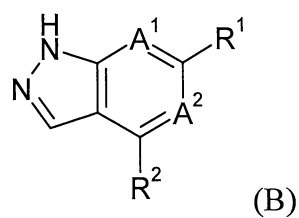
14. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, quy trình này bao gồm một trong các bước sau:

(a) phản ứng của hợp chất có công thức (A):



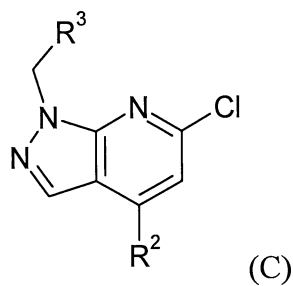
với sự có mặt của R^2H và bazơ;

(b) phản ứng của hợp chất có công thức (B):



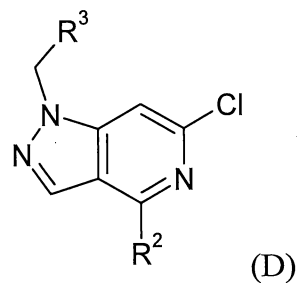
với sự có mặt của R^3-A^3-X và bazơ;

(c) phản ứng của hợp chất có công thức (C):



với sự có mặt của MR^1 , chất xúc tác paladi và bazơ; hoặc

(d) phản ứng của hợp chất có công thức (D):



với sự có mặt của MR^1 , chất xúc tác paladi và bazơ;

trong đó A^1 đến A^3 và R^1 đến R^3 là như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, X là nhóm rời chuyển và M là các loại hợp chất kim loại được thể thích hợp.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 và chất mang không có tác dụng điều trị bệnh.