



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

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

(11) 
1-0020904

(51)⁷ **C07D 471/04, A61K 31/517, A61P**
29/00

(13) **B**

(21) 1-2013-00417

(22) 06.07.2011

(86) PCT/EP2011/061393 06.07.2011

(87) WO2012/004299 12.01.2012

(30) 61/361,589 06.07.2010 US

(45) 27.05.2019 374

(43) 27.05.2013 302

(73) NOVARTIS AG (CH)

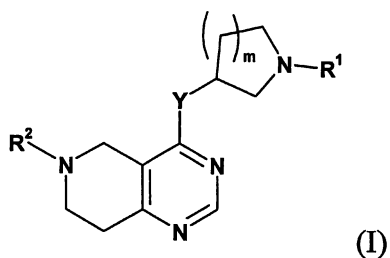
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) COOKE, Nigel Graham (GB), FERNANDES GOMES DOS SANTOS, Paulo (PT), GRAVELEAU, Nadege (FR), HEBACH, Christina (DE), HOGENAUER, Klemens (AT), HOLLINGWORTH, Gregory (GB), SMITH, Alexander Baxter (GB), SOLDERMANN, Nicolas (FR), STOWASSER, Frank (DE), STRANG, Ross (GB), TUFILLI, Nicola (IT), VON MATT, Anette (DE), WOLF, Romain (LU), ZECRI, Frederic (FR)

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) **HỢP CHẤT TETRAHYDRO-PYRIDO-PYRIMIDIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất tetrahydro-pyrido-pyrimidin được thể có công thức (I),



trong đó Y, R¹, R² và m là như được xác định trong bản mô tả. Các hợp chất này là thích hợp để điều trị rối loạn hoặc bệnh bị gián tiếp gây ra bởi hoạt tính của các enzym PI3K.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất tetrahydro-pyrido-pyrimidin, quy trình điều chế hợp chất và các hợp chất này được sử dụng để làm dược chất ở dạng tự do hoặc ở dạng muối dược dụng có các đặc tính giống dược chất có giá trị, ví dụ độ ổn định chuyển hóa và các đặc điểm dược động học thích hợp, dạng điều biến, đặc biệt là khả năng ức chế hoạt tính hoặc chức năng của họ phosphoinositit 3' OH kinaza (sau đây gọi là PI3K).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác, các bệnh liên quan đến PI3K bao gồm, nhưng không giới hạn ở các rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh hô hấp, chẳng hạn bệnh hen và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh thái ghép, bệnh ung thư, ví dụ, các khối u có nguồn gốc từ bệnh tạo máu hoặc u răn.

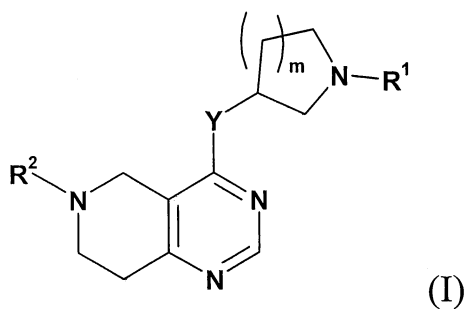
Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác, bao gồm các phương pháp điều trị các tình trạng, bệnh, hoặc rối loạn, trong đó một hoặc nhiều chức năng của tế bào B như sản xuất kháng thể, sự trình diện kháng nguyên, sản xuất xytokin hoặc tạo cơ quan bạch huyết là bất thường hoặc không được mong muốn, bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh pemphigus vulgaris, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, hội chứng Sjögren, thiếu máu huyết tán tự miễn, bệnh viêm mạch do kháng thể kháng bào tương của bạch cầu đa nhân trung tính (ANCA), bệnh cryoglobulin huyết, ban xuất huyết nghẽn mạch, bệnh mê đay mãn tính tự miễn, bệnh dị ứng (bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm

mũi dị ứng), hội chứng xuất huyết phế nang lan tỏa, AMR (bệnh thải ghép do kháng thể), bệnh thải ghép tối cấp, cấp tính và mãn tính do tế bào B và các bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo máu bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh đa u tủy; bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính; bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính; bệnh bạch cầu lympho; bệnh bạch cầu dòng tủy; bệnh u lympho không Hodgkin; bệnh u lympho; bệnh đa hồng cầu nguyên phát; bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát; bệnh xơ hóa tủy xương kèm theo dị sản tủy; và bệnh Waldenstroem.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là tìm ra các hợp chất tetrahydro-pyrido-pyrimidin để điều trị hiệu quả các bệnh liên quan đến PI3K.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất tetrahydro-pyrido-pyrimidin có công thức (I) và/hoặc các muối được dụng và/hoặc các solvat của chúng,



trong đó

Y được chọn từ O hoặc NR^3 ;

R^1 được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

hoặc

$-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$

trong đó

R^4 được chọn từ C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkyl-sulfonyl- C_1 - C_8 -alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-oxy, heteroxyclyl- C_1 - C_8 -alkyl, C_3 - C_{12} -xycloalkyl, C_3 - C_{12} -xycloalkyl- C_1 - C_8 -alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy, C_1 - C_8 -alkoxy, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino hoặc N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino,

trong đó 'C₁-C₈-alkyl' trong N- C_1 - C_8 -alkyl-amino và N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 -alkoxy;

trong đó 'C₃-C₁₂-xycloalkyl' trong C_3 -C₁₂-xycloalkyl và C_3 -C₁₂-xycloalkyl- C_1 - C_8 -alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl hoặc C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroxyclyl' được chọn từ oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl hoặc oxepanyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl hoặc C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl;

trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến nhiều trạng thái oxy hóa khác nhau;

trong đó ‘heteroaryl’ được chọn từ furanyl, thiophenyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl; trong đó ‘heteroaryl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

R² được chọn từ phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

R³ được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl hoặc halo-C₁-C₄-alkyl; và
m được chọn từ 0 hoặc 1.

Ngoài ra sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều thành phần hoạt chất có tác dụng điều trị.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 mô tả mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối xitrat theo ví dụ 1

Fig.2 mô tả mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối fumarat theo ví dụ 1

Fig.3 mô tả mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối napadisylat theo ví dụ 1

Fig.4 mô tả mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối phosphat theo ví dụ 67

Fig.5 mô tả: mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối HCl theo ví dụ 67

Fig.6 mô tả mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối hippurat theo ví dụ 67

Fig.7 mô tả mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng khan trong theo ví dụ 1

Fig.8 mô tả mẫu nhiễu xạ bột tia X của trihydrat theo ví dụ 1

Fig.9 mô tả mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng khan theo ví dụ 67

Mô tả chi tiết sáng chế

Công thức bất kỳ được đưa ra ở đây được dự định để thể hiện các dạng hydrat, solvat, và các dạng đa hình của các hợp chất này, và hỗn hợp của chúng.

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “các hợp chất theo sáng chế” dùng để chỉ các hợp chất có công thức (I) và công thức phụ của chúng, muối của các hợp chất này, hydrat hoặc solvat của các hợp chất này, muối của các hợp chất này cũng như các chất đồng phân lập thể (bao gồm các chất đồng phân không đối quang và các chất đồng phân đối ảnh), các tautome và các hợp chất được đánh dấu đồng vị (bao gồm các nhóm thế đơteri).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "một" và các thuật ngữ tương tự được sử dụng trong ngữ cảnh của sáng chế, đặc biệt là trong ngữ cảnh của yêu cầu bảo hộ, được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều trừ khi có quy định khác được chỉ ra ở đây hoặc được phủ nhận rõ ràng bởi ngữ cảnh.

Tất cả các quy trình được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo trình tự thích hợp bất kỳ trừ khi có quy định khác ở đây hoặc được phủ nhận rõ ràng bởi ngữ cảnh. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ hoặc tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ làm ví dụ, ví dụ "chẳng hạn" được cung cấp ở đây chủ yếu nhằm minh họa rõ hơn cho sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế nếu không được yêu cầu.

Sáng chế có thể được hiểu đầy đủ hơn bằng cách tham khảo phần mô tả sau đây, bao gồm phần chú giải các thuật ngữ và các ví dụ sau đây. Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "bao gồm", "chứa" và "bao hàm" được sử dụng ở đây theo nghĩa mở, không giới hạn của chúng. Khi các hợp chất có công thức I được đề cập, điều này có nghĩa là còn bao gồm các tautome và các oxit N của các hợp chất có công thức I.

Các tautome, chẳng hạn như các tautome giữa dạng keto- và enol, dạng lactam- và lactim, dạng amit và dạng axit imidic hoặc dạng enamín và dạng imin, có thể có mặt, ví dụ, ở vị trí R1 hoặc R2 của các hợp chất có công thức I. Các nguyên tử nitơ của lõi tetrahydro-pyrido-pyrimidin của các hợp chất có công thức I cũng như các gốc heteroaryl và heterocyclyl chứa nitơ có thể tạo ra các oxit N.

Khi dạng số nhiều được sử dụng cho các hợp chất, các muối, và các hợp chất tương tự, điều này còn có ý nghĩa là một hợp chất, muối hoặc hợp chất tương tự duy nhất.

Các thuật ngữ chung được sử dụng trước đây và sau đây, trong ngữ cảnh của bản mô tả này, tốt hơn nếu có các ý nghĩa sau đây, trừ khi có quy định khác:

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl" đề cập đến gốc

hydrocacbon không có nhánh hoặc có nhánh bão hòa hoàn toàn, bao gồm một nhánh hoặc nhiều nhánh có đến 20 nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, alkyl đề cập tới các gốc hydrocacbon có từ 1 đến 16 nguyên tử cacbon, 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 7 nguyên tử cacbon hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ điển hình về alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-dexyl và các hợp chất tương tự. Cụ thể là, các nhóm alkyl có 1-7, tốt hơn là 1-4 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “halo-alkyl” đề cập đến alkyl như được xác định ở đây, mà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo như được xác định ở đây. Halo-alkyl có thể là mono-halo-alkyl, di-halo-alkyl hoặc poly-halo-alkyl bao gồm per-halo-alkyl. Mono-halo-alkyl có thể có một nhóm iodo, bromo, cloro hoặc flo trong nhóm alkyl. Các nhóm di-halo-alkyl và poly-halo-alkyl có thể có hai hoặc nhiều nguyên tử halo giống nhau hoặc tổ hợp của các nhóm halo khác nhau trong alkyl. Cụ thể là, poly-halo-alkyl chứa đến 12, hoặc 10, hoặc 8, hoặc 6, hoặc 4, hoặc 3, hoặc 2 nhóm halo. Ví dụ không giới hạn về halo-alkyl bao gồm flo-methyl, di-flo-methyl, tri-flo-methyl, clo-methyl, di-clo-methyl, tri-clo-methyl, penta-flo-ethyl, hepta-flo-propyl, di-flo-clo-methyl, di-clo-flo-methyl, di-flo-ethyl, di-flo-propyl, di-clo-ethyl và diclo-propyl. Per-halo-alkyl đề cập đến alkyl có tất cả các nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halo.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “heteroxyclic” đề cập đến hệ vòng hoặc một vòng 3 đến 7 cạnh hoặc 7 đến 10 cạnh no hoặc no một phần, mà chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó N và S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau. ‘Heteroxyclyl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. ‘Heteroxyclyl’ có thể bao gồm các vòng dung hợp hoặc cầu nối cũng như các vòng spiroxyclic. Ví dụ về các dị vòng bao gồm

oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl và oxepanyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heteroaryl" đề cập đến hệ vòng hoặc vòng chưa bão hòa có một vòng 4-, 5-, 6-, hoặc 7 cạnh, hai vòng 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, hoặc 12-cạnh hoặc ba vòng 10-, 11-, 12-, 13-, 14- hoặc 15 cạnh – mang số lượng lớn nhất có thể các liên kết đôi liên hợp trong (các) vòng này, mà chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, trong đó N và S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau. 'Heteroaryl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. 'Heteroaryl' có thể bao gồm các vòng dung hợp hoặc cầu nối cũng như các vòng spirocyclic. Ví dụ về heteroaryl bao gồm furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl và 1,3,5-triazinyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "xycloalkyl" đề cập đến các nhóm hydrocacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần có 3-12 nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, xycloalkyl đề cập đến các nhóm hydrocacbon vòng có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon vòng hoặc từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon vòng. Các nhóm hydrocacbon hai vòng điển hình bao gồm octahydroindyl, decahydronaphtyl. Các nhóm hydrocacbon ba vòng điển hình bao gồm bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.1]heptenyl, 6,6-dimethylbixyclo[3.1.1]heptyl, 2,6,6-trimethylbixyclo[3.1.1]heptyl, bixyclo [2.2.2]octyl. Các nhóm hydrocacbon bốn vòng điển hình bao gồm adamantyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “oxy” đề cập đến nhóm liên kết -O-

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “carboxy” hoặc “carboxyl” là -COOH.

Như được sử dụng ở đây, tất cả các nhóm thể được viết theo cách để thể hiện trật tự của các nhóm chức (các nhóm) mà chúng bao gồm. Các nhóm chức này được xác định trên đây.

“Điều trị” bao gồm điều trị phòng ngừa (phòng bệnh) và điều trị chữa bệnh cũng như trì hoãn sự phát triển của bệnh hoặc rối loạn.

“Hỗn hợp” dùng để chỉ hỗn hợp cố định ở dạng một đơn vị liều, hoặc kit chứa các phần để sử dụng kết hợp, trong đó hợp chất có công thức (I) và hợp chất kết hợp (ví dụ, thuốc khác như được giải thích dưới đây, còn được gọi là “dược chất” hoặc “đồng hoạt chất”) có thể được sử dụng độc lập ở cùng một thời điểm hoặc riêng biệt cách nhau các khoảng thời gian, đặc biệt là khi, các khoảng thời gian này cho phép các hợp chất kết hợp thể hiện tác dụng hợp tác, ví dụ, tác dụng hiệp đồng. Các thuật ngữ “đồng sử dụng” hoặc “sử dụng kết hợp” hoặc tương tự như được sử dụng ở đây nghĩa là bao gồm sử dụng hoạt chất kết hợp đã chọn cho một đối tượng duy nhất cần được điều trị, ví dụ, bệnh nhân, và được dự định bao gồm các phác đồ điều trị mà trong đó các hoạt chất này không cần thiết phải được sử dụng bằng cùng một đường sử dụng hoặc ở cùng một thời điểm. Thuật ngữ “hỗn hợp dược phẩm” như được sử dụng ở đây có nghĩa là sản phẩm được tạo thành từ việc trộn lẫn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần hoạt chất và bao gồm cả hỗn hợp cố định và không cố định của các thành phần hoạt chất này. Thuật ngữ “hỗn hợp cố định” có nghĩa là các thành phần hoạt chất, ví dụ, hợp chất có công thức (I) và hoạt chất kết hợp, được sử dụng cho bệnh nhân một cách đồng thời ở dạng một chế phẩm duy nhất hoặc một liều duy nhất. Thuật ngữ “hỗn hợp không cố định” có nghĩa là các thành phần hoạt chất, ví dụ, hợp chất có công thức (I) và hoạt chất kết hợp, đều được sử dụng cho bệnh nhân như các chế phẩm riêng

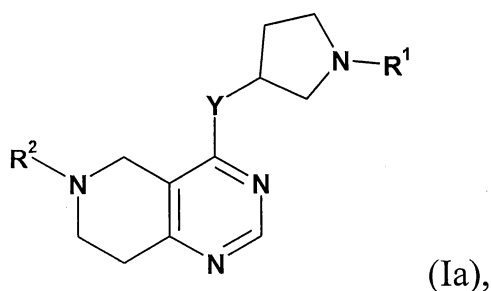
biệt một cách đồng thời, cùng lúc hoặc lần lượt mà không có các giới hạn thời gian cụ thể, trong đó việc sử dụng này cung cấp các mức nồng độ có tác dụng điều trị của hai hợp chất này trong cơ thể bệnh nhân. Thuật ngữ sau cũng áp dụng cho liệu pháp hỗn hợp, ví dụ, sử dụng ba hoặc nhiều thành phần hoạt chất.

Nhiều phương án khác nhau theo sáng chế được mô tả ở đây. Sẽ nhận ra là các đặc điểm được xác định trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các đặc điểm xác định khác để tạo ra các phương án khác.

Sáng chế cũng đề cập đến các tiền dược chất được dùng của hợp chất có công thức (I). Cụ thể là, sáng chế còn đề cập đến các tiền dược chất của hợp chất có công thức I như được xác định ở đây mà chuyển hóa *in vivo* thành hợp chất có công thức I. Do đó, việc đề cập đến hợp chất có công thức I được hiểu là còn đề cập đến các tiền dược chất tương ứng của hợp chất có công thức I, một cách thích hợp và có lợi.

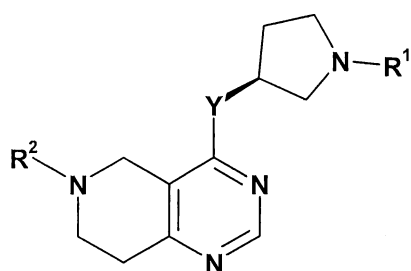
Sáng chế còn đề cập thêm đến các chất chuyển hóa được dùng của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dùng và/hoặc solvat của chúng, được chọn từ hợp chất có công thức (Ia)



trong đó R^1 , R^2 và Y là như được xác định trên đây.

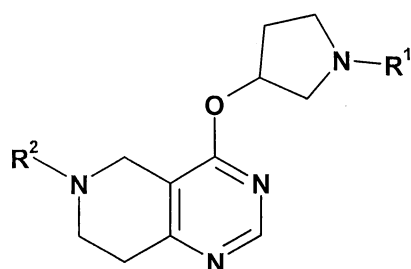
Trong một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dùng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ia')



(Ia'),

trong đó R^1 , R^2 và Y là như được xác định trên đây.

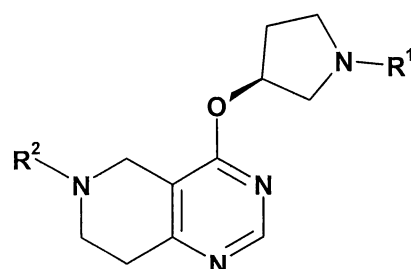
Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ib)



(Ib),

trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trên đây.

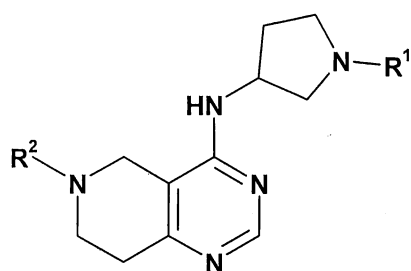
Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ib')



(Ib'),

trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trên đây.

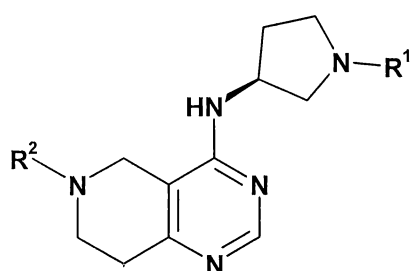
Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ic)



(Ic),

trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trên đây.

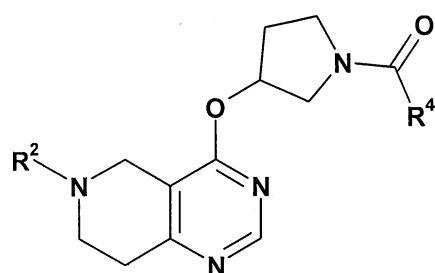
Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ic')



(Ic'),

trong đó R^1 và R^2 là như được xác định trên đây.

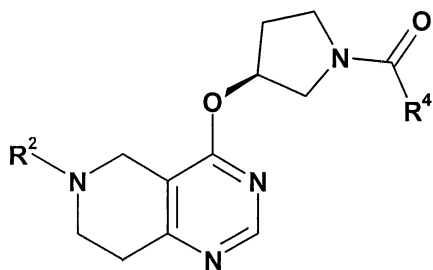
Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Id)



(Id),

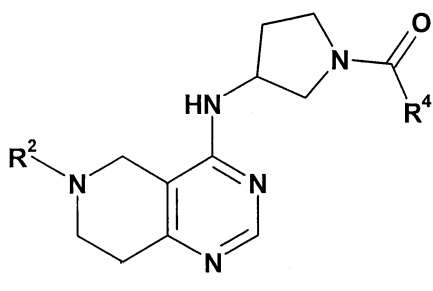
trong đó R^4 và R^2 là như được xác định trên đây.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Id')



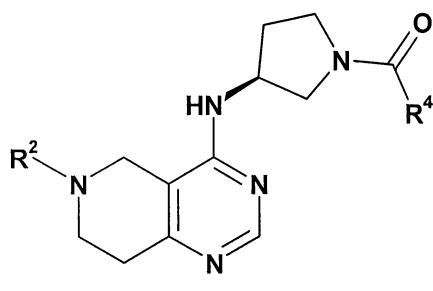
trong đó R^4 và R^2 là như được xác định trên đây.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ie)



trong đó R^4 và R^2 là như được xác định trên đây.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, được chọn từ hợp chất có công thức (Ie')



trong đó R^4 và R^2 là như được xác định trên đây.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) hoặc (Ie') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó R^2 được chọn từ naphthyl, pyridyl hoặc pyrimidinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl,

amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) hoặc (Ie') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó R² được chọn từ 3-pyridyl hoặc 5-pyrimidinyl; mỗi hợp chất này được thế bằng 1-2 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, trong đó một nhóm thế nằm ở vị trí para so với điểm liên kết của R² vào lõi của hợp chất này.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) hoặc (Ie') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó R² được chọn từ 3-pyridyl hoặc 5-pyrimidinyl; mỗi nhóm này được thế bằng 1-2 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, C₁-C₄-alkyl, halo-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy hoặc amino, trong đó một nhóm thế nằm ở vị trí para so với điểm liên kết của R² vào lõi hợp chất này.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib') (Ic), (Ic'), (Id), (Id'), (Ie) hoặc (Ie') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó R² được chọn từ 3-pyridyl hoặc 5-pyrimidinyl; mỗi nhóm này được thế bằng 1-2 nhóm thế độc lập được chọn từ flo, clo, xyano, metyl, triflometyl, metoxy hoặc amino, trong đó một nhóm thế nằm ở vị trí para so với điểm liên kết của R² vào lõi của hợp chất này.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia) hoặc (Ia') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó R³ là H.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) hoặc (Ic') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó R^1 được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) hoặc (Ic') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó R^1 được chọn từ pyridyl hoặc pyrimidinyl.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) hoặc (Ic') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó R^1 là $-C(O)-R^4$, trong đó R^4 là như được xác định trên đây.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) hoặc (Ic') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó R^1 là $-C(O)-R^4$, trong đó R^4 là như được xác định trên đây.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) hoặc (Ic') trong đó R^1 là $-C(O)-R^4$; hoặc hợp chất có công thức (Id), (Id'), (Ie) hoặc (Ie') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R^4 được chọn từ C_1-C_8 -alkyl, C_1-C_8 -alkoxy- C_1-C_8 -alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl- C_1-C_8 -alkyl, C_3-C_{12} -xycloalkyl, heteroaryl, C_1-C_8 -alkoxy hoặc N,N-di- C_1-C_8 -alkyl-amino,

trong đó 'C₁-C₈-alkyl' trong N,N-di- C_1-C_8 -alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó 'C₃-C₁₂-xycloalkyl' trong C₃-C₁₂-xycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroxyclyl' được chọn từ pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl hoặc piperazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập

được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroxyclyl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

trong đó 'heteroaryl' được chọn từ

furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroaryl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) hoặc (Ic') trong đó R¹-C(O)-R⁴; hoặc hợp chất có công thức (Id), (Id'), (Ie) hoặc (Ie') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R⁴ được chọn từ heteroxyclyl, C₄-C₈-xycloalkyl hoặc heteroaryl;

trong đó 'C₃-C₁₂-xycloalkyl' có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ flo, C₁-C₄-alkyl, hydroxyl, C₁-C₄-alkoxy;

trong đó 'heteroxyclyl' được chọn từ pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl hoặc piperazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₄-alkyl, hydroxyl, C₁-C₄-alkyl-cacbonyl;

trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

trong đó ‘heteroaryl’ được chọn từ

furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ C₁-C₄-alkyl, hydroxyl;

trong đó ‘heteroaryl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia’), (Ib), (Ib’), (Ic) hoặc (Ic’) trong đó R¹-C(O)-R⁴; hoặc hợp chất có công thức (Id), (Id’), (Ie) hoặc (Ie’) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R⁴ được chọn từ heteroxyclyl;

trong đó ‘heteroxyclyl’ được chọn từ pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl hoặc piperazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₄-alkyl, hydroxyl, C₁-C₄-alkyl-cacbonyl;

trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia’), (Ib), (Ib’), (Ic) hoặc (Ic’) trong đó R¹ là -C(O)-R⁴; hoặc hợp chất có công thức (Id), (Id’), (Ie) hoặc (Ie’) và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R^4 được chọn từ C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy hoặc N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino,

trong đó ' C_1 - C_8 -alkyl' trong N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 -alkoxy.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) hoặc (Ic') trong đó R^1 là $-C(O)-R^4$; hoặc hợp chất có công thức (Id), (Id'), (Ie) hoặc (Ie') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R^4 được chọn từ C_1 - C_8 -alkyl.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) hoặc (Ic') trong đó R^1 là $-C(O)-R^4$; hoặc hợp chất có công thức (Id), (Id'), (Ie) hoặc (Ie') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R^2 được chọn từ 3-pyridyl hoặc 5-pyrimidinyl; mỗi nhóm này được thế bằng 1-2 nhóm thế độc lập được chọn từ flo, clo, xyano, metyl, triflometyl, metoxy hoặc amino, trong đó một nhóm thế nằm ở vị trí para so với điểm liên kết của R^2 vào lõi của hợp chất này và

R^4 được chọn từ heteroxyclyl;

trong đó 'heteroxyclyl' được chọn từ pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl hoặc piperazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_4 -alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroxyclyl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ia'), (Ib), (Ib'), (Ic) hoặc (Ic') trong đó R^1 là $-C(O)-R^4$; hoặc hợp chất có

công thức (Id), (Id'), (Ie) hoặc (Ie') và/hoặc muối được dụng và/hoặc solvat của nó, trong đó

R^2 được chọn từ 3-pyridyl hoặc 5-pyrimidinyl; mỗi nhóm này được thế bằng 1-2 nhóm thế độc lập được chọn từ flo, clo, xyano, metyl, triflometyl, metoxy hoặc amino, trong đó một nhóm thế nằm ở vị trí para so với điểm liên kết của R^2 vào lõi của hợp chất này và

R^4 được chọn từ C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, C_1 - C_8 -alkoxy hoặc N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino,

trong đó ' C_1 - C_8 -alkyl' trong N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 -alkoxy.

Trong một phương án khác, từng hợp chất theo sáng chế là các hợp chất được liệt kê trong phần ví dụ dưới đây.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), được chọn từ

{(S)-3-[6-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[6-(2,4-dimetoxo-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(2,4-Dimetoxo-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 2-Metoxo-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-di hydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Metoxo-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-di hydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 1-{(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxo-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;

1-{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
 {(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 2-Amino-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Amino-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 (S)-(3-(6-(5-Flo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (3-(6-(5-Flo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (S)-2-Methoxy-5-(4-(1-(2-metoxaxetyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;
 2-Methoxy-5-(4-(1-(2-metoxaxetyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;
 (S)-5-(4-(1-(Xyclopentancarbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-metoxynicotinonitril;
 5-(4-(1-(Xyclopentancarbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-metoxynicotinonitril;
 (2,4-Dimethyl-oxazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 (2,4-Dimethyl-oxazol-5-yl)-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 Furan-3-yl-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

Furan-3-yl-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido
 [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-
 d]pyrimidin-4-yloxy-pyrrolidin-1-yl]-oxazol-5-yl}-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-
 d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]
 pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-
 d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]
 pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-metanon;
 (3-Methoxy-xyclobutyl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-
 tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 (3-Methoxy-xyclobutyl)-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-
 tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 ((S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]
 pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-oxazol-4-yl-metanon;
 ({3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-
 d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl)-metanon;
 1-(4-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-
 pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-
 etanon;
 1-(4-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-
 d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-
 d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-methyl-oxazol-5-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-
 d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-methyl-oxazol-5-yl)-metanon;

5-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl}-1H-pyridin-2-on;

5-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl}-1H-pyridin-2-on;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-metanon;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-metanon;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-metanon;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimethyl-oxazol-5-yl)-metanon;

{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimethyl-oxazol-5-yl)-metanon;
 (4,4-Diflo-xyclohexyl)-{(S)-3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 (4,4-Diflo-xyclohexyl)-{3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Methoxy-5-{4-[1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 5-{4-[(S)-1-(2,4-Dimethyl-oxazol-5-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;
 5-{4-[1-(2,4-Dimethyl-oxazol-5-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;
 5-{4-[(S)-1-(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;
 5-{4-[1-(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-oxazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-oxazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-isoxazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-isoxazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-metanon;

{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-isoxazol-4-yl)-metanon;
 Isoxazol-3-yl-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 Isoxazol-3-yl-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 Isoxazol-5-yl-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 Isoxazol-5-yl-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(thiazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Methoxy-5-{4-[1-(thiazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Methoxy-5-{4-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Methoxy-5-{4-[1-(1-methyl-1H-pyrazol-3-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 (2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ *6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1 λ *6*-thiopyran-4-yl)-{3-[6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(S)-(2,4-Dimetyloxazol-5-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)metanon;

(2,4-Dimetyloxazol-5-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(thiazol-5-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(thiazol-5-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanon;

4-((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-cacbonyl)pyrrolidin-2-on;

4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-cacbonyl)pyrrolidin-2-on;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)metanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)metanone;

(S)-(1H-Imidazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)metanone;

(1H-Imidazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)metanone;

5-((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one;

5-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-carbonyl)pyrrolidin-2-one;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanone;

(S)-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)metanone;

(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)metanone;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)metanone;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)metanone;

(S)-(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanon;

(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;

{{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}}-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon;

{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}}-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon;

{{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}}-thiazol-4-yl-metanon;

{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}}-thiazol-4-yl-metanon;

{{(S)-3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

(S)-(3-(6-(6-Amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Amino-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)azetidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 {(S)-3-[6-(2-Metoxo-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(2-Metoxo-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 [(S)-3-(6-Quinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 [3-(6-Quinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 (S)-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (S)-1-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimetylbutan-1-on;
 1-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimetylbutan-1-on;
 1-{(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
 1-{3-[6-(6-Metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
 2-Metoxo-5-[4-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nicotinonitril;

2-Metoxi-5-[4-(1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihidro-5H-pirido[4,3-d]pirimidin-6-yl]-nicotinonitril;

(S)-6-(6-Metoxi-5-(triflometyl)piridin-3-yl)-4-(1-(piridin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin;

6-(6-Metoxi-5-(triflometyl)piridin-3-yl)-4-(1-(piridin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin;

(S)-6-(6-Metoxi-5-(triflometyl)piridin-3-yl)-4-(1-(pirimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin;

6-(6-Metoxi-5-(triflometyl)piridin-3-yl)-4-(1-(pirimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin;

(S)-1-(3-(6-(6-Metoxi-5-(triflometyl)piridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;

1-(3-(6-(6-Metoxi-5-(triflometyl)piridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;

(S)-(3-(6-(6-Metoxi-5-(triflometyl)piridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahidro-2H-piran-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Metoxi-5-(triflometyl)piridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahidro-2H-piran-4-yl)metanon;

(S)-2-Metoxi-5-(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-cacbonil)pyrrolidin-3-ylamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;

2-Metoxi-5-(4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-cacbonil)pyrrolidin-3-ylamino)-7,8-dihidropirido[4,3-d]pirimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;

(S)-1-(4-(3-(6-(6-Metoxi-5-(triflometyl)piridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-cacbonil)piperidin-1-yl)etanon;

1-(4-(3-(6-(6-Metoxi-5-(triflometyl)piridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahidropirido[4,3-d]pirimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-cacbonil)piperidin-1-yl)etanon;

(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)metanon;

((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1s,4R)-4-methoxyxyclohexyl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1s,4R)-4-methoxyxyclohexyl)metanon;

((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1r,4S)-4-methoxyxyclohexyl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1r,4S)-4-methoxyxyclohexyl)metanon;

((1s,4R)-4-Hydroxyxyclohexyl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

((1s,4R)-4-Hydroxyxyclohexyl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

((1r,4S)-4-Hydroxycyclohexyl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

((1r,4S)-4-Hydroxycyclohexyl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)metanon;

(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

(2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

(S)-1-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;

1-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;

(S)-(3-(6-(5-Chloro-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;

(3-(6-(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (S)-(3-(6-(6-Metoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (3-(6-(6-Metoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-{6-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}}-metanon;
 (Tetrahydro-pyran-4-yl)-{3-{6-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}}-metanon;
 (S)-(3-(6-(6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)metanon;
 (3-(6-(6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(4-methylpiperazin-1-yl)metanon;
 (S)-(3-(6-(6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(morpholino)metanon;
 (3-(6-(6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(morpholino)metanon;
 (S)-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
 4-Hydroxypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)metanon;
 (S)-N-(2-Hydroxyetyl)-3-(6-(6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-N-methylpyrrolidin-1-carboxamide;
 N-(2-Hydroxyetyl)-3-(6-(6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-N-methylpyrrolidin-1-carboxamit;

(S)-1-(4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-carbonyl)piperazin-1-yl)ethanon;

1-(4-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-carbonyl)piperazin-1-yl)ethanon;

(S)-2-Methoxy-5-(4-(1-(morpholin-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;

2-Methoxy-5-(4-(1-(morpholin-4-carbonyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)ethanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)ethanon;

1-(4-((S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl)-piperidin-1-yl)ethanon;

1-(4-{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl}-piperidin-1-yl)ethanon;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)ethanon;

{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)ethanon;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-ethanon;

{3-[6-(6-Metoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Metoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon; or
 {3-[6-(6-Metoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon.

Các hợp chất có công thức (I) có thể có các dạng đồng phân khác nhau. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất đồng phân quang học” hoặc “chất đồng phân lập thể” dùng để chỉ bất kỳ trong số nhiều cấu hình đồng phân lập thể khác nhau có thể tồn tại cho hợp chất đã cho theo sáng chế và bao gồm các chất đồng phân hình học. Được hiểu là, nhóm thế có thể được gắn ở trung tâm bất đối của nguyên tử cacbon. Do đó, sáng chế bao gồm các đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp raxemic của hợp chất này. “Các chất đồng phân đối ảnh” là cặp chất đồng phân lập thể là các hình ảnh không chồng khít lên nhau được qua gương. Hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp “raxemic”. Thuật ngữ này được sử dụng để chỉ hỗn hợp raxemic khi thích hợp. “Các chất đồng phân không đối quang” là các chất đồng phân lập thể có ít nhất hai nguyên tử bất đối, nhưng không phải là hình ảnh qua gương của nhau. Hóa lập thể tuyệt đối được xác định theo hệ thống Cahn-Ingold-Prelog R-S. Khi hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, hóa lập thể ở mỗi cacbon bất đối có thể được xác định bởi *R* hoặc *S*. Các hợp chất đã phân tích mà có cấu hình tuyệt đối chưa biết có thể được ký hiệu là (+) hoặc (-) tùy theo hướng (quay phải hoặc quay trái) mà chúng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực ở bước sóng của vạch D natri. Một số hợp chất được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều trung tâm hoặc các trục bất đối và do đó có thể tạo ra các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về hóa lập thể tuyệt đối, như (*R*)- hoặc (*S*)-. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể này, bao gồm các hỗn hợp raxemic, tùy ý các dạng tinh khiết và các hỗn

hợp trung gian. Các chất đồng phân (*R*)- và (*S*)- hoạt quang có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon bất đối hoặc các chất phản ứng bất đối, hoặc được phân tích bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất này chứa liên kết đôi, nhóm thế này có thể là cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất này chứa xycloalkyl được thế hai lần, nhóm thế xycloalkyl có thể có cấu hình cis- hoặc trans. Tất cả các dạng tautome cũng được dự định bao gồm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối dược dụng” được dùng để chỉ các muối vẫn giữ được tác dụng sinh học và các đặc điểm của các hợp chất theo sáng chế và, thường được mong muốn về mặt sinh học. Trong nhiều trường hợp, các hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo muối axit và/hoặc bazơ do sự có mặt của các nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm tương tự với chúng.

Các muối cộng axit dược dụng có thể được tạo ra với các axit vô cơ và các axit hữu cơ, ví dụ, các muối axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicarbonat/carbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, clorua/hydroclorua, clotheophyllonate, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hippurat, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphthoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, succinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và trifloaxetat.

Các axit vô cơ mà từ đó thu được các muối bao gồm, ví dụ, axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các hợp chất tương tự.

Các axit hữu cơ mà từ đó thu được các muối bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic,

và các hợp chất tương tự. Các muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo ra với các bazơ hữu cơ và vô cơ.

Các bazơ vô cơ mà từ đó thu được các muối bao gồm, ví dụ, các muối amoni và các kim loại từ cột 1 đến 12 của bảng tuần hoàn. Trong một số phương án, các muối này thu được từ natri, kali, amoni, canxi, sắt, bạc, kẽm, và đồng, các muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối amoni, kali, canxi và magie.

Các bazơ hữu cơ mà từ đó thu được các muối bao gồm, ví dụ, amin bậc một, hai và ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể tự nhiên, các amin vòng, các nhựa trao đổi ion bazơ, và các chất tương tự. Các amin hữu cơ bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin.

Các muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất mẹ, gốc bazơ hoặc axit, bằng các quy trình hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng hóa lượng pháp của bazơ thích hợp (chẳng hạn như, Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicacbonat hoặc các chất tương tự), hoặc bằng cách cho các dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng hóa lượng pháp của axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai. Nói chung, việc sử dụng môi trường không phải nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril là mong muốn, khi khả thi. Danh mục các muối thích hợp khác có thể được tìm thấy, ví dụ, trong, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Với mục đích phân lập hoặc tinh chế, cũng có thể sử dụng các muối không được dụng, ví dụ picrat hoặc percloat. Với ứng dụng điều trị, chỉ các muối được dụng hoặc hợp chất tự do được sử dụng.

Do mối quan hệ gần gũi giữa các hợp chất có công thức (I) ở dạng tự do và các hợp chất ở dạng muối của chúng, bao gồm các muối mà có thể được sử dụng làm chất trung gian, ví dụ, trong quy trình tinh chế hoặc xác định các hợp chất mới, việc đề cập bất kỳ tới các hợp chất này hoặc hợp chất có công thức (I) trước và sau đây được hiểu là đề cập tới hợp chất ở dạng tự do và/hoặc đề cập tới một hoặc nhiều muối của nó, khi thích hợp, cũng như một hoặc nhiều solvat, ví dụ, hydrat.

Công thức bất kỳ được đưa ra ở đây cũng dự định thể hiện các dạng không được đánh dấu cũng như các dạng được đánh dấu đồng vị của các hợp chất này. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị có các cấu trúc được mô tả bằng các công thức đã cho ở đây ngoại trừ một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối nguyên tử đã chọn. Ví dụ về các đồng vị mà có thể được đưa vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, chẳng hạn như, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Sáng chế bao gồm nhiều hợp chất được đánh dấu đồng vị khác nhau như được xác định ở đây, ví dụ các hợp chất mà trong đó các đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C hoặc các hợp chất mà trong đó các đồng vị không hoạt động phóng xạ, như ^2H và ^{13}C , có mặt. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này là hữu ích trong các thử nghiệm chuyển hóa (với ^{14}C), các nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ, ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật phát hiện hoặc chụp ảnh, như chụp positron cắt lớp (positron emission tomography: PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography: SPECT) bao gồm các thử nghiệm phân bố mô của dược chất hoặc cơ chất, hoặc trong phương pháp điều trị hoạt tính phóng xạ cho các bệnh nhân. Cụ thể là, ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể được đặc biệt mong muốn cho các thử nghiệm PET hoặc SPECT. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế và các tiền dược chất của chúng có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được mô tả trong sơ đồ hoặc trong các ví dụ và quy trình điều chế

được mô tả dưới đây bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị sẵn có cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

Ngoài ra, sự thay thế bằng các đồng vị nặng hơn, đặc biệt là đoteri (nghĩa là, ^2H hoặc D) có thể tạo ra các ưu điểm về mặt điều trị do độ ổn định chuyển hóa cao hơn, ví dụ, thời gian bán thải in vivo tăng hoặc các yêu cầu về liều giảm hoặc cải thiện chỉ số điều trị. Được hiểu là đoteri trong ngữ cảnh này được xem là nhóm thế của hợp chất có công thức (I). Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, cụ thể là đoteri, có thể được xác định bằng hệ số làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "hệ số làm giàu đồng vị" như được sử dụng ở đây có nghĩa là tỉ lệ giữa độ giàu đồng vị và độ giàu tự nhiên của đồng vị đã xác định. Nếu nhóm thế trong hợp chất theo sáng chế là đoteri, hợp chất này có hệ số làm giàu đồng vị cho mỗi nguyên tử đoteri được chỉ định ít nhất là 3500 (kết hợp 52,5% đoteri ở mỗi nguyên tử đoteri đã được chỉ định), ít nhất là 4000 (kết hợp 60% đoteri), ít nhất là 4500 (kết hợp 67,5% đoteri), ít nhất là 5000 (kết hợp 75% đoteri), ít nhất là 5500 (kết hợp 82,5% đoteri), ít nhất là 6000 (kết hợp 90% đoteri), ít nhất là 6333,3 (kết hợp 95% đoteri), ít nhất là 6466,7 (kết hợp 97% đoteri), ít nhất là 6600 (kết hợp 99% đoteri), hoặc ít nhất là 6633,3 (kết hợp 99,5% đoteri).

Các hợp chất có công thức (I) được đánh dấu đồng vị có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng quy trình tương tự với các quy trình đã được mô tả trong phần ví dụ và điều chế kèm theo bằng cách sử dụng các chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu đã sử dụng trước đây.

Các solvat được dụng theo sáng chế bao gồm các hợp chất, trong đó dung môi để kết tinh có thể được thế đồng vị, ví dụ, D_2O , d_6 -axeton, d_6 -DMSO.

Các hợp chất theo sáng chế, nghĩa là, các hợp chất có công thức (I) chứa các nhóm có khả năng đóng vai trò là chất cho và/hoặc chất nhận đối với

các liên kết hydro có thể có khả năng tạo ra các đồng tinh thể với các chất tạo đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức (I) bằng các quy trình tạo đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, gia nhiệt, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy hoặc cho các hợp chất có công thức (I) trong dung dịch tiếp xúc với các chất tạo đồng tinh thể trong các điều kiện kết tinh và tách các đồng tinh thể đã tạo ra. Các chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm các chất được mô tả trong WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề xuất thêm các đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức (I).

Nguyên tử bất đối bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của (các) hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở dạng racemic hoặc được làm giàu đồng phân đối ảnh, ví dụ, cấu hình (*R*)-, (*S*)- hoặc (*R,S*). Trong một số phương án, mỗi nguyên tử bất đối có ít nhất là 50% lượng dư đồng phân đối ảnh, ít nhất là 60% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất là 70% lượng dư đồng phân đối ảnh, ít nhất là 80% lượng dư đồng phân đối ảnh, ít nhất là 90% lượng dư đồng phân đối ảnh, ít nhất là 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất là 99% lượng dư đồng phân đối ảnh trong cấu hình (*R*)- hoặc (*S*). Các nhóm thế ở các nguyên tử có các liên kết chưa bão hòa có thể, nếu có thể, có mặt ở dạng *cis*- (*Z*)- hoặc *trans*- (*E*)-.

Theo đó, như được sử dụng ở đây, hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng một trong số các chất đồng phân, chất đồng phân quay, chất đồng phân atropisome, tautome hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, như các đồng phân hình học gần như tinh khiết (*cis* hoặc *trans*), đồng phân không đối quang, đồng phân quang học (thể đối quang), các racemat hoặc hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp các đồng phân thu được theo sáng chế có thể được tách ra theo cách đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thành các đồng phân đơn lẻ; các đồng phân không đối quang có thể được tách ra, ví dụ, bằng cách phân bố giữa các hỗn hợp dung môi nhiều pha, tái kết tinh và/hoặc tách sắc ký, ví dụ, qua silica gel hoặc bằng ví dụ, sắc ký lỏng hiệu

năng trung bình qua cột pha đảo, và các hỗn hợp raxemat có thể được tách ra, ví dụ, bằng cách tạo muối với các chất phản ứng tạo muối tinh khiết quang học và việc tách hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang thu được như vậy, ví dụ, bằng cách kết tinh phân đoạn, hoặc bằng cách sắc ký qua các vật liệu cột hoạt quang.

Các raxemat tạo thành bất kỳ của thành phẩm hoặc chất trung gian có thể được hòa tan trong các thể đối quang quang học bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách tách các muối không đối quang của chúng, thu được với axit hoặc bazơ hoạt quang, và giải phóng hợp chất axit hoặc bazơ hoạt quang. Cụ thể là, do đó gốc bazơ có thể được sử dụng để hòa tan các hợp chất theo sáng chế vào các thể đối quang quang học của chúng, ví dụ, bằng kỹ thuật kết tinh phân đoạn muối được tạo ra với axit hoạt quang, ví dụ, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit diaxetyl tartaric, axit di-*O,O'*-*p*-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic cũng có thể được hòa tan bằng sắc ký bất đối, ví dụ, sắc ký lỏng hiệu năng cao (high pressure liquid chromatography: HPLC) sử dụng chất hấp phụ bất đối. Các hợp chất theo sáng chế thu được ở dạng tự do, muối của chúng, hoặc dẫn xuất tiền dược chất của chúng.

Khi cả nhóm bazơ và nhóm axit có mặt trong cùng một phân tử, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo ra các muối nội, ví dụ, phân tử ion lưỡng tính.

Sáng chế cũng đề xuất các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế mà chuyển hóa *in vivo* thành các hợp chất theo sáng chế. Tiền dược chất là hợp chất hoạt động hoặc không hoạt động được chuyển hóa hóa học nhờ hoạt động sinh lý *in vivo*, chẳng hạn như phản ứng thủy phân, chuyển hóa và v.v., thành hợp chất theo sáng chế sau khi sử dụng tiền dược chất cho đối tượng. Sự thích hợp và các kỹ thuật liên quan đến việc tạo ra và sử dụng các tiền dược chất đã được biết rõ bởi các chuyên gia trong lĩnh vực này. Các tiền dược chất có thể được chia theo khái niệm thành hai nhóm không đặc thù, tiền

được chất tiền chất sinh học và các tiền dược chất chất mang. Xem *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Nói chung, các tiền dược chất tiền chất sinh học là các hợp chất, mà không hoạt động hoặc có hoạt tính thấp so với dược chất hoạt động tương ứng, chứa một hoặc nhiều nhóm bảo vệ và được chuyển hóa thành dạng hoạt động nhờ sự chuyển hóa hoặc phân ly trong dung môi. Cả dạng dược chất hoạt động và các sản phẩm chuyển hóa được giải phóng bất kỳ nên có độc tính thấp ở mức độ chấp nhận được.

Tiền dược chất mang là các dược chất chứa gốc vận chuyển, ví dụ, cải thiện sự hấp thu và/hoặc phân bố khu trú đến (các) vị trí tác dụng. Mong muốn về tiền dược chất mang này, liên kết giữa gốc dược chất và gốc vận chuyển là liên kết đồng hóa trị, tiền dược chất này là không hoạt động hoặc hoạt động kém hơn dược chất này, và gốc vận chuyển được giải phóng bất kỳ là không độc chấp nhận được. Với các tiền dược chất mà gốc vận chuyển được dự định làm tăng sự hấp thu thì sự giải phóng gốc vận chuyển này nên là nhanh. Trong các trường hợp khác, mong muốn sử dụng gốc mà tạo ra sự giải phóng chậm, ví dụ, một số polyme hoặc các gốc khác, như cyclodextrin. Các tiền dược chất mang có thể, ví dụ, được sử dụng để cải thiện một hoặc nhiều đặc điểm sau đây: tăng tính ưa lipid, kéo dài thời gian tác dụng dược lý, tăng tính đặc hiệu vị trí, giảm độc tính và các phản ứng bất lợi, và/hoặc cải thiện chế phẩm dược chất (ví dụ, độ ổn định, độ tan trong nước, loại bỏ đặc tính cảm quan hoặc hóa sinh lý không mong muốn). Ví dụ, tính ưa lipid có thể được tăng cường bằng cách este hóa (a) các nhóm hydroxyl với axit carboxylic ưa lipid (ví dụ, axit carboxylic có ít nhất là một gốc ưa lipid), hoặc (b) các nhóm axit carboxylic với rượu ưa lipid (ví dụ, rượu có ít nhất là một gốc ưa lipid, ví dụ, rượu béo).

Các tiền dược chất điển hình là, ví dụ, các este của các axit carboxylic tự do và các dẫn xuất *S*-axyl của thiol và các dẫn xuất *O*-axyl của các rượu hoặc phenol, trong đó axyl có ý nghĩa như được xác định ở đây. Các tiền dược

chất thích hợp thường là các dẫn xuất este được dùng có thể chuyển hóa bằng cách phân ly trong dung môi trong các điều kiện sinh lý thành axit carboxylic mẹ, ví dụ, alkyl este thấp, xycloalkyl este, alkenyl este thấp hơn, benzyl este, alkyl este thấp được thể một lần hoặc hai lần, như omega-(amino, mono- hoặc di- alkylamino thấp, carboxy, alkoxyacacbonyl thấp)- alkyl este thấp, alpha-(alkanoyloxy thấp, alkoxyacacbonyl thấp hoặc di-alkylaminocacbonyl thấp)-alkyl este thấp, như pivaloyloxymetyl este và các chất thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Thêm vào đó, các amin đã được bảo vệ như các dẫn xuất được thể arylcacbonylloxymetyl được cắt bởi esteraza *in vivo* giải phóng được chất tự do và formaldehyt (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Hơn nữa, các dược chất chứa nhóm NH axit, như imidazol, imit, indol và hợp chất tương tự, được bảo vệ bằng các nhóm N-acyloxymetyl (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Các nhóm hydroxy được bảo vệ như este và ete. EP 039,051 (Sloan and Little) mô tả các tiền dược chất Mannich-bazơ axit hydroxamic, quá trình điều chế và sử dụng chúng.

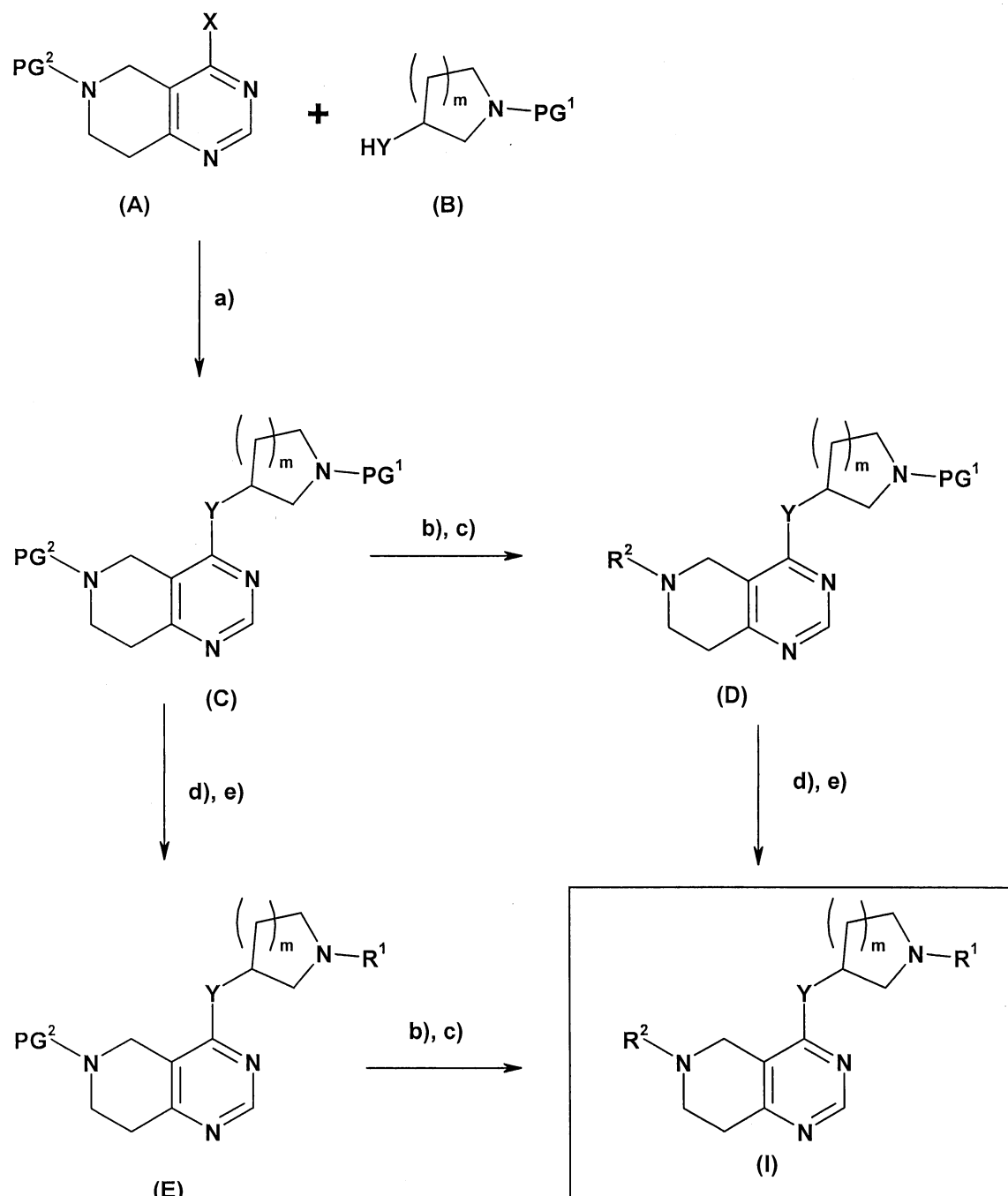
Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng các hydrat của chúng, hoặc bao gồm các dung môi khác được sử dụng cho việc kết tinh chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể tự hoặc được thiết kế để tạo ra solvat với các dung môi được dùng (bao gồm nước); do đó, được dự định là sáng chế bao gồm cả các dạng solvat hóa và không được solvat hóa. Thuật ngữ “solvat” dùng để chỉ phức hợp phân tử của hợp chất theo sáng chế (bao gồm các muối được dùng của chúng) với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các phân tử dung môi này là các phân tử thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, được biết là không độc với người nhận, ví dụ, nước, etanol, và tương tự. Thuật ngữ “hydrat” để chỉ phức hợp mà phân tử dung môi là nước.

Các hợp chất theo sáng chế, bao gồm các muối, hydrat và các solvat của chúng, có thể tự hoặc được thiết kế để tạo ra các hợp chất đa hình.

Sáng chế đề cập đến trong khía cạnh thứ hai quá trình sản xuất hợp chất có công thức I. Các hợp chất có công thức I hoặc muối của chúng được điều chế theo các quy trình được biết về bản chất, mặc dù chưa được mô tả trước đó về quy trình sản xuất các hợp chất có công thức I.

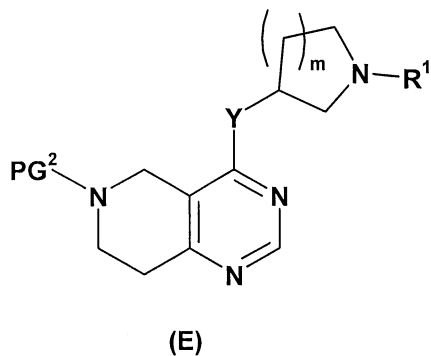
Các quy trình phản ứng chung:

Sơ đồ A



Trong một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất hợp chất có công thức I (phương pháp A) bao gồm các bước a,d,e,b, và c.

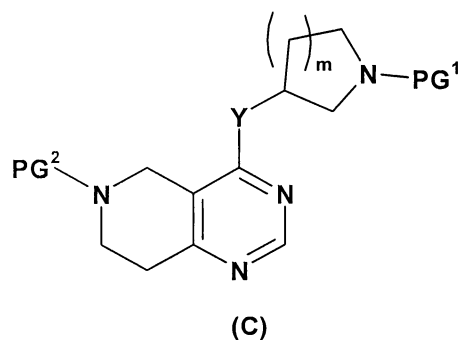
Hợp chất có công thức I thu được qua bước b khử bảo vệ PG² từ hợp chất có công thức (E), trong đó PG² là nhóm bảo vệ thích hợp, tốt hơn là nhóm benzyl, và các nhóm thế khác là như được xác định trên đây,



sau đó là bước phản ứng c với R²-Hal,

Trong đó R² được xác định trên đây và Hal là halogen, cụ thể là iot hoặc brom; trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường, bằng cách sử dụng phối tử như X-Phos, di-tert-butyl(2'-methylbiphenyl-2-yl)phosphin hoặc 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl với chất xúc tác paladi như Pd₂(dba)₃ hoặc Pd₂(dba)₃·CHCl₃ hoặc Pd(OAc)₂, tốt hơn là Pd₂(dba)₃ với X-Phos, khi có mặt bazơ như, tốt hơn là Cs₂CO₃ hoặc *tert*-BuONa, trong dung môi hữu cơ, như ete, tốt hơn là dioxan hoặc THF. Tốt hơn là phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xấp xỉ 80-120°C, tốt hơn là 120°C. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon.

Hợp chất có công thức (E) được điều chế bao gồm bước d khử bảo vệ PG¹ từ hợp chất có công thức (C), trong đó PG¹ là nhóm bảo vệ thích hợp, ví dụ, BOC, và các nhóm thế còn lại là như được xác định trên đây,



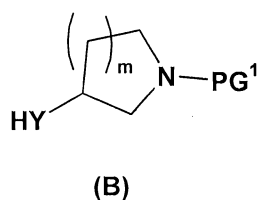
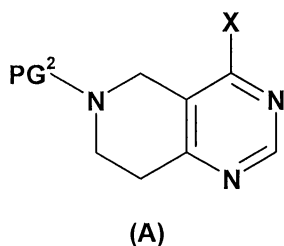
sau đó là bước e phản ứng nối với R¹-Act,

bước e1: khi R¹ là -C(O)-R⁴, trong đó R⁴ là được xác định trên đây, và Act là nhóm hoạt hóa hoặc nhóm hydroxy: phản ứng nối là phản ứng tạo amit, ure hoặc carbamic este. Có nhiều cách đã biết để điều chế amit ure hoặc carbamic este. Bước phản ứng nối có thể được thực hiện với Act là nhóm hoạt hóa, tốt hơn là trong quy trình một bước hoặc với Act là nhóm hydroxy liên quan đến quy trình một hoặc hai bước. Ví dụ về phản ứng tạo liên kết amit, xem Mantalbeti, C.A.G.N và Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 và các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây. Ví dụ về quy trình tổng hợp ure, xem Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic Methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. Ví dụ về quy trình tổng hợp carbamat xem Adams, Philip; Baron, Frank A. Esters of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. Do đó, ví dụ được cung cấp ở đây không được dự định là bao gồm mọi khía cạnh mà chỉ là minh họa;

bước e2: khi R¹ được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl và Act là halogen, cụ thể là iot hoặc brom: phản ứng nối được thực hiện khi có mặt bazơ amin như N,N-diisopropyletylamin. Phản ứng được thực hiện khi có mặt dung môi hữu cơ hoặc, tốt hơn là không kèm theo dung môi trong điều kiện gia nhiệt vi sóng, ví dụ ở 160°C trong 20 phút. Ngoài ra, phản ứng này có thể

được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử như X-Phos hoặc 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl với chất xúc tác paladi như $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ hoặc $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ hoặc $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, tốt hơn là $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ với X-Phos, khi có mặt bazơ như, tốt hơn là Cs_2CO_3 hoặc *tert*-BuONa, trong dung môi hữu cơ như ete, tốt hơn là dioxan hoặc THF. Phản ứng này tốt hơn là được khuấy ở nhiệt độ xấp xỉ 80 đến 120°C, tốt hơn là 120°C. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon.

Hợp chất có công thức (C) được điều chế bao gồm bước a là nối hợp chất có công thức (A), trong đó PG^2 là nhóm bảo vệ thích hợp, ví dụ nhóm benzyl và X là halogen, cụ thể là clo, hoặc hydroxy; với hợp chất có công thức (B) trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ thích hợp, ví dụ BOC, và các nhóm thế còn lại là như được xác định trên đây,



bước a1: khi YH là OH và X là halogen: phản ứng xảy ra khi có mặt bazơ thích hợp như natri hydroxit (NaH) hoặc kali t-butoxit (tBuOK) và dung môi hữu cơ có cực như THF, 2-metyltetrahydrofuran hoặc dioxan trong các điều kiện khí trơ ở nhiệt độ phòng.

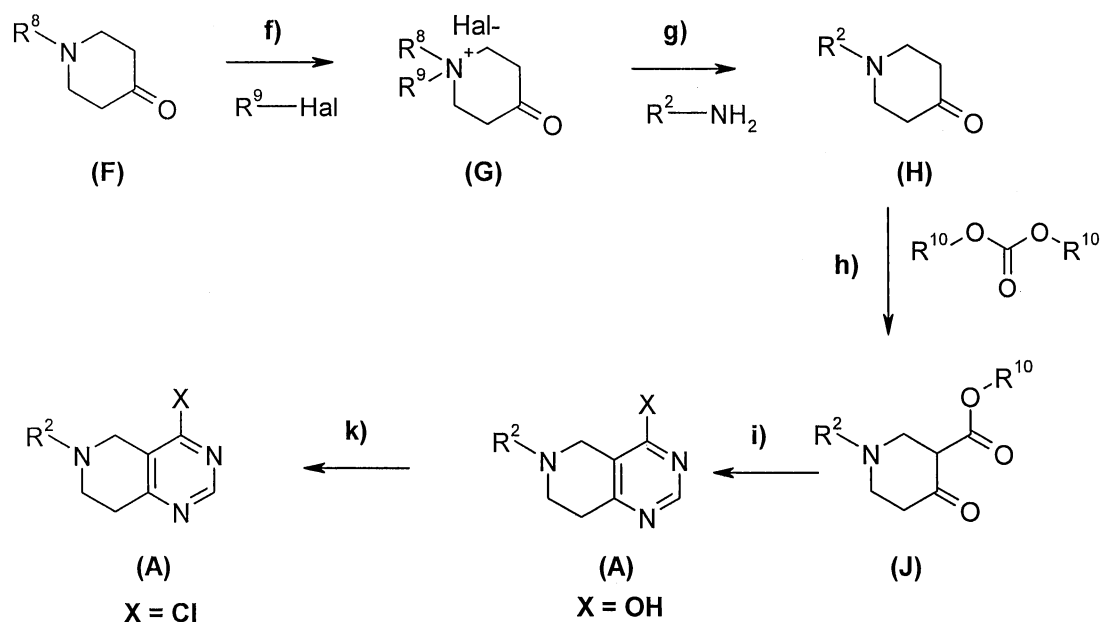
bước a2: khi YH là NR^3H và X là halogen: Phản ứng xảy ra khi có mặt bazơ thích hợp như, ví dụ kali cacbonat hoặc bazơ amin thích hợp như triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ tăng dần (ví dụ, 120°C) trong 20-48h. Các điều kiện cụ thể bao gồm sử dụng 1,0 đương lượng hợp chất có công

thức (A), 1,0 đương lượng hợp chất có công thức (B) và 1,5 đương lượng bazơ ở 120°C trong 48h.

bước a3: khi YH là NR^3H và X là hydroxy: bazơ thúc đẩy phản ứng nổi phosphoni được sử dụng, nhờ đó hợp chất có công thức (A) trong dung môi thích hợp như axetonitril được cho phản ứng với muối phosphoni như benztiazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP) khi có mặt bazơ như 1,8-diaza-7-bixyclo[5.4.0]undecen (DBU) sau đó bổ sung hợp chất có công thức (B). Tốt hơn là, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ từ 20°C đến 90°C trong 18-72h. Tốt hơn là, phản ứng này có thể được thực hiện trong khí trơ, ví dụ nitơ hoặc argon. Các điều kiện điển hình bao gồm 1 đương lượng hợp chất có công thức (A), 1,0-1,5 đương lượng BOP, 2,0-4,0 đương lượng DBU và 2,0-3,0 đương lượng của hợp chất có công thức (B) trong axetonitril ở 65°C trong 72 giờ trong argon.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất hợp chất có công thức I, bao gồm bước a, d và e như được xác định trên đây, bắt đầu từ hợp chất có công thức (A) trong đó PG^2 là R^2 (quy trình A-a).

Sơ đồ B



Quy trình sản xuất hợp chất có công thức (A) trong đó PG^2 là R^2 bao gồm các bước f, g, h, i và tùy ý k.

bước f) tạo bazơ bậc bốn hợp chất có công thức (F), $R^8 = \text{alkyl}$, ví dụ, benzyl với hợp chất có công thức chung $R^9\text{-Hal}$, trong đó R^9 là alkyl, cụ thể là metyl và Hal là halogen, cụ thể là iot hoặc brom, trong điều kiện thông thường bằng cách sử dụng, cụ thể là axeton làm dung môi hữu cơ để tạo ra hợp chất có công thức chung (G).

bước g) hợp chất có công thức (H) được điều chế bằng cách cho $R^2\text{-NH}_2$ phản ứng với hợp chất có công thức chung (G). Phản ứng này được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ, như K_2CO_3 trong dung môi hữu cơ như, cụ thể là hỗn hợp 2/1 của etanol và nước và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở $80\text{-}100^\circ\text{C}$, cụ thể là ở 80°C .

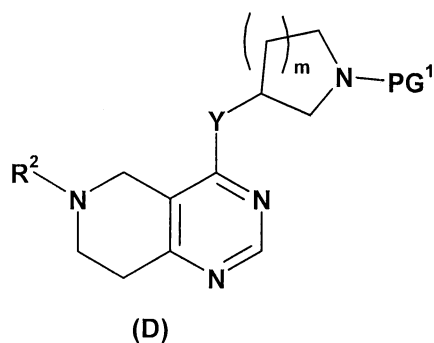
bước h) hợp chất có công thức (J) được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (H) phản ứng với bazơ như, cụ thể là NaH và hợp chất có công thức chung $(R^{10}O)_2CO$, trong đó R^{10} là alkyl, cụ thể là metyl. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ cao (90°C).

bước i) hợp chất có công thức (A), $X=OH$ được điều chế bằng cách tạo vòng pyrimidin, cho hợp chất có công thức (J) phản ứng với formamidin axetat khi có mặt bazơ như natri methoxit và trong dung môi hữu cơ như metanol ở nhiệt độ tăng dần như 90°C trong 2-18h.

bước k) hợp chất có công thức (A), $X=Cl$ được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (A), $X=OH$ phản ứng với phosphoryl clorua khi có mặt bazơ như trietylamin trong dung môi hữu cơ như toluen ở nhiệt độ tăng dần như 100°C trong 12-18h.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất hợp chất có công thức I (quy trình B) bao gồm các bước a,b,c,d, và e.

Hợp chất có công thức I thu được bằng bước d khử bảo vệ PG^1 từ hợp chất có công thức (D), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ thích hợp, tốt hơn là nhóm BOC, và các nhóm thế còn lại là như được xác định trên đây,



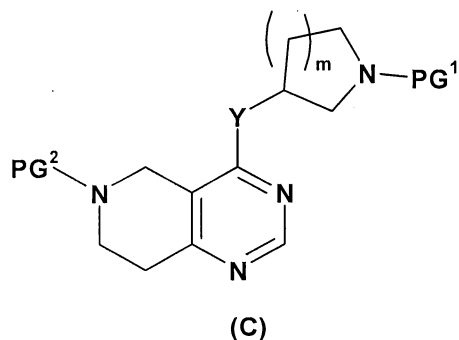
sau đó là phản ứng bước e với R¹-Act,

bước e1: khi R¹ là -C(O)-R⁴, trong đó R⁴ được xác định trên đây, và Act là nhóm hoạt hóa hoặc nhóm hydroxy: Phản ứng nổi này là phản ứng tạo amit, ure hoặc carbamic este. Có nhiều cách đã biết để điều chế amit ure hoặc carbamic este. Bước phản ứng nổi này có thể được thực hiện với Act là nhóm hoạt hóa, tốt hơn là trong quy trình một bước hoặc với Act là nhóm hydroxy liên quan đến quy trình một hoặc hai bước. Ví dụ về các phản ứng tạo liên kết amit, xem Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 và các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây. Ví dụ về quy trình tổng hợp ure, xem Sartori, G.; Maggi, R. Acyclic and cyclic ureas, Science of Synthesis (2005), 18, 665-758; Gallou, Isabelle. Unsymmetrical ureas Synthetic Methodologies and application in drug design, Organic Preparations and Procedures International (2007), 39(4), 355-383. Ví dụ về quy trình tổng hợp carbamat xem Adams, Philip; Baron, Frank A. Ester of carbamic acid, Chemical Reviews (1965), 65(5), 567-602. Vì vậy, ví dụ được cung cấp ở đây không được dự định là bao gồm toàn bộ các lĩnh vực, mà chỉ để minh họa;

bước e2: khi R¹ được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl và Act là halogen, cụ thể là iot hoặc brom: phản ứng nổi này được thực hiện khi có mặt bazơ amin như N,N-diisopropyletylamin. Phản ứng này được thực hiện khi có mặt dung môi hữu cơ hoặc, tốt hơn là không có dung môi trong điều kiện gia nhiệt bằng vi sóng ví dụ, ở 160°C trong 20 phút. Ngoài ra, phản ứng này có

thể được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử như X-Phos hoặc 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl với chất xúc tác paladi như $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ hoặc $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ hoặc $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, tốt hơn là $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ với X-Phos, khi có mặt bazơ như, tốt hơn là Cs_2CO_3 hoặc *tert*-BuONa, trong dung môi hữu cơ như ete, tốt hơn là dioxan hoặc THF. Tốt hơn là, phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ xấp xỉ là 80-120°C, tốt hơn là 120°C. Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon.

Hợp chất có công thức (D) được điều chế bao gồm bước b khử bảo vệ PG^2 khỏi hợp chất có công thức (C), trong đó PG^2 là nhóm bảo vệ thích hợp, ví dụ nhóm benzyl, và các nhóm thế còn lại là như được xác định trên đây,



sau đó là bước c phản ứng với $\text{R}^2\text{-Hal}$,

Trong đó R^2 được xác định trên đây và Hal là halogen, cụ thể là iot hoặc brom; trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường, bằng cách sử dụng phối tử như X-Phos hoặc 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl với chất xúc tác paladi như $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ hoặc $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ hoặc $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, tốt hơn là $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ với X-Phos, khi có mặt bazơ như, tốt hơn là Cs_2CO_3 hoặc *tert*-BuONa, trong dung môi hữu cơ như ete, tốt hơn là dioxan hoặc THF. Tốt hơn là, phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ xấp xỉ là 80-120°C, tốt hơn là 120°C. Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon.

Hợp chất có công thức (C) được điều chế như được mô tả trên đây cho quy trình A.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình sản xuất hợp chất có công thức I, bao gồm các bước a, b và c như được xác định trên đây, bắt đầu từ hợp chất có công thức (B) trong đó PG^1 là R^1 (quy trình B-a).

Thuật ngữ “nhóm hoạt hóa” như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm có thể hoạt hóa dẫn xuất axit carboxylic, axit cacbonic hoặc axit carbamic, để nối với gốc amin để lần lượt tạo ra gốc amit, ure hoặc carbamic este. Các nhóm này là clorua, hoặc các nhóm được tạo thành từ phản ứng của dẫn xuất axit với chất hoạt hóa. Các chất hoạt hóa thích hợp được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ về các chất hoạt hóa này là các dẫn xuất carbodiimid, các dẫn xuất pentaflorophenyl este, các dẫn xuất triazol, các dẫn xuất imidazol.

“Nhóm bảo vệ”:

Trong các quy trình được mô tả trên đây, các nhóm chức có mặt trong nguyên liệu khởi đầu và không được dự định tham gia vào phản ứng này, có mặt ở dạng được bảo vệ nếu cần, và các nhóm bảo vệ có mặt được cắt bỏ, nhờ đó các hợp chất khởi đầu này cũng có thể tồn tại ở dạng các muối miễn là nhóm tạo muối có mặt và phản ứng ở dạng muối là có thể. Trong các bước xử lý bổ sung, được thực hiện nếu muốn, các nhóm chức của các hợp chất khởi đầu mà không nên tham gia vào phản ứng này có thể có mặt ở dạng không được bảo vệ hoặc có thể được bảo vệ, ví dụ bằng một hoặc nhiều nhóm bảo vệ. Sau đó các nhóm bảo vệ được loại bỏ hoàn toàn hoặc một phần theo một trong số các quy trình đã biết. Các nhóm bảo vệ và cách mà chúng được đưa vào và loại bỏ được mô tả, ví dụ, trong "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, và trong "Phurgen der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 và trong Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York 1981. Đặc điểm của nhóm bảo vệ là chúng có thể được loại bỏ dễ dàng, nghĩa là không kèm theo việc xảy ra các phản ứng thứ cấp không mong muốn, ví dụ

bằng cách phân ly trong dung môi, khử, quang phân hoặc trong các điều kiện sinh lý.

Sáng chế còn bao gồm thêm biến thể bất kỳ của các quy trình này, trong đó sản phẩm trung gian thu được ở giai đoạn bất kỳ của chúng được sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu và các bước còn lại được thực hiện, hoặc trong đó nguyên liệu khởi đầu được tạo ra tại chỗ trong các điều kiện phản ứng, hoặc trong đó các thành phần phản ứng được sử dụng ở dạng các muối của chúng hoặc các thể đối quang tinh khiết quang học.

Các hợp chất theo sáng chế và các chất trung gian cũng có thể được chuyển hóa lẫn nhau theo các quy trình đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các chất trung gian và các thành phẩm có thể được trộn lẫn và/hoặc tinh chế theo các quy trình chuẩn, ví dụ, bằng cách sử dụng các quy trình sắc ký, các quy trình phân phối, kết tinh (lại), và tương tự.

Nói chung, các bước sau đây áp dụng cho tất cả các quy trình được đề cập trước và sau đây.

Tất cả các bước xử lý được đề cập trên đây có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm các điều kiện được đề cập cụ thể, khi vắng mặt hoặc, thông thường, khi có mặt các dung môi hoặc chất pha loãng, bao gồm, ví dụ, các dung môi hoặc chất pha loãng trơ với các chất phản ứng được sử dụng và hòa tan chúng, khi vắng mặt hoặc có mặt các chất xúc tác, các chất ngưng tụ hoặc chất trung hòa, ví dụ chất trao đổi ion, như chất trao đổi cation, ví dụ, ở dạng H^+ , phụ thuộc vào bản chất của phản ứng và/hoặc của các chất phản ứng ở nhiệt độ giảm, bình thường hoặc tăng dần, ví dụ ở khoảng nhiệt độ từ $-100^{\circ}C$ đến $190^{\circ}C$, bao gồm, ví dụ, từ xấp xỉ $-80^{\circ}C$ đến xấp xỉ $150^{\circ}C$, ví dụ từ -80 đến $-60^{\circ}C$, ở nhiệt độ phòng, từ -20 đến $40^{\circ}C$ hoặc nhiệt độ hồi lưu, dưới áp suất khí quyển hoặc trong bình kín, khi thích hợp dưới áp suất, và/hoặc trong khí quyển trơ, ví dụ dưới khí quyển argon hoặc nitơ.

Ở tất cả các giai đoạn của các phản ứng, các hỗn hợp của các đồng phân được tạo ra có thể được tách thành từng đồng phân đơn lẻ, ví dụ các đồng phân không đối quang hoặc các đồng phân đối ảnh, hoặc thành các hỗn hợp đồng phân mong muốn bất kỳ, ví dụ các raxemat hoặc các hỗn hợp của các đồng phân không đối quang, ví dụ tương tự như các quy trình được mô tả trên đây.

Các dung môi mà từ đó các dung môi thích hợp cho phản ứng cụ thể bất kỳ có thể được lựa chọn bao gồm các dung môi được đề cập một cách cụ thể hoặc, ví dụ, nước, este, như alkyl thấp-alkanoat thấp, ví dụ etyl axetat, ete, như ete béo, ví dụ dietyl ete, hoặc các ete vòng, ví dụ tetrahydrofuran hoặc dioxan, các hydrocarbon thơm lỏng, như benzen hoặc toluen, rượu, như metanol, etanol hoặc 1- hoặc 2-propanol, nitril, như axetonitril, hydrocarbon được halogen hóa, như metylen clorua hoặc cloroform, axit amit, như dimetylformamit hoặc dimetyl axetamit, bazơ, như heterocyclic nitơ bazơ, ví dụ pyridin hoặc *N*-metylpyrrolidin-2-on, anhydrit axit carboxylic, như anhydrit axit alkanoic thấp, ví dụ anhydrit axetic, hydrocarbon mạch vòng, thẳng hoặc nhánh, như xyclohexan, hexan hoặc isopentan, metyxcyclohexan, hoặc hỗn hợp của các dung môi đó, ví dụ các dung dịch nước, trừ khi có quy định khác trong phần mô tả các quy trình này. Các hỗn hợp dung môi này cũng có thể được sử dụng để phân tích, ví dụ bằng cách sắc ký hoặc phân tách.

Các hợp chất, bao gồm muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng các hydrat, hoặc các tinh thể của chúng có thể, ví dụ, bao gồm dung môi được sử dụng để kết tinh. Các dạng tinh thể khác nhau có thể có mặt.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng của quy trình này, trong đó hợp chất có thể thu được dưới dạng hợp chất trung gian ở giai đoạn bất kỳ của quy trình này được sử dụng làm nguyên liệu khởi đầu và các bước xử lý còn lại được thực hiện, hoặc trong đó nguyên liệu khởi đầu được tạo ra trong các điều kiện phản ứng hoặc được sử dụng ở dạng dẫn xuất, ví dụ ở dạng được bảo vệ

hoặc ở dạng muối, hoặc hợp chất có thể thu được bằng quy trình theo sáng chế được sản xuất trong các điều kiện xử lý và được xử lý thêm tại chỗ.

Tất cả các nguyên liệu khởi đầu, các khối cấu trúc, các chất phản ứng, các axit, bazơ, các chất khử nước, dung môi và các chất xúc tác được sử dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế có bán trên thị trường hoặc có thể được sản xuất bằng các quy trình tổng hợp hữu cơ đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Thành viên của họ phosphoinositide-3 kinaza (PI3K) tham gia vào sự sinh trưởng, biệt hóa, sống sót của tế bào, tổ chức lại khung tế bào và bắt giữ các hạt cơ quan trong tế bào trong nhiều loại tế bào khác nhau (Okkenhaug and Wymann, Nature Rev. Immunol. 3:317 (2003)).

Đến nay, tám PI3K của động vật có vú đã được xác định, được chia thành 3 lớp chính (I, II và III) dựa vào trình tự di truyền của chúng, cấu trúc, các phân tử chuyển đổi, biểu hiện, kiểu hoạt hóa, và cơ chất được ưu tiên.

PI3K δ là lipit kinaza thuộc lớp I họ PI3K (PI3K α , β , γ và δ) tạo ra các tín hiệu tuyến tin thứ hai xuôi dòng của các thụ thể liên kết tyrosin kinaza.

PI3K δ là heterodime tạo bởi protein chuyển đổi và tiểu đơn vị xúc tác p110 δ chuyển hóa phosphatidylinositol-4,5-bis-phosphat (PtdInsP2) thành phosphatidylinositol-3,4,5-tri-phosphat (PtdInsP3). Các protein hiệu ứng tương tác với PtdInsP3 và gây ra các con đường truyền tín hiệu đặc hiệu liên quan đến hoạt hóa, biệt hóa, dịch chuyển tế bào và sống sót tế bào.

Sự biểu hiện của các tiểu đơn vị xúc tác p110 δ và p110 γ là ưu tiên hơn đối với các bạch cầu. Sự biểu hiện cũng được quan sát thấy trong các tế bào cơ trơn, tế bào cơ và tế bào màng trong. Ngược lại, p110 α và p110 β được biểu hiện bởi tất cả các loại tế bào (Marone et al. Biochimica et Biophysica Acta 1784:159 (2008)).

PI3K δ liên quan đến chức năng và sự phát triển tế bào B (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002)).

Các tế bào B cũng đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của nhiều bệnh tự miễn và bệnh dị ứng cũng như trong quy trình thải ghép (Martin and Chan, *Annu. Rev. Immunol.* 24:467 (2006)).

Tính hướng hóa chất liên quan đến nhiều bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm, sự tạo mạch, xâm lấn/di căn, thoái hóa thần kinh hoặc làm lành vết thương (Gerard et al. *Nat. Immunol.* 2:108 (2001)). Các hiện tượng khác biệt tạm thời về di chuyển bạch cầu đáp ứng với các chemokin phụ thuộc hoàn toàn vào PI3K δ và PI3K γ (Liu et al. *Blood* 110:1191 (2007)).

PI3K α và PI3K β , đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì sự hằng định nội môi và tác dụng ức chế được lý các đích phân tử liên quan đến liệu pháp điều trị bệnh ung thư (Maira et al. *Expert Opin. Ther. Targets* 12:223 (2008)).

PI3K α liên quan đến sự truyền tín hiệu insulin và các con đường sinh trưởng tế bào (Foukas et al. *Nature* 441:366 (2006)). Tác dụng ức chế chọn lọc – đồng dạng PI3K δ được mong đợi để tránh các tác dụng phụ tiềm tàng như chứng tăng đường huyết, và rối loạn chuyển hóa hoặc rối loạn sinh trưởng.

Sáng chế đề cập đến trong khía cạnh thứ ba việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế làm thuốc. Cụ thể là các hợp chất có công thức I có các tính chất dược lý có giá trị, như được mô tả trước và sau đây. Vì vậy, sáng chế đề xuất:

- hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây, làm thuốc/để sử dụng làm thuốc;
- hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây, làm dược phẩm/để sử dụng làm dược phẩm;
- hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây, để sử dụng trong liệu pháp điều trị;

- hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây, để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng, bệnh hoặc rối loạn bị gián tiếp gây ra bởi hoạt tính của các enzym PI3K, tốt hơn là bởi hoạt tính của đồng dạng PI3K δ ;
- việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây, để sản xuất thuốc để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng, bệnh hoặc rối loạn mà gián tiếp bị gây ra bởi hoạt tính của các enzym PI3K, tốt hơn là bởi hoạt tính của đồng dạng PI3K δ ;
- sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây, để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng, bệnh hoặc rối loạn mà bị gây ra bởi hoạt tính của các enzym PI3K, tốt hơn là bởi hoạt tính của đồng dạng PI3K δ ;
- sử dụng hợp chất có công thức I như được xác định ở đây để ức chế các enzym PI3K, tốt hơn là đồng dạng PI3K δ ;
- sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây, để điều trị rối loạn hoặc bệnh được lựa chọn từ các rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh đường hô hấp, như hen và COPD, thải ghép, bệnh ung thư ví dụ, bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo máu hoặc các khối u rắn.
- sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây, để điều trị rối loạn hoặc bệnh được chọn từ sản xuất kháng thể, trình diện kháng nguyên, sản xuất cytokin hoặc tạo cơ quan bạch huyết là bất thường hoặc không được mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh pemphigus vulgaris, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, hội chứng Sjögren, thiếu máu huyết tán tự miễn, bệnh viêm mạch do ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, ban xuất huyết ngấm mạch, bệnh mê đay vô căn mãn tính, bệnh dị ứng (bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng xuất huyết phế nang lan tỏa, AMR (thải ghép do kháng thể), bệnh thải ghép tối cấp, cấp tính và mãn tính qua trung gian tế bào B và các bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo máu bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh đa u tủy; bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính; bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính; bệnh bạch

cầu lympho; bệnh bạch cầu dòng tủy; bệnh u lympho không Hodgkin; bệnh u lympho; bệnh tăng hồng cầu vô căn; bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát; bệnh xơ hóa tủy xương với dị sản tủy; và bệnh Walden stroem.

- sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây, để điều trị rối loạn hoặc bệnh được lựa chọn từ viêm khớp dạng thấp (rheumatoid arthritis: RA), bệnh pemphigus vulgaris (PV), ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), ban xuất huyết nghẽn mạch (TTP), thiếu máu huyết tán tự miễn (AIHA), bệnh rối loạn đông máu mắc phải typ A (AHA), bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh nhược cơ (MG), hội chứng Sjögren (SS), bệnh viêm mạch do ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, bệnh mề đay vô căn mãn tính (CAU), bệnh dị ứng (bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng xuất huyết phế nang lan tỏa, bệnh thải ghép và các bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo máu.
- quy trình điều hòa hoạt tính của các enzym PI3K, tốt hơn là đồng dạng PI3K δ , ở đối tượng, bao gồm bước sử dụng cho đối tượng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I như được xác định ở đây;
- quy trình điều trị rối loạn hoặc bệnh gián tiếp bị gây ra bởi các enzym PI3K, tốt hơn là bởi đồng dạng PI3K δ bao gồm bước sử dụng cho đối tượng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây;
- quy trình ức chế các enzym PI3K, tốt hơn là đồng dạng PI3K δ , trong tế bào, bao gồm cho tế bào này tiếp xúc với lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức I như được xác định ở đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật. Thông thường, động vật này là động vật có vú. Đối tượng còn dùng để chỉ, ví dụ linh trưởng (ví dụ, người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột cống, chuột nhắt, cá, chim, và tương tự. Trong một số phương án, đối tượng này là linh trưởng. Trong các phương án khác, đối tượng này là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ức chế”, “sự ức chế” hoặc “gây ức chế” dùng để chỉ sự giảm hoặc triệt tiêu tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn hoặc bệnh hoặc giảm đáng kể hoạt tính đường cơ sở của hoạt tính sinh học hoặc quá trình sinh học.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị”, “tác dụng điều trị” hoặc “điều trị” bệnh hoặc rối loạn bất kỳ đề cập đến, trong một phương án, việc cải thiện bệnh hoặc tình trạng (nghĩa là, làm chậm hoặc ngăn chặn hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất là một trong các triệu chứng lâm sàng của chúng). Trong một phương án khác “điều trị” để chỉ việc làm giảm hoặc cải thiện ít nhất là một tham số vật lý bao gồm các tham số mà bệnh nhân có thể không nhận thức được. Trong một phương án khác, “điều trị” dùng để chỉ sự điều chỉnh bệnh hoặc rối loạn về mặt vật lý (ví dụ, làm ổn định triệu chứng được nhận thấy rõ), về mặt sinh lý (ví dụ, làm ổn định tham số của cơ thể), hoặc cả hai. Trong một phương án khác, “điều trị” để chỉ sự phòng ngừa hoặc làm chậm sự tấn công hoặc phát triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, đối tượng “cần” điều trị nếu đối tượng này được lợi về mặt sinh học, y học hoặc về chất lượng cuộc sống từ việc điều trị này.

Thuật ngữ “sử dụng” cho đối tượng một hợp chất có nghĩa là cung cấp hợp chất theo sáng chế và tiền dược chất của nó cho đối tượng cần được điều trị. Việc sử dụng “kết hợp với” một hoặc nhiều chất điều trị khác bao gồm sử dụng đồng thời (cùng lúc) và lần lượt theo trật tự bất kỳ, và theo đường sử dụng bất kỳ.

Sáng chế mô tả việc sử dụng các dẫn xuất tetrahydro-pyrido-pyrimidin mới để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng, bệnh hoặc rối loạn mà bị gây ra bởi hoạt tính của các enzym PI3K.

Thích hợp là, sáng chế mô tả việc điều trị, một mình hoặc kết hợp, với một hoặc nhiều dược chất khác, các bệnh liên quan đến PI3K bao gồm, nhưng không giới hạn ở các rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh đường

hô hấp, như hen và COPD, thải ghép, các bệnh ung thư, ví dụ, có nguồn gốc từ hệ tạo máu hoặc các khối u rắn.

Sáng chế còn mô tả việc điều trị, một mình hoặc kết hợp, với một hoặc nhiều dược chất khác, bao gồm các quy trình điều trị các tình trạng, bệnh hoặc rối loạn trong đó một hoặc nhiều chức năng của các tế bào B như sản xuất kháng thể, trình diện kháng nguyên, sản xuất xytokin hoặc tạo cơ quan bạch huyết là bất thường hoặc không được mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh pemphigus vulgaris, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh đa xơ hóa, bệnh nhược cơ, hội chứng Sjögren, thiếu máu huyết tán tự miễn, bệnh viêm mạch do ANCA, bệnh cryoglobulin huyết, ban xuất huyết nghẽn mạch, bệnh mê đay vô căn mãn tính, bệnh dị ứng (bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng xuất huyết phế nang lan tỏa, AMR (thải ghép do kháng thể), bệnh thải ghép tối cấp, cấp tính và mãn tính qua trung gian tế bào B và các bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo máu bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh đa u tủy; bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính; bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính; bệnh bạch cầu lympho; bệnh bạch cầu dòng tủy; bệnh u lympho không Hodgkin; bệnh u lympho; bệnh tăng hồng cầu vô căn; bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát; bệnh xơ hóa tủy xương với dị sản tủy; và bệnh Walden stroem.

Sáng chế mô tả các phương pháp điều trị các tình trạng, bệnh hoặc rối loạn trong đó một hoặc nhiều chức năng của bạch cầu trung tính, như giải phóng superoxit, kích thích xuất bào, hoặc dịch chuyển hướng hóa chất là bất thường hoặc không được mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh nhiễm trùng, rối loạn ở phổi hoặc đường hô hấp như hen, bệnh viêm da như vẩy nến và các bệnh khác.

Sáng chế mô tả các phương pháp điều trị các tình trạng, bệnh hoặc rối loạn trong đó một hoặc nhiều chức năng của bạch cầu ưa bazơ và dưỡng bào như dịch chuyển hướng hóa chất hoặc sự mất hạt do dị nguyên-IgE là bất thường hoặc không được mong muốn bao gồm bệnh dị ứng (bệnh viêm da cơ

địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng) cũng như các rối loạn khác như COPD, hen hoặc khí thũng.

Sáng chế mô tả các phương pháp điều trị các bệnh, tình trạng, hoặc rối loạn mà trong đó một hoặc nhiều chức năng của tế bào T như sản xuất xytokin hoặc tác dụng gây độc tế bào qua trung gian tế bào là bất thường hoặc không được mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, thải ghép mô tế bào hoặc cơ quan cấp tính hoặc mãn tính hoặc bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo máu.

Ngoài ra, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị các bệnh thoái hóa thần kinh, các bệnh tim mạch và kết tập tiểu cầu.

Ngoài ra, sáng chế mô tả các quy trình điều trị các bệnh về da như loạn chuyển hóa porphirin biểu hiện da, bệnh phát ban đa dạng do ánh sáng, bệnh viêm bì cơ, bệnh mày đay do nắng, bệnh liken phẳng ở miệng, bệnh viêm lớp mỡ da, bệnh xơ cứng bì, viêm mao mạch.

Ngoài ra, sáng chế mô tả các phương pháp điều trị bệnh viêm mãn tính như sarcoid, bệnh u hạt vành.

Trong các phương án khác, bệnh hoặc rối loạn (ví dụ, bị gây ra bởi PI3K) được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh tăng hồng cầu vô căn, bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát, bệnh xơ hóa tủy xương với dị sản tủy, bệnh hen, COPD, ARDS, hội chứng Löffler, bệnh viêm phổi ưa eosin, bệnh nhiễm ký sinh trùng (cụ thể là động vật đa bào) (bao gồm bệnh tăng bạch cầu ưa eosin nhiệt đới), bệnh viêm phế quản phổi do nhiễm nấm aspergillus, bệnh viêm đa động mạch nút (bao gồm hội chứng Churg-Strauss), bệnh u hạt ưa eosin, rối loạn liên quan đến bạch cầu eosin tác động đến đường thở bị gây ra bởi phản ứng thuốc, bệnh vẩy nến, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm da cơ địa, bệnh rụng tóc từng vùng, hồng ban đa dạng, viêm đa dạng mụn rộp, bệnh xơ cứng bì, bệnh bạch biến, viêm mạch máu nhỏ quá mẫn, chứng mày đay, pemphigoid bong nước, luput ban đỏ dạng đĩa, bệnh pemphigus, hội chứng bóng nước phân ly trong biểu bì, rối loạn huyết học tự miễn (ví dụ, bệnh thiếu máu tan

huyết, bệnh thiếu máu bất sản, bệnh thiếu máu bất sản bẩm sinh và bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát), bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm đa sụn, bệnh xơ cứng bì, bệnh u hạt Wegener, bệnh viêm bì cơ, bệnh viêm gan mạn hoạt động, bệnh nhược cơ, hội chứng Steven-Johnson, bệnh tháo phân mỡ tự phát, bệnh viêm ruột tự miễn (ví dụ, bệnh viêm loét đại tràng và bệnh Crohn), bệnh lý mắt nội tiết, bệnh Grave, bệnh sarcoit, chứng viêm túi phổi, bệnh viêm phổi quá mẫn mạn tính, bệnh đa xơ hóa, bệnh xơ ống mật nguyên phát, viêm màng bồ đào (trước và sau), bệnh xơ hóa mô kẽ phổi, bệnh viêm khớp vảy nến, viêm cuộn tiểu cầu thận, các bệnh tim mạch, chứng xơ vữa động mạch, chứng tăng huyết áp, chứng huyết khối tĩnh mạch sâu, chứng đột quỵ, bệnh nhồi máu cơ tim, chứng đau thắt ngực không ổn định, chứng nghẽn mạch huyết khối, chứng nghẽn mạch phổi, bệnh tan huyết khối, chứng thiếu máu cục bộ động mạch cấp tính, chứng nghẽn mạch huyết khối ngoại biên, và bệnh động mạch vành, các tổn thương tái chảy máu, bệnh lý võng mạc, như bệnh lý võng mạc do tiểu đường hoặc bệnh võng mạc do oxy cao áp, và các tình trạng được đặc trưng bởi áp lực trong mắt tăng hoặc tiết dịch nước mắt, như bệnh tăng nhãn áp.

Trong một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc điều trị, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh tự miễn và các tình trạng viêm, cụ thể là các tình trạng viêm có nguyên nhân bao gồm thành phần tự miễn như bệnh viêm khớp (ví dụ, viêm khớp dạng thấp, bệnh progrediente viêm khớp mạn tính và viêm khớp biến dạng) và các bệnh thấp khớp, bao gồm các tình trạng viêm và các bệnh thấp khớp bao gồm mất xương, viêm đau, viêm đốt sống bao gồm bệnh viêm cột sống dính khớp, hội chứng Reiter, bệnh viêm khớp phản ứng, bệnh viêm khớp vảy nến, và bệnh viêm khớp đường ruột, bệnh quá mẫn (bao gồm cả quá mẫn đường hô hấp và quá mẫn da) và bệnh dị ứng. Các bệnh tự miễn cụ thể mà các kháng thể theo sáng chế có thể được sử dụng cho chúng bao gồm các rối loạn huyết học tự miễn (bao gồm, ví dụ, bệnh thiếu máu tan huyết, bệnh thiếu máu bất sản, bệnh thiếu máu bất sản

bẩm sinh và bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát), bệnh hemophilia A mắc phải, bệnh agglutinin lạnh, bệnh cryoglobulin huyết, ban xuất huyết nghẽn mạch, hội chứng Sjögren, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, các rối loạn viêm cơ, bệnh viêm đa sụn, bệnh xơ cứng bì, viêm mạch do kháng thể kháng bào tương của bạch cầu đa nhân trung tính, bệnh lý thần kinh do IgM, hội chứng rung giật cơ mắt, bệnh u hạt Wegener, bệnh viêm bì cơ, bệnh viêm gan hoạt động mạn tính, bệnh nhược cơ, bệnh vẩy nến, hội chứng Steven-Johnson, bệnh pemphigus vulgaris, bệnh pemphigus tróc, bệnh tiêu chảy phân mỡ tự phát, bệnh viêm ruột tự miễn (bao gồm, ví dụ, bệnh viêm loét đại tràng và hội chứng ruột dễ bị kích thích), bệnh lý mắt do nội tiết, bệnh Graves, bệnh sarcoit, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm tủy thị thần kinh, bệnh xơ ống mật nguyên phát, bệnh đái tháo đường ở trẻ em (bệnh đái tháo đường typ I), bệnh viêm màng bồ đào (trước, giữa và sau cũng như nhiễm khuẩn), bệnh viêm giác kết mạc khô và bệnh viêm giác kết mạc mùa xuân, bệnh xơ mô kẽ phổi, bệnh thấp khớp vẩy nến và bệnh viêm cuộn tiểu cầu thận (có hoặc không kèm theo hội chứng thận hư, ví dụ, bao gồm hội chứng thận hư tự phát hoặc bệnh lý thận với tổn thương thận tối thiểu), các khối u, bệnh viêm da và giác mạc, bệnh viêm cơ, chứng yếu mô cấy xương, các rối loạn chuyển hóa, như bệnh xơ vữa động mạch, bệnh đái tháo đường, và bệnh rối loạn mỡ máu.

Trong một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc điều trị các tình trạng hoặc các rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm, bệnh lympho tế bào B nguyên phát ở da, bệnh bóng nước miễn dịch, bệnh pemphigus vulgaris, bệnh pemphigus tróc, bệnh pemphigus thể u sùi, bệnh pemphigoid bóng nước, bệnh pemphigoid màng nhày, hội chứng bóng nước phân ly trong biểu bì, bệnh vật chủ chống mảnh ghép mạn tính, bệnh viêm bì cơ, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm mạch, bệnh viêm mạch máu nhỏ, bệnh viêm mê đay mạch tăng bờ thể, bệnh viêm mạch do kháng thể bào tương kháng bạch cầu đa nhân trung tính, bệnh cryoglobulin huyết, hội chứng Schnitzler, bệnh macroglobulin huyết Waldenstrom, bệnh phù mạch, bệnh

bạch tạng, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh đa xơ hóa, bệnh agglutinin lạnh, thiếu máu huyết tán tự miễn, bệnh viêm mạch do kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính, bệnh vật chủ chống mảnh ghép, bệnh cryoglobulin huyết và bệnh ban xuất huyết nghẽn mạch.

Trong một phương án khác, sáng chế mô tả quy trình hoặc phương pháp điều trị một trong số các rối loạn hoặc bệnh được đề cập trên đây, đặc biệt là bệnh đáp ứng với tác dụng ức chế enzym PI3K. Các hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, có thể được sử dụng như vậy hoặc ở dạng các dược phẩm, để phòng ngừa hoặc điều trị, tốt hơn là với lượng hữu hiệu để chống lại bệnh này, cho động vật máu nóng, ví dụ người, cần được điều trị, các hợp chất này đặc biệt được sử dụng ở dạng dược phẩm.

Trong một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, như vậy hoặc ở dạng dược phẩm có ít nhất là một chất mang dược dụng, để quản lý điều trị và phòng ngừa một hoặc nhiều trong số các bệnh được đề cập trên đây, bị gây ra bởi các enzym PI3K.

Trong một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, cụ thể là hợp chất có công thức I được cho là được ưu tiên hơn, hoặc muối dược dụng của chúng, để bào chế dược phẩm để quản lý điều trị và phòng ngừa một hoặc nhiều bệnh được đề cập trên đây, cụ thể là rối loạn hoặc bệnh được chọn từ các rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh đường hô hấp, như hen và COPD, chứng thái ghép, bệnh ung thư, ví dụ bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo máu hoặc các khối u rắn.

Trong khía cạnh thứ tư, sáng chế đề cập đến các dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế. Vì vậy sáng chế đề xuất

- dược phẩm chứa (nghĩa là, chứa hoặc bao gồm) hợp chất như được xác định ở đây và một hoặc nhiều chất mang/tá dược;

- dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I như được xác định ở đây, và một hoặc nhiều chất mang/tá dược được dụng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, chất bao, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, các chất chống vi khuẩn, chất chống nấm), chất đẳng trương, chất làm chậm hấp thu, muối, chất bảo quản, dược chất, chất ổn định dược chất, tá dược dính, tá dược, chất làm rắn, chất làm trơn, chất làm ngọt, chất làm thơm, chất nhuộm màu, và các chất tương tự và hỗn hợp của chúng, như đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ chất mang thông thường bất kỳ không tương thích với thành phần hoạt chất, việc sử dụng chất mang trong dược phẩm hoặc chế phẩm điều trị được dự kiến.

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng. Dược phẩm này có thể được bào chế cho các đường sử dụng đặc biệt như sử dụng bằng đường miệng, sử dụng ngoài đường tiêu hóa và sử dụng trong trực tràng, v.v.. Ngoài ra, các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng rắn (bao gồm, nhưng không giới hạn ở viên nang, viên nén, viên tròn, hạt, bột hoặc thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm, mà không giới hạn ở dung dịch, huyền phù, hoặc nhũ tương). Các dược phẩm có thể đưa vào các quy trình làm thuốc thông thường như tiệt trùng và/hoặc có thể chứa các chất pha loãng trợ thông thường, chất làm trơn hoặc chất đệm, cũng như các tá dược, như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ẩm, chất nhũ hóa và các chất đệm, v.v..

Thông thường, các dược phẩm này là các viên nén hoặc các viên nang gelatin chứa thành phần hoạt chất cùng với

a) các chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;

- b) các chất làm trơn, ví dụ, silic dioxit, bột talc, axit stearic, muối magie hoặc muối canxi của nó và/hoặc polyetylenglycol; cho các viên nén
- c) chất kết dính, ví dụ, magie nhôm silicat, bột nhão tinh bột, gelatin, tragacanth, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu muốn
- d) chất làm rã, ví dụ, tinh bột, agar, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sủi; và/hoặc
- e) chất hút bám, chất tạo màu, chất làm thơm và chất làm ngọt.

Các viên nén có thể được bao film hoặc được bao tan trong ruột theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực này.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng bằng đường miệng bao gồm lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên hình thoi, huyền phù nước hoặc dầu, bột hoặc hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc sirô hoặc cốm ngọt. Các chế phẩm được dự định để sử dụng bằng đường miệng được bào chế theo quy trình bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để sản xuất các dược phẩm và các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất làm ngọt, chất làm thơm, chất tạo màu và chất bảo quản để tạo ra các dược phẩm và các chế phẩm chấp nhận được. Các viên nén này có thể chứa thành phần hoạt chất trong hỗn hợp với các tá dược được dùng không độc thích hợp để sản xuất các viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, các chất pha loãng trợ, như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất làm rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất dính, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và chất làm trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Các viên nén không được bao hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã biết để làm chậm sự rã và hấp thu trong đường tiêu hóa và nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong một khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, nguyên liệu kéo dài thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Các chế phẩm để sử dụng bằng đường miệng có thể được trình bày như các viên nang

gelatin cứng, trong đó thành phần hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm, trong đó thành phần hoạt chất được trộn với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu oliu.

Một số chế phẩm tiêm được là các dung dịch hoặc huyền phù nước đẳng trương, và các thuốc đạn được bào chế một cách thuận lợi từ các nhũ tương hoặc huyền phù béo. Các chế phẩm này có thể được tiệt trùng và/hoặc chứa các tá dược, như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ẩm hoặc chất nhũ hóa, chất làm tăng độ tan, các muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc các dung dịch đệm. Thêm vào đó, chúng cũng có thể chứa các chất có tác dụng điều trị khác. Các chế phẩm này được bào chế theo các quy trình trộn, tạo hạt hoặc bao thông thường và chứa khoảng 0,1-75%, hoặc chứa khoảng 1-50%, thành phần hoạt chất.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng qua da bao gồm lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế với chất mang thích hợp. Các chất mang thích hợp để phân phối qua da bao gồm các dung môi được dụng có thể hấp thu được để hỗ trợ cho việc vận chuyển qua da của vật chủ. Ví dụ, các dụng cụ qua da ở dạng băng dán chứa lớp lót, nguồn chứa hợp chất tùy ý cùng với các chất mang, tùy ý hàng rào kiểm soát tốc độ để phân phối hợp chất qua da của vật chủ ở tốc độ kiểm soát được hoặc xác định trước trong một khoảng thời gian kéo dài hơn, và các phương tiện để gắn dụng cụ này vào da.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng khu trú, ví dụ, cho da và mắt, bao gồm các dung dịch nước, huyền phù, mỡ, kem, gel hoặc chế phẩm xịt, ví dụ, để phân phối bằng khí dung hoặc dạng tương tự. Các hệ phân phối khu trú này sẽ là thích hợp để sử dụng cho da, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư da, ví dụ, để sử dụng phòng ngừa trong kem chống nắng, lotion, dạng xịt và tương tự. Vì vậy, chúng là thích hợp để sử dụng khu trú, bao gồm mỹ phẩm, các chế phẩm đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Các chế phẩm này có thể chứa các

chất hòa tan, chất làm ổn định, chất làm tăng tính trương, các dung dịch đệm và các chất bảo quản.

Như được sử dụng ở đây, việc sử dụng khu trú cũng có thể kèm theo ứng dụng xông hít hoặc sử dụng trong mũi. Chúng có thể được phân phối một cách thuận lợi ở dạng bột khô, một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp, ví dụ hỗn hợp khô với lactoza, hoặc hạt thành phần đã trộn, ví dụ với phospholipit, từ bình xịt bột khô hoặc dạng xịt khí dung từ bình chứa điều áp, bơm, bình xịt, máy phun hoặc máy khí dung, kèm theo hoặc không kèm theo việc sử dụng chất đẩy thích hợp.

Sáng chế đề xuất thêm được phẩm khan và các dạng liều chứa các hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt chất, vì nước có thể tạo thuận lợi cho sự thoái biến một số hợp chất.

Các dược phẩm khan và các dạng liều theo sáng chế có thể được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần khan hoặc có độ ẩm thấp và các điều kiện độ ẩm thấp. Dược phẩm khan có thể được bào chế và được bảo quản sao cho bản chất khan của nó được duy trì. Do đó, các chế phẩm khan được đóng gói bằng cách sử dụng các vật liệu đã biết để ngăn ngừa việc tiếp xúc với nước sao cho chúng có thể nằm trong kit chế phẩm thích hợp. Ví dụ về việc đóng gói thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lá kim loại được dán kín, nhựa, đồ bao gói liều đơn vị, ví dụ, lọ thủy tinh, gói vỉ, và gói dải.

Sáng chế đề xuất thêm các dược phẩm và các dạng liều chứa một hoặc nhiều chất làm giảm tốc độ phân hủy thành phần hoạt chất là hợp chất theo sáng chế. Các chất này, được gọi là “chất làm ổn định”, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất chống oxy hóa như axit ascorbic, các chất đệm pH, hoặc các chất đệm dạng muối, v.v..

Ví dụ về các chất mang dược dụng bao gồm các chất đệm như phosphat, xitrat, và các axit hữu cơ khác; các chất chống oxy hóa bao gồm axit ascorbic; polypeptit khối lượng phân tử thấp (ít hơn 10 gốc); các protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc các globulin miễn dịch; các polyme ura

nước như polyvinylpyrrolidon; các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, arginin hoặc lysin; monosacarit, disacarit, và các hydratcacbon khác bao gồm glucoza, mannoza, hoặc dextrin; các chất tạo chelat như EDTA; các rượu đường như manitol hoặc sorbitol; các ion trái dấu tạo muối như natri; và/hoặc chất hoạt động bề mặt không ion hóa như TWEEN®, polyetylen glycol (PEG), và PLURONICS®.

Các tá dược/chất mang thích hợp có thể là rắn, lỏng, bán rắn hoặc trong trường hợp chế phẩm khí dung, tá dược khí thường sẵn có với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các tá dược rắn bao gồm tinh bột, xenluloza, bột talc, glucoza, lactoza, sucroza, gelatin, mạch nha, gạo, bột mỳ, đá phấn, silica gel, magie stearat, natri stearat, glyxerol monostearat, natri clorua, sữa gầy khô và các hợp chất tương tự.

Các tá dược lỏng và bán rắn có thể được chọn từ glyxerol, propylen glycol, nước, etanol và nhiều dầu khác nhau, bao gồm các chất trong số dầu mỏ, mỡ động vật, dầu thực vật hoặc dầu có nguồn gốc tổng hợp, ví dụ, dầu lạc, dầu đậu nành, dầu khoáng, dầu vùng, v.v.. Các chất mang lỏng được ưu tiên, cụ thể là cho các dung dịch tiêm, bao gồm nước, nước muối, dextroza nước và các glycol.

Các khí nén có thể được sử dụng để phân tán hợp chất có công thức (I) ở dạng khí dung. Các khí trơ thích hợp cho mục đích này là nitơ, cacbon dioxit, v.v.. Các tá dược được dụng thích hợp khác và các chế phẩm của chúng được mô tả trong Remington's Pharmaceutical Sciences, được xuất bản bởi E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990).

Liều của thành phần hoạt chất phụ thuộc vào bệnh được điều trị và vào loài, độ tuổi của nó, cân nặng, và tình trạng cá nhân, số liệu dược động học cá nhân, và đường dùng. Lượng hợp chất trong chế phẩm có thể thay đổi trong khoảng đầy đủ được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Cụ thể là, chế phẩm này sẽ chứa, trên cơ sở phần trăm khối lượng (%)

khối lượng), từ khoảng 0,01-99,99% về khối lượng hợp chất có công thức (I) trên cơ sở toàn bộ chế phẩm, với sự cân bằng là một hoặc nhiều tá dược thích hợp.

Các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây kèm theo ít nhất là một chất mang dược dụng (như tá dược và/hoặc chất pha loãng) có thể được sản xuất theo cách thông thường, ví dụ, bằng các quy trình trộn, tạo hạt, bao, hòa tan hoặc làm đông khô thông thường.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để sử dụng cho động vật máu nóng, đặc biệt là người hoặc các động vật hữu ích về phương diện thương mại đang bị bệnh đáp ứng với tác dụng ức chế các enzym PI3K, chứa lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I để ức chế các enzym PI3K, hoặc muối dược dụng của chúng, cùng với ít nhất là một chất mang dược dụng.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm để phòng ngừa hoặc quản lý điều trị rối loạn hoặc bệnh được lựa chọn từ các rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh đường hô hấp, như bệnh hen và COPD, bệnh thải ghép, bệnh ung thư, ví dụ ung thư hệ tạo máu hoặc các khối u rắn; của động vật máu nóng, đặc biệt là người hoặc động vật có vú hữu ích về phương diện thương mại cần được điều trị.

Trong khía cạnh thứ năm, sáng chế đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức I và một hoặc nhiều thành phần hoạt chất khác. Vì vậy, sáng chế đề xuất

- hỗn hợp, cụ thể là hỗn hợp thuốc, chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức I và một hoặc nhiều dược chất, ví dụ, chất ức chế miễn dịch, chất điều hòa miễn dịch, chất chống viêm hoặc chất hóa trị liệu, ví dụ, như được đề cập dưới đây;
- dược phẩm kết hợp, thích hợp để sử dụng đồng thời hoặc lần lượt, chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) như được xác định ở đây; (các) lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều thành phần kết hợp,

ví dụ, chất ức chế miễn dịch, chất điều hòa miễn dịch, chất chống viêm hoặc chất hóa trị liệu, ví dụ, như được chỉ ra dưới đây; một hoặc nhiều tá dược được dùng;

- dược phẩm kết hợp, như được xác định ở đây (i) dưới dạng thuốc, (ii) để sử dụng trong điều trị bệnh bị gây ra bởi các enzym PI3K, (iii) trong phương pháp điều trị bệnh bị gây ra bởi các enzym PI3K.

“Kết hợp” có nghĩa là hỗn hợp cố định ở dạng một liều đơn vị, hoặc kit chứa các thành phần để sử dụng kết hợp, trong đó hợp chất có công thức (I) và thành phần kết hợp có thể được sử dụng độc lập ở cùng thời điểm hoặc riêng biệt cách nhau các khoảng thời gian, cho phép các thành phần kết hợp này thể hiện tác dụng hợp tác, ví dụ, tác dụng hiệp đồng.

Thuật ngữ “lượng có tác dụng điều trị” của hợp chất theo sáng chế đề cập tới lượng hợp chất theo sáng chế gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học ở đối tượng, ví dụ, làm giảm hoặc ức chế enzym hoặc hoạt tính protein, hoặc cải thiện các triệu chứng, cải thiện các tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn sự phát triển của bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh, v.v.. Trong một phương án không giới hạn, thuật ngữ “lượng có tác dụng điều trị” đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế, mà khi được sử dụng cho đối tượng, là hữu hiệu để (1) ít nhất là làm giảm một phần, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc cải thiện tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) bị gây ra bởi sự rối loạn PI3K delta, hoặc (ii) kèm theo sự rối loạn PI3K delta, hoặc (iii) được đặc trưng bởi sự rối loạn PI3K delta; hoặc (2) làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của PI3K delta. Trong một phương án không giới hạn khác, thuật ngữ “lượng các tác dụng điều trị” đề cập đến lượng hợp chất theo sáng chế, mà khi được sử dụng cho tế bào, mô hoặc nguyên liệu sinh học không phải tế bào, hoặc môi trường, là hữu hiệu để ít nhất là làm giảm hoặc ức chế một phần PI3K delta.

Các hợp chất có công thức I có thể được sử dụng làm thành phần hoạt chất duy nhất hoặc kết hợp với, ví dụ, như tá dược cho, các dược chất khác, ví dụ, chất ức chế miễn dịch hoặc chất điều hòa miễn dịch hoặc các chất chống

viêm khác, ví dụ, để điều trị hoặc phòng ngừa sự thải ghép khác loại hoặc đồng loại cấp tính hoặc mãn tính hoặc bệnh viêm hoặc các rối loạn tự miễn, hoặc chất hóa trị liệu, ví dụ, chất chống tăng sinh tế bào ác tính. Ví dụ, các hợp chất có công thức I có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế calcineurin, ví dụ, cyclosporin A hoặc FK 506; chất ức chế mTOR, ví dụ, rapamycin, 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin, CCI779, ABT578, AP23573, TAF-93, biolimus-7 hoặc biolimus-9; ascomycin có đặc tính ức chế miễn dịch, ví dụ, ABT-281, ASM981, v.v.; corticosteroid; cyclophosphamid; azathiopren; methotrexat; leflunomid; mizoribin; axit mycophenolic hoặc muối; mycophenolat mofetil; 15-deoxyspergualin hoặc chất đồng đẳng ức chế miễn dịch, các chất tương tự hoặc dẫn xuất của chúng; chất ức chế PKC, ví dụ, như được mô tả trong WO 02/38561 hoặc WO 03/82859, ví dụ, hợp chất của ví dụ 56 hoặc 70; chất ức chế JAK3 kinaza, ví dụ N-benzyl-3,4-dihydroxy-benzyliden-xyanoacetamid α -xyano-(3,4-dihydroxy)-[N-benzylxinamamid (Tyrphostin AG 490), prodigiosin 25-C (PNU156804), [4-(4'-hydroxyphenyl)-amino-6,7-dimethoxyquinazolin] (WHI-P131), [4-(3'-bromo-4'-hydroxylphenyl)-amino-6,7-dimethoxyquinazolin] (WHI-P154), [4-(3',5'-dibromo-4'-hydroxylphenyl)-amino-6,7-dimethoxy quina zolin]WHI-P97, KRX-211, 3-[(3R,4R)-4-methyl-3-[methyl-(7H-pyrrolo[2,3,d]pyrimidin-4-yl)-amino]-piperidin-1-yl]-3-oxo-propionitril, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, ví dụ, mono-xitrat (còn gọi là CP-690,550), hoặc hợp chất như được mô tả trong WO 04/052359 hoặc WO 05/066156; các kháng thể đơn dòng ức chế miễn dịch, ví dụ, các kháng thể đơn dòng với các thụ thể bạch cầu, ví dụ, MHC, CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD25, CD28, CD40, CD45, CD52, CD58, CD80, CD86 hoặc các phối tử của chúng; các hợp chất điều hòa miễn dịch khác, ví dụ, phân tử liên kết tái tổ hợp có ít nhất là một phần vùng chức năng ngoại bào của CTLA4 hoặc đột biến của nó, ví dụ, ít nhất là một phần ngoại bào của CTLA4 hoặc đột biến của nó kết hợp với trình tự protein không phải CTLA4, ví dụ, CTLA4Ig (ví dụ, được ký hiệu là ATCC

68629) hoặc đột biến của nó, ví dụ, LEA29Y; các chất ức chế phân tử kết dính, ví dụ, chất đối vận LFA-1, chất đối vận ICAM-1 hoặc -3, chất đối vận VCAM-4 hoặc chất đối vận VLA-4; hoặc chất kháng histamin; hoặc chất chống ho, hoặc chất giãn phế quản; hoặc chất phong bế thụ thể angiotensin; hoặc chất chống nhiễm trùng.

Khi hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với chất ức chế miễn dịch/chất điều hòa miễn dịch khác, chất chống viêm, chất hóa trị liệu hoặc liệu pháp chống nhiễm trùng, các liều của hợp chất ức chế miễn dịch, điều hòa miễn dịch, chống viêm hóa trị liệu hoặc chống nhiễm trùng được đồng sử dụng sẽ thay đổi phụ thuộc vào loại đồng dược chất được sử dụng, ví dụ, nó là steroid hay chất ức chế calcineurin, vào dược chất cụ thể được sử dụng, vào tình trạng đang được điều trị và tương tự.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được sử dụng để tạo thuận lợi cho sự kết hợp với nhau hoặc kết hợp với các dược chất khác, đặc biệt là các chất chống tăng sinh khác. Chất chống tăng sinh này bao gồm, nhưng không được giới hạn ở, các chất ức chế aromataza; chất kháng estrogen; các chất ức chế topoisomeraza I; các chất ức chế topoisomeraza II; các chất hoạt hóa vi ống; chất alkyl hóa; các chất ức chế histon deacetylaza; các hợp chất, gây ra các quá trình biệt hóa tế bào; các chất ức chế cyclooxygenaza; các chất ức chế MMP; các chất ức chế mTOR; chất chống chuyển hóa chống ung thư; các hợp chất platin; các hợp chất gắn đích/làm giảm hoạt tính protein hoặc lipid kinaza và các hợp chất chống tạo mạch khác; các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của protein hoặc lipid phosphatasa; chất chủ vận gonadorelin; chất chống androgen; chất ức chế methionin aminopeptidaza; bisphosphonat; chất cải biến đáp ứng sinh học; các kháng thể chống tăng sinh; chất ức chế heparanaza; chất ức chế các đồng dạng gây bệnh ung thư Ras; các chất ức chế telomeraza; chất ức chế proteasome; các chất được sử dụng trong việc điều trị các khối u ác tính huyết học; các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế

hoạt tính của Flt-3; chất ức chế Hsp90; temozolomit (TEMODAL®); và leucovorin.

Thuật ngữ “chất ức chế aromataza”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến hợp chất ức chế sự sản xuất estrogen, nghĩa là, sự chuyển hóa các cơ chất androstenedion và testosterone lần lượt thành estron và estradiol. Thuật ngữ này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các steroid, đặc biệt là atamestan, exemestan và formestan; và cụ thể là các chất không steroid, đặc biệt là aminoglutethimit, roglethimit, pyridoglutethimit, trilostan, testolacton, ketoconazole, vorozole, fadrozole, anastrozole và letrozole. Exemestan có thể được sử dụng, ví dụ ở dạng mà nó được bán, ví dụ, với nhãn hiệu AROMASIN. Formestan có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu LENTARON. Fadrozol có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu AFEMA. Anastrozol có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ARIMIDEX. Letrozol có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu FEMARA hoặc FEMAR. Aminoglutethimit có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ORIMETEN. Hỗn hợp theo sáng chế chứa chất hóa trị liệu là chất ức chế aromataza đặc biệt hữu ích để điều trị các khối u dương tính với thụ thể hormon, ví dụ, các khối u ở vú.

Thuật ngữ “kháng estrogen”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến hợp chất đối vận tác dụng của estrogen ở mức độ thụ thể estrogen. Thuật ngữ này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tamoxifen, fulvestrant, raloxifene và raloxifene hydroclorua. Tamoxifen có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu NOLVADEX. Raloxifene hydroclorua có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu EVISTA. Fulvestrant có thể được bào chế như được mô tả trong patent Mỹ số 4.659.516 hoặc nó có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu FASLODEX. Hỗn hợp theo sáng chế chứa chất hóa trị liệu là

chất kháng estrogen đặc biệt hữu ích để điều trị các khối u dương tính với thụ thể estrogen, ví dụ, các khối u ở vú.

Thuật ngữ “kháng androgen”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến hợp chất bất kỳ có khả năng ức chế tác dụng sinh học của các hormon androgen và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bicalutamit (CASODEX), hợp chất này có thể được điều chế, ví dụ, như được mô tả trong patent Mỹ số 4.636.505.

Thuật ngữ “chất chủ vận gonadorelin”, như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, abarelix, goserelin và goserelin axetat. Goserelin được mô tả trong patent Mỹ số 4.100.274 và có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ZOLADEX. Abarelix có thể được bào chế, ví dụ, như được mô tả trong Patent Mỹ số 5.843.901.

Thuật ngữ “chất ức chế topoisomeraza I”, như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, topotecan, gimatecan, irinotecan, camptothecin và các đồng phân của nó, 9-nitrocamptothecin và thể liên hợp camptothecin đại phân tử PNU-166148 (hợp chất A1 trong WO 99/17804). Irinotecan có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu CAMPTOSAR. Topotecan có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu HYCAMTIN.

Thuật ngữ “chất ức chế topoisomeraza II”, như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, anthracyclin, như doxorubicin, bao gồm chế phẩm liposom, ví dụ, CAELYX; daunorubicin; epirubicin; idarubicin; nemorubicin; các anthraquinon mitoxantron và losoxantron; và podophillotoxine etoposid và teniposid. Etoposid có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ETOPOPHOS. Teniposide có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được tiếp thị, ví dụ, dưới nhãn hiệu VM 26-BRISTOL. Doxorubicin có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ADRIBLASTIN hoặc ADRIAMYCIN. Epirubicin có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu FARMORUBICIN. Idarubicin có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được

bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ZAVEDOS. Mitoxantron có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu NOVANTRON.

Thuật ngữ “chất hoạt hóa vi ống” đề cập đến chất làm ổn định vi ống, chất khử ổn định vi ống và các chất ức chế polyme hóa vi ống, bao gồm, nhưng không giới hạn ở taxan, ví dụ, paclitaxel và docetaxel; vinca alkaloid, ví dụ, vinblastin, cụ thể là vinblastin sulfat; vincristin, đặc biệt là vincristin sulfat và vinorelbin; discodermolite; cochixin; và epothilone và các dẫn xuất của chúng, ví dụ, epothilone B hoặc D hoặc các dẫn xuất của chúng. Paclitaxel có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, TAXOL. Docetaxel có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu TAXOTERE. Vinblastin sulfat có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được tiếp thị, ví dụ, dưới nhãn hiệu VINBLASTIN R.P. Vincristine sulfat có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu FARMISTIN. Discodermolite có thể thu được, ví dụ, như được mô tả trong patent Mỹ số 5.010.099. Cũng được bao gồm là các dẫn xuất epothilone được mô tả trong WO 98/10121, Patent Mỹ số 6.194.181, WO 98/25929, WO 98/08849, WO 99/43653, WO 98/22461 và WO 00/31247. Đặc biệt được ưu tiên là epothilone A và/hoặc B.

Thuật ngữ “chất alkyl hóa”, như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cyclophosphamid, ifosfamid, melphalan hoặc nitrosourea (BCNU hoặc Gliadel). Cyclophosphamid có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu XYCLOSTIN. Ifosfamid có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu HOLOXAN.

Thuật ngữ “các chất ức chế histon deacetylaza” hoặc “các chất ức chế HDAC” đề cập đến các hợp chất ức chế histon deacetylaza và có hoạt tính chống tăng sinh. Thuật ngữ này bao gồm các hợp chất được mô tả trong WO 02/22577, đặc biệt là *N*-hydroxy-3-[4-[[[(2-hydroxyetyl)[2-(1*H*-indol-3-yl)etyl]-amino]metyl]phenyl]-2*E*-2-propenamit, *N*-hydroxy-3-[4-[[[2-(2-metyl-1*H*-indol-3-yl)-etyl]-amino]metyl]phenyl]-2*E*-2-propenamit và các

muối được dụng của chúng. Nó đặc biệt bao gồm thêm axit suberoylanilit hydroxamic (SAHA).

Thuật ngữ “chất chống chuyển hóa chống bệnh ung thư” bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 5-flouraxil hoặc 5-FU; capecitabine; gemcitabine; chất khử methyl hóa ADN, như 5-azacytidin và decitabin; methotrexat và edatrexat; và các chất đối vận axit folic, như pemetrexed. Capecitabin có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu XELODA. Gemcitabin có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu GEMZAR. Cũng được bao gồm là kháng thể đơn dòng trastuzumab có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu HERCEPTIN.

Thuật ngữ "hợp chất platin", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, carboplatin, *cis*-platin, cisplatin và oxaliplatin. Carboplatin có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu CARBOPLAT. Oxaliplatin có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ELOXATIN.

Thuật ngữ “các hợp chất gắn đích/làm giảm hoạt tính protein hoặc lipit kinaza; hoặc hoạt tính protein hoặc lipit phosphataza; hoặc các hợp chất chống tạo mạch khác”, như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất ức chế protein tyrosin kinaza và/hoặc serin và/hoặc threonin kinaza hoặc các chất ức chế lipit kinaza, ví dụ,

a) hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thụ thể yếu tố sinh trưởng thu được từ tiểu cầu (platelet-derived growth factor-receptors: PDGFR), như các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của PDGFR, đặc biệt là các hợp chất ức chế thụ thể PDGF, ví dụ, dẫn xuất *N*-phenyl-2-pyrimidin-amin, ví dụ, imatinib, SU101, SU6668 và GFB-111;

- b) các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor-receptor: FGFR);
- c) các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể yếu tố sinh trưởng như insulin I (insulin-like growth factor receptor I: IGF-IR), như các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của IGF-IR, đặc biệt là các hợp chất ức chế thụ thể IGF-IR, như các hợp chất được mô tả trong WO 02/092599;
- d) các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của họ tyrosin kinaza thụ thể Trk;
- e) các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của họ tyrosin kinaza thụ thể Axl;
- f) các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của thụ thể c-Met;
- g) các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của tyrosin kinaza thụ thể Kit/SCFR;
- h) các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các tyrosin kinaza thụ thể C-kit - (một phần của họ PDGFR), như các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của họ tyrosin kinaza thụ thể c-Kit, đặc biệt là các hợp chất ức chế thụ thể c-Kit, ví dụ, imatinib;
- i) các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thành viên của họ c-Abl và các sản phẩm dung hợp gen của chúng, ví dụ, BCR-Abl kinaza, như các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thành viên họ c-Abl và các sản phẩm dung hợp gen của chúng, ví dụ, dẫn xuất *N*-phenyl-2-pyrimidin-amin, ví dụ, imatinib, PD180970, AG957, NSC 680410 hoặc PD173955 từ ParkeDavis;

j) các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thành viên của protein kinaza C (PKC) và họ Raf của serin/threonin kinaza, các thành viên của MEK, SRC, JAK, FAK, PDK và các thành viên họ Ras/MAPK, hoặc họ PI(3) kinaza, hoặc của họ kinaza liên quan đến PI(3)-kinaza, và/hoặc các thành viên của họ kinaza phụ thuộc cyclin (CDK) và đặc biệt là các dẫn xuất staurosporin được mô tả trong patent Mỹ số 5.093.330, ví dụ, midostaurin; ví dụ về các hợp chất khác bao gồm, ví dụ, UCN-01; safingol; BAY 43-9006; Bryostatins 1; Perifosine; Ilmofofosine; RO 318220 và RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; các hợp chất isochinolin, như các hợp chất được mô tả trong WO 00/09495; FTIs; PD184352; hoặc QAN697 (chất ức chế P13K);

k) các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các chất ức chế protein-tyrosin kinaza, như các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các chất ức chế protein-tyrosin kinaza bao gồm imatinib mesylat (GLEEVEC) hoặc tyrphostin. Tyrphostin tốt hơn là hợp chất có khối lượng phân tử thấp ($M < 1500$), hoặc muối được dùng của chúng, đặc biệt là hợp chất được chọn từ lớp benzylidenemalonitril hoặc lớp S-arylbenzenmalonirile hoặc lớp quinolin hai cơ chất của các hợp chất, cụ thể hơn là hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm bao gồm Tyrphostin A23/RG-50810, AG 99, Tyrphostin AG 213, Tyrphostin AG 1748, Tyrphostin AG 490, Tyrphostin B44, đồng phân quang học Tyrphostin B44 (+), Tyrphostin AG 555, AG 494, Tyrphostin AG 556, AG957 và adamantyl este của axit adaphostin (4-[(2,5-dihydroxyphenyl) metyl]amino}-benzoic, NSC 680410, adaphostin; và

l) các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của họ yếu tố sinh trưởng biểu mô của các tyrosin kinaza thụ thể (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 như homo- hoặc hetero-dime), như các hợp chất gắn

đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của họ thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô cụ thể là các hợp chất, protein hoặc kháng thể ức chế các thành viên của họ tyrosin kinaza thụ thể EGF, ví dụ, thụ thể EGF, ErbB2, ErbB3 và ErbB4 hoặc liên kết với EGF hoặc các phối tử liên quan đến EGF, và cụ thể là các hợp chất, protein hoặc các kháng thể đơn dòng được mô tả trong WO 97/02266, ví dụ, hợp chất của ví dụ 39, hoặc trong EP 0 564 409; WO 99/03854; EP 0520722; EP 0 566 226; EP 0 787 722; EP 0 837 063; Patent Mỹ số 5.747.498; WO 98/10767; WO 97/30034; WO 97/49688; WO 97/38983 và, đặc biệt là WO 96/30347, ví dụ, hợp chất được biết là CP 358774; WO 96/33980, ví dụ, hợp chất ZD 1839; và WO 95/03283, ví dụ, hợp chất ZM105180, ví dụ, trastuzumab (HERCEPTIN), cetuximab, Iressa, Tarceva, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 hoặc E7.6.3; và các dẫn xuất 7*H*-pyrolo-[2,3-*d*]pyrimidin được mô tả trong WO 03/013541.

Các chất chống tạo mạch khác bao gồm các hợp chất có cơ chế hoạt động khác, ví dụ, không liên quan đến ức chế protein hoặc lipit kinaza, ví dụ, thalidomit (THALOMID) và TNP-470.

Các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của protein hoặc lipit phosphataza là, ví dụ, các chất ức chế phosphataza 1, phosphataza 2A, PTEN hoặc CDC25, ví dụ, axit okadaic hoặc dẫn xuất của nó.

Các hợp chất gây ra các quy trình biệt hóa tế bào là, ví dụ axit retinoic, α - γ - hoặc δ -tocopherol hoặc α - γ - hoặc δ -tocotrienol.

Thuật ngữ chất ức chế xyclooxygenaza, như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ví dụ, chất ức chế Cox-2, axit 2-arylaminophenylaxetic được thế 5-alkyl và các dẫn xuất của nó, như celecoxib (CELEBREX), rofecoxib (VIOXX), etoricoxib, valdecoxib hoặc axit 5-alkyl-2-arylaminophenylaxetic, ví dụ, axit 5-metyl-2-(2'-clo-6'-floanilino)phenyl axetic hoặc lumiracoxib.

Thuật ngữ "bisphosphonat", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit etridonic, clodronic, tiludronic, pamidronic, alendronic, ibandronic, risedronic và zoledronic. "Axit etridonic" có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu DIDRONEL. "Axit clodronic" có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu BONEFOS. "Axit tiludronic" có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu SKELID. "Axit pamidronic" có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu AREDIA™. "Axit alendronic" có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu FOSAMAX. "Axit ibandronic" có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu BONDRANAT. "Axit risedronic" có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ACTONEL. "Axit zoledronic" có thể được sử dụng, ví dụ, ở dạng mà nó được bán, ví dụ, dưới nhãn hiệu ZOMETA.

Thuật ngữ "chất ức chế mTOR" đề cập đến các hợp chất ức chế đích ở động vật có vú của rapamycin (mTOR) và có hoạt tính chống tăng sinh, như sirolimus (Rapamune®), everolimus (Certican™), CCI-779 và ABT578.

Thuật ngữ "chất ức chế heparanaza", như được sử dụng ở đây, để chỉ các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế sự thoái biến heparin sulphat. Thuật ngữ này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, PI-88.

Thuật ngữ "chất cải biến đáp ứng sinh học", như được sử dụng ở đây, để chỉ lymphokin hoặc các interferon, ví dụ, interferon γ .

Thuật ngữ "chất ức chế các đồng dạng gây ung thư Ras", ví dụ, H-Ras, K-Ras hoặc N-Ras, như được sử dụng ở đây, để chỉ các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính gây ung thư của Ras, ví dụ, "chất ức chế farnesyl transferaza", ví dụ, L-744832, DK8G557 hoặc R115777 (Zarnestra).

Thuật ngữ "chất ức chế telomeraza", như được sử dụng ở đây, để chỉ các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của telomeraza. Các

hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của telomeraza cụ thể là các hợp chất ức chế thụ thể telomeraza, ví dụ, telomestatin.

Thuật ngữ “chất ức chế methionin aminopeptidaza”, như được sử dụng ở đây, để chỉ các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của methionin aminopeptidaza. Các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của methionin aminopeptidaza là, ví dụ, bengamit hoặc dẫn xuất của chúng.

Thuật ngữ “chất ức chế proteasom”, như được sử dụng ở đây, để chỉ các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của proteasom. Các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của proteasom bao gồm, ví dụ, PS-341 và MLN 341.

Thuật ngữ “chất ức chế metalloproteinaza nền” hoặc “chất ức chế MMP”, như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất ức chế collagen giả peptit và các chất ức chế collagen không giả peptit, các dẫn xuất tetracyclin, ví dụ, chất ức chế hydroxamat giả peptit batimastat và các dạng tương tự có sinh khả dụng đường uống của nó, marimastat (BB-2516), prinomastat (AG3340), metastat (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B hoặc AAJ996.

Thuật ngữ “các chất được sử dụng để điều trị nhóm bệnh máu ác tính”, như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất ức chế tyrosin kinaza tương tự FMS, ví dụ, các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thụ thể tyrosin kinaza tương tự FMS (Flt-3R); interferon, 1-b-*D*-arabinofuransylcytosine (ara-c) và bisulfan; và các chất ức chế ALK, ví dụ, các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế bạch huyết bào kinaza tự ghép.

Các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của các thụ thể tyrosin kinaza tương tự FMS (Flt-3R) là các hợp chất, các protein hoặc các kháng thể ức chế các thành viên của họ kinaza thụ thể Flt-3R, ví dụ, PKC412, midostaurin, dẫn xuất staurosporin, SU11248 và MLN518.

Thuật ngữ "chất ức chế HSP90", như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính ATPaza nội tại của HSP90; làm thoái biến, gắn đích, làm giảm hoặc ức chế các protein khách HSP90 bằng con đường proteasom ubiquitin. Các hợp chất gắn đích, làm giảm hoặc ức chế hoạt tính ATPaza nội tại của HSP90 là các hợp chất, protein, hoặc kháng thể ức chế hoạt tính ATPaza của HSP90, ví dụ, 17-allylamino,17-demetoxygeldanamycin (17AAG), dẫn xuất geldanamycin, các hợp chất liên quan đến geldanamycin khác, radicicol và các chất ức chế HDAC.

Thuật ngữ "các kháng thể chống tăng sinh" như được sử dụng ở đây, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, trastuzumab (Herceptin™), Trastuzumab-DM1, erlotinib (Tarceva™), bevacizumab (Avastin™), rituximab (Rituxan®), PRO64553 (kháng-CD40) và kháng thể 2C4. Kháng thể có nghĩa là, ví dụ, kháng thể đơn dòng bất hoạt, kháng thể đa dòng, kháng thể đa đặc hiệu được tạo ra từ ít nhất là hai kháng thể không hoạt động, và các đoạn kháng thể miễn là chúng thể hiện hoạt tính sinh học mong muốn.

Để điều trị bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng kết hợp với các liệu pháp điều trị bệnh bạch cầu chuẩn, cụ thể là kết hợp với các liệu pháp được sử dụng để điều trị bệnh AML. Cụ thể là, các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng kết hợp với, ví dụ, các chất ức chế farnesyl transferaza và/hoặc các dược chất khác hữu ích cho việc điều trị bệnh AML, như Daunorubicin, Adriamycin, Ara-C, VP-16, Teniposide, Mitoxantrone, Idarubicin, Carboplatinum và PKC412.

Cấu trúc của các hoạt chất được xác định bởi mã số, tên gốc hoặc tên thương mại có thể được lấy ra từ ấn bản của bản tóm tắt chuẩn "The Merck Index" hoặc từ cơ sở dữ liệu, ví dụ, Patents International, ví dụ, IMS World Publications.

Các hợp chất được đề cập trên đây, mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có công thức (I), có thể được điều chế và được sử dụng như được mô tả trong lĩnh vực này, như trong các tài liệu được trích dẫn trên đây.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được sử dụng để tạo thuận lợi cho việc kết hợp với các quy trình điều trị đã biết, ví dụ, sử dụng các hormon hoặc cụ thể là phóng xạ.

Hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng như chất làm tăng nhạy cảm với phóng xạ, cụ thể là để điều trị các khối u kém nhạy cảm với liệu pháp xạ trị.

Thuật ngữ “kết hợp”, có nghĩa là hỗn hợp cố định ở dạng một đơn vị liều, hoặc kit chứa các thành phần để sử dụng kết hợp, trong đó hợp chất có công thức (I) và chất kết hợp có thể được sử dụng độc lập đồng thời hoặc riêng biệt trong các khoảng thời gian cho phép các chất kết hợp thể hiện tác dụng cộng hợp, ví dụ tác dụng hiệp đồng hoặc sự kết hợp bất kỳ của chúng. Các thuật ngữ “đồng sử dụng” hoặc “sử dụng kết hợp” hoặc tương tự như được sử dụng ở đây có nghĩa là bao gồm việc sử dụng chất kết hợp đã chọn cho một đối tượng duy nhất có nhu cầu điều trị (ví dụ, bệnh nhân), và được dự định bao gồm các phác đồ điều trị mà trong đó các chất này không nhất thiết phải được sử dụng bằng cùng một đường sử dụng hoặc cùng một lúc. Thuật ngữ “hỗn hợp thuốc” như được sử dụng ở đây có nghĩa là sản phẩm được tạo thành bằng cách trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một thành phần hoạt chất và bao gồm cả hỗn hợp cố định và không cố định của các thành phần hoạt chất. Thuật ngữ “hỗn hợp cố định” có nghĩa là các thành phần hoạt chất, ví dụ hợp chất có công thức I và chất kết hợp, đều được sử dụng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng một sản phẩm hoặc liều duy nhất. Thuật ngữ “hỗn hợp không cố định” có nghĩa là các thành phần hoạt chất, ví dụ hợp chất có công thức (I) và chất kết hợp, đều được sử dụng cho bệnh nhân dưới dạng các sản phẩm riêng biệt một cách đồng thời, cùng lúc hoặc lần lượt mà không có các giới hạn thời gian cụ thể, trong đó việc sử dụng này cung cấp các mức nồng độ có tác dụng

điều trị của hai hợp chất này trong cơ thể của bệnh nhân. Thuật ngữ “hỗn hợp không cố định” cũng áp dụng cho liệu pháp điều trị kết hợp, ví dụ sử dụng ba hoặc nhiều thành phần hoạt chất.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quy trình sản xuất nguyên liệu khởi đầu không được mô tả cụ thể vì các hợp chất này đã được biết hoặc có thể được điều chế tương tự như các quy trình đã biết trong lĩnh vực này hoặc như được mô tả ở đây.

Các ví dụ sau đây minh họa cho sáng chế mà không có bất kỳ giới hạn nào.

Các chữ viết tắt:

AcOH	axit axetic
aq	nước
Ar	aryl
BOC	<i>tert</i> -butyl-cacbonat
BOP	benzotriazol-1-yloxytris(dimetylamino)phospho hexaflophosphat
br.s.	tín hiệu đơn rộng
CDCl ₃	clorofom-d
CDI	1,1'-cacbonyldiimidazol
CH ₂ Cl ₂	diclometan
CH ₃ CN	axetonitril
Cs ₂ CO ₃	cesi cacbonat
d	tín hiệu đôi
dd	tín hiệu đôi của tín hiệu đôi
DIPEA	<i>N</i> -etyldiisopropylamin
DME	1,4-dimetoxyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DBU	1,8-diaza-7-bixyclo[5.4.0]undexen

DMSO	dimetylsulfoxit
dt	tín hiệu đôi của tín hiệu ba
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit
	hydroclorua
eq.	đương lượng
EtOAc	etyl axetat
FCC	sắc ký cột nhanh
h	giờ
HBTU	(2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni
	hexaflophosphat
HCl	axit hydrocloric
HOBT	benztriazol-1-ol
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
HT	lượng nguyên liệu đầu vào cao
H ₂ O	nước
Hyflo	Môi trường Hyflo Super Cel
Isolute [®] SCX-2	polystyren xốp lỗ lớn axit sulfonic có nền polyme
K	kelvin
K ₂ CO ₃	kali cacbonat
LC	sắc ký lỏng
M	mol
MeCN	axetonitril
MeOD	metanol-d ₄
MeOH	metanol
2-Me-THF	2-metyltetrahydrofuran
MgSO ₄	magie sulfat
MHz	mega herz
MS	khối phổ học
m	tín hiệu đa

mBar	milibar
ml	mililit
mm	milimet
mM	milimol
min.	phút
mw	vi sóng
NaOH	natri hydroxit
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
NaHCO ₃	natri hydro cacbonat
NaO ^t Bu	natri <i>tert</i> -butoxit
NEt ₃	trietylamin
NH ₃	amoniac
NH ₄ OH	dung dịch amoniac đặc trong nước có tỷ trọng đặc hiệu là 0,88
NMP	N-metylpyrolidinon
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
OBD	tỷ trọng nền tối ưu
Pd(OAc) ₂	paladi axetat
Pd(OH) ₂ /C	paladi hydroxit trên cacbon
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi
Pd ₂ (dba) ₃ .CHCl ₃	phức tris(dibenzylidenaxetone)dipaladi cloroform
PL-HCO ₃ MP	polystyren xốp lỗ lớn hydro cacbonat có nền polyme
PL-SO ₃ H MP	polystyren xốp lỗ lớn axit sulfonic có nền polyme
rt	nhiệt độ phòng
Rt	thời gian lưu
s	tín hiệu đơn
SCX-2	polystyren xốp lỗ lớn axit sulfonic có nền polyme
t	tín hiệu ba
TBME	<i>tert</i> -butylmetyl ete

tBuOK	kali tert-butoxit
tert-BuONa	natri tert-butoxit
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
UPLC	sắc ký lỏng siêu hiệu năng
X-Phos	dixyclohexyl(2',4',6'-triisopropylbiphenyl-2-yl)phosphin

Thiết bị vi sóng được sử dụng là Biotage Initiator[®]

Tất cả các hợp chất được đặt tên bằng cách sử dụng AutoNom.

Các phương pháp LCMS được sử dụng:

Phương pháp LC 1 (Rt ⁽¹⁾): các thời gian lưu (Rt) đạt được trên hệ thống Agilent HPLC với cột Ascentis®Express C18 30 x 2,1mm, 2,7µm (Supelco) sử dụng gradien (H₂O+axit formic 0,05%+amoni axetat 3,75mM)/(CH₃CN+axit formic 0,04%) 90/10 đến 5/95 trong 3,7 phút và tốc độ dung môi là 1,2ml/phút và sau đó là 5/95 trong 0,7 phút với tốc độ dung môi là 1,4ml/phút và nhiệt độ lò là 40°C. Phương pháp phát hiện UV 220-400nm – MS.

Phương pháp LC 2 (Rt ⁽²⁾): thời gian lưu (Rt) đạt được trên hệ thống Agilent HPLC với cột Ascentis®Express C18 30 x 2,1mm, 2,7µm (Supelco) áp dụng gradien (H₂O+axit formic 0,05%+amoni axetat 3,75mM)/(CH₃CN+axit formic 0,04%) 95/5 đến 5/95 trong 3,7 phút và tốc độ dung môi là 1,2ml/phút và sau đó là 5/95 trong 0,7 phút với tốc độ dung môi là 1,4ml/phút và nhiệt độ lò là 40°C. Phương pháp phát hiện UV 220-400nm – MS.

Phương pháp LC 3 (Rt ⁽³⁾): Thời gian lưu (Rt) đạt được trên hệ thống Agilent HPLC với cột Ascentis®Express C18 30 x 2,1mm, 2,7µm (Supelco) áp dụng gradien (H₂O+axit formic 0,05%+amoni axetat 3,75mM)/(CH₃CN+axit formic 0,04%) 99/1 trong 0,5 phút và tốc độ dung môi là 1,2ml/phút sau đó là 99/1 đến 5/95 trong 1,7 phút và tốc độ dung môi là 1,2ml/phút và sau đó là

5/95 trong 0,7 phút với tốc độ dung môi là 1,4ml/phút và nhiệt độ lò là 40°C. Phương pháp phát hiện UV 220-400nm – MS.

Phương pháp LC 4 (Rt ⁽⁴⁾): Thời gian lưu (Rt) đạt được trên hệ thống Agilent HPLC với cột Ascentis®Express C18 30 x 2,1mm, 2,7µm (Supelco) áp dụng gradien (H₂O+axit formic 0,05%+amoni axetat 3,75mM)/(CH₃CN+axit formic 0,04%) từ 90/10 đến 5/95 trong 1,7 phút và tốc độ dung môi là 1,2ml/phút và sau đó 5/95 trong 0,7 phút với tốc độ dung môi là 1,4ml/phút và nhiệt độ lò là 40°C. Phương pháp phát hiện UV 220-400nm – MS.

Phương pháp LC 5 (Rt ⁽⁵⁾): Thời gian lưu (Rt) đạt được trên hệ thống Agilent HPLC với cột Ascentis®Express C18 30 x 2,1mm, 2,7µm (Supelco) áp dụng gradien (H₂O+TFA 0,05%)/(CH₃CN+TFA 0,04%) từ 95/5 đến 5/95 trong 3,7 phút và tốc độ dung môi là 1,2ml/phút và sau đó là 5/95 trong 0,7 phút với tốc độ dung môi là 1,4ml/phút và nhiệt độ lò là 40°C. Phương pháp phát hiện UV 220-400nm – MS.

Phương pháp LC 6 (Rt ⁽⁶⁾): Thời gian lưu (Rt) đạt được trên hệ thống Agilent HPLC với cột Ascentis®Express C18 30 x 2,1mm, 2,7µm (Supelco) áp dụng gradien (H₂O+TFA)/(CH₃CN+TFA 0,04%) 99/1 trong 0,5 phút và tốc độ dung môi là 1,2ml/phút sau đó là 99/1 đến 5/95 trong 1,7 phút và tốc độ dung môi là 1,2ml/phút và sau đó là 5/95 trong 0,7 phút với lưu lượng dung môi là 1,4ml/phút và nhiệt độ lò là 40°C. Phương pháp phát hiện UV 220-400nm – MS.

Phương pháp LC 7 (Rt ⁽⁷⁾): Thời gian lưu (Rt) đạt được trên hệ thống Waters Agilent HPLC với cột Ascentis®Express C18 30 x 2,1mm, 2,7µm (Supelco) áp dụng gradien (H₂O+TFA 0,05%)/(CH₃CN+TFA 0,04%) từ 90/10 đến 5/95 trong 1,7 phút và tốc độ dung môi là 1,2ml/phút và sau đó là 5/95 trong 0,7 phút với tốc độ dung môi là 1,4ml/phút và nhiệt độ lò là 40°C. Phương pháp phát hiện UV 220-400nm – MS.

Phương pháp LC 8 (Rt ⁽⁸⁾): Thời gian lưu (Rt) đạt được trên hệ thống Waters HPLC alliance-HT với cột XTerra MS C18, 50x4,6mm ,5µm, pha đảo, áp

dụng gradien ($\text{H}_2\text{O} + \text{TFA } 0,1\%$)/($\text{CH}_3\text{CN} + \text{TFA } 0,1\%$) từ 95/5 đến 0/100 trong 8,0 phút và tốc độ dung môi là 2,0ml/phút và nhiệt độ lò là 45°C. Phương pháp phát hiện UV 220-400nm – MS.

Phương pháp tinh chế:

HPLC Gilson pha đảo điều chế

- Phương pháp A: cột SunFire prep C18 OBD 5 μm , 30 x 100mm từ WATERS, với pha động là $\text{H}_2\text{O} + \text{TFA } 0,1\%$ và axetonitril + TFA 0,1%.

Phương pháp phát hiện UV 220-400nm

- Phương pháp B: cột Atlantis prep T3 OBD 5 μm , 30 x 150mm từ WATERS, với pha động là $\text{H}_2\text{O} + \text{TFA } 0,1\%$ và axetonitril + TFA 0,1%. Phương pháp phát hiện UV 220-400nm

- Phương pháp C: Cột XTerra RP18 OBD 5 μm , 19 x 50mm từ WATERS, với pha động là $\text{H}_2\text{O} + \text{TFA } 0,1\%$ và axetonitril + TFA 0,1%. Phương pháp phát hiện UV 220-400nm

Nhiều xạ bột tia X

Thiết bị:

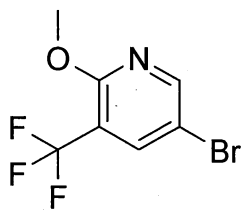
Phương pháp X1

Thiết bị	Bruker AXS, D8 Advance
Bức xạ	$\text{CuK}\alpha$ (30kV, 40mA)
Ditector	Ditector PSD (Vantec)
Khoảng quét	2° - 40° (giá trị 2 theta)

Phương pháp X2

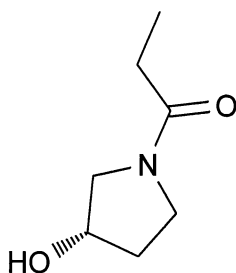
Thiết bị	Bruker D8 GADDS Discover
Bức xạ	$\text{CuK}\alpha$ (40kV, 40mA)
Ditector	Ditector HI-STAR Area
Khoảng quét	6° - 40° (giá trị 2 theta)

Điều chế các hợp chất trung gian



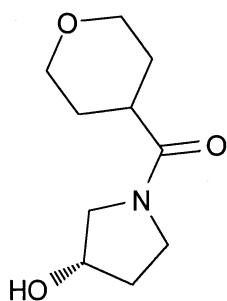
Chất trung gian 1: 5-Bromo-2-metoxi-3-triflometyl-pyridin

2-metoxi-3-(triflometyl)pyridin (20,0g, 113,0mmol) và 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazolidin-2,4-dion (43,6g, 152,0mmol) được bổ sung thêm TFA (80ml) và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở rt trong 18h dưới argon. TFA được loại bỏ trong chân không (50mbar, 45°C) và cặn được tạo huyền phù trong tert-butyl metyl ete (200ml). Chất rắn không màu tạo thành được loại bỏ bằng cách lọc và rửa bằng tert-butyl metyl ete (50ml). Dịch lọc được cô đặc trong chân không và được tạo huyền phù trong EtOAc (50ml). Chất rắn không màu không tan được lấy ra bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc (50ml). Dịch lọc được cô đặc trong chân không, được pha loãng bằng heptan/tert-butyl metyl ete (5/1, 20ml) và chất rắn không màu không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel với heptan/EtOAc, 100/0 đến 90/10. Sản phẩm thô được lọc qua nút NaHCO_3 (20g) và dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu màu vàng (27,9g). Dầu này được hòa tan trong heptan (20ml) và được tinh chế bằng cách lọc qua nút silica gel (80g), pha loãng với heptan để tạo ra 5-bromo-2-metoxi-3-(triflometyl)pyridin dưới dạng dầu không màu (22,5g, hiệu suất 74%). $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6 , 298 K): δ ppm 4,03 (s, 3H) 7,95 (d, 1H) 8,4 (d, 1H).



Chất trung gian 2: 1-((S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on

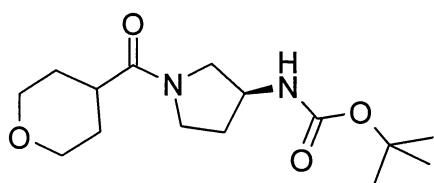
(S)-Pyrrolidin-3-ol (10,0g, 81,0mmol), triethylamin (23,6ml, 170,0mmol) và CH_2Cl_2 (150ml) được kết hợp trong bình thót cổ hình quả lê để tạo ra huyền phù màu be. Hỗn hợp này được làm lạnh đến -10°C và propionyl clorua (7,06ml, 81,0mmol) được nhỏ giọt vào trong 15 phút, duy trì nhiệt độ nằm trong khoảng -10 đến 0°C . Huyền phù màu be tạo thành được khuấy trong 2 giờ ở 0°C . MeOH (9,8ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng sau đó được khuấy trong 1 giờ để tạo ra dung dịch màu nâu. Hỗn hợp này được làm bay hơi trong chân không để tạo ra cặn màu be được khuấy trong diethylene (200ml) và được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 1-((S)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on dưới dạng dầu màu vàng (11,23g, hiệu suất 95%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 298 K): δ ppm 0,92-1,02 (m, 3H) 1,67-1,97 (m, 2H) 2,13-2,28 (m, 2H) 3,18-3,52 (m, 4H) 4,17-4,32 (m, 1H) 4,85-4,97 (m, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+= 144,0$



Chất trung gian 3: ((S)-3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

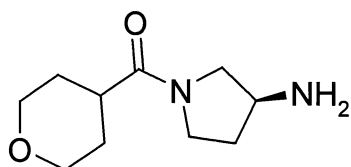
(S)-pyrrolidin-3-ol hydroclorua (3,69g, 29,9mmol) và triethylamin (6,65g, 9,16ml, 65,7mmol) được đặt trong CH_2Cl_2 (15ml). Huyền phù được làm lạnh ở $\sim 3^\circ\text{C}$. Hỗn hợp này được bổ sung chậm dung dịch chứa tetrahydro-pyran-4-carbonyl clorua (4,67g, 29,9mmol) trong CH_2Cl_2 (15ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy trong 1,5h ở $3-10^\circ\text{C}$. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô đặc để tạo ra bột. Bột này được bổ sung thêm

EtOAc (100ml). Chất rắn này được lọc và rửa bằng EtOAc. Sau đó, dịch lọc đã thu gom được cô đặc để tạo ra ((*S*)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon dưới dạng bột màu be. (6,77g, hiệu suất 98%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Metanol- d_4 , 298 K): δ ppm 1,59-2,15 (m, 6H) 2,69-2,86 (m, 1H) 3,43-3,75 (m, 6H) 3,94-4,00 (m, 2H) 4,37-4,48 (m, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=199,9$, $\text{Rt}^{(6)}=0,86$ phút



Chất trung gian 4: tert butyl este của axit [(*S*)-1-(tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbamic

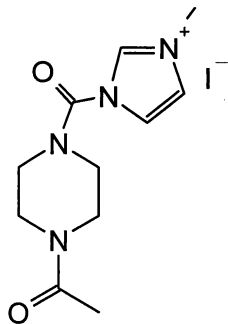
Dung dịch đang được khuấy mạnh chứa tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl clorua (0,455g, 3,06mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) được bổ sung đồng thời từng phần dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (10ml) và dung dịch chứa tert-butyl este của axit (*S*)-pyrrolidin-3-yl]-carbamic (570mg, 3,06mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp hai pha tạo thành được khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng trong 3h. Lớp hữu cơ được tách bằng cách lọc qua ống tách pha, được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel với $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ để tạo ra tert-butyl este của axit [(*S*)-1-(tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbamic dưới dạng gồm không màu (0,623g, hiệu suất 68%) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=299,6$, $\text{Rt}^{(7)}=0,73$ phút.



Chất trung gian 5: (*S*)-3-Amino-pyrrolidin-1-yl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

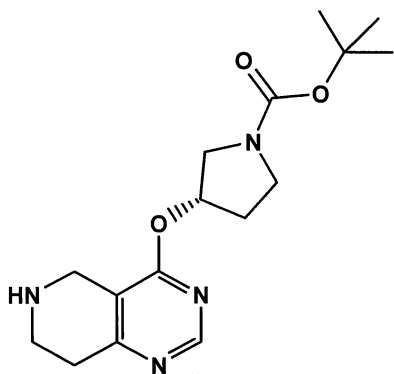
Tert butyl este của axit (*S*)-1-(tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yl]-carbamic (chất trung gian 4) (0,623g, 2,09mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0ml)

được bổ sung thêm TFA (2,0ml) và hỗn hợp tạo thành được để yên ở nhiệt độ phòng trong 8h. Được làm bay hơi trong chân không và được rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, được rửa giải bằng metanol, sau đó bằng 2M amoniac trong metanol. Các phần bazơ được cô đặc trong chân không để tạo ra [(S)-3-amino-pyrolidin-1-yl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon dưới dạng chất rắn không màu (0,34g, hiệu suất 82%) LCMS: [M+H]⁺= 199,0, Rt⁽³⁾= 0,1 phút.



Chất trung gian 6: 3-(4-Axetyl-piperazine-1-cacbonyl)-1-metyl-3H-imidazol-3-ium iodua

1-(Piperazin-1-yl)etanon (143mg, 1,12mmol) và CDI (199mg, 1,23mmol) được hồi lưu trong THF (10ml) dưới argon qua đêm. Được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng CH₂Cl₂ (20ml) và nước (5ml) và lớp hữu cơ được lọc qua ống tách pha và được cô đặc trong chân không. Được hòa tan trong axetonitril (5ml) trong lọ thủy tinh và metyl iodua (0,279ml, 4,46mmol) được bổ sung vào. Lọ thủy tinh này được đậy nắp và được để yên ở nhiệt độ phòng trong 24h. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và cặn được nghiền thành bột với heptan/EtOAc, 10/1 (10ml) để tạo ra 3-(4-axetyl-piperazin-1-cacbonyl)-1-metyl-3H-imidazol-3-ium iodua dưới dạng gồm không màu (400mg) được sử dụng không cần tinh chế thêm.



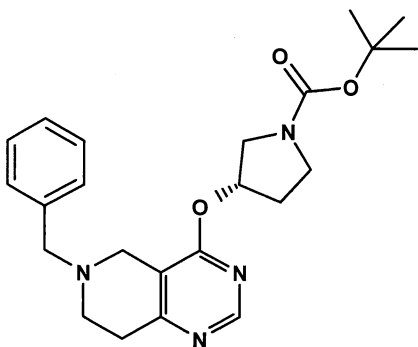
Chất trung gian 7: Tert-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1,2g, 1,71mmol) được xúc argon, tert-butyl este của axit (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (10,95g, 26,7mmol) đã hòa tan trong metanol (25ml) được bổ sung vào, sau đó bổ sung amoni format (1,68g, 26,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 1 giờ, được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được lọc qua miếng xelit và được cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH_2Cl_2 sau đó là TBME sau đó là TBME/MeOH 100/0 đến 90/10 sau đó là TBME/MeOH/ NH_4OH 85/15/5) tạo ra tert-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (7,39g, hiệu suất 87%) dưới dạng dầu nhớt màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , 298K) δ ppm 1,46-1,46 (m, 9 H) 2,10 – 2,30 (m, 2 H) 2,78-2,83 (m, 2 H) 3,11-3,14 (m, 2 H) 3,41 – 3,60 (m, 3 H) 3,65-3,72 (m, 1 H) 3,78 (s, 2 H) 5,68 (m, 1 H) 8,52 (s, 1 H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=321,2$, $\text{Rt}^{(2)}=0,87$ phút.

Quy trình tổng hợp chất trung gian 7 khác:

$\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1,54g, 2,2mmol) được xúc nito, tert-butyl este của axit (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (8,5g, 20,67mmol) đã hòa tan trong metanol (50ml) được bổ sung vào, sau đó bổ sung tiếp triethylamoni format (7,9g, 53,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 1 giờ, được làm mát xuống nhiệt độ phòng, được lọc

qua miếng xelit và dịch lọc được phân đoạn giữa 2-Me-THF (50ml) và nước (20ml). Pha hữu cơ phía trên được thu gom và pha nước dưới đáy được chiết lại bằng 2-Me-THF (10ml). Tất cả các lớp hữu cơ được kết hợp và được cô đặc trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (6,2g, hiệu suất 94%) dưới dạng gồm màu vàng.

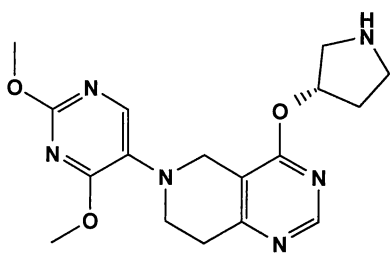


Tert-butyl este của axit (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit (S)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxylic (0,94g, 5,01mmol) trong THF (20ml) trong argon được bổ sung thêm NaH (0,23g, 5,78mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 25 phút, sau đó 6-benzyl-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (1g, 3,85mmol) được bổ sung vào và khuấy tiếp ở rt trong 4 giờ. Hỗn hợp này được dập tắt bằng H₂O, được chiết với CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được lọc và làm bay hơi đến khô. Việc tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (heptan/etyl axetat, 1/1) tạo ra tert-butyl este của axit (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (1,35g, hiệu suất 85%) dưới dạng gồm màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,00 – 2,20 (m, 2 H) 2,35-2,81 (m, 4 H) 3,36-3,63 (m, 6 H) 3,70 (br.s, 2 H) 5,50-5,59 (m, 1 H) 7,25-7,37 (m, 5H) 8,56 (s, 1 H). LCMS: [M+H]⁺= 411,6, Rt ⁽⁷⁾= 1,00 phút

Quy trình tổng hợp khác đối với tert-butyl este của axit (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit (S)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxylic (6,21g, 33,16mmol) và 6-benzyl-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido [4,3-d]pyrimidin (9g, 34,65mmol) trong 2-Me-THF (100ml) được bổ sung thêm tBuOK (8,17g, 72,95mmol) trong nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 25 phút. Hỗn hợp này được dập tắt bằng H₂O. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối. Dung dịch hữu cơ tạo thành được cô đặc trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (12,6g, hiệu suất 89%) dưới dạng gồm màu vàng.

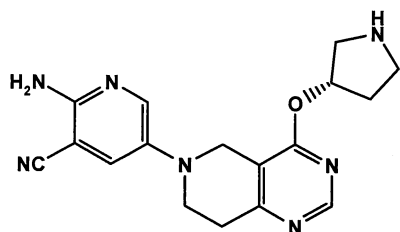


Chất trung gian 8: 6-(2,4-Dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

5-Bromo-2,4-dimethoxy-pyrimidin (89mg, 0,41mmol), X-Phos (46mg, 0,09mmol) bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0) (29mg, 0,03mmol), xesi cacbonat (203mg, 0,62mmol) được kết hợp và được sục argon trong 10 phút. Hỗn hợp này được bổ sung thêm tert-butyl este của axit (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 7) (100mg, 0,31mmol) trong dioxan (4ml), lọ này được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 4,5h. Hỗn hợp này được để mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua miếng xelit. Dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (20ml) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (10ml), nước muối (10ml), được làm khô (Na₂SO₄) và được cô đặc trong chân không. Được hòa tan trong dioxan (4ml) và được bổ sung vào lọ thủy tinh chứa 5-bromo-2,4-dimethoxy-pyrimidin (89mg, 0,41mmol), X-Phos (46mg, 0,09mmol) tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (29mg, 0,03mmol), xesi cacbonat (203mg, 0,62mmol). Lọ được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở 120°C trong 4,5h. Hỗn hợp được để mát đến rt và được lọc qua miếng xelit. Dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (20ml) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (10ml) sau đó là nước muối (10ml), được làm khô (Na₂SO₄) và được cô đặc trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit (S)-3-(6-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylic được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

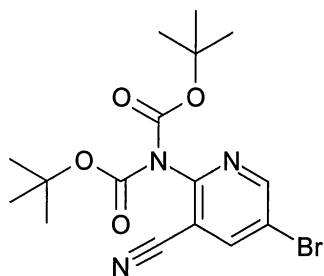
Tert-butyl este của axit (S)-3-(6-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylic được hòa tan trong CH₂Cl₂ (2,0ml) và TFA được bổ sung vào (1ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Việc tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo điều chế và trung hòa tiếp các phân kết hợp bằng hộp PL-HCO₃ & làm đông khô tạo ra 6-(2,4-dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido [4,3-d]pyrimidin dưới dạng bột màu vàng (11mg, hiệu suất 10% trong 2 bước). LCMS: [M+H]⁺= 359,1, Rt ⁽²⁾= 0,79 phút



Chất trung gian 9: 2-Amino-5-[4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]nicotinonitril

Tert-butyl este của axit (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 7) (84mg, 0,263mmol), axit imidodicarbonic, 2-[5-bromo-3-(xyano)-2-pyridinyl]-1,3-bis(1,1-dimethyletyl) este (115mg, 0,289mmol), X-Phos (376mg, 0,079mmol), tris(dibenzyliden axeton)dipaladi(0) (24mg, 0,026mmol), xesi cacbonat (171mg, 0,526mmol) được kết hợp lại trong lọ thủy tinh và được sục 10 phút

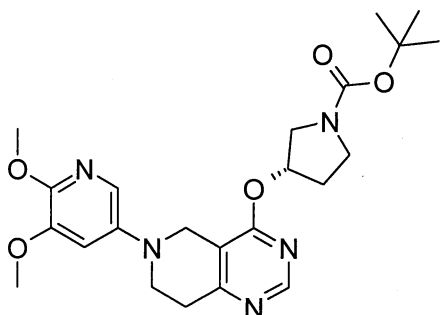
bằng argon. Hỗn hợp này được bổ sung thêm dioxan (4,0ml), lọ được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 1,5h. Phản ứng được để mát đến rt và được lọc qua miếng xelit. Dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (20ml) và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (10ml) và nước muối (10ml), được làm khô (Na₂SO₄) và được cô đặc trong chân không để tạo ra (*S*)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(xyano)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylat được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. (*S*)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(xyano)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylat được hòa tan trong CH₂Cl₂ (2,0ml) và TFA được bổ sung vào (1ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Việc tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo điều chế và trung hòa tiếp các phân đoạn kết hợp bằng hộp PL-HCO₃ và làm đông khô để tạo ra 2-amino-5-[4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]nicotinonitril dưới dạng bột màu vàng (17mg, hiệu suất 19% trong 2 bước). LCMS: [M+H]⁺= 338,3, Rt⁽³⁾= 1,16 phút.



2-[5-bromo-3-(xyano)-2-pyridinyl]-1,3-bis(1,1-dimethyletyl) este của axit imidodicarbonic

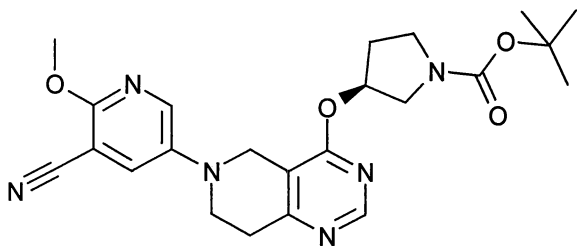
2-Amino-5-bromonicotinonitril (0,785g, 3,96mmol), triethylamin (0,553ml, 3,96mmol) và 4-dimethylaminopyridin (20mg, 0,164mmol) trong CH₂Cl₂ (25ml) được bổ sung thêm di-tert-butyl-dicacbonat (2,16g, 9,91mmol) và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Được làm bay hơi đến khô trong chân không và được nghiền trong heptan (25ml) trong 72h. Kết tủa tạo thành được lọc và rửa bằng heptan (10ml) để tạo ra 2-[5-

bromo-3-(xyano)-2-pyridinyl]-1,3-bis(1,1-dimetyletyl) este của axit imidodicarbonic dưới dạng chất rắn màu be (1,1g, hiệu suất 70%). ^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3 , 298K) 1,51 (s, 18H) 8,16 (d, 1H) 8,77 (d, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=398/400,1$, $\text{Rt}^{(4)}=1,43$ phút.



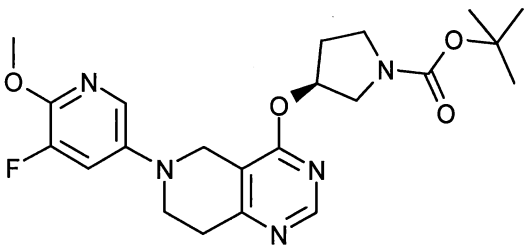
Chất trung gian 10: Tert-butyl este của axit (S)-3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

Lọ thủy tinh được bổ sung thêm tert-butyl este của axit (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 7) (1,00g, 3,12mmol), 5-bromo-2,3-dimethoxypyridin (0,82g, 3,75mmol), natri *tert*-butoxit (0,46g, 4,68mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,11g, 0,13mmol), 2-di-*t*-butylphosphino-2'-(N,N-dimetylamino)biphenyl (0,06g, 0,18mmol) và toluen khan (10ml). Lọ này được súc bằng dòng argon trong 15 giây và được đậy nắp. Hỗn hợp này được gia nhiệt kèm theo khuấy trộn trong 18h ở 80°C. Được để yên đến nguội và được lọc qua miếng xelit. Dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (50ml) và được rửa bằng nước muối (20ml). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô đặc trong chân không. Được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel với EtOAc/MeOH, 98/2 đến 92/18 để tạo ra tert-butyl este của axit (S)-3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic dưới dạng bột màu vàng nhạt (1,05g, hiệu suất 74%). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=458,1$, $\text{Rt}^{(4)}=1,02$ phút.



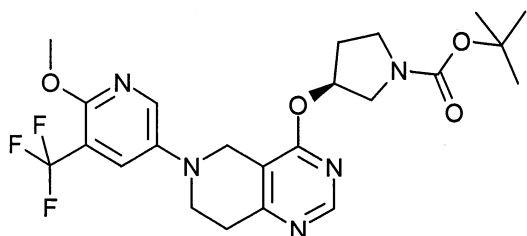
Chất trung gian 11: tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-xyano-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

Lọ thủy tinh được bổ sung thêm tert-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 7) (630mg, 1,97mmol), 5-bromo-2-metoxynicotinonitril (419mg, 1,97mmol), xesi cacbonat (1281,0mg, 3,93mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (180mg, 0,20mmol), X-Phos (319mg, 0,67mmol) và dioxan khan (10,0ml). Lọ này được súc bằng dòng argon trong 15 giây và được đậy nắp. Hỗn hợp được gia nhiệt bằng cách khuấy trong 1 giờ ở 110°C và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18h. Được pha loãng bằng CH₂Cl₂ (100ml) và nước (30ml) và được lọc qua miếng xelit. Pha hữu cơ được tách bằng cách lọc qua ống tách pha và được cô đặc trong chân không. Được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel với heptan/EtOAc, 80/20 đến 0/100 để tạo ra tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-xyano-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic dưới dạng gôm màu nâu (350mg, hiệu suất 39%) LCMS: [M+H]⁺=453,6, Rt⁽⁷⁾= 1,29 phút.



Chất trung gian 12: tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

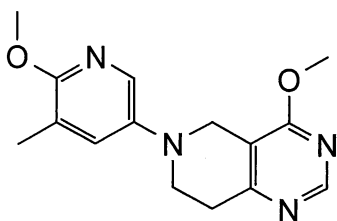
Lọ thủy tinh được bổ sung thêm tert-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 7) (150mg, 0,47mmol), 5-bromo-3-flo-2-metoxypyridin (96mg, 0,47mmol), xesi cacbonat (305mg, 0,94mmol), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) (43mg, 0,05mmol), X-Phos (76mg, 0,16mmol) và dioxan khan (2,0ml). Lọ này được súc bằng dòng khí argon trong 15 giây và được đậy nắp. Hỗn hợp được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 1,5 giờ ở 110°C và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18h. Được pha loãng với CH₂Cl₂ (25ml), được lọc qua miếng xelit và được cô đặc trong chân không. Được tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) để tạo ra trifloaxetat của tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-flo-6-metoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic trifloaxetat dưới dạng gồm màu nâu (45mg, hiệu suất 17%) LCMS: [M+H]⁺=446,4, Rt ⁽⁴⁾= 1,41 phút.



Chất trung gian 13: tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(6-metoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

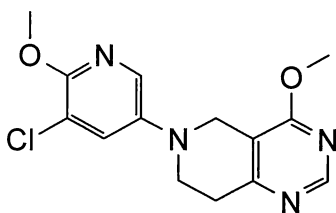
Lọ thủy tinh được bổ sung thêm tert-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 7) (150mg, 0,47mmol) 5-bromo-2-metoxy-3-(triflometyl)pyridin (chất trung gian 1)(120mg, 0,47mmol), xesi cacbonat (305mg, 0,94mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (43mg, 0,05mmol), X-Phos (76mg, 0,16mmol) và dioxan khan (2,0ml). Lọ này được súc bằng dòng argon trong 15 giây và được đậy nắp. Hỗn hợp được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 1h ở

110°C và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18h. Được pha loãng với CH₂Cl₂ (10ml) và nước (2ml), được lọc qua miếng xelit. Pha hữu cơ được tách bằng cách lọc qua ống tách pha và được cô đặc trong chân không. Được tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) để tạo ra (S)-tert-butyl 3-(6-(6-metoxi-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylat trifloaxetat Tert-butyl este của axit (S)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic trifloaxetat dưới dạng gồm màu nâu (90mg, hiệu suất 32%) LCMS: [M+H]⁺=496,5, Rt ⁽⁷⁾= 1,43 phút.



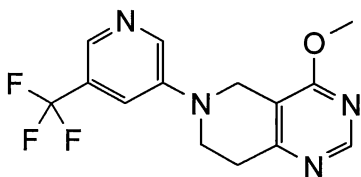
Chất trung gian 14: 4-metoxi-6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

Lọ thủy tinh được bổ sung thêm 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin (WO 2008/130481, tr.47) (0,570g, 3,45mmol), 5-bromo-2-metoxi-3-metylpyridin (0,697g, 3,45mmol), xesi cacbonat (2,25g, 6,90mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (0,316g, 0,345mmol), X-Phos (0,493g, 1,04mmol) và dioxan khan (5ml). Lọ này được sục bằng dòng argon trong 15 giây và được đậy nắp. Hỗn hợp được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 1h 45 phút ở 110°C sau đó được để mát đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở RT trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit và được cô đặc trong chân không. Được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel với heptan/EtOAc, 100/0 đến 0/100 sau đó là EtOAc/MeOH, 90/10 để tạo ra 4-metoxi-6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin dưới dạng gồm màu nâu (0,36g, hiệu suất 36%) LCMS: [M+H]⁺=287,0, Rt ⁽⁷⁾= 0,80 phút.



Chất trung gian 15: 6-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

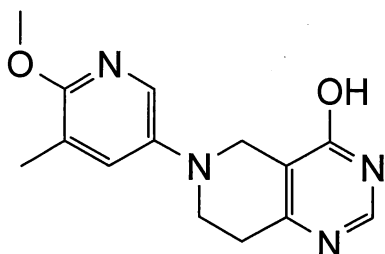
Lọ thủy tinh được bổ sung thêm 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (WO 2008/130481, tr. 47) (0,273g, 1,65mmol), 5-bromo-3-clo-2-metoxypyridin (0,368g, 1,65mmol), natri *tert*-butoxit (318mg, 3,31mmol), diaxetoxypaladi (0,037g, 0,17mmol), X-Phos (0,079g, 0,17mmol) và toluen khan/*tert*-butanol, 5/1 (6ml). Lọ này được sục bằng dòng argon trong 15 giây và được đậy nắp. Hỗn hợp được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 2h ở 110°C sau đó được để mát đến nhiệt độ phòng và được khuấy ở rt trong 5 ngày. Được pha loãng với CH₂Cl₂ (10ml) và nước (2ml), được lọc qua miếng xelit. Pha hữu cơ được tách bằng cách lọc qua ống tách pha và được cô đặc trong chân không. Được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel với heptan/EtOAc 100/0 đến 0/100 để tạo ra 6-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin dưới dạng chất rắn màu vàng (95mg, hiệu suất 19%) LCMS: [M+H]⁺=307,0/308,9, Rt⁽³⁾= 1,62 phút.



Chất trung gian 16: 4-metoxi-6-(5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

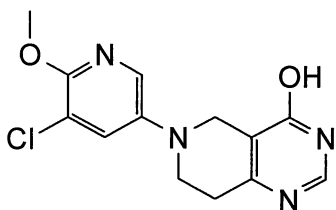
Lọ thủy tinh được bổ sung thêm 4-metoxi-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (0,273g, 1,65mmol), 3-bromo-5-(triflometyl)pyridin (0,373g, 1,65mmol), xesi cacbonat (1,08g, 3,31mmol), tris(dibenzylideneaxeton) dipaladi(0) (0,076g, 0,083mmol), X-Phos (0,079g,

0,165mmol) và dioxan khan (5ml). Lọ này được súc bằng dòng argon trong 15 giây và được đậy nắp. Hỗn hợp được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 1,5h ở 110°C. Được lọc qua miếng xelit, được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel với heptan/EtOAc, 100/0 đến 0/100 để tạo ra 4-metoxi-6-(5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin dưới dạng gồm màu da cam (195mg, hiệu suất 34%) ¹H NMR (DMSO-d₆, 298K) 2,95 (t, 2H) 3,77 (t, 2H) 4,02 (s, 3H) 4,37 (s, 2H) 7,67-7,71 (m, 1H) 8,30-8,34 (m, 1H) 8,63 (s, 1H) 8,67-8,71 (1H, m) LCMS: [M+H]⁺=311,2, Rt ⁽⁴⁾= 0,94 phút.



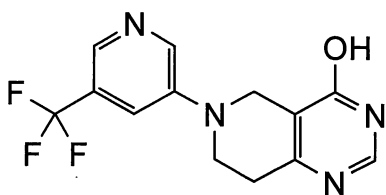
Chất trung gian 17: 6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol

4-metoxi-6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (chất trung gian 14) (360mg, 1.26mmol) trong MeOH (2,0ml) trong lọ thủy tinh được bổ sung thêm dung dịch nước NaOH 2M (2,0ml). Lọ được đậy nắp và được gia nhiệt ở 90°C trong 24h. Được axit hóa bằng AcOH bằng đến độ pH=6, được làm bay hơi trong chân không và cặn được chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 30ml). Với mỗi lần chiết, lớp CH₂Cl₂ được gạn từ cặn rắn. Các lớp CH₂Cl₂ được kết hợp lại và được rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó bằng amoniac 2M trong metanol. Các phân đoạn bazơ được cô đặc trong chân không để tạo ra 6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol dưới dạng gồm màu nâu (260mg, hiệu suất 76%) LCMS: [M+H]⁺=273,1, Rt ⁽³⁾= 1,33 phút.



Chất trung gian 18: 6-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol

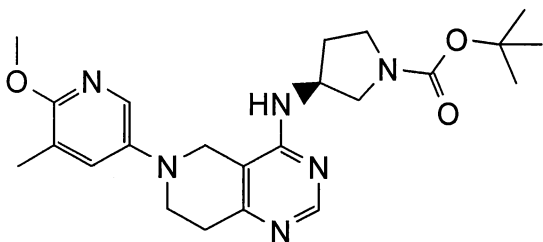
6-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-4-metoxypyrindo[4,3-d]pyrimidin (chất trung gian 15) (95mg, 0,31mmol) trong MeOH (5,0ml) trong lọ thủy tinh được bổ sung thêm dung dịch nước NaOH 2M (3,0ml). Lọ được đậy nắp và được gia nhiệt ở 90°C trong 24h. Được axit hóa bằng AcOH bằng đến độ pH=6, được bay hơi trong chân không và cặn được chiết bằng CH₂Cl₂ (1 x 50ml kèm theo khuấy). Với mỗi lần chiết, lớp CH₂Cl₂ được gạn từ cặn rắn. Các lớp CH₂Cl₂ được kết hợp lại. Cặn rắn này được rửa bằng nước (10ml) và được lọc. Chất rắn đã lọc được kết hợp với các lớp CH₂Cl₂ và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 6-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol dưới dạng chất rắn màu vàng (90mg, hiệu suất 107%) LCMS: [M+H]⁺=293,0/294,8, Rt ⁽³⁾= 1,38 phút.



Chất trung gian 19: 6-(5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol

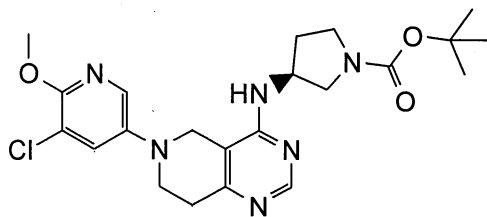
4-metoxypyrindo[4,3-d]pyrimidin (chất trung gian 16) (190mg, 0,612mmol) trong MeOH (2,0ml) trong lọ thủy tinh được bổ sung thêm dung dịch nước NaOH 2M (2,0ml). Lọ được đậy nắp và được gia nhiệt ở 90°C trong 24h. Được axit hóa bằng AcOH

bằng đến độ pH=6, được làm bay hơi trong chân không và cặn được chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 30ml nghiền bằng sóng âm). Với mỗi lần chiết, lớp CH₂Cl₂ được gạn từ cặn rắn. Các lớp CH₂Cl₂ được kết hợp lại và được rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó bằng amoniac 2M trong metanol. Các phân đoạn bazơ được cô đặc trong chân không để tạo ra 6-(5-(triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol dưới dạng chất rắn màu vàng (167mg) LCMS: [M+H]⁺=297,2, Rt ⁽⁴⁾= 0,69 phút.



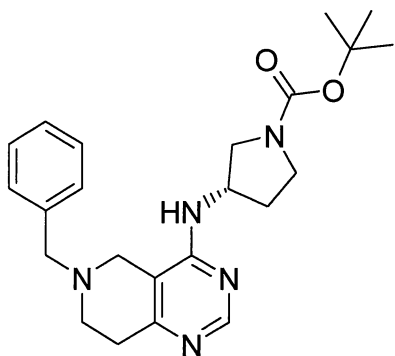
Chất trung gian 20: Tert-butyl este của axit (S)-3-[6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic

6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (chất trung gian 17) (178mg, 0,654mmol) trong axetonitril (2,0ml) được bổ sung thêm BOP (376mg, 0,854mmol) và DBU (0,197ml, 1,31mmol). Dung dịch tạo thành được để yên ở rt trong 2 phút, sau đó bổ sung thêm (S)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-carboxylat (365mg, 1,96mmol) trong axetonitril (2,0ml) và gia nhiệt hỗn hợp ở 75°C trong 72h. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) để tạo ra trifloaxetat tert-butyl este của axit (S)-3-[6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic (60mg, hiệu suất 17%) dưới dạng gồm màu nâu. LCMS: [M+H]⁺=441,2, Rt ⁽³⁾= 1,50 phút



Chất trung gian 21: tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-carboxylic

6-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (chất trung gian 18) (90mg, 0,31mmol) trong axetonitril (3,0ml) được bổ sung thêm BOP (177mg, 0,40mmol) và DBU (0,15ml, 0,99mmol). Dung dịch tạo thành được để yên ở rt trong 2 phút sau đó bổ sung thêm (*S*)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-carboxylat (0,17, 0,93mmol) và gia nhiệt hỗn hợp ở 70°C trong 96h. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) để tạo ra trifloaxetat của tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-carboxylic trifloaxetat (50mg, hiệu suất 35%) dưới dạng gồm màu nâu. LCMS: $[M+H]^+ = 461,1 / 463,0$, $R_t^{(4)} = 0,93$ phút.



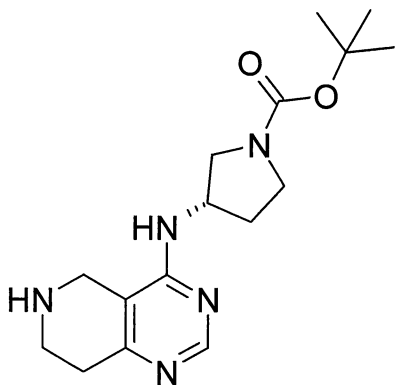
Chất trung gian 22: Tert-butyl este của axit (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic

6-Benzyl-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (5,0g, 19,06mmol), (*S*)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-carboxylat (4,11g, 20,96g) và triethylamin (3,98ml, 28,6mmol) được gia nhiệt trong lọ kín ở 120°C trong

42h. Hỗn hợp này được để mát, được pha loãng với tert-butyl methyl ete (100ml) và huyền phù tạo thành được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp này được pha loãng với nước (50ml) và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối (20ml), được làm khô (Na_2SO_4) và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra gôm màu nâu. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel với EtOAc/MeOH, 98/2 đến 82/18 để tạo ra tert-butyl este của axit (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic dưới dạng bột màu vàng nhạt (7,36g, hiệu suất 93%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , 298 K): δ ppm 1,48 (s, 9H) 2,10-2,31 (m, 2H) 2,80-2,96 (m, 4H) 3,15-3,87 (m, 8H) 4,44-4,77 (m, 1H) 5,62-5,73 (m, 1H) 7,29-7,45 (m, 5H) 8,50 (s, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=410,0$, $\text{Rt}^{(6)}=1,39$ phút.

Quy trình tổng hợp khác đối với chất trung gian 22:

(S)-tert-butyl-3-aminopyrrolidin-1-carboxylat (50g, 192,5mmol) được bổ sung vào 6-benzyl-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (39,440g, 211,8mmol) trong dung dịch NMP (200ml) sau đó bổ sung K_2CO_3 (39,9g, 288,8mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 120°C trong 20h. Hỗn hợp này được để nguội, được phân lớp giữa nước (300ml) và etylaxetat (500ml). Pha nước ở đáy được loại bỏ và pha hữu cơ phía trên được rửa bằng nước muối (150ml) và được cô đặc trong chân không để tạo ra tert-butyl este của axit (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic dưới dạng bột màu vàng nhạt (76,44g, hiệu suất 97%).

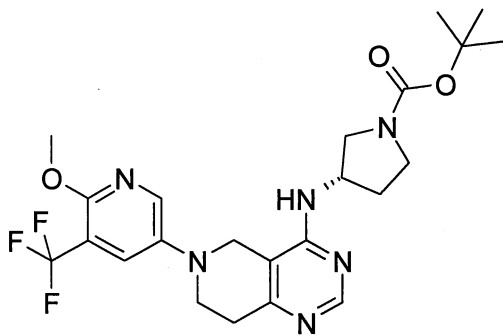


Chất trung gian 23: Tert-butyl este của axit (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 22) (30,1g, 73,5mmol) trong MeOH (100ml) được bổ sung thêm 20% paladi hydroxit trên cacbon (3,3g) sau đó là amoni format (4,63g, 73,5mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1h. Bổ sung thêm amoni format (0,38g, 6,02mmol) và tiếp tục gia nhiệt hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và được lọc qua miếng xelit, rửa với MeOH (50ml) sau đó là CH₂Cl₂ (50ml). Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu màu nâu. Hòa tan trong CH₂Cl₂ (100ml), bổ sung NaHCO₃ rắn (10g) và lọc qua miếng xelit. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để tạo ra dầu màu nâu. Hòa tan trong EtOAc (50ml) và chất rắn kết tủa đã được lọc để tạo ra tert-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu be (15,55g, hiệu suất 66%). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298 K): δppm 1,40 (s, 9H) 1,81-1,98 (m, 1H) 2,05-2,17 (m, 1H) 2,92 (t, 2H) 3,10-3,46 (m, 5H) 3,49-3,63 (m, 3H) 4,47-4,63 (m, 1H) 6,46 (d, 1H, N-H) 8,25 (s, 1H). LCMS: [M+H]⁺= 320,0, Rt ⁽⁶⁾= 1,29 phút.

Quy trình tổng hợp khác cho chất trung gian 23:

Pd(OH)₂/C (6,60g, 5,3mmol) được sục bằng nitơ, tert-butyl este của axit (*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 22) đã hòa tan trong metanol (164ml) được bổ sung vào, sau đó bổ sung triethylamoni format (28,4g, 188,0mmol). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 1h, được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, được lọc qua miếng xelit và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Cặn được kết tinh lại với metyl tert-butyl ete (200ml) và heptan (50ml) để tạo ra tert-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic dưới dạng chất rắn màu be (25,7g, hiệu suất 85%).



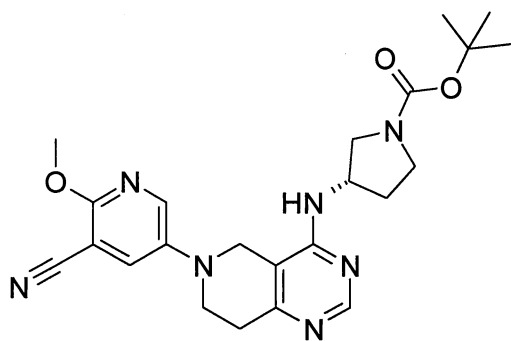
Chất trung gian 24: Tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-carboxylic

Lọ thủy tinh được bổ sung thêm tert-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 23) (3,5g, 10,96mmol), 5-bromo-2-metoxi-3-(triflometyl)pyridin (chất trung gian 1) (3,09g, 12,05mmol), natri tert-butoxit (1,58g, 16,44mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipalađi(0) (0,502g, 0,548mmol), 2-di-t-butyl phosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl (0,225g, 0,657mmol) và *tert*-butanol khan (6ml). Lọ này được súc bằng dòng argon trong 15 giây và được đậy nắp. Hỗn hợp được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 5h ở 100°C. Được để nguội và được tách giữa EtOAc (100ml) và nước (20ml) và lọc hỗn hợp hai pha qua miếng xelit. Lốp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄) và được cô đặc trong chân không. Được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh qua Biotage[®] amino silica gel, rửa giải bằng heptan/EtOAc, 100/0 đến 0/100 sau đó là EtOAc/MeOH (90/10) để tạo ra tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-carboxylic dưới dạng bột màu vàng (4,00g, hiệu suất 74%). LCMS: [M+H]⁺=495,2, Rt⁽³⁾= 1,59 phút.

Quy trình tổng hợp khác cho chất trung gian 24:

Bình thót cổ thủy tinh được bổ sung thêm tert-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 23) (6,331g, 15,86mmol), 5-bromo-2-metoxi-3-(triflometyl)pyridin (chất trung gian 1) (4,465g, 17,442mmol), natri tert-

butoxit (2,29g, 23,78mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,726g, 0,793mmol), di-*tert*-butyl(2'-metylbiphenyl-2-yl)phosphin (0,297g, 0,951mmol) và *tert*-butanol khan (30ml). Bình thót cổ này được súc bằng dòng nitơ trong 15 giây và được đậy nắp. Hỗn hợp được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 4h dưới hồi lưu. Hỗn hợp được để mát đến rt và tách giữa EtOAc (100ml) và nước (20ml). Hỗn hợp hai pha được lọc qua miếng xelit. Lớp hữu cơ được tách ra và được cô đặc trong chân không để tạo ra *tert*-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-carboxylic thô dưới dạng bột màu vàng (7,46g, hiệu suất 95%).



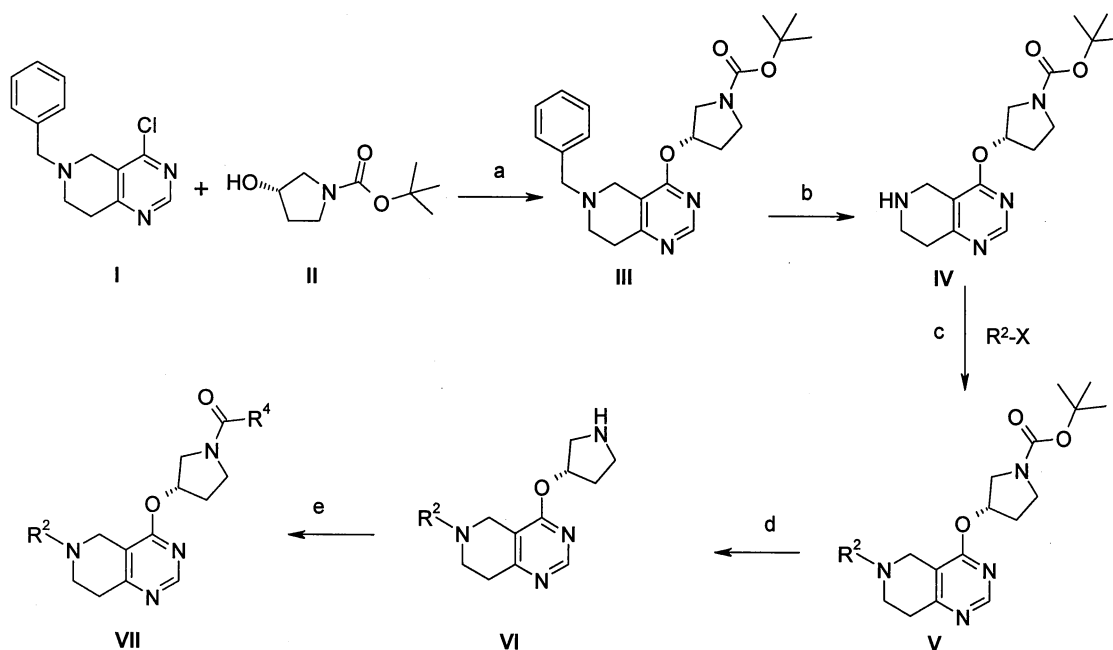
Chất trung gian 25: *Tert*-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-xyano-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-carboxylic

Lọ thủy tinh được bổ sung thêm *tert*-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-ylamino)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 23) (566mg, 1,77mmol), 5-bromo-2-metoxynicotinonitril (453mg, 2,13mmol), xesi cacbonat (1155mg, 3,54mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (162mg, 0,18mmol), X-Phos (287mg, 0,60mmol) và *tert*-butanol khan (5ml). Lọ này được súc bằng dòng argon trong 15 giây và được đậy nắp. Hỗn hợp được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 18h ở 110°C. Được để nguội và tách giữa CH₂Cl₂ (20ml) và nước (10ml) và lọc hỗn hợp hai pha qua miếng xelit. Lớp hữu cơ được tách ra bằng cách lọc qua ống tách pha và được cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel với heptan/EtOAc, 100/0 đến 0/100 sau đó là EtOAc/MeOH (90/10) để tạo ra

tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-xyano-6-metoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-carboxylic dưới dạng gồm màu nâu (234mg, hiệu suất 29%). LCMS: $[M+H]^+=452,1$, $R_t^{(4)}=0,90$ phút.

Ví dụ điều chế

Sơ đồ 1



a) Trước hết, tert-butyl este của axit (*S*)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic III được điều chế bằng cách cho 6-benzyl-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin phản ứng với tert-butyl este của axit (*S*)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-carboxylic khi có mặt bazơ thích hợp như natri hydrua (NaH) và dung môi hữu cơ có cực như THF hoặc dioxan trong các điều kiện khí trơ ở nhiệt độ phòng.

b) Quy trình N-debenzyl hóa được thực hiện trong các điều kiện hydro hóa chuyển thông thường, bằng cách sử dụng trong số các chất xúc tác paladi có thể, tốt hơn là paladi hydroxit trên cacbon $Pd(OH)_2/C$ và trong số các muối

format có thể, tốt hơn là amoni format và dung môi hữu cơ, như tốt hơn là metanol. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện trong các điều kiện hồi lưu.

c) Phản ứng nối chéo Buchwald-Hartwig giữa tert butyl este của axit (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic IV và aryl bromua có công thức chung R^2-X , trong đó $X=Bromo$ hoặc Iodo được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử như X-Phos hoặc 2-di-t-butylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl với chất xúc tác paladi như $Pd_2(dba)_3$ hoặc $Pd_2(dba)_3.CHCl_3$ hoặc $Pd(OAc)_2$, tốt hơn là $Pd_2(dba)_3$ với X-Phos, bazơ như tốt hơn là Cs_2CO_3 hoặc tốt hơn là tert-BuONa, và dung môi hữu cơ như tốt hơn là dioxan hoặc tốt hơn là THF. Tốt hơn là phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ xấp xỉ là 80-120°C, tốt hơn là 120°C. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon. d) Phản ứng khử bảo vệ N-BOC được thực hiện trong các điều kiện khử bảo vệ BOC thông thường bằng cách sử dụng trong số các axit có thể, tốt hơn là axit triflo-axetic hoặc HCl và dung môi hữu cơ thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc diethyl ete. Tốt hơn là phản ứng này được thực hiện ở nhiệt độ phòng.

e) Phản ứng của các hợp chất có công thức chung VI với clorua axit có công thức $R^4C(O)Cl$ hoặc axit carboxylic có công thức $R^4C(O)OH$. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ là có nhiều cách đã biết để điều chế amit. Ví dụ, xem Mantalbeti, C.A.G.N và Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 và các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây. Ví dụ được cung cấp ở đây không được dự định bao gồm mọi khía cạnh, mà chỉ để minh họa.

Các phương pháp chung i – v sau đây được sử dụng.

i. Dung dịch khuấy mạnh chứa clorua axit (1,3 eq.) trong CH_2Cl_2 được bổ sung liên tục từng phần dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa dư và dung dịch chứa amin có công thức chung VI (1,0 eq.) trong CH_2Cl_2 ở rt. Hỗn hợp hai pha tạo thành được khuấy mạnh ở rt trong 2h. Lốp hữu cơ được tách ra, được

làm khô (MgSO_4), được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo, sắc ký pha thường hoặc kết tinh.

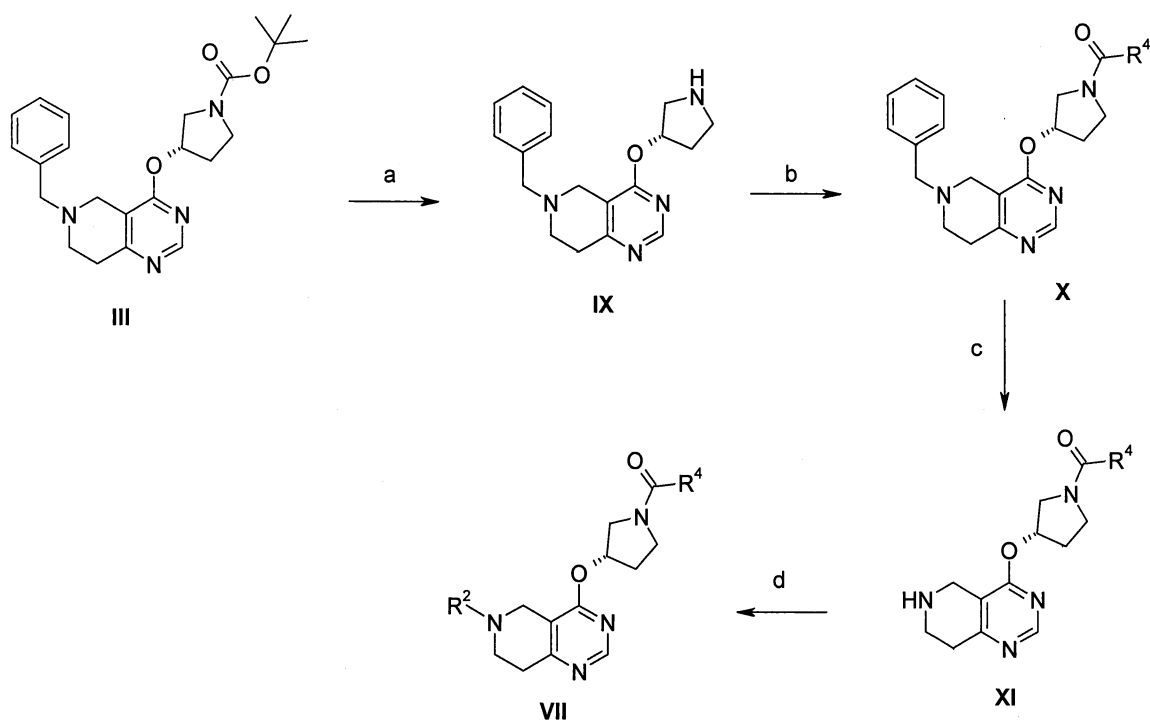
ii. Amin có công thức chung VI (1,0 eq.) trong CH_2Cl_2 được bổ sung thêm clorua axit (1,1 eq.) và triethylamin (3,0 eq.) ở rt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và sau đó được tách giữa nước và dung môi hữu cơ thích hợp và tinh chế bằng sắc ký pha đảo, sắc ký pha thường hoặc kết tinh.

iii. Axit carboxylic (1,0 eq.) và HBTU (1,2 eq.) trong DMF được bổ sung thêm triethylamin (4,0 eq.). Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút và sau đó amin có công thức chung VI (1,0 eq.) trong DMF được bổ sung vào. Hỗn hợp này được để khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng và sau đó được tách giữa nước và dung môi hữu cơ thích hợp. Pha hữu cơ được tách, được làm khô (MgSO_4), được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo, sắc ký pha thường hoặc kết tinh.

iv. Axit carboxylic (1,0 eq.) và amin có công thức chung VI (1,0 eq.) trong DMF được bổ sung thêm DCC (1,2 eq.) trong DMF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 18h và được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo, sắc ký pha thường hoặc kết tinh.

v. Axit carboxylic (1,1 eq.) và amin có công thức chung VI (1,0 eq.) trong CH_2Cl_2 được bổ sung thêm benzotriazol-1-ol (1,1 eq.) và EDC (1,6 eq.). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 18h và được tách tiếp giữa nước và dung môi hữu cơ thích hợp. Pha hữu cơ được tách, được làm khô (MgSO_4), được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký pha đảo, sắc ký pha thường hoặc kết tinh.

Sơ đồ 2



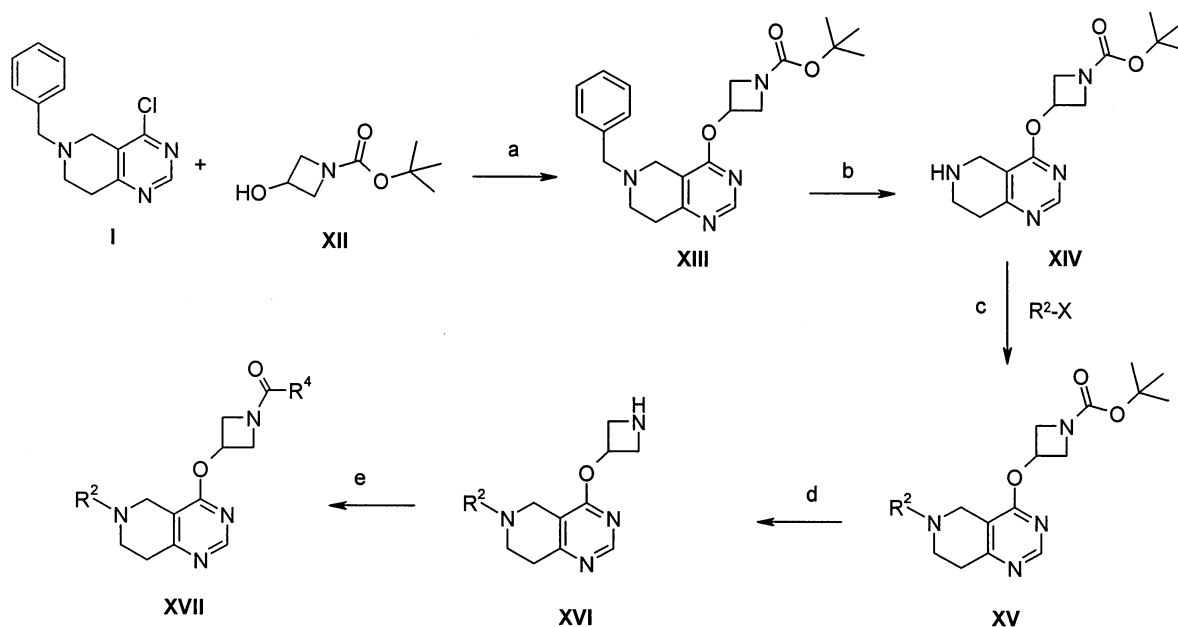
a) Phản ứng khử bảo vệ N-BOC được thực hiện trong các điều kiện khử bảo vệ BOC thông thường bằng cách sử dụng trong số các axit có thể, tốt hơn là axit triflo-acetic và dung môi hữu cơ, tốt hơn là CH_2Cl_2 . Tốt hơn là phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng.

b) Phản ứng của hợp chất có công thức chung IX với clorua axit có công thức $R^4C(O)Cl$ hoặc axit carboxylic có công thức $R^4C(O)OH$ bằng cách sử dụng phương pháp chung i – v như được mô tả trong Sơ đồ 1, bước e. Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ là có nhiều cách đã biết để điều chế amit. Ví dụ, xem Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 và các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây. Ví dụ được cung cấp ở đây không được dự định bao gồm mọi khía cạnh mà chỉ để minh họa.

c) Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl được thực hiện bằng cách sử dụng hệ phương pháp chuẩn như được mô tả trong “Protecting groups in Organic Synthesis” by T.W. Greene and P. Wutz, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons. Các điều kiện điển hình bao gồm 1,0 eq. hợp chất có công thức chung X (8,0 eq. amoni format và 20% (w/w) paladi hydroxit $Pd(OH)_2/C$ (chất xúc tác) được gia nhiệt dưới hồi lưu trong metanol. d) Phản ứng nối chéo Buchwald-

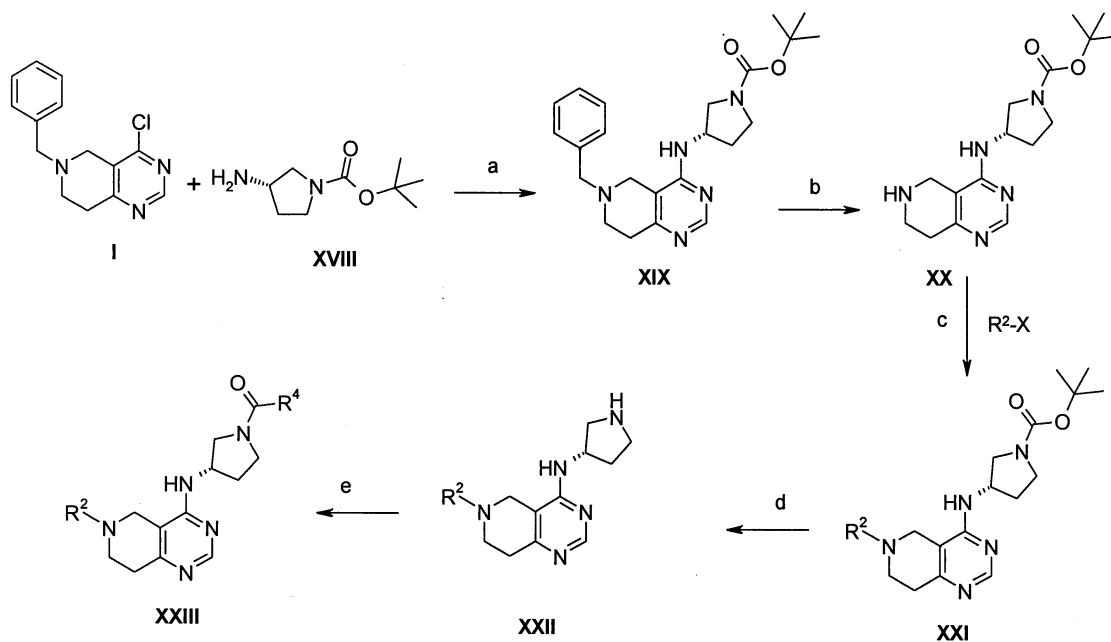
Hartwig giữa hợp chất có công thức chung XI và các hợp chất có công thức chung R^2-X , trong đó $X=Bromo$ hoặc $Iodo$ được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử như X-Phos hoặc 2-di-*t*-butylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl với chất xúc tác paladi như $Pd_2(dba)_3$ hoặc $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ hoặc $Pd(OAc)_2$, tốt hơn là $Pd_2(dba)_3$ với X-Phos, bazơ như, tốt hơn là Cs_2CO_3 hoặc tốt hơn là *tert*-BuONa, và dung môi hữu cơ như, tốt hơn là dioxan hoặc tốt hơn là THF. Tốt hơn là phản ứng được khuấy ở nhiệt độ xấp xỉ là 80-150°C, tốt hơn là 120°C. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon.

Sơ đồ 3



Các hợp chất có công thức chung XVII có thể được điều chế theo cách tương tự như được mô tả cho các bước a–e trong Sơ đồ 1, bắt đầu từ 6-benzyl-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (I) và *tert*-butyl 3-hydroxy azetidin-1-carboxylat (XII).

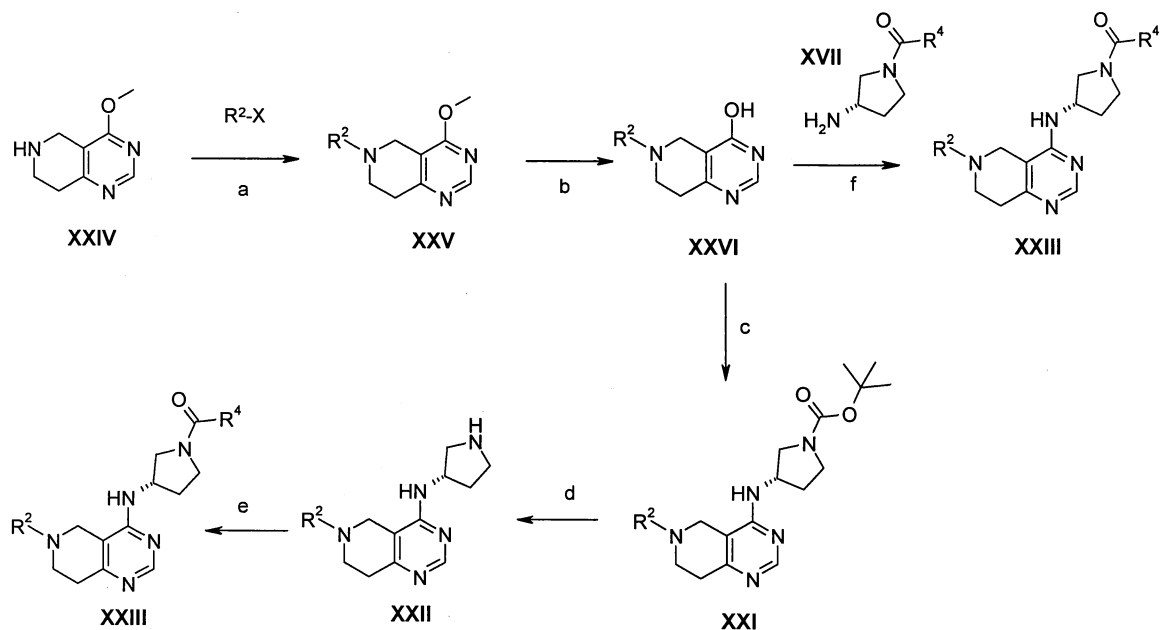
Sơ đồ 4



a) tert-butyl este của axit (S)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrolidin-1-carboxylic XIX đầu tiên được điều chế bằng cách cho 6-benzyl-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin phản ứng với tert-butyl este của axit (S)-3-amino-pyrolidin-1-axit carboxylic khi có mặt bazơ thích hợp như triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ tăng dần (ví dụ 120°C) trong 24-48h. Các điều kiện điển hình bao gồm 1,0 eq. 6-benzyl-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin, 1,0 eq. tert-butyl este của axit (S)-3-amino-pyrolidin-1-axit carboxylic và 1,5 eq. triethylamin ở 120°C trong 48h. b) Phản ứng loại bỏ nhóm bảo vệ benzyl được thực hiện bằng cách sử dụng hệ phương pháp chuẩn như được mô tả trong “Protecting groups in Organic Synthesis” by T.W. Greene and P. Wutz, 3rd edition, 1999, John Wiley and Sons. Các điều kiện điển hình bao gồm 1,0 eq. tert-butyl este của axit (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrolidin-1-carboxylic XIX, 1,1–8,0 eq. amoni format và 20% (w/w) paladi hydroxit Pd(OH)₂/C (chất xúc tác) được gia nhiệt dưới hồi lưu trong metanol. c) tert-butyl este của axit (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrolidin-1-carboxylic XX được phản ứng với halua R²-X (trong đó, R² được xác định trên đây và X là halo và tốt hơn là bromo hoặc iodo), khi có

mặt bazơ thích hợp như natri *tert*-butoxit hoặc xesi cacbonat và hệ chất xúc tác thích hợp như $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ với 2-di-*t*-butylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl hoặc $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ với X-Phos trong dung môi thích hợp như *tert*-butanol khan hoặc dioxan khan, được gia nhiệt ở nhiệt độ tăng dần (ví dụ 100°C). Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon. Các điều kiện điển hình bao gồm 1 eq. *tert*-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-*d*]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic XX, 1-1,5 eq. R²-X, 1,5-2,0 eq. natri *tert*-butoxit, 5-10 mol% $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ và 5-10mol% 2-di-*t*-butylphosphino-2'-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl trong *tert*-butanol khan ở 100°C trong 5-24 giờ dưới khí quyển argon. d) Phản ứng khử bảo vệ N-Boc được thực hiện trong các điều kiện khử bảo vệ Boc thông thường với axit thích hợp như axit trifloaxetic trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 ở nhiệt độ phòng. Các điều kiện điển hình bao gồm 1 eq. hợp chất có công thức chung XII trong lượng dư axit trifloaxetic trong CH_2Cl_2 ở nhiệt độ phòng trong 1-3 h. e) Phản ứng của các hợp chất có công thức chung XXII với clorua axit có công thức $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ hoặc axit carboxylic có công thức $\text{R}^4\text{C}(\text{O})\text{OH}$ bằng cách sử dụng các phương pháp chung i – v như được mô tả trong Sơ đồ 1, bước e. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ là có nhiều cách đã biết để điều chế amit. Ví dụ, xem Mantalbeti, C.A.G.N and Falque, V., Amide bond formation and peptide coupling, Tetrahedron, 2005, 61(46), pp10827-10852 và các tài liệu tham khảo được trích dẫn ở đây. Ví dụ được cung cấp ở đây không được dự định bao gồm mọi khía cạnh mà chỉ có tác dụng minh họa.

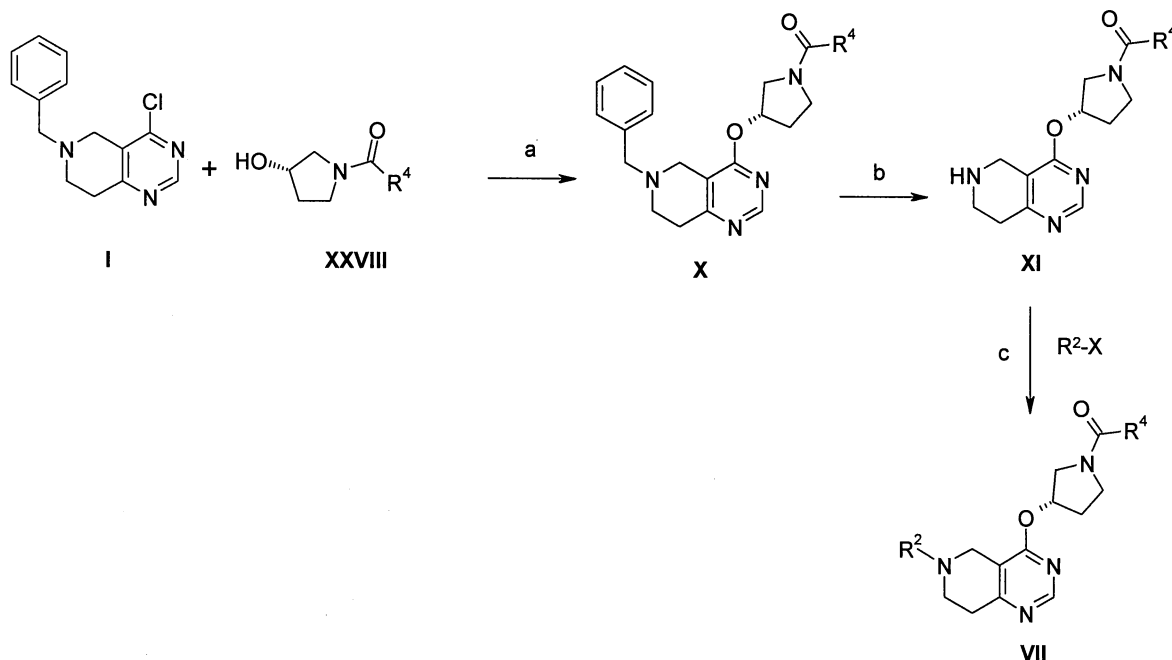
Sơ đồ 5



a) 4-Metoxý-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (WO2008/130481, trang 47) được phản ứng với halua R^2-X (trong đó, R^2 được xác định trên đây và X là halo và tốt hơn là bromo hoặc iodo), khi có mặt bazơ thích hợp như xesi cacbonat hoặc natri *tert*-butoxit và hệ xúc tác thích hợp như $Pd_2(dba)_3$ với X-Phos hoặc $Pd(OAc)_2$ với X-Phos trong dung môi thích hợp như dioxan hoặc THF, được gia nhiệt ở nhiệt độ tăng dần (ví dụ $110^\circ C$). Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon. Các điều kiện điển hình bao gồm 1 eq. 4-metoxý-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin, 1-1,5 eq. R^2-X , 1,5-2,0 eq. xesi cacbonat, 5-10mol% $Pd_2(dba)_3$ và 5-10mol% X-Phos trong dioxan ở $110^\circ C$ trong 5-24 giờ dưới khí quyển argon. b) Các hợp chất có công thức chung XXV được phản ứng với dung dịch nước natri hydroxit trong dung môi thích hợp như metanol hoặc dioxan ở nhiệt độ tăng dần (ví dụ $100^\circ C$) trong 18-24h. Các điều kiện điển hình bao gồm 1 eq. các hợp chất có công thức chung XXV trong lượng dư dung dịch nước natri hydroxit 2N trong metanol ở $100^\circ C$ trong 18h. c) Các hợp chất có công thức chung XXI có thể được điều chế bằng cách sử dụng phản ứng nối phospho được thúc đẩy bằng bazơ, trong đó các hợp chất có công thức chung XXVI trong dung môi thích hợp như axetonitril được cho phản ứng với muối phospho như benzotriazol-1-

yl oxytris(dimethylamino)phospho hexaflophosphat (BOP) khi có mặt bazơ như 1,8-diaza-7-bixyclo[5.4.0]undecen (DBU) sau đó bổ sung (*S*)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-carboxylat. Hỗn hợp phản ứng này tốt hơn là được khuấy ở nhiệt độ là 20°C đến 90°C trong 18-72h. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong khí trơ, ví dụ nitơ hoặc argon. Các điều kiện điển hình bao gồm 1 đương lượng các hợp chất có công thức chung XXVI, 1,0-1,5 eq. BOP, 2,0-4,0 eq. DBU và 2,0-3,0 eq. (*S*)-tert-butyl 3-aminopyrrolidin-1-carboxylat trong axetonitril ở 65°C trong 72 giờ dưới argon. Các bước d) và e) có thể được thực hiện theo cách tương tự như được mô tả cho các bước d) và e) trong Sơ đồ 1. Bước f) có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phản ứng nối phospho được thúc đẩy bằng bazơ theo cách tương tự như bước c) trong Sơ đồ 5. Các điều kiện điển hình bao gồm 1 eq. các hợp chất có công thức chung XXVI, 1,0-1,5 eq. BOP, 2,0-4,0 eq. DBU và 2,0-3,0 eq. amin có công thức chung XVII trong axetonitril ở 90°C trong 24 giờ dưới argon.

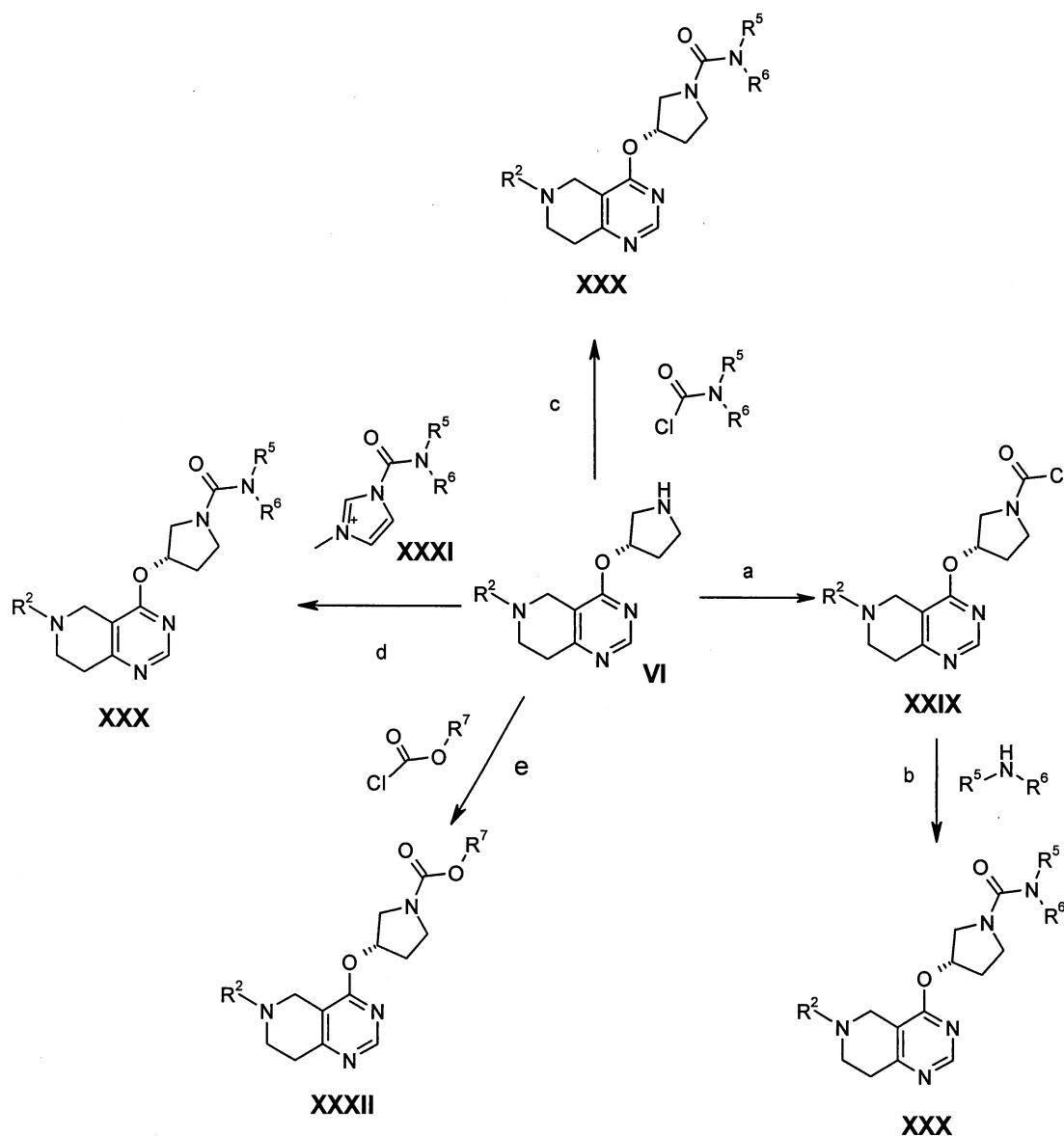
Sơ đồ 6



a) Rượu có công thức chung XXVIII được phản ứng với 6-benzyl-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin trong các điều kiện thông thường bằng cách khử proton rượu bậc hai bằng cách sử dụng natri hydrua (NaH) và dung môi hữu cơ THF trong các điều kiện khí trơ ở nhiệt độ phòng. b) Phản

ứng N-debenzyl hóa được thực hiện trong các điều kiện hydro hóa chuyển
 thông thường, bằng cách sử dụng trong số các chất xúc tác paladi thông
 thường, tốt hơn là paladi hydroxit $\text{Pd}(\text{OH})_2$ và trong số các muối format có
 thể, tốt hơn là amoni format và dung môi hữu cơ như tốt hơn là metanol. Phản
 ứng này tốt hơn là được thực hiện trong các điều kiện hồi lưu. c) Phản ứng nối
 chéo Buchwald-Hartwig giữa các hợp chất có công thức chung XI và các hợp
 chất có công thức chung $\text{R}^2\text{-X}$ ddc thực hiện trong các điều kiện Buchwald-
 Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử như X-Phos hoặc 2-di-
 butylphosphino-2'-(N,N-dimetylamino)biphenyl với chất xúc tác paladi như
 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ hoặc $\text{Pd}_2(\text{dba})_3.\text{CHCl}_3$ hoặc $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, tốt hơn là $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ với X-
 Phos, bazơ như tốt hơn là Cs_2CO_3 hoặc tốt hơn là *tert*-BuONa, và dung môi
 hữu cơ như tốt hơn là dioxan hoặc tốt hơn là THF. Tốt hơn là phản ứng được
 khuấy ở nhiệt độ xấp xỉ là $80\text{-}150^\circ\text{C}$, tốt hơn là 120°C . Phản ứng này có thể,
 tốt hơn là được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon.

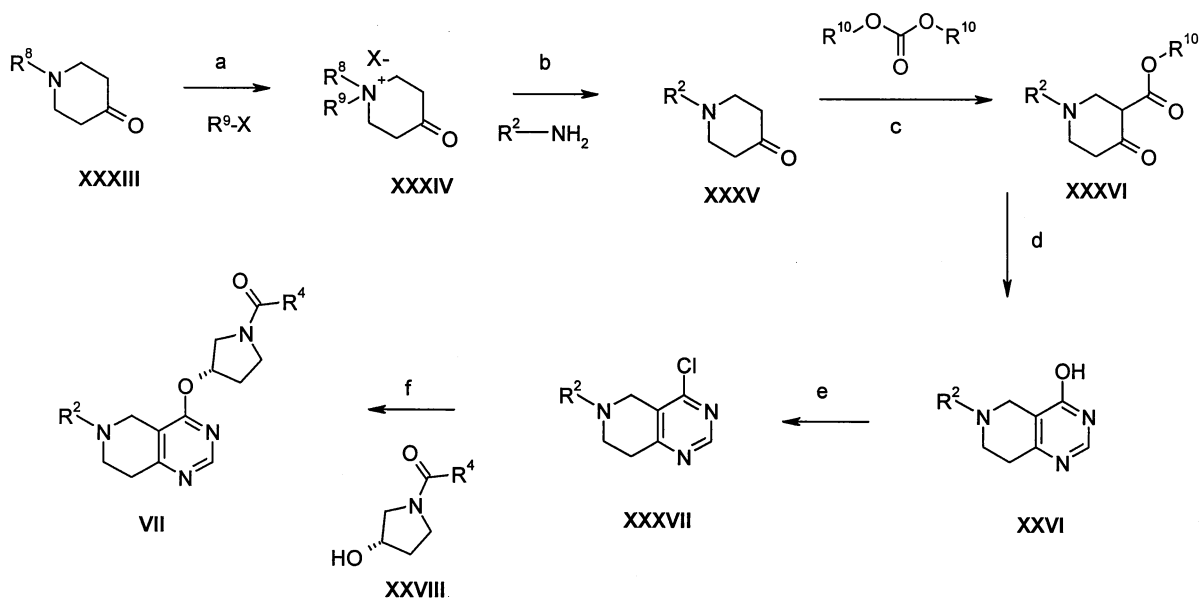
Sơ đồ 7



a) Các hợp chất có công thức chung VI được phản ứng với phospho trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 khi có mặt bazơ thích hợp như triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin ở nhiệt độ từ 0°C đến 25°C trong 1-2 giờ. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon. Các điều kiện điển hình bao gồm 1,0 eq. hợp chất có công thức chung VI, 1,0-5,0 eq. phospho, 3,0-4,0 eq. triethylamin trong CH_2Cl_2 trong argon trong 1 giờ. b) Hợp chất có công thức chung XXIX được phản ứng với amin $\text{R}^5\text{R}^6\text{NH}$ khi có mặt bazơ thích hợp như triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ là 10°C đến

30°C trong 1-18h. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon. Các điều kiện điển hình bao gồm 1,0 eq. hợp chất có công thức chung XXIX, 1,0-1,2 eq. R^5R^6NH , 3,0-4,0 eq. triethylamin trong CH_2Cl_2 trong argon trong 2 giờ. c) Các hợp chất có công thức chung VI được phản ứng với carbamoyl clorua R^5R^6NCOCl khi có mặt bazơ thích hợp như triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ 0°C đến 25°C trong 1-18 giờ. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon. Các điều kiện điển hình bao gồm 1,0 eq. hợp chất có công thức chung VI, 1,0-1,2 eq. R^5R^6NCOCl , 3,0-4,0 eq. triethylamin trong CH_2Cl_2 trong argon trong 18 giờ. d) Các hợp chất có công thức chung VI được cho phản ứng với các hợp chất có công thức chung XXXI khi có mặt bazơ thích hợp như triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ từ 0°C đến 25°C trong 1-18 giờ. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon. Các điều kiện điển hình bao gồm 1,0 eq. hợp chất có công thức chung VI, 1,0-1,2 eq. hợp chất có công thức chung XXXI, 1,0-2,0 eq. triethylamin trong CH_2Cl_2 dưới argon trong 18 giờ. e) Các hợp chất có công thức chung VI được cho phản ứng với các hợp chất có công thức R^7OCOCl khi có mặt bazơ thích hợp như triethylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin trong dung môi thích hợp như CH_2Cl_2 hoặc N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ từ 0°C đến 25°C trong 1-18 giờ. Tốt hơn là phản ứng được thực hiện trong khí trơ như nitơ hoặc argon. Các điều kiện điển hình bao gồm 1,0 eq. hợp chất có công thức chung VI, 1,0-1,2 eq. hợp chất có công thức chung R^7OCOCl , 3,0-4,0 eq. triethylamin trong CH_2Cl_2 dưới argon trong 18 giờ.

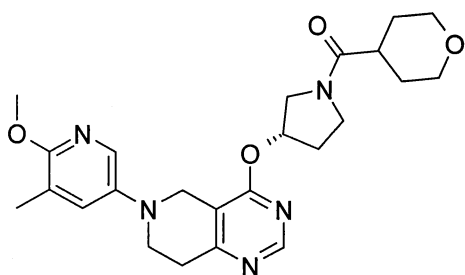
Sơ đồ 8



a) Phản ứng tạo bậc bốn amin bậc ba có công thức chung XXXIII (trong đó R^8 = alkyl, ví dụ benzyl) với hợp chất có công thức chung R^9-X (trong đó R^9 = alkyl, ví dụ metyl và X = Bromo hoặc Iodo) trong các điều kiện thông thường bằng cách sử dụng, cụ thể là axeton làm dung môi hữu cơ. b) Phản ứng alkyl hóa amin có công thức chung R^2-NH_2 với amin bậc bốn XXXIV được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ như, cụ thể là K_2CO_3 và dung môi hữu cơ như, cụ thể là hỗn hợp 2/1 của etanol và nước và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 80-100°C, cụ thể là 80°C. c) Hợp chất có công thức chung XXXV được phản ứng với bazơ như, cụ thể là NaH và hợp chất có công thức chung $(R^{10}O)_2CO$ (trong đó R^{10} = alkyl, ví dụ dimetyl este của axit cacbonic). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ cao (90°C). d) Phản ứng tạo vòng pyrimidin đạt được bằng cách cho hợp chất có công thức chung XXXVI phản ứng với formamidin axetat với bazơ như natri methoxit và dung môi hữu cơ như metanol ở nhiệt độ tăng dần như 90°C trong 2-18h. e) Hợp chất có công thức chung XXVI được cho phản ứng với phosphoryl clorua khi có mặt bazơ như trietylamin trong dung môi hữu cơ như toluen ở nhiệt độ tăng dần như 100°C trong 12-18h. f) Rượu có công thức chung XXVIII được cho phản ứng với hợp chất có công thức chung XXXVII trong các điều kiện thông thường

bằng cách khử proton hóa rượu bậc hai bằng cách sử dụng natri hydrua (NaH) và dung môi hữu cơ THF trong các điều kiện khí trơ ở nhiệt độ phòng.

Khi được khẳng định là các hợp chất được điều chế theo cách được mô tả cho ví dụ trước, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rõ là thời gian phản ứng, số đương lượng chất phản ứng và nhiệt độ phản ứng có thể được thay đổi cho mỗi phản ứng cụ thể, và tuy nhiên có thể là cần thiết hoặc mong muốn sử dụng các điều kiện phản ứng hoặc tinh chế khác nhau.

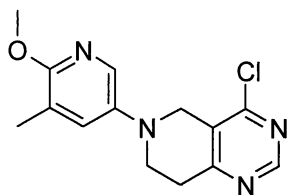


Ví dụ 1: {(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

Quy trình tổng hợp của ví dụ 1 - Phương pháp 1a (theo sơ đồ 8)

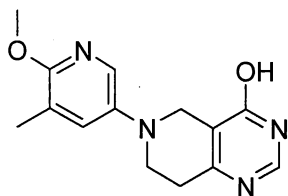
Natri hydrua (60% trong dầu phân tán, 17,88mg, 0,447mmol) được bổ sung dưới argon vào dung dịch chứa chất trung gian 3 (75mg, 0,378mmol) trong 2ml THF khô. Huyền phù được khuấy trong khí quyển argon ở nhiệt độ xung quanh trong 15 phút. 4-Clo-6-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (100mg, 0,344mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở rt thêm 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng H₂O, được chiết bằng CH₂Cl₂. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) tạo ra {(S)-3-[6-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon dưới dạng gồm màu vàng nhạt (115mg, hiệu suất 74%). ¹H-NMR (400MHz, metanol-d₄, 298K) δ ppm

1,59-1,87 (m, 4H) 2,20 (s, 3H) 2,27-2,43 (m, 2H) 2,74-2,91 (m, 1H) 2,97-3,03 (m, 2H) 3,42-4,14 (m, 15H) 5,75-5,86 (m, 1H) 7,39-7,43 (m, 1H) 7,63-7,68 (m, 1H) 8,57-8,61 (m, 1H). LCMS: $[M+H]^+ = 454,2$, $R_t^{(3)} = 1,46$ phút.



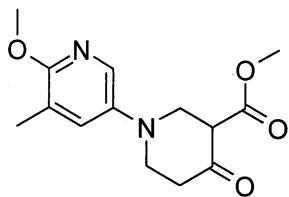
4-Clo-6-(6-metoxý-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

Hỗn hợp của 6-(6-metoxý-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido [4,3-d]pyrimidin-4-ol (650mg, 2,387mmol), phosphoroxý clorua (0,334ml, 3,58mmol), trietylamin (0,665ml, 4,77mmol) và toluen (12ml) được gia nhiệt ở 100°C trong 16h. Hỗn hợp này được trung hòa bằng cách bổ sung thêm natri bicacbonat rắn, lọc và dung dịch này được cô đặc trong chân không. Cặn đen còn lại được hấp thu trong CH_2Cl_2 và nước, các lớp được tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc và cô đặc để tạo ra chất rắn màu nâu sẫm. Chất rắn này được nghiền trong etylaxetat, lọc và làm khô trong chân không cao để tạo ra 4-clo-6-(6-metoxý-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (630mg, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. 1H -NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,15 (s, 3H) 3,03 (t, 2H) 3,53 (t, 2H) 3,82 (s, 3H) 4,26 (s, 2H) 7,49 (dd, 1H) 7,74 (d, 1H) 8,85 (s, 1H). LCMS: $[M+H]^+ = 291,1$, $R_t^{(4)} = 0,97$ phút.



6-(6-Metoxý-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol

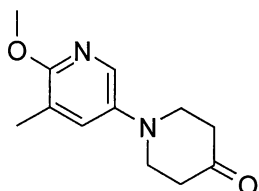
Hỗn hợp của metyl este của axit 6'-metoxy-5'-metyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-3-carboxylic (900mg, 3,23mmol), formamidin axetat (521mg, 4,85mmol), natri methoxit (5,4mol) trong metanol (2,395ml, 12,94mmol) và metanol (4ml) được gia nhiệt đến 90°C trong 3h. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng trong CH₂Cl₂, được trung hòa bằng axit axetic (0,741ml, 12,94mmol) và được dập tắt bằng H₂O. Các lớp được tách và pha nước được rửa hai lần bằng CH₂Cl₂, các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc và làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu vàng. Chất rắn này được nghiền trong etylaxetat để tạo ra 6-(6-metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (669mg, hiệu suất 76%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2,14 (s, 3H) 2,72 (t, 2H) 3,39 (t, 2H) 3,81 (s, 3H) 3,90 (s, 2H) 7,42 (d, 1H) 7,67 (d, 1H) 8,07 (s, 1H) 12,46 (br.s., 1H). LCMS: [M+H]⁺=273,1, Rt ⁽³⁾= 1,30 phút.



Metyl este của axit 6'-metoxy-5'-metyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-3-carboxylic

Huyền phù đã khuấy chứa natri hydrua (60%, 153mg, 6,36mmol) trong dimetyl cacbonat (3,82ml, 45,4mmol) ở nhiệt độ phòng được bổ sung chậm 6'-metoxy-5'-metyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,3']bipyridinyl-4-on (1g, 4,54mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu (90°C) trong 1h và sau đó để nguội đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được tách giữa CH₂Cl₂ và nước và dung dịch chứa HCl 1N được bổ sung một cách thận trọng. Lớp nước này được tách ra và được rửa bằng cách bổ sung một phần CH₂Cl₂. Các phần chiết hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (heptan/etylaxetat 3/1) để thu được

metyl este của axit 6'-metoxy-5'-metyl-4-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-3-carboxylic (975mg, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO, 298K) (hỗn hợp của tautome keto và enol quan sát được) δ ppm 2,12 (s, 6H) 2,36-2,69 (m, 4H) 3,26-3,96 (m, 20H) 7,34-7,77 (m, 4H) 11,84 (s, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=279,1$, $\text{Rt}^{(3)}=1,51$ phút (tautome 1) và 1,70 phút (tautome 2).



6'-Methoxy-5'-metyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,3']bipyridinyl-4-on

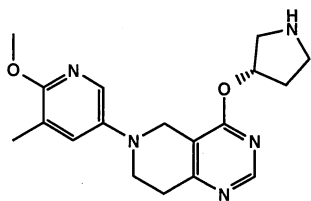
Huyền phù đặc của muối iodua 1-benzyl-1-metyl-4-oxo-piperidin (Ref: Tortolani, R.; Org. Lett., Vol. 1, No 8, 1999) (3,61g, 10,86mmol) trong nước (10ml) được bổ sung chậm vào dung dịch hồi lưu chứa 2-methoxy-5-amino-3-picolin (1g, 7,24mmol) và kali cacbonat (0,140g, 1,013mmol) trong etanol (20ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu thêm 3h nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được tách giữa CH_2Cl_2 và nước. Lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng phần bổ sung của CH_2Cl_2 . Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua natri sulfat, được lọc và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (heptan/etylaxetat 1/1) để tạo ra 6'-methoxy-5'-metyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,3']bipyridinyl-4-on (1,15g, hiệu suất 72%) dưới dạng gồm màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO, 298K) δ ppm 2,12 (s, 3H) 2,42 (t, 4H) 3,46 (t, 4H) 3,80 (s, 3H) 7,40 (d, 1H) 7,71 (d, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=221,1$, $\text{Rt}^{(3)}=1,41$ phút.

Quy trình tổng hợp của ví dụ 1 - Phương pháp 1b (theo sơ đồ 1)

Bước 3

Hỗn hợp của 6-(6-methoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (639mg, 1,87mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) được bổ sung thêm clorua axit tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl

clorua (306mg, 2,06mmol) và trietylamin (0,522ml, 3,74mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo điều chế và trung hòa tiếp các phần kết hợp bằng cách chiết bằng $\text{CH}_2\text{Cl}_2/1\text{N NaOH}$, tách pha hữu cơ qua ống tách pha và làm bay hơi tạo ra {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (432mg, hiệu suất 51%) dưới dạng bột màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6 , 298K) δ ppm 1,50-1,65 (m, 4H) 2,10-2,32 (m, 5H) 2,62-2,78 (m, 1H) 2,85-2,95 (m, 2H) 3,30-3,95 (m, 13H) 4,0-4,20 (m, 2H) 5,61-5,72 (m, 1H) 7,42 (br, 1H) 7,68 (m, 1H) 8,60-8,61 (m, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=454,2$, $\text{Rt}^{(1)}=1,42$ phút.

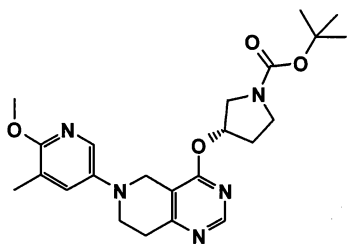


6-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

Bước 2

Tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic (2,05g, 4,63mmol) được hòa tan trong TFA/ CH_2Cl_2 (1/2) và được khuấy ở rt trong 1h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, cạn được pha loãng với CH_2Cl_2 , lớp hữu cơ được rửa bằng NaOH 1N sau đó bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi để tạo ra 6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin. $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , 298K) δ ppm 2,20-2,30 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 3,00-3,06 (t, 2 H), 3,09-3,18 (m, 1 H), 3,22-3,37 (m, 3 H), 3,45-3,50 (t, 2 H), 3,95 (s 3 H), 4,10 (s, 2 H), 4,20-4,65 (br.s 1 H), 5,63-5,69 (m, 1

H), 7,21-7,252 (m, 1 H), 7,70-7,74 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H). LCMS: $[M+H]^+ = 341,9$, $R_t^{(7)} = 0,61$ phút.



Tert-butyl este của axit (S)-3-[6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

Bước 1

X-Phos (0,96g, 2,01mmol, 0,3 eq.), $Pd_2(dba)_3$ (0,615g, 0,672mmol, 0,1 eq.), Cs_2CO_3 (4,38g, 13,44mmol, 2 eq.) được kết hợp và được sục 10 phút bằng argon. Hỗn hợp này được bổ sung thêm dung dịch chứa tert-butyl este của axit (S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 7) (2,15g, 6,72mmol) trong dioxan (6ml) và 5-bromo-2-metoxi-3-metylpyridin (1,76g, 8,73mmol) ở rt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $120^\circ C$ trong 2h. Phản ứng được làm nguội đến rt, hỗn hợp phản ứng được lọc qua hyflo, AcOEt được bổ sung vào và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được hòa tan trong dioxan (6ml) và được bổ sung vào lọ thủy tinh chứa 5-bromo-2-metoxi-3-metylpyridin (1,76g, 8,73mmol), X-Phos (0,96g, 2,01mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,615g, 0,672mmol), Cs_2CO_3 (4,38g, 13,44mmol). Lọ được đậy nắp và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở $120^\circ C$ trong 2h. Phản ứng được để nguội đến rt, hỗn hợp phản ứng được lọc qua Hyflo, AcOEt được bổ sung vào và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH_2Cl_2 sau đó là TBME sau đó là TBME/MeOH 99/1 đến 90/10) tạo ra tert-butyl este của axit (S)-3-[6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic dưới dạng bột màu vàng (2,05g, hiệu suất 69%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K)

δ ppm 1,35-1,44 (br.s., 9H) 2,07-2,23 (m, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 2,87-2,93 (m, 2 H), 3,39-3,68 (m, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 4,03-4,08 (m, 2 H), 5,56-5,63 (m, 1 H), 7,41-7,46 (m, 1 H), 7,67-7,73 (m, 1 H), 8,60 (s, 1 H). LCMS: $[M+H]^+ = 342,2$, $R_t^{(2)} = 0,94$ phút.

Kết tinh theo ví dụ 1 bằng cách gia nhiệt và để nguội trong axetonitril

1 phần của ví dụ 1 (ví dụ, 100mg) được trộn với 5 phần axetonitril (0,5ml cho mỗi 100mg hợp chất) kèm theo khuấy trộn. Thu được dung dịch bằng cách gia nhiệt đến 40-60°C. Sau đó, hỗn hợp được để nguội chậm đến RT. Sau đó làm nguội thêm qua đêm (5°C), quan sát thấy kết tủa. Trong trường hợp không quan sát thấy kết tủa, thể tích etanol có thể được giảm bằng cách sử dụng dòng nitơ và lặp lại bước làm mát qua đêm. Hỗn hợp này được ly tâm để loại bỏ etanol. Chất rắn này được làm khô trong chân không ở 25°C và 70 mbar. Thu được dạng khan tinh thể của ví dụ 1 với MP ở 131°C. Dạng tinh thể này cũng được quan sát thấy trong các phương pháp khác và/hoặc dung môi khác, như gia nhiệt và làm mát trong etanol, axeton, etyl axetat, isopropanol, bằng huyền phù đặc trong heptan, hoặc bằng cách bổ sung thêm kháng dung môi trong THF hoặc 3-metyl-1-butanol bằng cách sử dụng heptan làm kháng dung môi. Các kết quả này thể hiện khả năng tái tạo và khả năng mở rộng dạng tinh thể cũng như gợi ý là cùng một dạng có thể được điều chế trong các điều kiện thử nghiệm khác nhau khác với các điều kiện được mô tả trên đây.

Danh sách các pic có ý nghĩa nhất từ mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng khan trong ví dụ 1 (Phương pháp X2):

2-Theta theo deg	Cường độ theo %
7,5	56
10,9	12,5
11,7	25,1
14,3	23,8
15,1	100

15,8	40,9
16,7	22,1
17,7	65,1
18,9	28,9
20,5	24,7
21,8	26
22,5	28,3
23,3	31,3
24,2	76,1
24,6	51,8
25,0	41,3
25,6	20,4
26,2	20,8
27,0	14,2
28,0	17,5
29,1	16,1
32,8	14
34,6	11,4

Kết tinh dạng trihydrat của ví dụ 1 bằng huyền phù đặc trong nước

Huyền phù đặc của ví dụ 1 trong nước, ví dụ, 1 phần của ví dụ 1 trong 10 phần nước, ở RT tạo ra dạng trihydrat của ví dụ 1. Các tinh thể này được tách ra bằng cách ly tâm và làm khô ở môi trường phòng.

Danh sách các pic có ý nghĩa nhất từ mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng trihydrat ví dụ 1 (Phương pháp X2):

2-Theta theo deg	Cường độ theo %
6,6	24,3
8,9	7,9

13,3	100
14,5	18,3
15,0	12,6
16,5	12,4
17,5	15,7
17,7	17,2
18,2	9,8
20,0	10,7
21,6	11,7
22,6	20,3
23,8	11,4
24,4	15,2
26,7	26,5
27,5	18,7
27,8	16,6
29,2	9,8
33,3	9
33,9	7,6
35,7	8,2
38,8	7

Điều chế muối xitrat của ví dụ 1

0,5g ví dụ 1 (phân tích 91,8%) được hòa tan trong 5ml metyletylketon và 0,25ml nước và được gia nhiệt ở 60°C. 213mg axit xitric được bổ sung vào ở 50°C và hỗn hợp này được để nguội xuống RT trong vòng 30 phút. Sự kết tinh xảy ra ở 45°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 16h ở RT. Các tinh thể được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa 3 lần bằng 1ml metyletylketon và sau đó làm khô trong 16h ở 50°C và chân không ca. 10mbar. Phân tích sơ bộ muối xitrat thể hiện dạng 1:1 (monohydrat).

Danh sách các pic có ý nghĩa nhất từ mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối xitrat ví dụ 1 (Phương pháp X1):

2-Theta theo deg	Cường độ theo %
5,7	62
11,5	100
12,1	4
14,3	4
15,4	12
17,2	21
17,9	31
19,3	25
20,2	37
20,7	8
21,9	5
23,3	11
23,9	36
25,5	28
27,0	5
27,7	6
29,8	8
30,3	7

Điều chế muối fumarat của ví dụ 1

0,5g ví dụ 1 (phân tích 91,8%) được hòa tan trong 15ml axetonitril và 0,2ml nước và được gia nhiệt ở 76°C. 129mg axit fumaric được bổ sung vào ở 60°C. Dung dịch này được để nguội đến RT trong vòng 30 phút. Muối đã kết tủa và huyền phù được khuấy trong 16h ở RT. Các tinh thể được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa 3 lần bằng 1ml axetonitril và sau đó được

làm khô trong 16h ở 50°C và chân không ca. 10mbar. Phân tích sơ bộ về muối fumarat thể hiện dạng 1:1 (monohydrat).

Danh sách các pic có ý nghĩa nhất từ mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối fumarat ví dụ 1 (Phương pháp X1):

2-Theta theo deg	Cường độ theo %
6,0	100
6,5	12
9,8	8
12,3	10
13,1	14
15,6	22
17,7	16
19,1	21
19,7	27
23,9	40
24,7	6
24,9	10
25,2	5
26,4	11
27,0	4

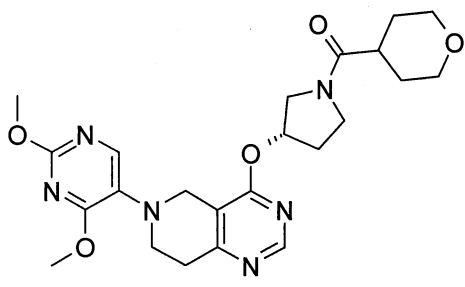
Điều chế muối napadisylat của ví dụ 1

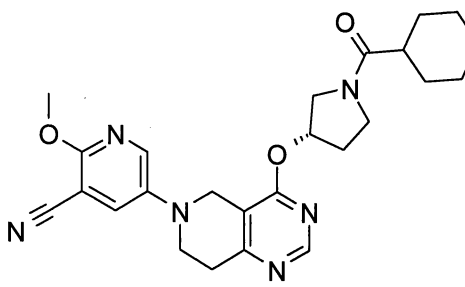
0,5g ví dụ 1 (phân tích 91,8%) được hòa tan trong 5ml etanol tuyệt đối và 0,25ml nước ở 60°C. 250mg axit naphthalendisulfonic được bổ sung ở 50°C và hỗn hợp này được để nguội xuống RT trong 30 phút. Sự kết tinh xảy ra ở 40°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 16h ở RT. Các tinh thể được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa 3 lần bằng 1ml etanol và sau đó làm khô trong 16h ở 50°C và chân không ca. 10mbar. Phân tích sơ bộ về muối napadisylat thể hiện dạng 2:1 (monohydrat).

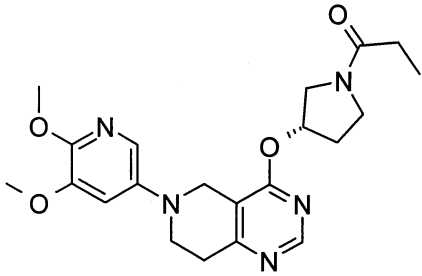
Danh sách các pic có ý nghĩa nhất từ mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối napadisylat ví dụ 1 (Phương pháp X1):

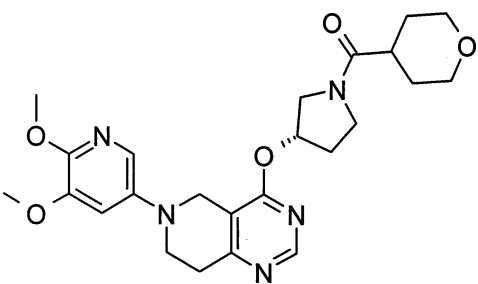
2-Theta theo deg	Cường độ theo %
4,3	100
8,5	3
9,4	6
12,2	12
12,9	12
13,5	37
15,0	26
15,6	12
16,0	11
17,7	28
18,9	23
19,3	11
20,0	11
20,8	3
21,2	5
22,0	9
23,0	41
24,5	39
26,5	20

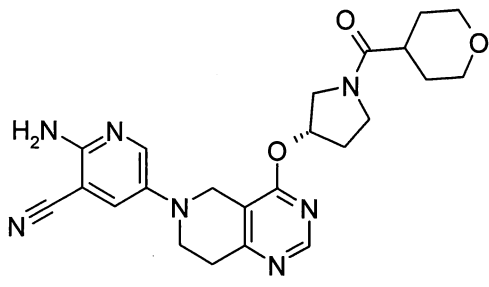
Các ví dụ 2-9 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 1 (phương pháp 1b) bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

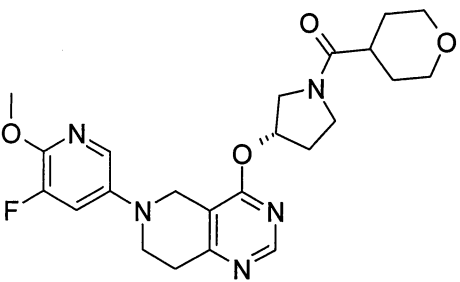
Ví dụ 2		Rt ⁽¹⁾ (phút) 471,3	MS: [M+H] ⁺ 1,21
Tên: {(S)-3-[6-(2,4-Dimethoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: phương pháp pha đảo C			
Được điều chế bằng cách sử dụng bước xử lý 3 của phương pháp 1b từ chất trung gian 8 và tetrahydro-pyran-4-cacbonyl clorua			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 1,50-1,86 (m, 4H) 2,20-2,45 (m, 2H) 2,70-2,87 (m, 1H) 2,96-2,99 (m, 2H) 3,35-4,14 (m, 18H) 5,69-5,85 (m, 1H) 7,96 (m, 1H) 8,58 (m, 1H)			

Ví dụ 3		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,42	MS: [M+H] ⁺ 465,2
Tên: 2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng bước xử lý 2-3 của phương pháp 1b từ chất trung gian 11 và tetrahydro-pyran-4-cacbonyl clorua			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1,50-1,64 (m, 4H) 2,10-2,31 (m, 2H) 2,62-2,77 (m, 1H) 2,87-2,95 (m, 2H) 3,29-3,96 (m, 13H) 4,08-4,21 (m, 2H) 5,58-5,73 (m, 1H) 8,06-8,09 (m, 1H) 8,23-8,27 (m, 1H) 8,60-8,64 (m, 1H)			

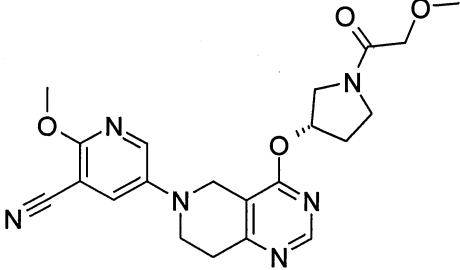
Ví dụ 4		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,27	MS: [M+H] ⁺ 414,2
Tên: 1-((S)-3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng bước xử lý 2-3 của phương pháp 1b từ chất trung gian 10 và propionyl clorua			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 1,10-1,20 (m, 3H) 2,19-2,49 (m, 4H) 3,02-3,08 (m, 2H) 3,45-3,52 (m, 2H) 3,56-3,68 (m, 2H) 3,72-3,90 (m, 2H) 3,91 (s, 3H) 3,99 (s, 3H) 4,07-4,12 (m, 2H) 5,75-5,78 (m, 1H) 6,89-7,01 (m, 1H) 7,44-7,46 (m, 1H) 8,60-8,62 (m, 1H)			

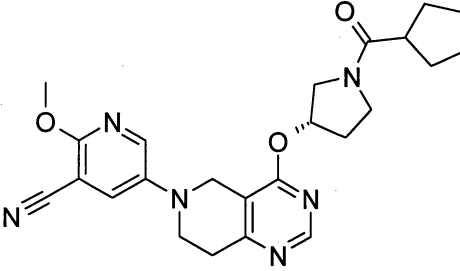
Ví dụ 5		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,25	MS: [M+H] ⁺ 470,2
Tên: ((S)-3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng bước xử lý 2-3 của phương pháp 1b từ chất trung gian 10 và tetrahydro-pyran-4-cacbonyl clorua			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 1,56-1,68 (m, 2H) 1,88-2,00 (m, 2H) 2,20-2,38 (m, 2H) 2,53-2,70 (m, 1H) 3,05-3,10 (m, 2H) 3,39-3,54 (m, 4H) 3,59-3,82 (m, 4H) 3,91 (s, 3H) 3,99 (s, 3H) 4,01-4,10 (m, 4H) 5,62-5,78 (m, 1H) 6,89-6,90 (m, 1H) 7,40-7,43 (m, 1H) 8,60-8,65 (m, 1H)			

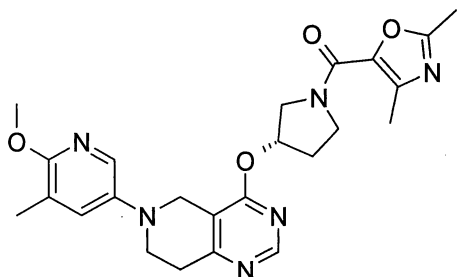
Ví dụ 6		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,10	MS: [M+H] ⁺ 450,2
Tên: 2-Amino-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril Được điều chế bằng cách sử dụng bước xử lý 3 của phương pháp 1b từ chất trung gian 9 và tetrahydro-pyran-4-cacbonyl clorua			
Phương pháp tinh chế: 1- sắc ký pha thường CH₂Cl₂/MeOH làm dung môi 2- Phương pháp pha đảo A			
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d, 298K) δ ppm 1,45-1,75 (m, 2H) 1,86-2,02 (m, 2H) 2,20-2,40 (m, 2H) 2,50-2,75 (m, 1H) 3,02-3,09 (m, 2H) 3,38-4,20 (m, 12H) 4,96 (s, 1H) 5,70-5,78 (m, 1H) 7,39 (m, 1H) 8,13-8,14 (m, 1H) 8,62-8,64 (m, 1H)			

Ví dụ 7		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,41	MS: [M+H] ⁺ 458,1
Tên: {(S)-3-[6-(5-Fluoro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Hộp biotage 11g KP-NH, rửa giải bằng heptan/EtOAc 100/0 đến 0/100 Được điều chế bằng cách sử dụng bước xử lý 2-3 của phương pháp 1b từ chất trung gian 12 và tetrahydro-pyran-4-cacbonyl clorua			

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298K) δ ppm 1,56-1,74 (m, 2H) 1,87-2,02 (m, 2H) 2,19-2,42 (m, 2H) 2,51-2,74 (m, 1H) 3,01-3,09 (m, 2H) 3,39-4,20 (m, 15H) 5,70-5,79 (m, 1H) 7,13-7,20 (m, 1H) 7,63-7,69 (m, 1H) 8,59-8,66 (m, 1H)

Ví dụ 8		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,35	MS: [M+H] ⁺ 425,1
Tên: 2-metoxi-5-{4-[(S)-1-(2-metoxi-axetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihidro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng bước xử lý 2-3 của phương pháp 1b từ chất trung gian 11 và metoxy axetyl clorua			
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,11-2,32 (m, 2H) 2,88-2,95 (m, 2H) 3,26-3,32 (m, 3H) 3,46-3,84 (m, 6H) 3,91-3,95 (m, 3H) 3,98-4,08 (m, 2H) 4,13-4,19 (m, 2H) 5,59-5,71 (m, 1H) 8,07-8,10 (m, 1H) 8,25-8,28 (m, 1H) 8,61-8,62 (m, 1H)			

Ví dụ 9		Rt ⁽⁸⁾ (phút) 3,79	MS: [M+H] ⁺ 449,1
Tên: 5-[4-((S)-1-Xyclopentancacbonyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihidro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-2-metoxi-nicotinonitril			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng bước xử lý 2-3 của phương pháp 1b từ chất			

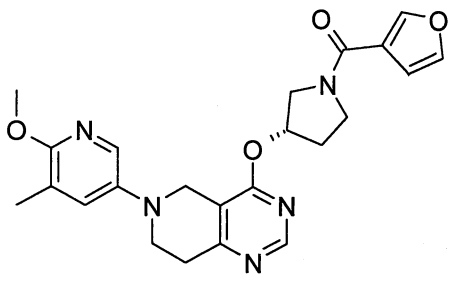


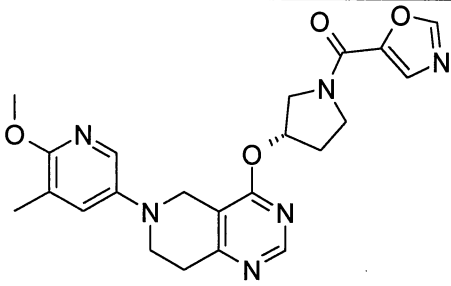
Ví dụ 10: (2,4-dimetyl-oxazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon

Bước 1

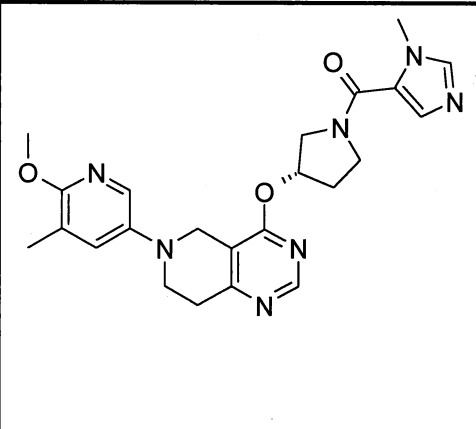
Hỗn hợp của axit 2,4-dimetyl-oxazol-5-carboxylic (36,4mg, 0,258mmol), HTBU (98mg, 0,258mmol), DIPEA (86μl, 0,49mmol) trong DMF (5ml) được khuấy ở rt trong 20 phút, sau đó dung dịch chứa 6-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (được điều chế trong ví dụ 1, phương pháp 1b, bước 2) (80mg, 0,23mmol) và DIPEA (86μl, 0,49mmol) trong DMF (0,4ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở rt. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng HPLC Gilson pha đảo điều chế và trung hòa tiếp bằng các phân đoạn kết hợp qua PL-HCO₃ MP tạo ra (2,4-dimetyl-oxazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon (91mg, hiệu suất 84%) dưới dạng bột đông khô màu trắng. ¹H-NMR (400 MHz, metanol-d₄, 298K) δ ppm 2,17 (s, 3H) 2,27-2,52 (m, 8H) 2,95-3,03 (m, 2H) 3,44-3,55 (m, 2H) 3,70-4,26 (m, 9H) 5,76-5,92 (m, 1H) 7,40 (br. s., 1H) 7,64 (br. s., 1H) 8,55-8,62 (m, 1H), LCMS: [M+H]⁺=465,2, Rt ⁽¹⁾= 1,51 phút.

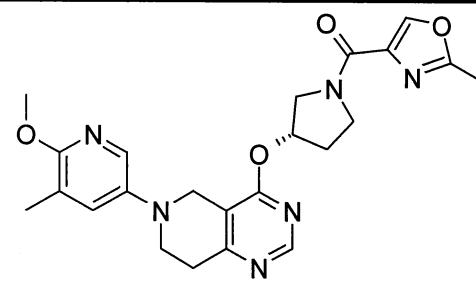
Các ví dụ 11-49 và 51-53 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 10, bước 1 bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Ví dụ 11		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,57	MS: [M+H] ⁺ 436,2
Tên: Furan-3-yl-((S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-methanone			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Điều chế bằng cách sử dụng axit furan-3-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 2,17 (s, 3H) 2,30-2,45 (m, 2H) 2,93-3,05 (m, 2H) 3,45-3,54 (m, 2H) 3,72-4,21 (m, 9H) 5,79-5,86 (m, 1H) 6,78-6,82 (m, 1H) 7,37-7,44 (m, 1H) 7,56-7,61 (m, 1H) 7,61-7,69 (m, 1H) 8,01-8,12 (m, 1H) 8,54-8,62 (m, 1H)			

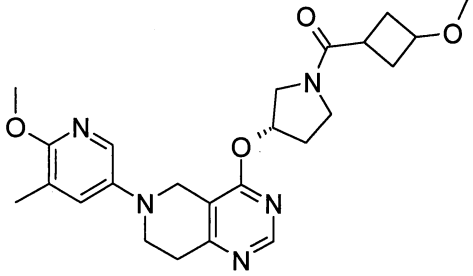
Ví dụ 12		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,36	MS: [M+H] ⁺ 437,2
Tên: ((S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-oxazol-5-yl-methanone			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng axit oxazol-5-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 2,17 (s, 3H) 2,30-2,39 (m, 1H) 2,41-2,50 (m, 1H) 2,95-3,03 (m, 2H) 3,45-3,52 (m, 2H) 3,76-4,32 (m, 9H)			

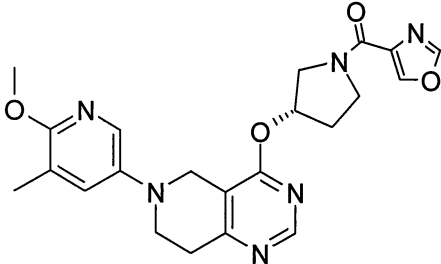
5,79-5,94 (m, 1H) 7,40 (br. s., 1H) 7,62-7,66 (m, 1H) 7,75-7,82 (m, 1H) 8,34-8,40 (m, 1H) 8,56-8,61 (m, 1H)

Ví dụ 13		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,13	MS: [M+H] ⁺ 450,2
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-metyl-3H-imidazol-4-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 2,17 (s, 3H) 2,30-2,45 (m, 2H) 2,93-3,05 (m, 2H) 3,43-3,55 (m, 2H) 3,74-4,24 (m, 12H) 5,82 (br. s., 1H) 7,35-7,56 (m, 2H) 7,66 (m, 1H) 7,76 (br. s., 1H) 8,55-8,60 (m, 1H)			

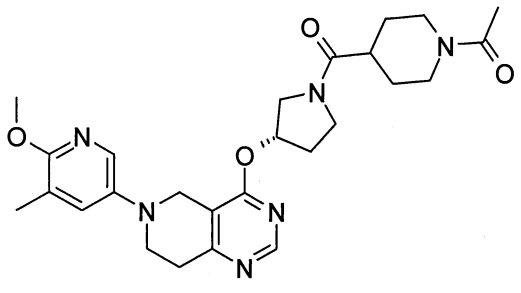
Ví dụ 14		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,49	MS: [M+H] ⁺ 451,2
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-metyl-oxazol-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng axit 2-metyl-oxazol-4-carboxylic			

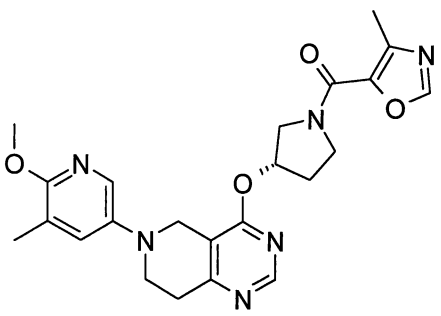
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , 298K) δ ppm 2,17 (s, 3H) 2,27-2,43 (m, 2H) 2,43-2,50 (m, 3H) 2,95-3,02 (m, 2H) 3,45-3,53 (m, 2H) 3,72-4,33 (m, 9H) 5,78-5,89 (m, 1H) 7,37-7,43 (m, 1H) 7,61-7,67 (m, 1H) 8,25-8,31 (m, 1H) 8,57-8,60 (m, 1H)

Ví dụ 15		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,53	MS: [M+H] ⁺ 454,2
Tên: (3-Metoxi-xyclobutyl)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-metoxi-xyclobutan carboxylic			
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , 298K) δ ppm 1,99-2,55 (m, 9H) 2,78-2,95 (m, 1H), 2,95-3,02 (m, 2H) 3,20-3,23 (m, 3H) 3,47-3,52 (m, 2H) 3,52-4,10 (m, 10H) 5,73-5,81 (m, 1H) 7,38-7,42 (m, 1) 7,63-7,67 (m, 1H) 8,57 (s, 1H)			

Ví dụ 16		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,41	MS: [M+H] ⁺ 437,2
Tên: ((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl)-oxazol-4-yl-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng axit oxazol-4-carboxylic			
^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4 , 298K) δ ppm 2,17 (s, 3H) 2,29-2,37 (m, 1H) 2,37-2,44 (m, 1H) 2,94-3,03 (m, 2H) 3,45-3,53 (m, 2H) 3,75-4,38 (m, 9H)			

5,79-5,89 (m, 1H) 7,38-7,42 (m, 1H) 7,62-7,66 (m, 1H) 8,19-8,26 (m, 1H)
8,44-8,48 (m, 1H) 8,56-8,61 (m, 1H)

Ví dụ 17		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,35	MS: [M+H] ⁺ 495,2
Tên: 1-(4-((<i>S</i>)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-cacbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng axit 1-axetyl-piperidin-4-carboxylic			
¹ H NMR ((400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm 1,49-1,89 (m, 4H) 2,06-2,13 (m, 3H) 2,18 (s, 3H) 2,23-2,43 (m, 2H) 2,61-2,93 (m, 2H) 2,95-3,04 (m, 2H) 3,15-3,25 (m, 1H) 3,42-3,53 (m, 2H) 3,55-4,12 (m, 10H) 4,46-4,59 (m, 1H) 5,74-5,86 (m, 1H) 7,38-7,45 (m, 1H) 7,62-7,67 (m, 1H) 8,56-8,61 (m, 1H)			

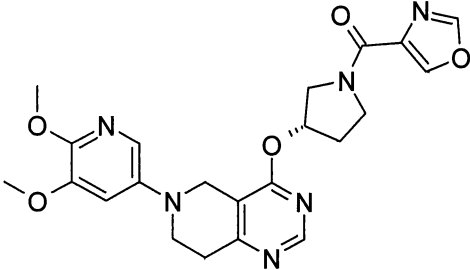
Ví dụ 18		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,47	MS: [M+H] ⁺ 451,2
Tên: ((<i>S</i>)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-(4-metyl-oxazol-5-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng axit 4-metyl-oxazol-5-carboxylic			

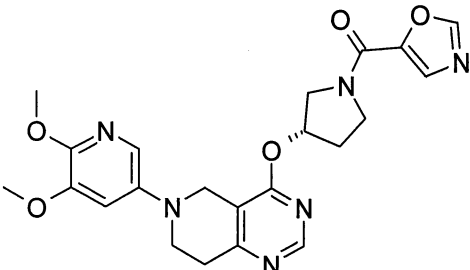
¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄, 298K) δ ppm 2,17 (s, 3H) 2,29-2,47 (m, 5H) 2,95-3,3,03 (m, 2H) 3,45-3,52 (m, 2H) 3,73-4,30 (m, 9H) 5,79-5,90 (m, 1H) 7,41 (m, 1H) 7,65 (br,s., 1H) 8,19-8,24 (m, 1H) 8,55-8,61 (m, 1H)

Ví dụ 19		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,25	MS: [M+H] ⁺ 463,1
Tên:	5- <i>[(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl]-1H-pyridin-2-on</i>		
Phương pháp tinh chế:	Phương pháp pha đảo A		
Được điều chế bằng cách sử dụng axit	6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-carboxylic		
¹ H NMR (400 MHz, metanol-d ₄ , 298K) δ ppm	2,19 (s, 3H) 2,30-2,40 (m, 2H) 2,95-3,05 (m, 2H) 3,45-3,55 (m, 2H) 3,74-4,22 (m, 9H) 5,73-5,85 (m, 1H) 6,50-6,56 (m, 1H) 7,39-7,45 (m, 1H) 7,60-7,70 (m, 1H) 7,78-7,90 (m, 2H) 8,50-8,60 (m, 1H)		

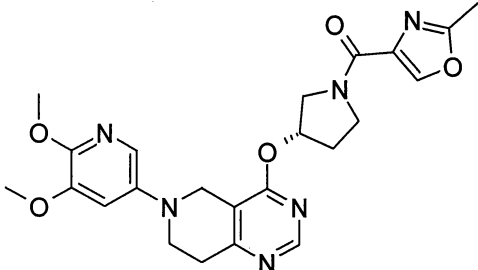
Ví dụ 20		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,22	MS: [M+H] ⁺ 450,2
Tên:	<i>[(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon</i>		
Phương pháp tinh chế:	Phương pháp pha đảo A		
Được điều chế bằng cách sử dụng axit	1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic		

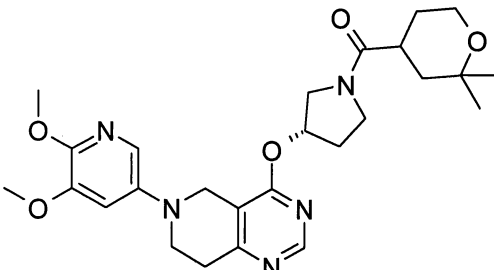
¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄, 298K) δ ppm 2,17 (s, 3H) 2,28-2,41 (m, 2H) 2,94-3,02 (m, 2H) 3,45-3,52 (m, 2H) 3,73-4,35 (m, 12H) 5,80-5,85 (m, 1H) 7,38-7,43 (m, 1H) 7,60-7,69 (m, 3H) 8,55-8,61 (m, 1H)

Ví dụ 21		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,23	MS: [M+H] ⁺ 453,1
Tên: {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-metanon			
Phương pháp tinh chế: sắc ký pha thường với EtOAc/MeOH làm dung môi. Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 10 và phương pháp 1b của bước xử lý 2 của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit oxazol-4-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2,10 - 2,37 (m, 2 H) 2,81 - 2,99 (m, 2 H) 3,46 - 4,27 (m, 14 H) 5,58 - 5,77 (m, 1 H) 7,08 - 7,20 (m, 1 H) 7,30 - 7,42 (m, 1 H) 8,43 - 8,54 (m, 1 H) 8,55 - 8,69 (m, 2 H)			

Ví dụ 22		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,18	MS: [M+H] ⁺ 453,1
Tên: {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 10 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng			

axit oxazol-5-carboxylic
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 373K) δ ppm 2,22 – 2,42 (m, 2 H) 2,80-3,00 (m, 2 H) 3,50 – 4,30 (m, 14 H) 5,63 – 5,83 (m, 1 H) 7,06 – 7,09 (m, 1 H) 7,38 – 7,40 (m, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H)

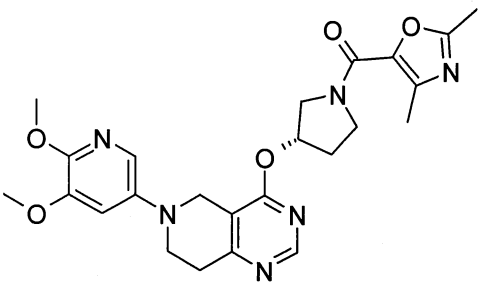
Ví dụ 23		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,3	MS: [M+H] ⁺ 467,2
Tên: {(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-metyl-oxazol-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 10 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 2-metyl-oxazol-4-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2,11 - 2,36 (m, 2 H) 2,40 – 2,44 (m, 3 H) 2,81 - 2,97 (m, 2 H) 3,40 - 4,28 (m, 14 H) 5,62 – 5,78 (m, 1 H) 7,11 – 7,21 (m, 1 H) 7,29 – 7,41 (m, 1 H) 8,42 – 8,52 (m, 1 H) 8,59 – 8,67 (m, 1 H)			

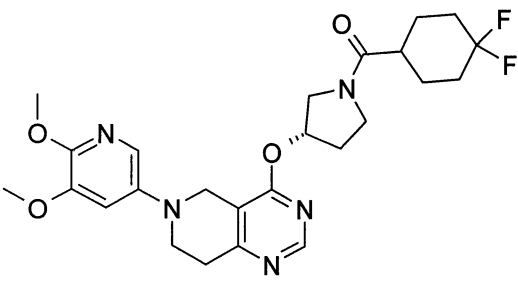
Ví dụ 24		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,38	MS: [M+H] ⁺ 498,3
Tên: {(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			

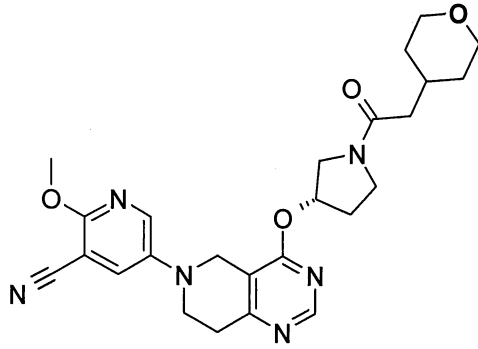
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A

Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 10 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 0,97 - 1,24 (m, 6 H) 1,28 - 1,58 (m, 4 H) 2,08 - 2,34 (m, 2 H) 2,72 - 2,97 (m, 3 H) 3,43 - 4,12 (m, 16 H) 5,55 - 5,76 (m, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 7,31- 7,37 (m, 1 H) 8,59 - 8,64 (m, 1 H)

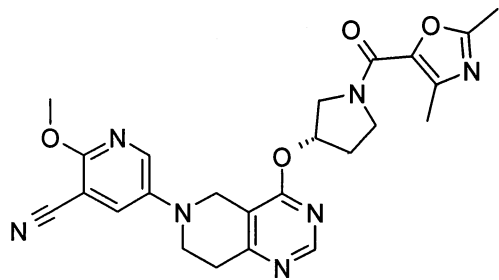
Ví dụ 25		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,32	MS: [M+H] ⁺ 481,2
Tên: {(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimethyl-oxazol-5-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 10 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic			
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 298K) δ ppm 2,11 - 2,48 (m, 8 H) 2,83 - 2,98 (m, 2 H) 3,43 - 4,18 (m, 14 H) 5,56 - 5,89 (m, 1 H) 7,12-7,20 (m, 1 H) 7,32-7,40 (m, 1 H) 8,57-8,67 (m, 1 H)			

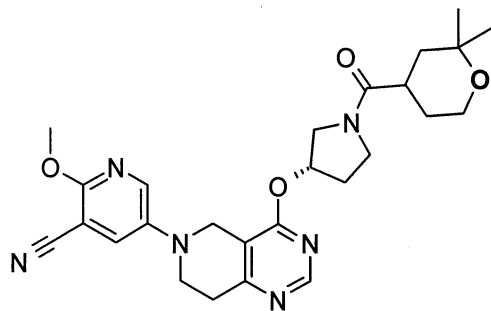
Ví dụ 26		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,57	MS: [M+H] ⁺ 504,3
Tên: (4,4-Diflo-xyclohexyl)-{(S)-3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 10 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10, bằng cách sử dụng axit 4,4-diflo-xyclohexan carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1,49 – 2,35 (m, 10 H) 2,61 – 2,67 (m, 1 H) 2,84 – 2,99 (m, 2 H) 3,42 – 3,83 (m, 12 H) 4,00 – 4,19 (m, 2 H) 5,57 – 5,78 (m, 1 H) 7,11 – 7,25 (m, 1 H) 7,29 – 7,43 (m, 1 H) 8,52 – 8,68 (m, 1 H)			

Ví dụ 27		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,46	MS: [M+H] ⁺ 479,2
Tên: 2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-axetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 11 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng			

axit (tetrahydro-pyran-4-yl)-axetic

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1,11-1,28 (m, 2H) 1,49-1,64 (m, 2H) 1,87-1,99 (m, 1H) 2,07-2,29 (m, 4H) 2,86-2,95 (m, 2H) 3,19-3,30 (m, 2H) 3,42-3,88 (m, 8H) 3,90-3,96 (m, 3H) 4,09-4,19 (m, 2H) 5,57-5,70 (m, 1H) 8,07-8,11 (m, 1H) 8,22-8,28 (m, 1H) 8,58-8,65 (m, 1H)

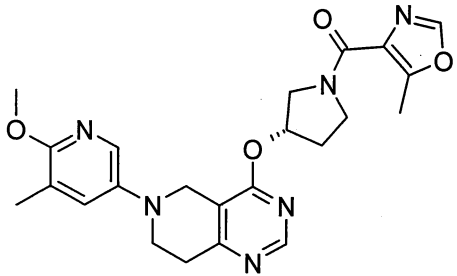
Ví dụ 28		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,51	MS: [M+H] ⁺ 476,2
Tên: 5-{4-[(S)-1-(2,4-Dimetyl-oxazol-5-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoxy-nicotinonitril Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 11 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 2,4-dimetyl-oxazol-5-carboxylic			
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2,16-2,46 (m, 5H) 2,30 (s, 3H) 2,85-2,96 (m, 2H) 3,50-4,20 (m, 8H) 3,92 (s, 3H) 5,64-5,80 (m, 1H) 8,04-8,12 (m, 1H) 8,22-8,30 (m, 1H) 8,62 (s, 1H)			

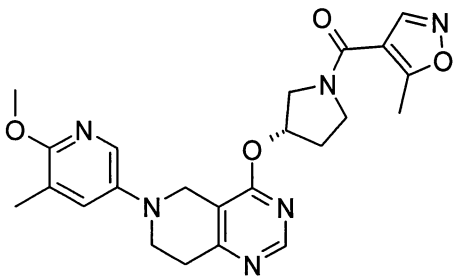
Ví dụ 29		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,58	MS: [M+H] ⁺ 493,2
Tên: 5-{4-[(S)-1-(2,2-Dimetyl-tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-metoxy-nicotinonitril			

Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A

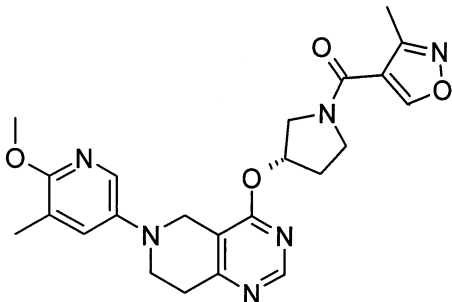
Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 11 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 2,2-dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic

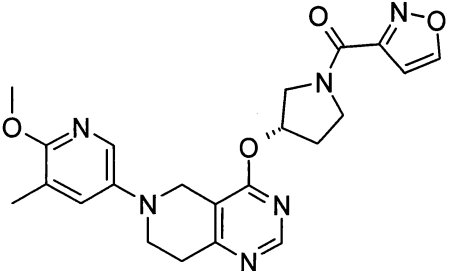
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 1,00-1,24 (m, 6H) 1,28-1,73 (m, 4H) 2,10-2,34 (m, 2H) 2,62-2,97 (m, 3H) 3,43-3,84 (m, 8H) 3,94 (s, 3H) 4,09-4,20 (m, 2H) 5,58-5,75 (m, 1H) 8,05-8,11 (m, 1H) 8,20-8,29 (m, 1H) 8,59-8,65 (m, 1H)

Ví dụ 30		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,55	MS: [M+H] ⁺ 451,1
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-oxazol-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-metyl-oxazol-4-carboxylic			
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,10-2,32 (m, 2H) 2,13 (s, 3H) 2,52,2,54 (m, 3H) 2,85-2,93 (m, 2H) 3,42-3,50 (m, 2H) 3,61-4,22 (m, 6H) 3,81(s, 3H) 5,64-5,72 (m, 1H) 7,41-7,45 (m, 1H) 7,67-7,71 (m, 1H) 8,27-8,33 (m, 1H) 8,59-8,64 (m, 1H)			

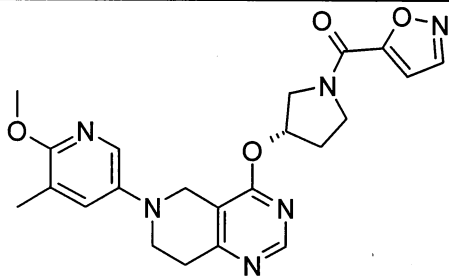
Ví dụ 31		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,53	MS: [M+H] ⁺ 451,1
----------	---	--------------------------------------	--

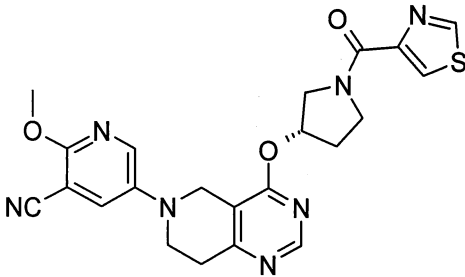
Tên:	{(S)-3-[6-(6-Metoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(5-methyl-isoxazol-4-yl)-metanon
Phương pháp tinh chế:	Phương pháp pha đảo A
Được điều chế bằng cách sử dụng axit	5-metyl-isoxazol-4-carboxylic
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm	2,10-2,31(m, 2H) 2,14 (s, 3H) 2,54-2,59 (m, 3H) 2,83-2,97 (m, 2H) 3,41-3,53 (m, 2H) 3,59-4,15 (m, 6H) 3,81 (s, 3H) 5,65-5,73 (m, 1H) 7,40-7,48 (m, 1H) 7,67-7,74 (m, 1H) 8,56-8,66 (m, 1H) 8,83-8,95 (m, 1H)

Ví dụ 32		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,53	MS: [M+H] ⁺ 451,1
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoxazol-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-metyl-isoxazol-4-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2,08-2,37 (m, 8H) 2,82-2,95 (m, 2H) 3,40-3,53 (m, 2H) 3,55-4,16 (m, 9H) 5,65-5,75 (m, 1H) 7,41-7,48 (m, 1H) 7,68-7,73 (m, 1H) 8,57-8,65 (m, 1H) 9,28-9,40 (m, 1H)			

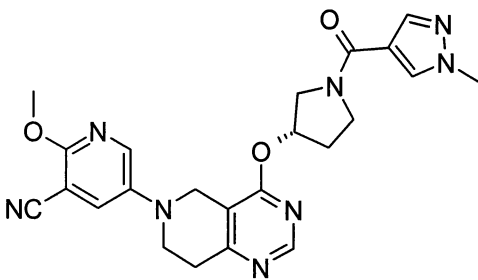
Ví dụ 33		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,59	MS: [M+H] ⁺ 437,2
----------	---	----------------------------------	------------------------------------

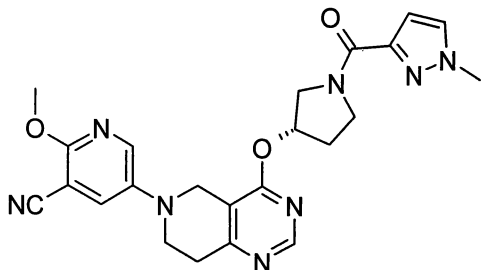
Tên:	Isoxazol-3-yl-{(S)-3-[6-(6-Metoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon
Phương pháp tinh chế:	Phương pháp pha đảo A
Được điều chế bằng cách sử dụng axit isoxazol-3-carboxylic	
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm	2,13 (m, 3H) 2,21-2,31 (m, 2H) 2,86-2,94 (m, 2H) 3,43-3,50 (m, 2H) 3,66-4,15 (m, 9H) 5,67-5,73 (m, 1H) 6,84-6,91 (m, 1H) 7,42-7,46 (m, 1H) 7,67-7,74 (m, 1H) 8,57-8,64 (m, 1H) 9,05-9,13 (m, 1H)

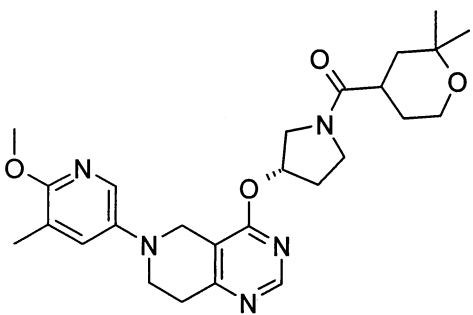
Ví dụ 34		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,5	MS: [M+H] ⁺ 437,2
Tên: Isoxazol-5-yl-((S)-3-[6-(6-Metoxy-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng axit isoxazol-5-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2,08-2,16 (m, 3H) 2,19-2,36 (m, 2H) 2,85-2,95 (m, 2H) 3,42-3,49 (m, 2H) 3,66-4,23 (m, 9H) 5,66-5,78 (m, 1H) 7,06-7,13 (m, 1H) 7,41-7,46 (m, 1H) 7,68-7,74 (m, 1H) 8,59-8,64 (m, 1H) 8,73-8,79 (m, 1H)			

Ví dụ 35		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,5	MS: [M+H] ⁺ 464,1
----------	---	-------------------------------------	--

Tên: 2-Metoxý-5-{4-[(<i>S</i>)-1-(thiazol-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 11 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit thiazol-4-carboxylic
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 2,30-2,37 (m, 2H) 3,07-3,12 (m, 2H) 3,46-3,53 (m, 2H) 3,81-4,43 (m, 9H) 5,80-5,85 (m, 1H) 7,55-7,59 (m, 1H) 8,09-8,13 (m, 1H) 8,18-8,23 (m, 1H) 8,63-8,69 (m, 1H) 8,75-8,85 (m, 1H)

Ví dụ 36		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,35	MS: [M+H] ⁺ 461,2
Tên: 2-Metoxý-5-{4-[(<i>S</i>)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 11 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 2,24-2,47 (m, 2H) 3,03-3,17 (m, 2H) 3,45-3,58 (m, 2H) 3,87-4,20 (m, 12H) 5,75-5,85 (m, 1H) 7,54-7,60 (m, 1H) 7,73-7,90 (m, 2H) 8,09-8,14 (m, 1H) 8,61-8,68 (m, 1H)			

Ví dụ 37		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,47	MS: [M+H] ⁺ 461,2
Tên: 2-Metoxi-5-{4-[(<i>S</i>)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-cacbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihidro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 11 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 2,24-2,41 (m, 2H) 3,07-3,14 (m, 2H) 3,44-3,58 (m, 2H) 3,74-4,44 (m, 12H) 5,77-5,86 (m, 1H) 6,78-6,84 (m, 1H) 7,33-7,39 (m, 1H) 7,54-7,59 (m, 1H) 8,08-8,14 (m, 1H) 8,63-8,70 (m, 1H)			

Ví dụ 38		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,58	MS: [M+H] ⁺ 482,3
Tên: (2,2-Dimetyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{(<i>S</i>)-3-[6-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng axit 2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic			

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1,02-1,21 (m, 6H) 1,27-1,71 (m, 4H) 2,08-2,32 (m, 5H) 2,67-2,94 (m, 3H) 3,41-4,08 (m, 13H) 5,60-5,73 (m, 1H) 7,41-7,46 (m, 1H) 7,65-7,72 (m, 1H) 8,58-8,65 (m, 1H)

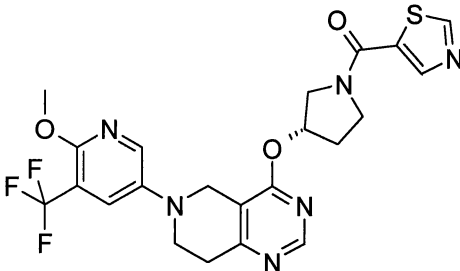
Ví dụ 39		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,60	MS: [M+H] ⁺ 556,1
Tên: (1,1-Dioxo-hexahydro-1λ6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 1,1-dioxo-hexahydro-1λ6*-thiopyran-4-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1,90 - 2,37 (m, 6 H) 2,72 - 3,27 (m, 7 H) 3,43 - 3,81 (m, 6 H) 3,89 - 3,97 (m, 3 H) 4,13 - 4,20 (m, 2 H) 5,61 - 5,75 (m, 1 H) 7,80 - 7,86 (m, 1 H) 8,15 - 8,22 (m, 1 H) 8,60 - 8,65 (m, 1 H)			

Ví dụ 40		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,77	MS: [M+H] ⁺ 519,2
Tên: (2,4-Dimethyl-oxazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			

Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A

Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 2,4-dimethyl-oxazol-5-carboxylic

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,13-2,45 (m, 8H) 2,89-2,96 (m, 2H) 3,54-4,21 (m, 11H) 5,64-5,79 (m, 1H) 7,81-7,85 (m, 1H) 8,218-8,22 (m, 1H) 8,61-8,65 (m, 1H)

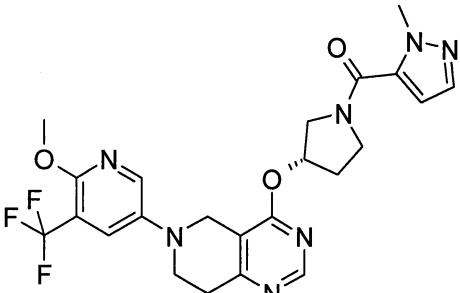
Ví dụ 41		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,69	MS: [M+H] ⁺ 507,1
-------------	---	--------------------------------------	--

Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-5-yl-metanon

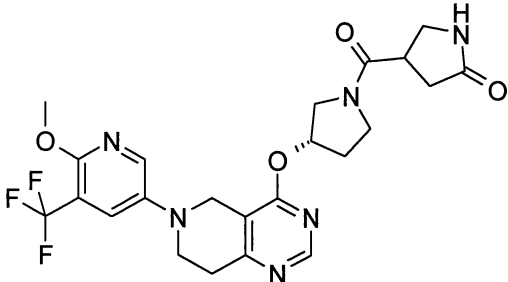
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A

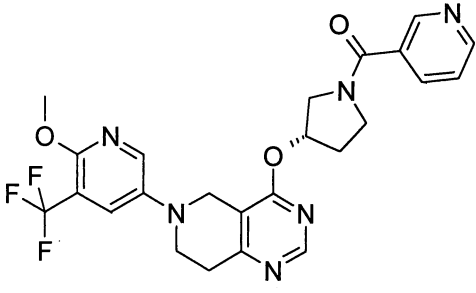
Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit thiazol-5-carboxylic

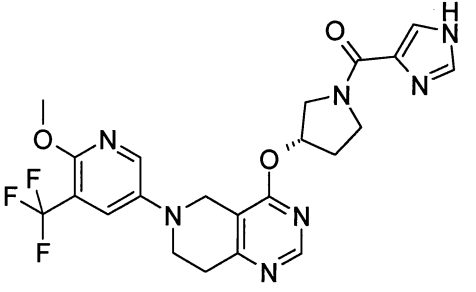
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,15-2,42 (m, 2H) 2,88-2,97 (m, 2H) 3,53-3,61 (m, 2H) 3,67-4,11 (m, 7 H) 4,15-4,24 (m, 2H) 5,67-5,79 (m, 1H) 7,81-7,88 (m, 1H) 8,18-8,23 (m, 1H) 8,35-8,45 (m, 1H) 8,60-8,66 (m, 1H) 9,22-9,29 (m, 1H)

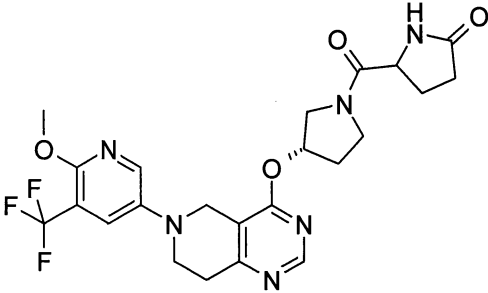
Ví dụ 42		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,74	MS: [M+H] ⁺ 504,2
-------------	---	--------------------------------------	--

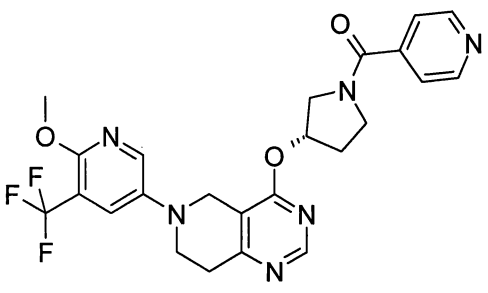
Tên:	{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(2-metyl-2H-pyrazol-3-yl)-metanon
Phương pháp tinh chế:	Phương pháp pha đảo A
Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 2-metyl-2H-pyrazol-3-carboxylic	
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm	2,15-2,35 (m, 2H) 2,88-2,97 (m, 2H) 3,51 – 4,13 (m, 12 H) 4,13-4,25 (m, 2H) 5,63-5,74 (m, 1H) 6,63-6,74 (m, 1H) 7,43-7,52 (m, 1H) 7,81-7,89 (m, 1H) 8,17-8,25 (m, 1H) 8,57-8,67 (m, 1H)

Ví dụ 43		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,47	MS: [M+H] ⁺ 507,2
Tên:	4-{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-cacbonyl}-pyrolidin-2-on		
Phương pháp tinh chế:	Phương pháp pha đảo A		
Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 5-oxo-pyrolidin-3-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm	2,10-2,43 (m, 4H) 2,89-2,96 (m, 2H) 3,35-3,79 (m, 9H) 3,90-3,94 (m, 3H) 4,15-4,20 (m, 2H) 5,60-5,73 (m, 1H) 7,53-7,62 (m, 1H) 7,81-7,87 (m, 1H) 8,17-8,22 (m, 1H) 8,60-8,64 (m, 1H)		

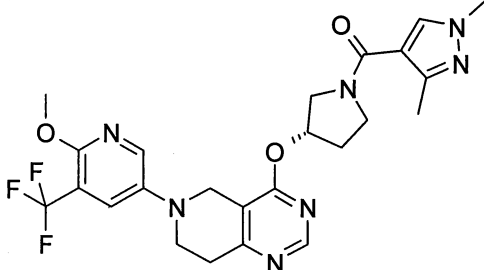
Ví dụ 44		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,63	MS: [M+H] ⁺ 501,2
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-pyridin-3-yl-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit nicotinic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2,11-2,37 (m, 2H) 2,87-2,99 (m, 2H) 3,51-4,13 (m, 9H) 4,13-4,29 (m, 2H) 5,60-5,75 (m, 1H) 7,43-7,53 (m, 1H) 7,81-8,04 (m, 2H) 8,17-8,28 (m, 1H) 8,53-8,82 (m, 3H)			

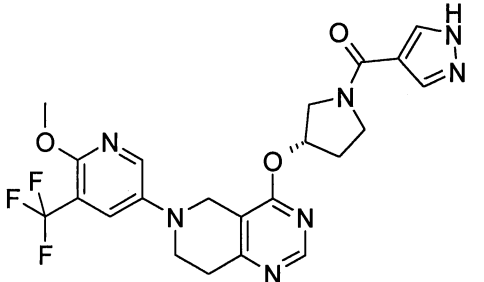
Ví dụ 45		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,36	MS: [M+H] ⁺ 490,2
Tên: (1H-Imidazol-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 1H-imidazol-4-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 2,12-2,35 (m, 2H) 2,87-2,95 (m, 2H) 3,60-4,31 (m, 11H) 5,63-5,76 (m, 1H) 7,57-7,65 (m, 1H) 7,70-7,78 (m, 1H) 7,80-7,85 (m, 1H) 8,16-8,21 (m, 1H) 8,61-8,65 (m, 1H)			

Ví dụ 46		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,47	MS: [M+H] ⁺ 507,2
Tên: 5-[(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carbonyl]-pyrrolidin-2-on			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 5-oxo-pyrrolidin-2-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1,78-2,40 (m, 6H) 2,89-2,97 (m, 2H) 3,43-3,86 (m, 6H) 3,90-3,94 (m, 3H) 4,15-4,20 (m, 2H) 4,30-4,45 (m, 1H) 5,60-5,75 (m, 1H) 7,70-7,89 (m, 2H) 8,16-8,22 (m, 1H) 8,61-8,63 (m, 1H)			

Ví dụ 47		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,61	MS: [M+H] ⁺ 501,2
Tên: [(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-pyridin-4-yl-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit isonicotinic			

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,12-2,36 (m, 2H) 2,86-2,99 (m, 2H) 3,46-3,81 (m, 5H) 3,84-4,13 (m, 4H) 4,14-4,28 (m, 2H) 5,59-5,74 (m, 1H) 7,44-7,56 (m, 2H) 7,82-7,91 (m, 1H) 8,18-8,27 (m, 1H) 8,52-8,72 (m, 3H)

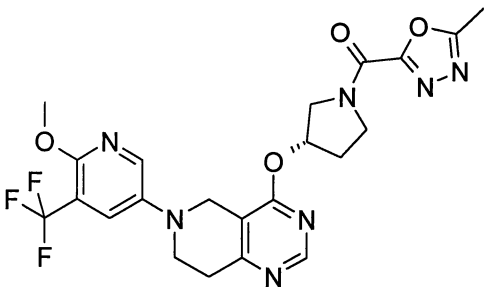
Ví dụ 48		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,62	MS: [M+H] ⁺ 518,2
Tên: (1,3-Dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 1,3,-dimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic			
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,13-2,35 (m, 5H) 2,89-2,97 (m, 2H) 3,53-4,06 (m, 12H) 4,14-4,22 (m, 2H) 5,64-5,72 (m, 1H) 7,80-7,88 (m, 1H) 7,99-8,11 (m, 1H) 8,16-8,22 (m, 1H) 8,58-8,66 (m, 1H)			

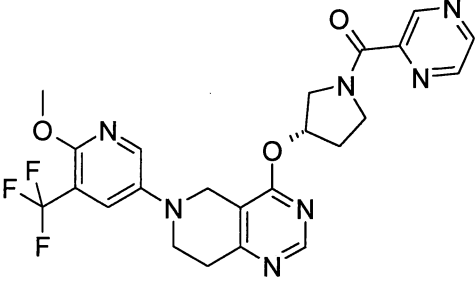
Ví dụ 49		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,51	MS: [M+H] ⁺ 490,1
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1H-pyrazol-4-yl)-metanon			

Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A

Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 1H-pyrazol-4-carboxylic

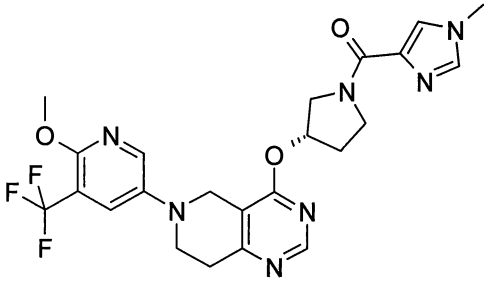
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,12-2,39 (m, 2H) 2,87-2,97 (m, 2H) 3,43-4,11 (m, 9H) 4,12-4,22 (m, 2H) 5,63-5,79 (m, 1H) 7,78-7,94 (m, 2H) 8,10-8,25 (m, 3H) 8,59-8,68 (m, 1H)

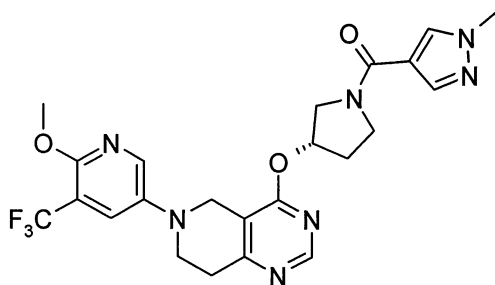
Ví dụ 51		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,72	MS: [M+H] ⁺ 506,2
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 5-metyl-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxylic			

Ví dụ 52		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,71	MS: [M+H] ⁺ 502,1
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-pyrazin-2-yl-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			

Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit pyrazin-2-carboxylic

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 2,15-2,36 (m, 2H) 2,87-2,97 (m, 2H) 3,52-3,64 (m, 2H) 3,66-4,11 (m, 7H) 4,12-4,24 (m, 2H) 5,67-5,75 (m, 1H) 7,81-7,87 (m, 1H) 8,17-8,25 (m, 1H) 8,56-8,80 (m, 3H) 8,97-9,02 (m, 1H)

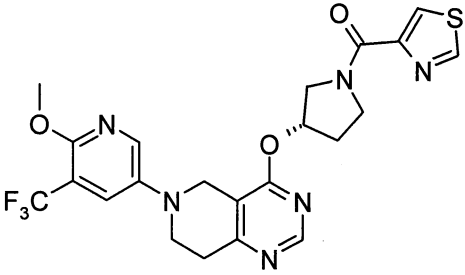
Ví dụ 53		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,45	MS: [M+H] ⁺ 504,2
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 13 và bước xử lý 2, phương pháp 1b của ví dụ 1 sau đó là bước xử lý 1 của ví dụ 10 bằng cách sử dụng axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δppm 2,07 - 2,36 (m, 2 H) 2,82 – 3,05 (m, 2 H) 3,20 - 4,43 (m, 14 H) 5,60 – 5,74 (m, 1 H) 7,59 - 7,72 (m, 2 H) 7,78 – 7,87 (m, 1 H) 8,14 – 8,21 (m, 1 H) 8,59 – 8,66 (m, 1 H)			



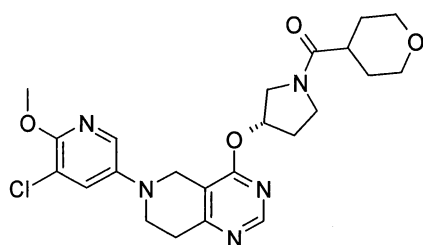
Ví dụ 54: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon

Hỗn hợp của 6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (được điều chế bằng cách sử dụng bước 1, ví dụ 91 từ chất trung gian 13) (44mg, 0,11mmol), axit 1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (15mg, 0,12mmol), benzotriazol-1-ol (19mg, 0,12mmol) trong CH₂Cl₂ (1,0ml) được bổ sung thêm EDC (34mg, 0,18mmol) và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở rt trong 18h. Được tách giữa CH₂Cl₂ (10ml) và NaHCO₃(aq) bão hòa (2,0ml) và lớp hữu cơ được tách bằng cách lọc qua ống tách pha. Được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký nhanh qua Biotage[®] amino silica gel, rửa giải bằng xyclohexan/EtOAc, 100/0 đến 0/100 để tạo ra {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon dưới dạng bột đông khô màu trắng (44mg, hiệu suất 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d, 298K) δ ppm 2,26-2,45 (m, 2H) 3,04-3,10 (m, 2H) 3,49-3,57 (m, 2H) 3,89-4,00 (m, 7H) 4,01 (s, 3H) 4,10-4,18 (m, 2H) 5,78-5,83 (m, 1H) 7,60-7,62 (m, 1H) 7,76-7,89 (m, 2H) 8,04-8,07 (m, 1H) 8,61-8,66 (m, 1H) MS: [M+H]⁺=504,2, Rt⁽³⁾= 1,59 phút.

Ví dụ 55 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 54 bằng cách sử dụng nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Ví dụ 55	Cấu trúc	Rt ⁽¹⁾ (phút)	MS: [M+H] ⁺
		1,77	507,2

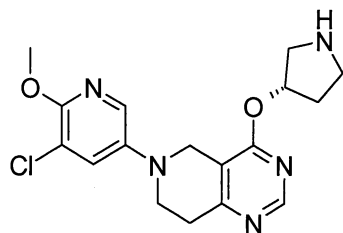
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-4-yl-metanon
Phương pháp tinh chế: sắc ký nhanh trên Biotage amino silica gel, rửa giải bằng xyclohexan/EtOAc 100/0 đến 0/100
Được điều chế bằng cách sử dụng axit thiazol-4-carboxylic
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 2,29-2,40 (m, 2H) 3,05-3,12 (m, 2H) 3,49-3,56 (m, 2H) 3,80-4,45 (m, 9H) 5,80-5,86 (m, 1H) 7,60-7,62 (m, 1H) 8,04-8,18 (m, 1H) 8,21-8,25 (m, 1H) 8,64-8,68 (m, 1H) 8,79-8,84 (m, 1H)



Ví dụ 56: {(S)-3-[6-(5-Clo-6-metoxi-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

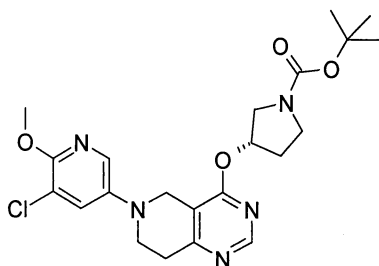
6-(5-clo-6-metoxi-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (97mg, 0,196mmol) trong CH₂Cl₂ (5ml) được bổ sung thêm clorua axit tetrahydo-2H-pyran-4-cacbonyl clorua (36,7mg, 0,235mmol) và trietylamin (0,035ml, 0,254mmol) ở nhiệt độ từ 0-10°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở ~3°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo và trung hòa tiếp các phân đoạn kết hợp qua PL-HCO₃ MP tạo ra {(S)-3-[6-(5-clo-6-metoxi-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (38mg, hiệu suất 41%) dưới dạng bột đông khô màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d, 298 K) δ ppm 1,56-1,68 (m, 2H) 1,86-2,04 (m, 2H) 2,20-2,40 (m, 2H) 2,50-2,72 (m, 1H) 3,05-3,13 (m, 2H) 3,38-4,16 (m, 16H) 5,70-5,78 (m, 1H) 7,42-7,45

(m, 1H) 7,78-7,81 (m, 1H) 8,61-8,66 (m, 1H). LCMS: $[M+H]^+ = 474,2$, $R_t^{(2)} = 1,52$ phút.



6-(5-Clo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

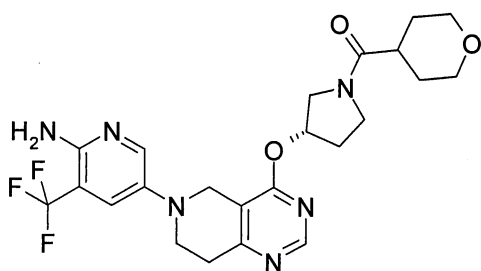
Tert butyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-clo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic (766,2mg, 1,66mmol) được hòa tan trong dung dịch TFA/CH₂Cl₂ (1/2) và được khuấy ở rt trong 1h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, cần được pha loãng với CH₂Cl₂, lớp hữu cơ được rửa bằng NaOH 1N, sau đó bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, được lọc và làm bay hơi để tạo ra 6-(5-clo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin. LCMS: $[M+H]^+ = 362,1$, $R_t^{(3)} = 1,28$ phút.



Tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-clo-6-metoxo-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-carboxylic

X-Phos (0,073g, 0,154mmol), Pd₂(dba)₃ (0,100g, 0,110mmol), NaOtBu (0,395g, 4,11mmol) và 5-bromo-3-clo-2-metoxo-pyridin (0,732g, 3,29mmol) được kết hợp và được sục trong dòng argon trong 10 phút. Hỗn hợp này được bổ sung thêm dung dịch chứa tert-butyl este của axit (*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrolidin-1-carboxylic (Chất trung gian 7) (2,15g, 6,72mmol) trong THF (6ml) ở rt và hỗn hợp phản ứng

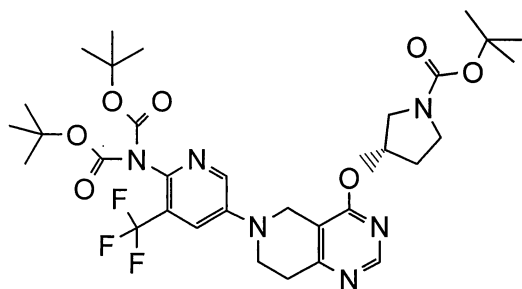
được khuấy ở 90°C trong 3h. Phản ứng được làm nguội xuống rt, EtOAc được bổ sung vào, hỗn hợp được lọc qua miếng xelit và được cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 99/1 đến 95/5) tạo ra tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic dưới dạng bột màu vàng (0,766g, hiệu suất 60%). LCMS: [M+H]⁺=462,1, Rt⁽³⁾= 1,84 phút



Ví dụ 57: {(*S*)-3-[6-(6-Amino-5-triflometylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

Dung dịch chứa (*S*)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1 (120mg, 0,18mmol) trong CH₂Cl₂ (2,0ml), được bổ sung thêm TFA (2,0ml) và hỗn hợp này được để yên ở rt trong 1h. Được cô đặc trong chân không và được rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó bằng 2M amoni trong metanol. Các phân đoạn bazơ được cô đặc trong chân không để tạo ra 5-[4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)amin (61mg, hiệu suất 90%). 5-[4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)amin (30mg, 0,079mmol) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (2,0ml) và được bổ sung liên tục từng phần NaHCO₃(aq) bão hòa (2,0ml) vào dung dịch khuấy mạnh chứa tetrahydro-2H-pyran-4-carbonyl clorua (15mg, 0,10mmol) trong CH₂Cl₂ (2,0ml) ở rt. Hỗn

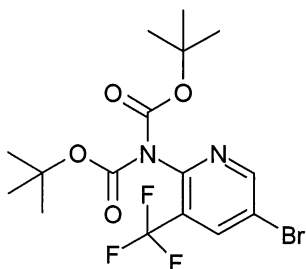
hợp hai pha tạo thành được khuấy ở rt trong 1h. Được pha loãng với CH_2Cl_2 (10ml) và lớp hữu cơ được tách ra bằng cách lọc qua ống tách pha và được cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) và trung hòa tiếp các phân đoạn kết hợp bằng cách rửa giải qua hộp Isololute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó bằng 2M amoniac trong metanol. Các phân đoạn bazơ được cô đặc trong chân không để tạo ra {(S)-3-[6-(6-amino-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon dưới dạng bột màu vàng nhạt (19mg, hiệu suất 50%) ¹H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 298K) δ ppm 1,56-1,72 (m, 2H) 1,87-2,03 (m, 2H) 2,23-2,74 (m, 3H) 3,04-3,14 (m, 2H) 3,48-4,13 (m, 12H) 5,15-5,43 (m, 2H, Ar-NH₂) 5,73-5,79 (m, 1H) 7,55-7,64 (m, 1H) 7,93-8,02 (m, 1H) 8,61-8,67 (m, 1H) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=397,1$, Rt ⁽³⁾= 1,32 phút.



(S)-tert-butyl-3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylat

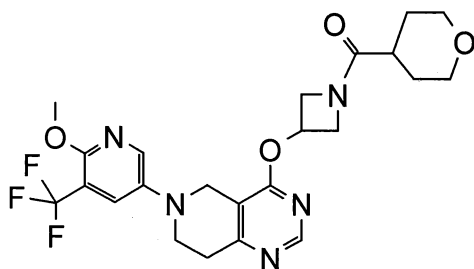
Lọ thủy tinh được bổ sung thêm tert-butyl este của axit (S)-3-(5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (Chất trung gian 7) (100mg, 0,312mmol), axit imidodicarbonic, este 2-[5-bromo-3-(trifluorometyl)-2-pyridinyl]-1,3-bis(1,1-dimetyletyl) (138mg, 0,312mmol), xesi cacbonat (203mg, 0,62mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (29mg, 0,03mmol), X-Phos (51mg, 0,11mmol) và dioxan khan (2ml). Lọ này được

sục bằng dòng argon trong 15 giây và được đẩy nắp. Hỗn hợp được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 1h ở 110°C và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18h. Được để nguội và tách giữa CH₂Cl₂ (10ml) và nước (2ml) và lọc hỗn hợp hai pha qua miếng xelit. Lớp hữu cơ được tách ra bằng cách lọc qua ống tách pha và được cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) để tạo ra (*S*)-tert-butyl 3-(6-(6-(bis(tert-butoxycarbonyl)amino)-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-carboxylat trifloaxetat (dưới dạng gồm màu vàng (120mg, hiệu suất 48%). LCMS: [M+H]⁺=681,5, Rt⁽⁴⁾= 1,49 phút.



2-[5-bromo-3-(triflometyl)-2-pyridinyl]-1,3-bis(1,1-dimethylethyl) este của axit imidodicarbonic

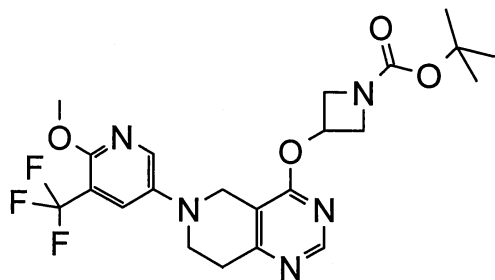
5-bromo-3-(triflometyl)pyridin-2-amin (1,72g, 7,14mmol), trietylamin (0,995ml, 7,14mmol) và 4-dimetylaminopyridin (20mg, 0,164mmol) trong CH₂Cl₂ (50ml) được bổ sung thêm di-tert-butyl-dicacbonat (3,89g, 17,84mmol) và hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18h. Được làm bay hơi đến khô trong chân không và được nghiền trong heptan (25ml) trong 72h. Kết tủa tạo thành được lọc và rửa bằng heptan (10ml) để tạo ra axit imidodicarbonic, 2-[5-bromo-3-(triflometyl)-2-pyridinyl]-, 1,3-bis(1,1-dimethylethyl) este dưới dạng chất rắn màu be (2,23g, hiệu suất 71%). ¹H NMR (400 Mhz, CDCl₃, 298K) 1,35 (s, 18H) 8,15 (d, 1H) 8,76 (d, 1H) LCMS: [M+H]⁺=441/443,1, Rt⁽⁴⁾= 1,46 phút.



Ví dụ 58: {3-[6-(6-Metoxyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-azetidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

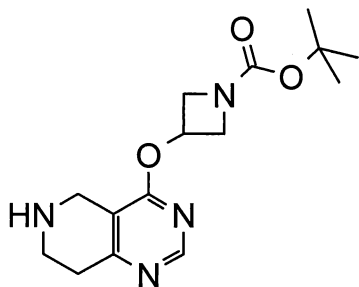
Tert-butyl este của axit 3-[6-(6-metoxyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-azetidin-1-carboxylic (186mg, 0,312mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0ml) được bổ sung thêm TFA (1,0ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1h. Được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 4-(azetidin-3-yloxy)-(6-(6-metoxyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin ditrifloaxetat dưới dạng gồm màu nâu (110mg). Dung dịch khuấy mạnh chứa tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl clorua (19mg, 0,128mmol) trong CH_2Cl_2 được bổ sung liên tục từng phần $\text{NaHCO}_3(\text{aq})$ bão hòa (2,0ml) và dung dịch chứa 4-(azetidin-3-yloxy)-(6-(6-metoxyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin ditrifloaxetat (60mg, 0,099mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0ml) ở rt. Hỗn hợp hai pha tạo thành được khuấy mạnh ở rt trong 1h. Được pha loãng với CH_2Cl_2 (10ml), lớp hữu cơ được tách, làm khô (MgSO_4), được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) và trung hòa tiếp các phần kết hợp bằng cách rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó bằng 2M amoniac trong metanol. Các phần bazơ được cô đặc trong chân không để tạo ra {3-[6-(6-metoxyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-azetidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon dưới dạng chất rắn màu vàng (3,0mg, hiệu suất 5% bước thứ hai) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 298K) δ ppm 1,42-1,67 (m, 4H) 2,90-2,98 (m, 2H) 3,55-3,62 (m, 2H) 3,78-4,32 (m, 13H)

4,61-4,69 (m, 1H) 5,42-5,49 (m, 1H) 7,86-7,90 (m, 1H) 8,22-8,26 (m, 1H) 8,58-8,62 (s, 1H) LCMS: $[M+H]^+=494,6$, $R_t^{(7)}=0,98$ phút.



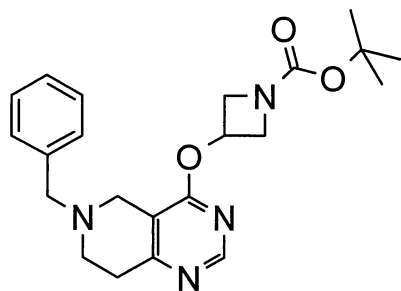
Tert-butyl este của axit 3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-azetidin-1-carboxylic

Lọ thủy tinh được bổ sung thêm tert-butyl este của axit 3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidine-1-carboxylic (110mg, 0,359mmol), 5-bromo-2-metoxi-3-(triflometyl)pyridin (92mg, 0,359mmol), xesi cacbonat (234mg, 0,718mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (33mg, 0,036mmol), X-Phos (58mg, 0,122mmol) và dioxan khan (2,0ml). Lọ này được súc bằng dòng argon trong 15 giây và được đậy nắp. Hỗn hợp được gia nhiệt kèm theo khuấy trong 1,5h ở 110°C và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18h. Được pha loãng với CH_2Cl_2 (50ml), được lọc qua miếng xelit và được cô đặc trong chân không. Được tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) để tạo ra trifloaxetat của tert-butyl este của axit 3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-azetidine-1-carboxylic dưới dạng gồm màu nâu (186mg, hiệu suất 87%) LCMS: $[M+H]^+=482,3$, $R_t^{(7)}=1,56$ phút.



Tert-butyl este của axit 3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidine-1-axit carboxylic

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit 3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidine-1-carboxylic (425mg, 1,07mmol) trong MeOH (20ml) được bổ sung thêm 20% paladi hydroxit trên cacbon (90mg) sau đó là amoni format (473mg, 7,51mmol) và hỗn hợp này được gia nhiệt ở hồi lưu trong 1h. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và được lọc qua miếng xelit, rửa với MeOH (20ml) sau đó là CH₂Cl₂ (20ml). Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel bằng CH₂Cl₂/MeOH/0,88 NH₄OH, 100/0/0 đến 90/10/1 để tạo ra tert-butyl este của axit 3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidin-1-carboxylic dưới dạng gồm màu vàng (220mg, hiệu suất 67%) LCMS: [M+H]⁺= 307,3, Rt ⁽⁴⁾= 0,81 phút.

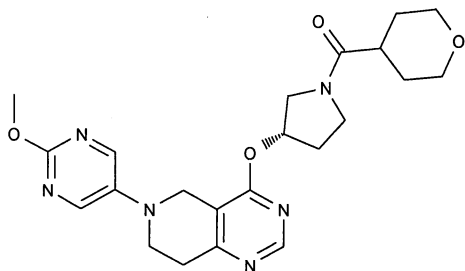


Tert-butyl este của axit 3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidin-1-carboxylic

Tert-butyl este của axit 3-hydroxy-azetidin-1-carboxylic (217mg, 1,25mmol) được hòa tan trong argon trong THF (10ml) và NaH (58mg, 1,44mmol) được bổ sung vào. Huyền phù tạo thành được khuấy ở rt trong argon trong 15 phút, sau đó bổ sung thêm dung dịch chứa 6-benzyl-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3d]pyrimidin (250mg, 0,963mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 18h, được dập bằng nước (20ml) và được pha loãng với CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được lọc qua ống tách pha và được cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel bằng heptan/CH₂Cl₂, 50/50 đến 0/100 sau đó là EtOAc để tạo ra tert-butyl este của axit 3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-azetidin-

1-carboxylic dưới dạng gồm màu vàng (425mg, hiệu suất 111%) LCMS: $[M+H]^+ = 397,4$, $R_t^{(4)} = 0,98$ phút.

Ví dụ 59 được điều chế theo quy trình chung được mô tả trong sơ đồ 2.

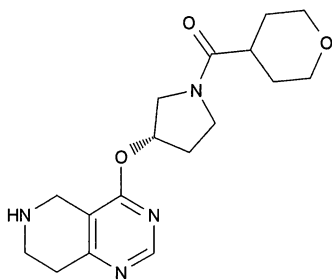


Ví dụ 59: {(S)-3-[6-(2-Metoxypyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

Bước 4

Hỗn hợp của 5-bromo-2-metoxypyrimidin (0,218mmol), X-Phos (28,4mg, 0,060mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,2mg, 0,020mmol) và Cs_2CO_3 (129mg, 0,397mmol) được sục bằng argon trước khi bổ sung dung dịch chứa (tetrahydro-pyran-4-yl)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-metanon trong dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở $120^\circ C$ trong 1h trong lọ kín, được làm nguội xuống rt và được lọc qua hyflo, Pha hữu cơ đã thu hồi được rửa bằng $NaHCO_3$ và nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo điều chế và trung hòa các phần kết hợp bằng cách cho qua hộp SCX-2 (hộp này được rửa bằng axetonitril, CH_2Cl_2 và MeOH, sau đó dung dịch chứa NH_3 trong MeOH 3,5N được sử dụng để giải phóng sản phẩm mong đợi) tạo ra {(S)-3-[6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

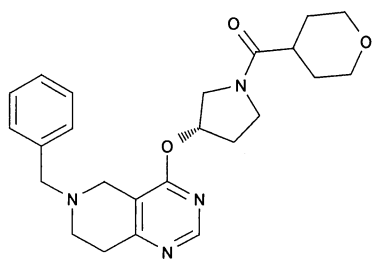
(18,7mg, hiệu suất 21%) 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d, 298K) δ ppm 1,62-1,70 (m, 2H) 1,87-2,01 (m, 2H) 2,20-2,41 (m, 2H) 2,49-2,71 (m, 1H) 3,07-3,19 (m, 2H) 3,37-4,19 (m, 16H) 5,76 (m, 1H) 8,32 (s, 2H) 8,65-8,67 (m, 1H). LCMS: $[M+H]^+ = 441,2$, $R_t^{(1)} = 1,12$ phút.



(Tetrahydro-pyran-4-yl)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-metanon

Bước 3

Dung dịch chứa [(S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (10,9g, 25,8mmol) được hòa tan trong metanol (300ml) và $\text{Pd}(\text{OH})_2$ trên cacbon (2g, 14,24mmol) và amoniac format (3,35g, 51,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 2h. Phản ứng được làm nguội xuống rt, hỗn hợp phản ứng được lọc và làm bay hơi trong chân không cao trong 2h để tạo ra (tetrahydro-pyran-4-yl)-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-metanon (8,45g, hiệu suất 95%) dưới dạng bột màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 298K) δ ppm 1,44-1,67 (m, 4H) 2,08-2,32 (m, 2H) 2,55-2,83 (m, 3H) 2,96 (t, 2H) 3,22-3,96 (m, 11H) 5,53-5,68 (m, 1H) 8,49-8,59 (m, 1H). LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+= 333,5$, $\text{Rt}^{(6)} = 1,24$ phút.

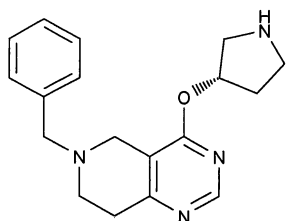


[(S)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon

Bước 2

Dung dịch chứa 6-benzyl-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (420mg, 1,35mmol) trong 4ml CH_2Cl_2 được bổ sung

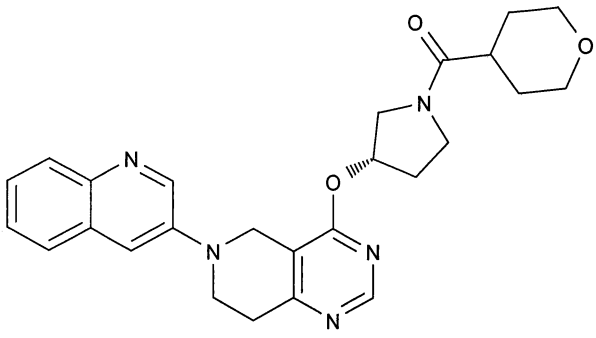
thêm tetrahydro-pyran-4-cacbonyl clorua (0,210ml, 1,637mmol) và Et₃N (0,380ml, 2,73mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút sau đó được dập bằng H₂O, được chiết với CH₂Cl₂, được lọc và làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (CH₂Cl₂/MeOH 95/5) tạo ra [(S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon (420mg, hiệu suất 73%) dưới dạng bột màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1,37-1,64 (m, 4H) 1,95-2,29 (m, 2H) 2,56-2,83 (m, 4H) 3,28-3,91 (m, 13H) 5,54-5,68 (m, 1H) 7,24-7,36 (m, 5H) 8,54-8,59 (m, 1H). LCMS: [M+H]⁺= 423,6, Rt⁽⁷⁾= 0,68.

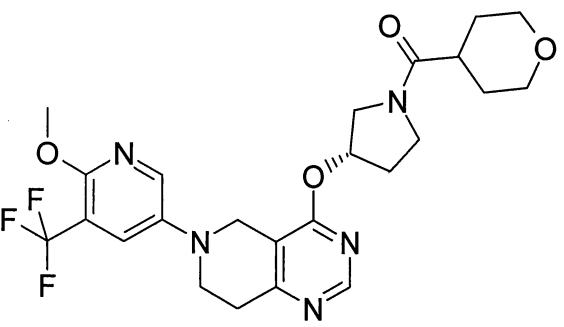


6-Benzyl-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin Bước 1

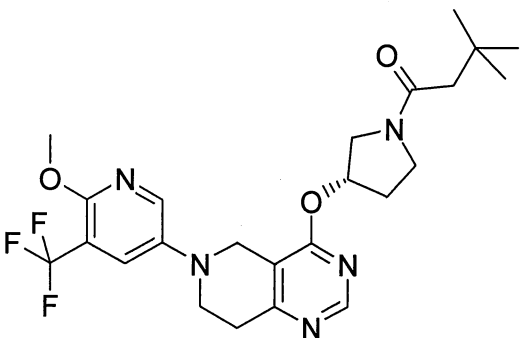
Dung dịch chứa tert-butyl este của axit (S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-carboxylic (560mg, 1,364mmol) trong 2ml CH₂Cl₂ được bổ sung thêm TFA (1,576ml, 20,46mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 1h, được cô đặc và sau đó được rửa giải qua hộp Isolute SCX-2 (10g) để loại bỏ lượng dư TFA với (i) MeOH (ii) NH₃/MeOH và phần bazơ được làm bay hơi trong chân không để tạo ra 6-benzyl-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (năng suất định lượng 420mg,) dưới dạng gôm màu vàng. LCMS: [M+H]⁺= 311,2, Rt⁽³⁾= 0,11.

Các ví dụ 60-62 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 59 bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

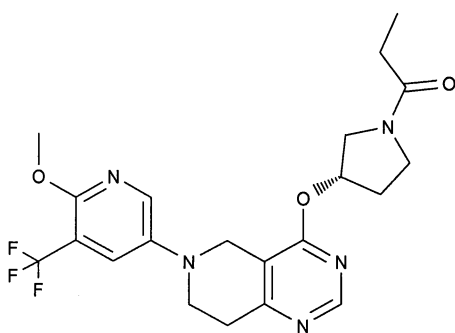
Ví dụ 60		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,27	MS: [M+H] ⁺ 460,2
Tên: [(S)-3-(6-Quinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng 3-bromo-quinolin			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ -d, 298K) δ ppm 1,60-1,72 (m, 3H) 1,89-2,04 (m, 2H) 2,24-2,46 (m, 2H) 2,53-2,73 (m, 1H) 3,08-3,21 (m, 2H) 3,39-3,52 (m, 2H) 3,67-4,11 (m, 8H) 4,20-4,40 (m, 2H) 5,73-5,83 (m, 1H) 7,47-7,62 (m, 3H) 7,73-7,80 (m, 1H) 8,02-8,14 (m, 1H) 8,62-8,68 (m, 1H) 8,86-8,91 (m, 1H).			

Ví dụ 61		Rt ⁽⁷⁾ (phút) 1,17	MS: [M+H] ⁺ 508,7
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 1			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1,50-1,66 (m, 4H) 2,07-2,46 (m, 2H) 2,60-2,80 (m, 1H) 2,88-2,97 (m, 2H) 3,30-3,95 (m, 13H) 4,08-4,23			

(m, 2H) 5,59-5,74 (m, 1H) 7,79-7,85 (m, 1H) 8,16-8,23 (m, 1H) 8,60-8,65 (m, 1H)

Ví dụ 62		Rt ⁽¹⁾ (phút) 2,11	MS: [M+H] ⁺ 494,2
Tên: 1-((S)-3-(6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimetyl-butan-1-on			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A			
Được điều chế bằng cách sử dụng bước 2 của ví dụ 59 và 3,3-dimetyl-butyryl clorua sau đó là các bước 3-4 của ví dụ 59 sử dụng chất trung gian 1			
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃ , 298K) δ ppm 1,00-1,12 (m, 9H) 2,13-2,35 (m, 4H) 3,08-3,15 (m, 2H) 3,45-3,93 (m, 6H) 4,02 (s, 3H) 4,03-4,15 (m, 2H) 5,72-5,79 (m, 1H) 7,57-7,62 (m, 1H) 8,03-8,07 (m, 1H) 8,64-8,69 (m, 1H)			

Ví dụ 63 được điều chế theo quy trình chung được mô tả trong sơ đồ 2,

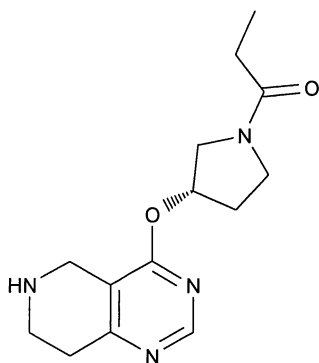


Ví dụ 63: 1-((S)-3-(6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on

Bước 3

1-[(S)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on (47,8mg, 0,173mmol), X-Phos (28mg, 0,059mmol) và

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (17,90mg, 0,017mmol) được kết hợp và được súc bằng argon trong vài phút trước khi bổ sung dioxan đã khử khí. 5-Bromo-2-methoxy-3-triflometyl-pyridin (chất trung gian 1) (54,5mg, 0,213mmol) và Cs_2CO_3 (113mg, 0,346mmol) sau đó được bổ sung thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp tạo thành được súc bằng argon và được gia nhiệt ở 150°C trong 30 phút trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống rt, được lọc qua hyflo và được làm bay hơi. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo điều chế và trung hòa tiếp các phần kết hợp qua PL- HCO_3 MP tạo ra 1-[(S)-3-[6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on (26mg, hiệu suất 33%) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 , 298K) δ ppm 0,94-1,00 (m, 3H) 2,05-2,17 (m, 4H) 2,95-3,0 (m, 2H) 3,45-3,97 (m, 9H) 4,07-4,11(m, 2H) 5,58-5,72 (m, 1H) 7,81-7,86 (m, 1H) 8,18-8,23 (m, 1H) 8,62 (s, 1H). MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 452,2$, $\text{Rt}^{(1)} = 1,74$ phút.

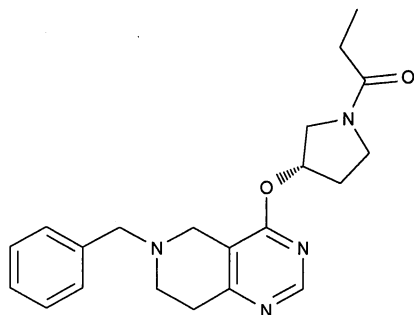


1-[(S)-3-(5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on

Bước 2

$\text{Pd}(\text{OH})_2$ (150mg, 1,070mmol) được cho vào bình thót cổ tròn và được súc trong argon trong 5 phút. Dung dịch chứa 1-[(S)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on (560mg, 1,528mmol) trong 22ml MeOH được bổ sung vào, sau đó là amoniac format (482mg, 7,64mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong hồi lưu (70°C) trong 2h. Hỗn hợp này được lọc qua miếng xelit và được làm khô

trong chân không để tạo ra 1-[(*S*)-3-(5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on. Không cần tinh chế thêm ($m = 420\text{mg}$, hiệu suất định lượng). MS: $[M+H]^+ = 277,5$ Rt⁽⁶⁾ = 0,71 phút.

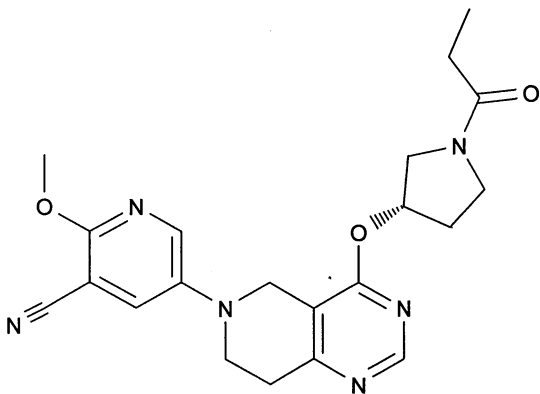


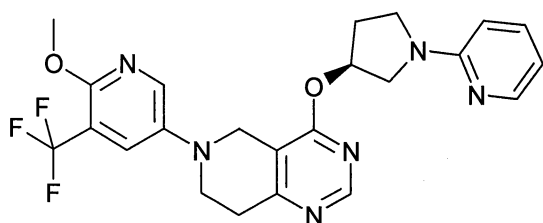
1-[(*S*)-3-(6-Benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on

Bước 1

Dung dịch chứa 1-((*S*)-3-hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on (chất trung gian 2) (358mg, 2,503mmol) trong 5ml THF được bổ sung thêm NaH (108mg, 2,70mmol) trong Ar. Hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 15 phút, sau đó 6-benzyl-4-clo-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (500mg, 1,925mmol) và 5ml THF được bổ sung vào và được khuấy ở rt trong 5h. Phản ứng được dập bằng H₂O và được chiết bằng etylaxetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua MgSO₄, được lọc và làm bay hơi đến khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng hệ Isco Companion (12g SiO₂) CH₂Cl₂/MeOH(95/5). Các phần đã thu gom được kết hợp, được làm bay hơi và làm khô trong chân không cao để tạo ra 1-[(*S*)-3-(6-benzyl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-propan-1-on. ($m = 560\text{mg}$, hiệu suất 78%) MS: $[M+H]^+ = 367,6$, Rt⁽⁷⁾ = 0,64 phút.

Ví dụ 64 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 63 bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

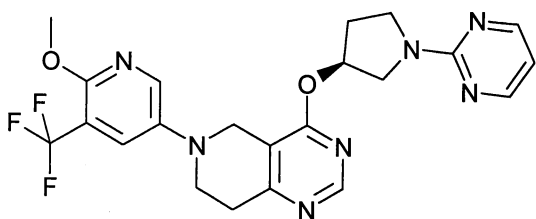
Ví dụ 64		Rt ⁽¹⁾ (phút)	MS: [M+H] ⁺
		1,46	409,2
Tên: 2-Metoxi-5-[4-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nicotinonitril			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng bước 3 của ví dụ 59 và 5-bromo-2-metoxynicotinonitril			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 0,95-1,02 (m, 3H) 2,10-2,35 (m, 5H) 2,89-2,98 (m, 2H) 3,40-3,90 (m, 5H) 3,93 (s, 3H) 4,16 (s, 2H) 5,58-5,71 (m, 1H) 8,08-8,10 (m, 1H) 8,24-8,28 (m, 1H) 8,61 (m, 1H).			



Ví dụ 65: 6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-1-pyridin-2-yl-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

Lọ thủy tinh được bổ sung thêm 6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin dihydroclorua (được điều chế bằng cách sử dụng bước 1 của ví dụ 91 từ chất trung gian 13) (75mg, 0,16mmol), 2-bromopyridin (1ml, 10,25mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,14ml, 0,80mmol). Lọ được đậy nắp và hỗn hợp được gia nhiệt trong vi sóng ở 160°C trong 20 phút. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) và trung hòa tiếp các phần kết hợp qua PL-HCO₃ MP để tạo ra 6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-1-pyridin-2-yl-

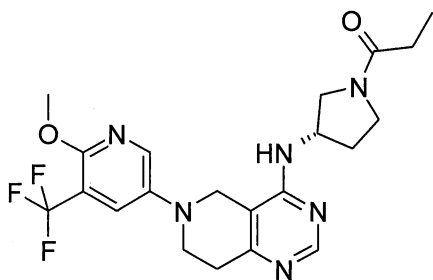
pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin dưới dạng chất rắn màu nâu sáng (19mg, hiệu suất 25%) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,24 – 2,44 (m, 2 H) 2,92 (t, 2 H) 3,47 – 3,69 (m, 5 H) 3,77-3,85 (m, 1H) 3,88 – 3,93 (m, 3 H) 4,12 - 17 (m, 2 H) 5,73 – 5,81 (m, 1 H) 6,40 – 6,52 (d, 1 H) 6,56 – 6,58 (m, 1 H) 7,43 – 7,54 (m, 1 H) 7,77 – 7,84 (m, 1 H) 8,02 – 8,09 (m, 1 H) 8,13 – 8,20 (m, 1 H) 8,61 – 8,66 (m, 1 H) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=473,0$, $\text{Rt}^{(4)}=0,85$ phút.



Ví dụ 66: 6-(6-Metoxý-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-1-pyrimidin-2-yl-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin

Lọ thủy tinh được bổ sung thêm 6-(6-metoxý-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin dihydroclorua (được điều chế bằng cách sử dụng bước 1 của ví dụ 91 từ chất trung gian 13) (75mg, 0,16mmol), 2-bromopyrimidin (55mg, 0,342mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,15ml, 0,85mmol). Lọ được đậy nắp và hỗn hợp được gia nhiệt trong vi sóng ở 160°C trong 20 phút. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) và trung hòa tiếp các phần kết hợp qua PL-HCO₃ MP để tạo ra 6-(6-metoxý-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-1-pyrimidin-2-yl-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin dưới dạng chất rắn màu nâu (17mg, hiệu suất 21%) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,23 – 2,43 (m, 2 H) 2,85 – 2,99 (t, 2 H) 3,22 – 3,94 (m, 9 H) 4,08 – 4,27 (m, 2 H) 5,70 – 5,80 (m, 1 H) 6,56 – 6,66 (t, 1 H) 7,76 – 7,87 (m, 1 H) 8,12 – 8,27 (m, 1 H) 8,28 – 8,42 (m, 2 H) 8,59 – 8,68 (m, 1 H) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=474,2$, $\text{Rt}^{(1)}=1,91$ phút.

Ví dụ 67 được điều chế theo quy trình chung được mô tả trong sơ đồ 4



Ví dụ 67: 1-((*S*)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl)-propan-1-on

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1- carboxylic (chất trung gian 24) (13,4g, 27,1mmol) trong CH₂Cl₂ (100ml), được bổ sung thêm TFA (41,8ml) và hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 1h. Được cô đặc trong chân không và được tách giữa NaOH 2M (aq) (300ml) và CH₂Cl₂ (200ml). Pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (2 x 200ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO₄) và được làm bay hơi trong chân không để tạo ra bột màu nâu. Bột này được hòa tan trong CH₂Cl₂ (50ml) và bổ sung liên tục từng phần NaHCO₃(aq) bão hòa (50ml) vào dung dịch đang khuấy mạnh chứa propionyl clorua (2,63g, 28,5mmol) trong CH₂Cl₂ (50ml) ở rt. Hỗn hợp hai pha tạo thành này được khuấy ở rt trong 1h. Propionyl clorua (0,566g, 6,12mmol) được bổ sung thêm và tiếp tục khuấy mạnh trong 20 phút. Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (100ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, làm khô (MgSO₄) và được cô đặc trong chân không để tạo ra gôm màu nâu. Gôm này được khuấy trong EtOAc (100ml) và chất rắn tạo thành được lọc ra (9,4g). Các dung dịch gốc được cô đặc trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột qua Biotage[®] amino silica gel rửa giải bằng EtOAc/MeOH, 100/0 đến 90/10 để tạo ra bột màu vàng, bột này sau đó được khuấy trong EtOAc (20ml) và chất rắn tạo thành được lọc (870mg). Cả hai lô

chất rắn được kết hợp và được khuấy trong EtOAc hồi lưu (50ml) trong 1h. Lọc để thu được 1- $\{(S)\text{-}3\text{-}[6\text{-}(6\text{-metoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl})\text{-}5,6,7,8\text{-tetrahydro-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-4-ylamino}\}\text{-pyrrolidin-1-yl}\}$ -propan-1-on dưới dạng chất rắn không màu (9,42g, hiệu suất 76%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 0,95-1,05 (m, 3H) 1,87-2,32 (m, 4H) 2,77-2,86 (m, 2H) 3,25-3,88 (m, 6H) 3,93 (s, 3H) 3,98 (s, 2H) 4,55-4,80 (m, 1H) 6,70-6,80 (m, 1H, N-H) 7,86-7,92 (m, 1H) 8,27-8,33 (m, 1H) 8,33-8,37 (m, 1H) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=451,0$, $\text{Rt}^{(6)}=1,49$ phút.

Quy trình tổng hợp khác cho ví dụ 67

Dung dịch chứa tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 24) (29,04g, 58,73mmol) trong 2-Me-THF (100ml) được nhỏ giọt vào dung dịch nước HCl (150ml, 31%) trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được tách giữa nước (300ml) và isopropyl axetat (100ml) và pha hữu cơ phía trên được loại bỏ. Pha nước được tách giữa 25% NaOH (aq) (200g) và 2-Me-THF (200ml), và pha hữu cơ được thu gom và làm khô. Triethylamin (16,32ml, 117,48mmol) được bổ sung vào pha hữu cơ sau đó nhỏ giọt propionyl clorua (6,0g, 64,6mmol) ở 0°C. Hỗn hợp tạo thành này được khuấy ở 0°C trong 1h. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (110ml) và pha hữu cơ tạo thành được cô đặc trong chân không để tạo ra gôm màu nâu. Cặn được kết tinh lại bằng isopropanol và ete metyl tert-butyl để tạo ra 1- $\{(S)\text{-}3\text{-}[6\text{-}(6\text{-metoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl})\text{-}5,6,7,8\text{-tetrahydro-pyrido}[4,3\text{-d}]\text{pyrimidin-4-ylamino}\}\text{-pyrrolidin-1-yl}\}$ -propan-1-on dưới dạng chất rắn không màu (17,2g, hiệu suất 65%).

Kết tinh ví dụ 67 bằng cách gia nhiệt trong axetonitril/nước

2,0g ví dụ 67 (4,440mmol) được hòa tan trong 10ml axetonitril và 0,5ml nước ở 75°C. Dung dịch này được để nguội xuống rt trong 30 phút tạo ra huyền phù. Hỗn hợp này được khuấy trong 16h ở rt. Các tinh thể được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa 2 lần bằng 1ml axetonitril và sau đó

được làm khô trong 16h ở 24°C và chân không ca. 10 mbar. Phân tích sơ bộ về nguyên liệu này thể hiện dạng khan.

Danh mục các pic có ý nghĩa nhất từ mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng khan ví dụ 67 phương pháp X1):

2-Theta theo deg	Cường độ theo %
7,9	31
9,6	88
11,5	29
13,4	8
15,2	7
15,9	100
16,8	57
17,6	9
18,7	20
20,0	8
20,6	40
22,0	32
22,4	53
22,7	26
23,4	17
23,9	23
24,5	41
25,1	20
25,8	13
26,7	31

Điều chế muối phosphat của ví dụ 67

2,0g ví dụ 67 (4,440mol) được hòa tan trong 10ml axetonitril và 0,5ml nước ở 75°C. 512mg axit ortho-phosphoric 85% (4,440mol) được bổ sung

vào ở 70°C. Sự kết tinh xảy ra nhanh ở 70°C. Huyền phù được để nguội xuống rt trong 30 phút. Huyền phù này được pha loãng với 10ml axetonitril và được khuấy trong 16h ở rt. Các tinh thể được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa 3 lần bằng 1ml axetonitril và sau đó được làm khô trong 16h ở 24°C và chân không ca. 10mbar. Phân tích sơ bộ về muối phosphat thể hiện dạng 1:1 (khan).

Danh mục các pic có ý nghĩa nhất từ mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối phosphat ví dụ 67 (Phương pháp X1):

2-Theta theo deg	Cường độ theo %
5,2	51
9,8	56
10,3	19
11,6	100
14,9	14
15,5	48
15,9	11
16,6	65
19,5	54
20,7	62
21,5	10
22,1	21
23,3	57
25,8	18
26,4	29
27,2	20
28,2	13

Điều chế muối hydroclorua của ví dụ 67

2,0g ví dụ 67 (4,440mol) được hòa tan trong 20ml axetonitril và 1,0ml nước ở 70°C. 459mg axit hydrocloric 37% (4,440mol) được bổ sung vào ở 70°C. Sự kết tinh xảy ra nhanh ở 70°C. Huyền phù này được để nguội xuống rt trong 30 phút và được khuấy trong 16h ở rt. Các tinh thể được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa 3 lần bằng 1ml axetonitril và sau đó làm khô trong 16h ở 24°C và chân không ca. 10mbar. Phân tích sơ bộ về muối HCl thể hiện dạng 1:1 (khan).

Danh mục các pic có ý nghĩa nhất từ mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối hydroclorua ví dụ 67 (Phương pháp X1):

2-Theta theo deg	Cường độ theo %
5,6	100
11,0	18
11,3	42
11,8	12
14,7	33
17,1	13
18,7	19
19,4	29
22,0	23
22,6	28
23,1	50
23,7	28
24,9	29
25,5	15

Điều chế muối hippurat của ví dụ 67

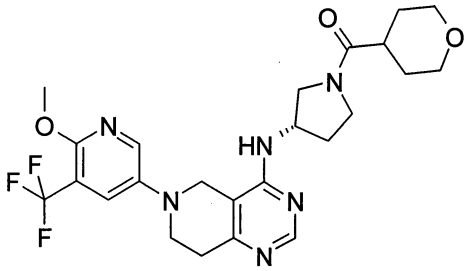
0,4g ví dụ 67 (0,888mmol) được hòa tan trong 8ml axetonitril và 0,2ml nước ở 70°C. 167mg axit hippuric (0,888mmol) được bổ sung vào ở 70°C. Dung dịch này được để nguội xuống rt trong 30 phút. Sự kết tinh xảy ra ở

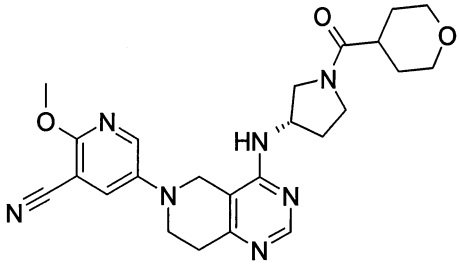
40°C. Huyền phù này được khuấy trong 16h ở rt. Các tinh thể được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa 3 lần bằng 1ml axetonitril và sau đó được làm khô trong 16h ở 50°C và chân không ca. 10 mbar

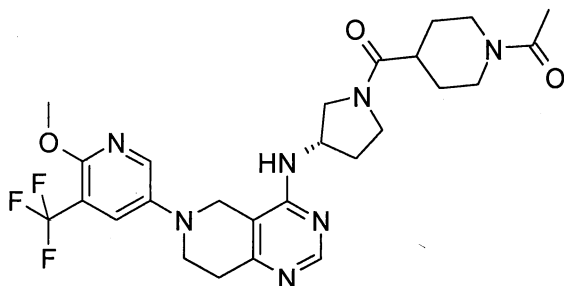
Danh mục các pic có ý nghĩa nhất từ mẫu nhiễu xạ bột tia X muối hippurat ví dụ 67 (Phương pháp X1):

2-Theta theo deg	Cường độ theo %
5,2	76
7,5	100
10,3	60
10,9	63
11,8	9
13,1	16
16,1	44
16,7	26
17,7	49
18,4	38
21,2	49
23,2	74
24,2	67
26,2	28

Các ví dụ 68-69 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 67 bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Ví dụ 68		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,26	MS: [M+H] ⁺ 507,2
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: phương pháp HPLC pha đảo phương pháp A Được điều chế bằng cách sử dụng tetrahydro-pyran-4-cacbonyl clorua			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1,48-1,67 (m, 4H) 1,88-2,35 (m, 2H) 2,59-2,87 (m, 3H) 3,26-4,03 (m, 15H) 4,56-4,83 (m, 1H) 6,82-6,92 (m, 1H, N-H) 7,86-7,90 (m, 1H) 8,26--8,32 (m, 1H) 8,37-8,42 (m, 1H)			

Ví dụ 69		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,06	MS: [M+H] ⁺ 464,2
Tên: 2-Metoxo-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrrolidin-3-ylamino]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril			
Phương pháp tinh chế: phương pháp HPLC pha đảo phương pháp A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 25 và tetrahydro-pyran-4-cacbonyl clorua			
¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄ , 298K) δ ppm 1,59-1,86 (m, 4H) 2,07-2,47 (m, 2H) 2,75-2,98 (m, 3H) 3,44-4,13 (m, 15H) 4,64-5,24 (m, 1H, được che giấu tín hiệu bằng pic nước) 7,94-7,99 (m, 1H) 8,20-8,26 (m, 1H) 8,33-8,39 (m, 1H)			

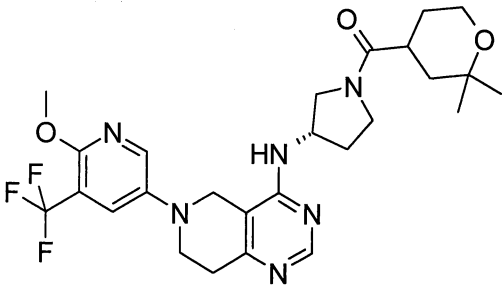


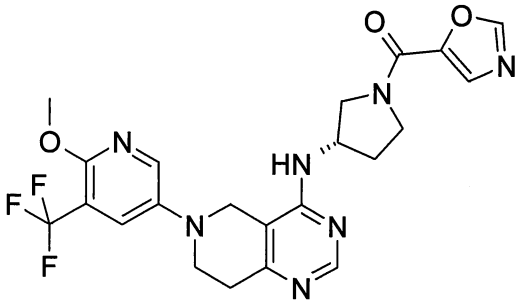
Ví dụ 70: 1-(4-((*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-cacbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon

Tert-butyl este của axit (*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 24) (160mg, 0,32mmol) được hòa tan trong CH₂Cl₂ (2,0ml) và TFA (1,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1h, sau đó được làm bay hơi trong chân không để tạo ra [6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(*S*)-pyrrolidin-3-yl-amin ditrifloaxetat dưới dạng gồm màu nâu (160mg), hợp chất này được sử dụng mà không tinh chế thêm. [6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]-(*S*)-pyrrolidin-3-yl-amin ditrifloaxetat (40mg, 0,06mmol) được bổ sung thêm axit 1-axetylpipeidine-4- carboxylic (12mg, 0,07mmol), N,N-diisopropyletylamin (0,05ml, 0,26mmol), CH₂Cl₂ (3,0ml) và sau đó là HBTU (29mg, 0,08mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18h và sau đó được tách giữa CH₂Cl₂ (10ml) và nước (5ml). Pha hữu cơ được lọc qua ống tách pha và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) và trung hòa tiếp các phần kết hợp bằng cách rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó bằng amoniac 2M trong metanol. Các phần bazơ được cô đặc trong chân không để tạo ra 1-(4-((*S*)-3-[6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-cacbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (19mg, hiệu suất

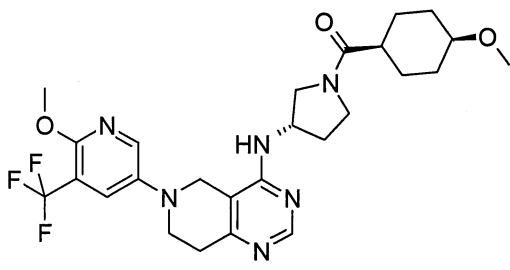
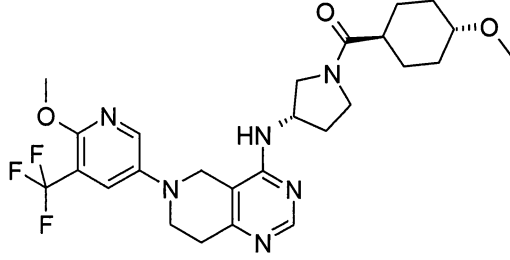
50% đối với bước thứ 2) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 1,20-1,70 (m, 4H) 1,79-2,35 (m, 5H) 2,53-2,85 (m, 4H) 3,04-3,14 (m, 1H) 3,35-4,79 (m, 14H) 6,80-6,87 (m, 1H, N-H) 7,87-7,91 (m, 1H) 8,26-8,31 (m, 1H) 8,35-8,41 (m, 1H) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=548,2$, $\text{Rt}^{(1)}=1,22$ phút.

Các ví dụ 71-80 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 70 bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu thích hợp

Ví dụ 71		$\text{Rt}^{(1)}$ (phút) 1,40	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 535,3
Tên: (2,2-Dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Phương pháp tinh chế: HPLC pha đảo phương pháp A			
Được điều chế bằng cách sử dụng axit 2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic			
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 1,05-1,20 (m, 6H) 1,30-1,58 (m, 4H) 1,86-2,35 (m, 2H) 2,70-2,90 (m, 3H) 3,34-4,03 (m, 13H) 4,55-4,80 (m, 1H) 6,67-6,76 (m, 1H, N-H) 7,86-7,89 (m, 1H) 8,26-8,31 (m, 1H) 8,32-8,37 (m, 1H)			

Ví dụ 72		$\text{Rt}^{(1)}$ (phút) 1,22	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 490,1
----------	---	---	---

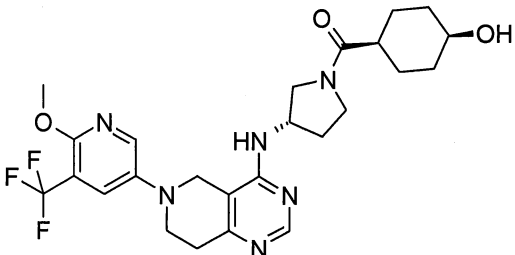
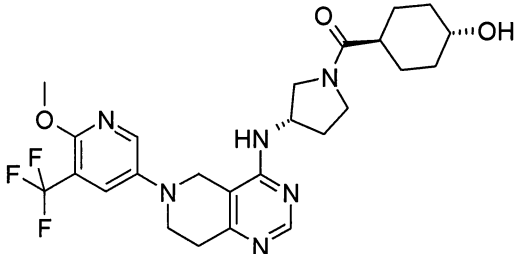
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon
Phương pháp tinh chế: Phương pháp HPLC pha đảo A
Được điều chế bằng cách sử dụng axit oxazol-5-carboxylic
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1,89-2,39 (m, 2H) 2,78-2,86 (m, 2H) 3,50-4,20 (m, 11H) 4,65-4,84 (m, 1H) 6,75-6,83 (m, 1H, N-H) 7,75-7,83 (m, 1H) 7,86-7,92 (m, 1H) 8,26-8,32 (m, 1H) 8,35-8,38 (m, 1H) 8,55-8,60 (m, 1H)

Ví dụ 73		Rt ⁽¹⁾ (phút)	MS: [M+H] ⁺
Ví dụ 74		1,38 (Chất đồng phân 1)	535,2 (Chất đồng phân 1)
		1,48 (Chất đồng phân 2)	535,2 (Chất đồng phân 2)
		Cis/trans không được chỉ định	
Tên: ((S)-3-(6-(6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1R,4R)-4-metoxycyclohexyl)metanon			
((S)-3-(6-(6-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1R,4S)-4-metoxycyclohexyl)metanon			
Phương pháp tinh chế: HPLC pha đảo phương pháp A			
Được điều chế bằng cách sử dụng 4-metoxy-xyclohexaneaxit carboxylic (hỗn			

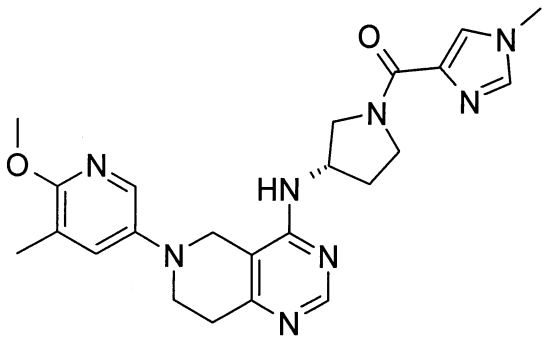
hợp cis/trans)

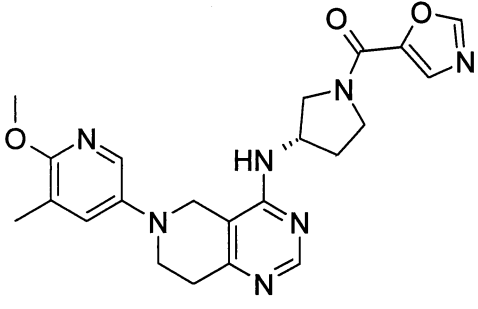
¹H NMR (Đồng phân 1 cis/trans không được chỉ định) (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1,04-1,47 (m, 4H) 1,64-2,45 (m, 7H) 2,77-2,86 (m, 2H) 3,00-3,77 (m, 10H) 3,87-4,03 (m, 5H) 4,53-4,80 (m, 1H) 6,67-6,78 (m, 1H, N-H) 7,85-7,91 (m, 1H) 8,26-8,32 (m, 1H) 8,33-8,38 (m, 1H)

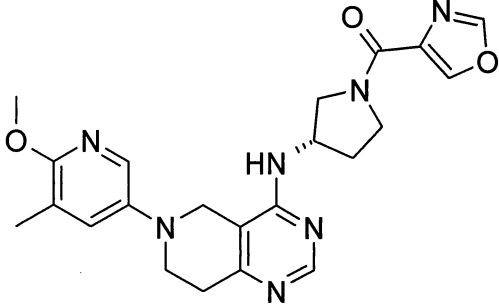
¹H NMR (Đồng phân 2 cis/trans không được chỉ định) (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1,32-1,48 (m, 4H) 1,55-2,50 (m, 7H) 2,78-2,84 (m, 2H) 3,01-3,77 (m, 10H) 3,87-4,03 (m, 5H) 4,53-4,80 (m, 1H) 6,67-6,78 (m, 1H, N-H) 7,85-7,91 (m, 1H) 8,26-8,32 (m, 1H) 8,33-8,38 (m, 1H)

Ví dụ 75		Rt ⁽¹⁾ (phút)	MS: [M+H] ⁺
Ví dụ 76		1,18 (Đồng phân 1)	521,2 (Đồng phân 1)
		1,29 (Đồng phân 2) Cis/trans không được chỉ định	521,2 (Đồng phân 2)
Tên: ((1 <i>S</i> ,4 <i>R</i>)-4-hydroxycyclohexyl)((<i>S</i>)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3- <i>d</i>]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon ((1 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hydroxycyclohexyl)((<i>S</i>)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-			

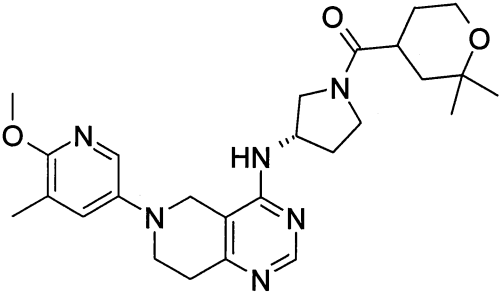
3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon
Phương pháp tinh chế: HPLC pha đảo phương pháp A Được điều chế bằng cách sử dụng 4-hydroxy-xyclohexaneaxit carboxylic (hỗn hợp của đồng phân cis/trans)
¹H NMR (Đồng phân 1 cis/trans không được chỉ định) (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1,06-1,44 (m, 4H) 1,57-2,86 (m, 9H) 3,01-3,76 (m, 7H) 3,88-4,03 (m, 5H) 4,50-4,78 (m, 2H) 6,68-6,78 (m, 1H, N-H) 7,86-7,91 (m, 1H) 8,26-8,32 (m, 1H) 8,33-8,39 (m, 1H) ¹H NMR (Đồng phân 1 cis/trans không được chỉ định) (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1,28-1,52 (m, 4H) 1,59-2,85 (m, 9H) 3,03-3,83 (m, 8H) 3,88-4,03 (m, 5H) 4,55-4,79 (m, 1H) 6,68-6,77 (m, 1H, N-H) 7,85-7,91 (m, 1H) 8,26-8,32 (m, 1H) 8,33-8,39 (m, 1H)

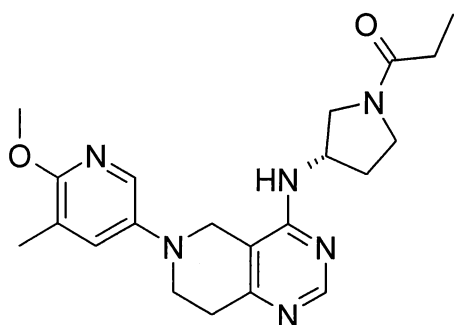
Ví dụ 77		Rt ⁽¹⁾ (phút) 0,89	MS: [M+H] ⁺ 449,2
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxý-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: HPLC pha đảo phương pháp A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 20 và axit 1-metyl-1H-imidazol-4-carboxylic			
¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄, 298K) δ ppm 2,07-2,44 (m, 5H) 2,86-2,95 (m, 2H) 3,44-4,43 (m, 14H) 4,77-4,87 (m, 1H) 7,44-7,48 (m, 1H) 7,60-7,70 (m, 2H) 7,72-7,79 m, 1H) 8,32-8,41 (m, 1H)			

Ví dụ 78		Rt ⁽¹⁾ (phút) 0,99	MS: [M+H] ⁺ 436,2
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp HPLC pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 20 và axit oxazol-5-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1,95-2,35 (m, 5H) 2,74-2,83 (m, 2H) 3,35-4,20 (m, 11H) 4,62-4,83 (m, 1H) 6,73-6,81 (m, 1H) 7,44-7,49 (m, 1H) 7,75-7,85 (m, 2H) 8,33-8,38 (m, 1H) 8,54-8,59 (m, 1H)			

Ví dụ 79		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,01	MS: [M+H] ⁺ 436,2
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-metanon			
Phương pháp tinh chế: HPLC pha đảo phương pháp A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 20 và axit oxazol-4-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1,93-2,35 (m, 5H) 2,75-2,82 (m, 2H) 3,38-4,27 (m, 11H) 4,61-4,78 (m, 1H) 6,74-6,80 (m, 1H) 7,45-7,49 (m, 1H) 7,78-7,84 (m, 1H) 8,32-8,37 (m, 1H) 8,47-8,53 (m, 1H) 8,61-8,66			

(m, 1H)

Ví dụ 80		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,18	MS: [M+H] ⁺ 481,3
Tên: (2,2-Dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-metanon			
Phương pháp tinh chế: Phương pháp HPLC pha đảo A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 20 và axit 2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm 1,05-1,22 (m, 6H) 1,30-1,58 (m, 4H) 1,90-2,29 (m, 5H) 2,75-2,85 (m, 3H) 3,35-3,77 (m, 7H) 3,82 (s, 3H) 3,87-3,97 (m, 3H) 4,54-4,79 (m, 1H) 6,66-6,75 (m, 1H) 7,47 (d, 1H) 7,81 (d, 1H) 8,35 (d, 1H)			

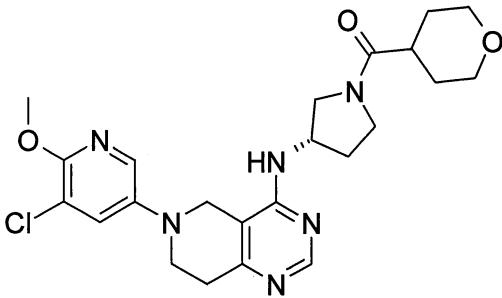


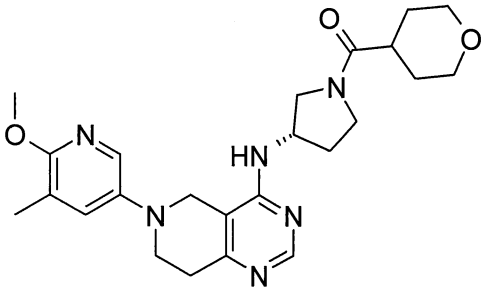
Ví dụ 81: 1-{(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on

Dung dịch chứa trifloaxetat của tert-butyl este của axit (S)-3-[6-(6-metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-

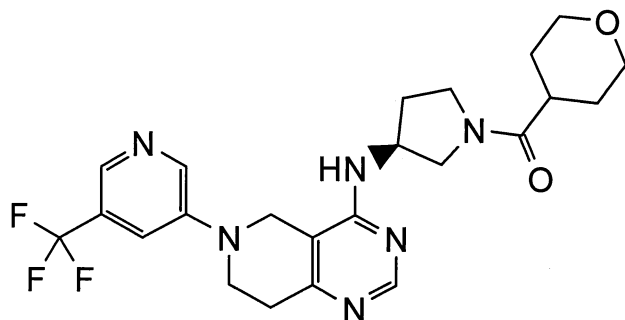
ylamino]-pyrrolidin-1-carboxylic (chất trung gian 20) (60mg, 0,11mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0ml), được bổ sung thêm TFA (2,0ml) và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 1h. Được cô đặc trong chân không để tạo ra [6-(6-metoxi-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)]-(S)-pyrrolidin-3-yl)amin ditrifloaxetat (60mg). [6-(6-Metoxi-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)]-(S)-pyrrolidin-3-yl)amin ditrifloaxetat (30mg, 0,053mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 (2,0ml) và được bổ sung liên tục từng phần bằng NaHCO_3 bão hòa (aq) (2,0ml) vào dung dịch đang khuấy mạnh chứa propionyl clorua (7mg, 0,07mmol) trong CH_2Cl_2 (2,0ml) ở rt. Hỗn hợp hai pha tạo thành được khuấy ở rt trong 45 phút. Được pha loãng với CH_2Cl_2 (10ml) và NaHCO_3 (aq) bão hòa (2,0ml). Lớp hữu cơ được tách ra bằng cách lọc qua ống tách pha và được cô đặc trong chân không. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) và trung hòa tiếp các phần kết hợp bằng cách rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó bằng amoni 2M trong metanol. Các phần bazơ được cô đặc trong chân không tạo ra 1-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido [4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on dưới dạng bột không màu (7mg, hiệu suất 21%) ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d_4 , 298K) δ ppm 1,20-1,28 (m, 3H) 2,04-2,44 (m, 7H) 2,88-2,94 (m, 2H) 3,48-4,04 (m, 11H) 4,73-4,88 (m, 1H) 7,44-7,48 (m, 1H) 7,73-7,77 (m, 1H) 8,34-8,38 (m, 1H) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=397,1$, $\text{Rt}^{(3)}=1,32$ phút.

Các ví dụ 82-83 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 81 bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Ví dụ 82		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,13	MS: [M+H] ⁺ 473,2
Tên: {(S)-3-[6-(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: HPLC pha đảo phương pháp A Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 21 và tetrahydro-pyran-4-cacbonyl clorua			
¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄ , 298K) δ ppm 1,58-1,87 (m, 4H) 2,04-2,45 (m, 2H) 2,73-2,96 (m, 3H) 3,39-4,14 (m, 15H) 4,71-4,90 (m, 1H) 7,67-7,74 (m, 1H) 7,88-7,93 (m, 1H) 8,34-8,39 (m, 1H)			

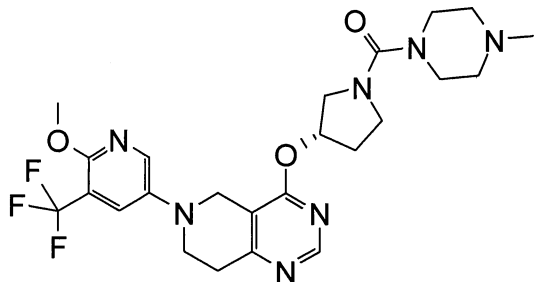
Ví dụ 83		Rt ⁽⁷⁾ (phút) 0,86	MS: [M+H] ⁺ 453,6
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon			
Phương pháp tinh chế: HPLC pha đảo phương pháp A sau đó là phương pháp C Được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 20 và tetrahydro-pyran-4-cacbonyl clorua			

¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₆, 298K) δ ppm 1,57-1,88 (m, 4H) 2,04-2,45 (m, 5H) 2,73-2,96 (m, 3H) 3,37-4,12 (m, 15H) 4,73-4,88 (m, 1H) 7,45-7,48 (m, 1H) 7,73-7,77 (m, 1H) 8,36-8,39 (m, 1H)



Ví dụ 84: (Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-{6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino}pyrrolidin-1-yl}-methanon
6-(5-(trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (chất trung gian 19) (59mg) trong axetonitril (1,0ml) được bổ sung thêm BOP (114mg, 0,258mmol) và DBU (0,060ml, 0,398mmol). Dung dịch tạo thành được để yên ở RT trong 1 phút, sau đó bổ sung thêm [(S)-3-amino-pyrrolidin-1-yl-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanon (chất trung gian 5) (79mg, 0,398mmol) trong axetonitril (1,0ml) và gia nhiệt hỗn hợp này ở 85°C trong 25h. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo và trung hòa tiếp phần kết hợp bằng cách rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó bằng amoniac 2M trong metanol. Các phân bazơ được cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất đề mục dạng thô được tinh chế thêm bằng sắc ký nhanh trên silica gel bằng EtOAc/MeOH 100/0 đến 80/20 để tạo ra (tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-{6-(5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino}pyrrolidin-1-yl}-methanon (19mg, hiệu suất 6%) dưới dạng chất rắn không màu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 298K) δ ppm 1,47-1,69 (m, 4H) 1,83-2,37 (m, 2H) 2,58-2,89 (m, 3H) 3,23-4,20 (m, 12H) 4,56-4,82 (m, 1H)

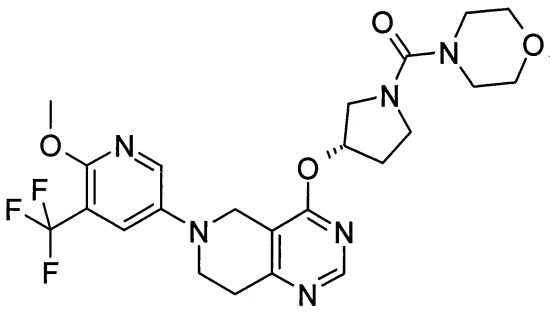
6,75-6,89 (m, 1H, N-H) 7,68-7,79 (m, 1H) 8,28--8,42 (m, 2H) 8,74-8,83 (m, 1H), LCMS: $[M+H]^+=477,6$, $R_t^{(7)}=0,84$ phút.

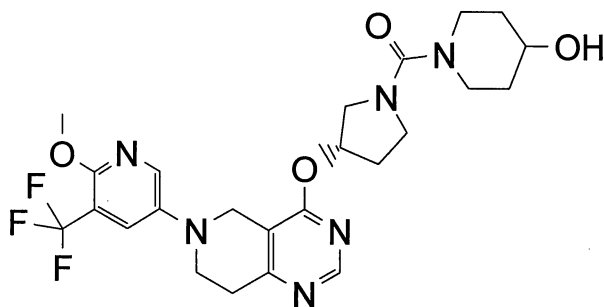


Ví dụ 85: {(S)-3-[6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-metyl-piperazin-1-yl)-metanon

Dung dịch chứa 6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (được điều chế bằng cách sử dụng bước 1, ví dụ 91 từ chất trung gian 13) (23,0mg, 0,058mmol) và triethylamin (0,016ml, 0,116mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) được bổ sung thêm 4-metyl-piperazin-1-cacbonyl clorua hydroclorua (11,6mg, 0,058mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 18h. Được pha loãng với CH_2Cl_2 (10ml) và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (aq) (2ml). Lớp hữu cơ được lọc qua ống tách pha và được làm bay hơi trong chân không. Việc tinh chế được thực hiện bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) và trung hòa tiếp các phần kết hợp bằng cách rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó bằng amoniac 2M trong metanol. Các phần bazơ được cô đặc trong chân không để tạo ra {(S)-3-[6-(6-methoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-metyl-piperazin-1-yl)-metanon (25mg, hiệu suất 58%) dưới dạng bột màu vàng. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298K) δ ppm 2,17-2,27 (m, 2H) 2,55 (s, 3H) 2,65-2,78 (m, 4H) 3,07 (t, 2H) 3,45-3,73 (m, 9H) 3,86-3,95 (m, 1H) 4,02 (s, 3H) 4,13 (s, 2H) 5,66-5,73 (m, 1H) 7,62 (d, 1H) 8,06 (d, 1H) 8,64 (s, 1H) LCMS: $[M+H]^+=522,3$, $R_t^{(1)}=1,21$ phút.

Ví dụ 86 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 85 bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

Ví dụ 86		R _t ⁽¹⁾ (phút) 1,71	MS: [M+H] ⁺ 509,2
Tên: {(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-morpholin-4-yl-metanon			
Phương pháp tinh chế: HPLC pha đảo phương pháp A			
Được điều chế bằng cách sử dụng morpholin 4-cacbonyl clorua			
¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄ , 298K) δ ppm 2,21-2,31 (m, 2H) 3,03 (t, 2H) 3,23-3,42 (m, 4H) 3,48-3,81 (m, 9H) 3,82-3,88 (m, 1H) 3,99 (s, 3H) 4,17 (s, 2H) 5,72-5,77 (m, 1H) 7,79 (d, 1H) 8,13 (d, 1H) 8,59 (s, 1H)			

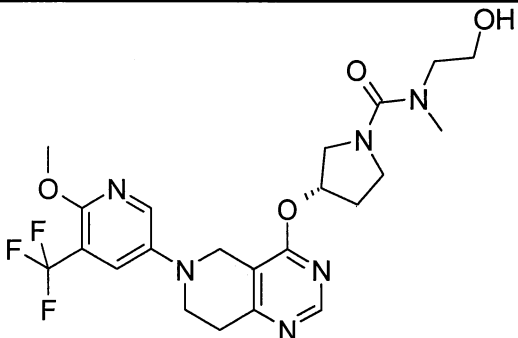


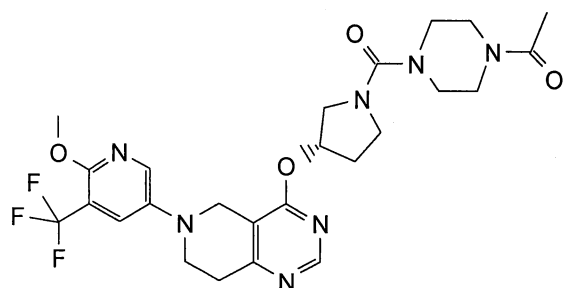
Ví dụ 87: (4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon

CH₂Cl₂ (5ml) trong bình thót cổ đáy tròn được bổ sung thêm phospho (dung dịch 20% trong toluen, 0,20ml, 0,379mmol) và dung dịch tạo thành được làm lạnh đến 5°C trong argon. Dung dịch chứa 6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-

pyrido[4,3-d] pyrimidin (được điều chế bằng cách sử dụng bước 1, ví dụ 91 từ chất trung gian 13) (50,0mg, 0,126mmol) và triethylamin (0,053ml, 0,380mmol) trong CH₂Cl₂ (1,0ml) được bổ sung vào và hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ phòng kèm theo khuấy trong argon trong 1h. Được làm bay hơi đến khô bằng cách sục dòng argon vào hỗn hợp này để tạo ra gồm màu nâu. Được hòa tan trong CH₂Cl₂ (3ml) để tạo ra (*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d] pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-cacbonyl clorua dưới dạng dung dịch trong CH₂Cl₂. LCMS: 458,4 [M+1]⁺, Rt ⁽⁷⁾= 1,38 phút. Dung dịch này được sử dụng mà không tinh chế thêm. 1,5ml dung dịch này được bổ sung vào dung dịch chứa piperidin-4-ol (6,4mg, 0,063mmol) và triethylamin (0,053ml, 0,380mmol) trong CH₂Cl₂ và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong argon trong 1h. N,N-dimetylformamit (0,5ml) được bổ sung vào và khuấy tiếp trong 2h. Được pha loãng với CH₂Cl₂ (2ml) và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (aq) (2ml). Lớp hữu cơ được lọc qua ống tách pha và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) và trung hòa tiếp các phần kết hợp bằng cách rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó bằng amoniac 2M trong metanol. Các phần bazơ được cô đặc trong chân không để tạo ra (4-hydroxy-piperidin-1-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon dưới dạng bột màu vàng nhạt (22mg, hiệu suất 64%). ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄, 298K) δ ppm 1,35-1,57 (m, 2H) 1,80-,1,94 (m, 2H) 2,20-2,31 (m, 2H) 2,94-3,09 (m, 4H) 3,45-3,87 (m, 10H) 3,98 (s, 3H) 4,17 (s, 2H) 5,70-5,76 (m, 1H) 7,78 (d, 1H) 8,13 (d, 1H) 8,58 (s, 1H) LCMS: [M+H]⁺=523,2, Rt ⁽¹⁾= 1,58 phút.

Ví dụ 88 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 87 bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

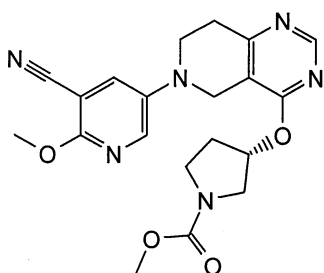
Ví dụ 88		Rt ⁽¹⁾ (phút) 1,58	MS: [M+H] ⁺ 497,2
Tên: (2-hydroxy-etyl)-metyl-amit của axit (S)-3-[6-(6-Metoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic			
Phương pháp tinh chế: HPLC pha đảo phương pháp A Được điều chế bằng cách sử dụng 2-methylamino-etanol			
¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄ , 298K) δ ppm 2,20-2,32 (m, 2H) 2,97 (s, 3H) 2,98-3,06 (t, 2H) 3,27-3,38 (m, 1H) 3,40-3,80 (m, 8H) 3,82-3,89 (m, 1H) 3,98 (s, 3H) 4,18 (s, 2H) 5,71-5,76 (m, 1H) 7,78 (d, 1H) 8,14 (d, 1H) 8,58 (s, 1H)			



Ví dụ 89: 1-(4-{(S)-3-[6-(6-metoxý-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-cacbonyl}-piperazin-1-yl)-etanon

Dung dịch chứa 6-(6-metoxý-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin (được điều chế bằng cách sử dụng bước 1, ví dụ 91 từ chất trung gian 13) (25mg, 0,063mmol) và trietylamin (0,013ml, 0,095mmol) trong CH₂Cl₂ (2ml) được bổ sung thêm 3-(4-axetyl-piperazin-1-cacbonyl)-1-metyl-3H-imidazol-3-ium

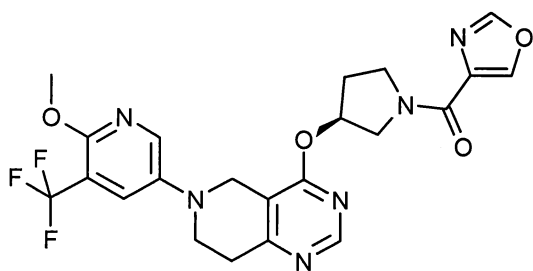
iodua (Chất trung gian 6) (15mg, 0,063mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong argon trong 18h. Được tách giữa CH_2Cl_2 (10ml) và NaHCO_3 bão hòa (aq) (2ml) và lớp hữu cơ được lọc qua ống tách pha và được làm bay hơi trong chân không. Tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) và trung hòa tiếp các phần kết hợp bằng cách rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó bằng amoniac 2M trong metanol. Các phần bazơ được cô đặc trong chân không để tạo ra 1-(4-((S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-cacbonyl}-piperazin-1-yl)-etanon dưới dạng bột màu vàng nhạt (9mg, hiệu suất 25%). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4 , 298K) δ ppm 2,14 (s, 3H) 2,24-2,33 (m, 2H) 3,04 (t, 2H) 3,25-3,91 (m, 13H) 3,99 (s, 3H) 4,18 (s, 2H) 5,74-5,78 (m, 1H) 7,79 (d, 1H) 8,14 (d, 1H) 8,60 (s, 1H) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=550,2$, $\text{Rt}^{(1)}=1,58$ phút.



Ví dụ 90: Metyl este của axit (S)-3-[6-(5-xyano-6-metoxi-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic

Dung dịch chứa 2-metoxi-5-[4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nicotinonitril (được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 11 và phương pháp 1b, bước xử lý 2, ví dụ 1) (25,0mg, 0,071mmol) và trietylamin (0,04ml, 0,29mmol) trong CH_2Cl_2 (2ml) được bổ sung metyl carbonocloidat (0,006ml, 0,078mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18h. Được pha loãng với CH_2Cl_2 (2ml) và được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa (aq) (1ml). Lớp hữu cơ được lọc qua ống tách pha và được làm bay hơi trong chân không. Việc tinh chế được thực hiện bằng HPLC Gilson pha đảo HPLC (Phương pháp A) và trung hòa tiếp các phần kết hợp bằng cách rửa giải qua hộp Isolute[®] SCX-2, rửa giải bằng metanol, sau đó

bằng amoniac 2M trong metanol. Các phần bazơ được cô đặc trong chân không tạo ra methyl este của axit (*S*)-3-[6-(5-cyano-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic (10mg, hiệu suất 35%) dưới dạng bột màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,09-2,31 (m, 2H) 2,91 (t, 2H) 3,45-3,75 (m, 9H) 3,93 (s, 3H) 4,17 (s, 2H) 5,58-5,65 (m, 1H) 8,09 (d, 1H) 8,27 (d, 1H) 8,61 (s, 1H) LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+=411,1$, $\text{Rt}^{(1)}=1,58$ phút.

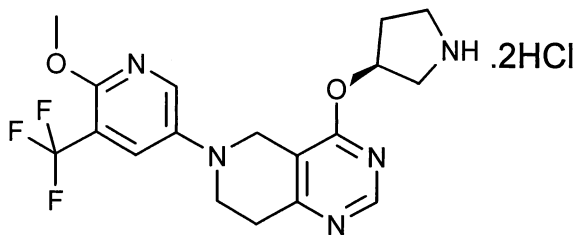


Ví dụ 91: {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-metanon

Bước 2

Axit oxazol-4-carboxylic (27mg, 0,24mmol) và HBTU (89mg, 0,24mmol) trong DMF (1ml) được bổ sung thêm N,N-diisopropyletylamin (0,08ml, 0,45mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút và sau đó 6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-4-((*S*)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin dihydroclorua (100mg, 0,214mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,08ml, 0,45mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Được tinh chế bằng HPLC Gilson pha đảo (Phương pháp A) và trung hòa tiếp các phần kết hợp qua PL-HCO₃ MP để tạo ra {(*S*)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-metanon dưới dạng chất rắn màu vàng (38mg, hiệu suất 36%) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 298K) δ ppm 2,11 - 2,39 (m, 2 H) 2,80 - 3,01 (m, 2 H) 3,22 - 4,29 (m, 11 H) 5,59 - 5,80 (m, 1 H) 7,72 - 7,94 (m, 1 H) 8,10 - 8,29 (m, 1

H) 8,41 - 8,55 (m, 1 H) 8,57 - 8,77 (m, 2 H) LCMS: $[M+H]^+=491,1$, $R_t^{(1)}=1,69$ phút.

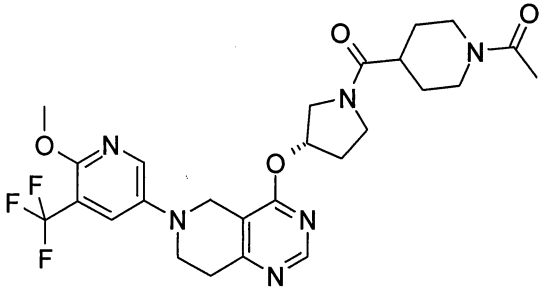


6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin dihydrochlorua

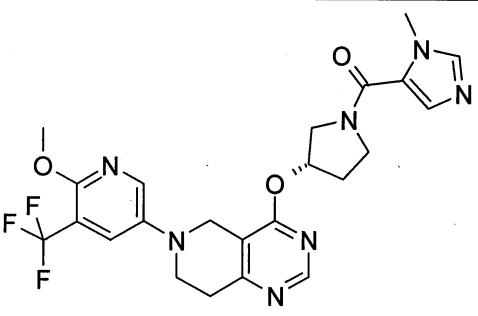
Bước 1

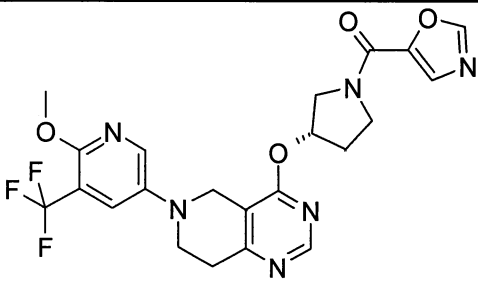
Tert-butyl este của axit (S)-3-[6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-carboxylic (1,0g, 1,69mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) được bổ sung thêm HCl khan 2M trong diethyl ete (25,3ml, 50,5mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở rt trong 3h. Kết tủa tạo thành được lọc và rửa bằng diethyl ete để tạo ra 6-(6-methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-4-((S)-pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin dihydrochlorua dưới dạng chất rắn màu vàng (1,01g, hiệu suất 128%). $[M+H]^+=396,0$, $R_t^{(4)}=0,71$ phút. Bazo tự do có thể được tạo ra bằng cách tách muối dihydrochlorua giữa diclometan và dung dịch natri hydroxit 1N (aq), tách pha hữu cơ và làm bay hơi trong chân không. $[M+H]^+=396,0$, $R_t^{(4)}=0,71$ phút.

Ví dụ 92 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 91 bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu thích hợp.

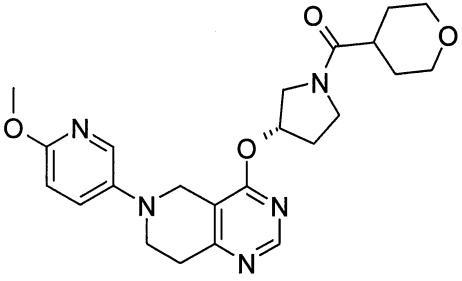
Ví dụ 92		$R_t^{(1)}$ (phút)	MS: $[M+H]^+$
		1,58	549,2

Tên:	1-(4-{{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-cacbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon
Phương pháp tinh chế:	pha đảo phương pháp A
Được điều chế bằng cách sử dụng axit	1-axetyl-piperidin-4-carboxylic
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm	1,21 – 1,77 (m, 4 H) 1,92 – 2,02 (m, 3 H) 2,08 – 2,36 (m, 2 H) 2,42 – 2,80 (m, 2 H) 2,88 – 2,98 (m, 2H) 3,00 – 3,18 (m, 1 H) 3,39 - 4,24 (m, 13 H) 5,60 – 5,74 (m, 1 H) 7,80 – 7,87 (m, 1 H) 8,15 – 8,22 (m, 1 H) 8,59 – 8,65 (m, 1 H)

Ví dụ 93		Rt ⁽¹⁾ (phút)	MS: [M+H] ⁺
		1,37	504,1
Tên:	{(S)-3-[6-(6-Metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon		
Phương pháp tinh chế:	Phương pháp pha đảo A		
Được điều chế bằng cách sử dụng axit	3-metyl-3H-imidazole-4-carboxylic		
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ pm	2,14 - 2,38 (m, 2 H) 2,78 – 3,08 (m, 2 H) 3,44 – 4,04 (m, 12 H) 4,08 – 4,27 (m, 2 H) 5,66 – 5,73 (m, 1 H) 7,32 – 7,57 (m, 1 H) 7,70 – 7,97 (m, 2 H) 8,13 – 8,28 (m, 1 H) 8,56 – 8,69 (m, 1 H)		

Ví dụ 94		Rt ⁽¹⁾ (phút) 0,95	MS: [M+H] ⁺ 490,9
Tên:	{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-methanon		
Phương pháp tinh chế:	phương pháp A pha đảo		
Được điều chế bằng cách sử dụng axit oxazol-5-carboxylic			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm	2,28 - 2,43 (m, 2 H) 2,86 - 3,00 (m, 2 H) 3,39 - 4,27 (m, 11 H) 5,60 - 5,85 (m, 1 H) 7,72 - 7,91 (m, 2 H) 8,15 - 8,30 (m, 1 H) 8,53 - 8,68 (m, 2 H)		

Ví dụ 95 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình được sử dụng trong ví dụ 1, phương pháp 1a bằng cách sử dụng các nguyên liệu khởi đầu thích hợp theo sơ đồ 8,

Ví dụ 95	Cấu trúc	Rt ⁽³⁾ (phút)	MS: [M+H] ⁺
		1,39	440,1
Tên:	{(S)-3-[6-(6-Methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-methanon		
Phương pháp tinh chế:	Sắc ký nhanh trên silica gel bằng CH ₂ Cl ₂ /MeOH		
Được điều chế bằng cách sử dụng 1-benzyl-1-metyl-4-oxo-piperidin iodua (Ref: Tortolani, R.; Org, Lett., Vol. 1, No 8, 1999) và 2-metoxypyridin			
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆ , 298K) δ ppm	1,48-1,65 (m, 4H) 2,05-2,30 (m, 2H) 2,59-2,78 (m, 1H) 2,85-2,93 (m, 2H) 3,25-4,11 (m, 15H) 5,59-5,73 (m, 1H) 6,73-6,79 (m, 1H) 7,53-7,59 (m, 1H) 7,86-7,89 (m, 1H) 8,58-8,64		

(m, 1H).

Dược phẩm hoặc hỗn hợp theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị chứa khoảng 1-2000mg thành phần hoạt chất cho đối tượng có thể trọng khoảng 50-70 kg, hoặc khoảng 1-500mg hoặc khoảng 1-250mg hoặc khoảng 1-150mg hoặc khoảng 0,5-100mg, hoặc khoảng 1-50mg thành phần hoạt chất. Liều có tác dụng điều trị của hợp chất, dược phẩm, hoặc các hỗn hợp của chúng, phụ thuộc vào loài của đối tượng, thể trọng, tuổi và tình trạng cá nhân, rối loạn hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của đối tượng đang được điều trị. Bác sỹ, nhà lâm sàng học hoặc bác sỹ thú y có hiểu biết trung bình có thể xác định dễ dàng lượng hữu hiệu của mỗi thành phần hoạt chất cần thiết để phòng ngừa, điều trị hoặc ức chế sự phát triển của rối loạn hoặc bệnh.

Các đặc điểm liều được trích dẫn trên đây có thể được chứng minh trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* bằng cách sử dụng một cách thuận lợi, động vật có vú, ví dụ, chuột, chuột cống, chó, khỉ hoặc các cơ quan, mô và các chế phẩm được phân lập của chúng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng *in vitro* ở dạng dung dịch, ví dụ, dung dịch nước, và *in vivo* trong ruột, ngoài đường tiêu hóa, một cách thuận lợi trong tĩnh mạch, ví dụ, như huyền phù hoặc trong dung dịch nước. Liều *in vitro* có thể nằm trong khoảng nồng độ từ 10^{-3} mol đến 10^{-9} mol. Lượng hữu hiệu điều trị *in vivo* có thể thay đổi phụ thuộc vào đường sử dụng, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500mg/kg, hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 100mg/kg.

Đánh giá sinh học

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng các phương pháp *in vitro* & *in vivo* sau đây.

Các thử nghiệm sinh học

1. Xác định tác dụng ức chế đồng dạng PI3K alpha và PI3K delta enzym hóa

1.1 Thử nghiệm hoạt tính lipit kinaza

Tác dụng của các hợp chất của các ví dụ 1-117 làm chất ức chế PI3 kinaza có thể được chứng minh như sau:

Phản ứng kinaza được thực hiện ở thể tích cuối cùng là 50 μ l mỗi lỗ của nửa vùng COSTAR, đĩa 96 lỗ. Các nồng độ cuối cùng của ATP và phosphatidyl inositol trong thử nghiệm lần lượt là 5 μ M và 6 μ g/ml. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung PI3 kinaza, ví dụ PI3 kinaza δ .

p110 δ . Các thành phần của thử nghiệm được bổ sung vào mỗi lỗ như sau:

- 10 μ l hợp chất thử nghiệm trong DMSO 5% mỗi lỗ trong các cột 2-1.
- Tổng hoạt tính được xác định bằng cách bổ sung 10 μ l 5% vol/vol DMSO trong 4 lỗ đầu tiên của cột 1 và 4 lỗ cuối cùng của cột 12.
- Đường cơ sở được xác định bằng cách bổ sung 10 μ M hợp chất đối chứng vào 4 lỗ cuối cùng của cột 1 và 4 lỗ đầu tiên của cột 12.
- 2ml 'hỗn hợp thử nghiệm' được điều chế cho mỗi đĩa:

1,912ml dung dịch đệm thử nghiệm HEPES

8,33 μ l dung dịch gốc 3mM của ATP tạo ra nồng độ cuối cùng là 5 μ M mỗi lỗ

1 μ l [33 P]ATP vào ngày hoạt động tạo ra 0,05 μ Ci mỗi lỗ

30 μ l dung dịch gốc PI 1mg/mL tạo ra nồng độ cuối cùng là 6 μ g/ml mỗi lỗ

5 μ l dung dịch gốc MgCl₂ 1M tạo ra nồng độ cuối cùng là 1mM mỗi lỗ

- 20 μ l hỗn hợp thử nghiệm được bổ sung vào mỗi lỗ.
- 2ml 'hỗn hợp enzym' được điều chế cho mỗi đĩa (x^* μ l PI3 kinaza p110 β trong 2ml đệm kinaza). 'Hỗn hợp enzym' được giữ trên đá trong khi bổ sung vào đĩa thử nghiệm.
- 20 μ l 'hỗn hợp enzym' được bổ sung/lỗ để bắt đầu phản ứng.
- Sau đó đĩa này được ủ ở nhiệt độ phòng trong 90 phút.

- Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 50µl huyền phù hạt WGA-SPA (hạt Scintillation Proximity Assay được bao bằng agglutinin mầm lúa mỳ) mỗi lỗ.
- Đĩa thử nghiệm được đậy kín bằng cách sử dụng TopSeal-S (xi nhiệt đối với các khay vi thể polystyren, PerkinElmer LAS [Deutschland] GmbH, Rodgau, Đức) và được ủ ở nhiệt độ phòng trong ít nhất là 60 phút.
- Sau đó, đĩa thử nghiệm được ly tâm ở tốc độ 1500 vòng/phút trong 2 phút bằng cách sử dụng máy ly tâm Jouan bench top (Jouan Inc., Nantes, France).
- Đĩa thử nghiệm được đếm bằng cách sử dụng Packard TopCount, mỗi lỗ được đếm trong 20 giây.

* Thẻ tích enzym phụ thuộc vào hoạt tính enzym của lô được sử dụng.

Trong thử nghiệm được ưu tiên hơn, phản ứng kinaza được thực hiện ở thể tích cuối cùng là 10µl mỗi lỗ của đĩa đen 384 lỗ, CORNING không liên kết thể tích thấp (Cat. No. #3676). Các nồng độ cuối cùng của ATP và phosphatidyl inositol (PI) trong thử nghiệm lần lượt là 1µM và 10µg/ml. Phản ứng này được bắt đầu bằng cách bổ sung ATP.

Các thành phần của thử nghiệm được bổ sung vào mỗi lỗ như sau:

50nl các hợp chất thử nghiệm trong DMSO 90% mỗi lỗ, trong các cột 1-20, 8 nồng độ (bước pha loãng từng bậc từ 1/3 đến 1/3,33) mỗi hợp chất.

- Đối chứng thấp: 50nl DMSO 90% trong một nửa số lỗ của các cột 23-24 (cuối cùng là 0,45%).
- Đối chứng cao: 50nl hợp chất tham chiếu (ví dụ, hợp chất của Ví dụ 7 trong WO 2006/122806) trong nửa số lỗ còn lại 23-24 (cuối cùng là 2,5µM).
- Chuẩn: 50nl hợp chất tham chiếu được pha loãng như đã đề cập với các hợp chất thử nghiệm trong các cột 21-22.
- 20ml 'đệm' được điều chế cho mỗi thử nghiệm:

200 μ l TRIS HCl 1M độ pH=7,5 (nồng độ cuối cùng là 10mM)

60 μ l MgCl₂ 1M (nồng độ cuối cùng là 3mM)

500 μ l NaCl 2M (nồng độ cuối cùng là 50mM)

100 μ l CHAPS 10% (nồng độ cuối cùng là 0,05%)

200 μ l DTT 100mM (nồng độ cuối cùng là 1mM)

18,94ml nước tinh khiết nano

- 10ml ‘PI’ được điều chế cho mỗi thử nghiệm:

200 μ l 1-alpha-Phosphatidylinositol 1mg/ml (Liver Bovine, Avanti Polar Lipids Cat. No. 840042C MW=909,12) được điều chế trong OctylGlucosit 3% (nồng độ cuối cùng 10 μ g/ml)

9,8ml ‘đệm’

- 10ml ‘ATP’ được điều chế cho mỗi thử nghiệm:

6,7 μ l dung dịch gốc 3mM ATP tạo ra nồng độ cuối cùng là 1 μ M mỗi lỗ

10ml ‘đệm’

- 2,5ml mỗi cấu trúc PI3K được điều chế cho mỗi thử nghiệm trong ‘PI’ với nồng độ cuối cùng sau đây:

10nM PI3K alfa EMV B1075

25nM beta EMV BV949

10nM delta EMV BV1060

150nM gamma EMV BV950

- 5 μ l ‘PI/PI3K’ được bổ sung vào mỗi lỗ.
- 5 μ l ‘ATP’ được bổ sung vào mỗi lỗ để bắt đầu phản ứng.
- Sau đó, các đĩa này được ủ ở nhiệt độ phòng trong 60 phút (alfa, beta, delta) hoặc 120 phút (gamma).
- Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 10 μ l Kinase-Glo (Promega Cat. No. #6714).

- Các đĩa thử nghiệm được đọc sau 10 phút trong máy đọc Synergy 2 (BioTek, Vermont USA) với thời gian kết hợp là 100 mili giây và độ nhạy được đặt ở 191.
- Kết quả: đối chứng cao là khoảng 60'000 lần đếm và đối chứng thấp là 30'000 hoặc thấp hơn
- Thử nghiệm phát quang này cho tỉ lệ Z' hữu ích nằm trong khoảng từ 0,4 đến 0,7

Trị số Z' là số đo đa năng về độ mạnh của thử nghiệm. Z' nằm trong khoảng 0,5 đến 1,0 được xem là thử nghiệm tốt.

Với thử nghiệm này, các cấu trúc PI3K đã đề cập được điều chế như sau:

1.2 Tạo ra các cấu trúc gen

Hai cấu trúc khác nhau, BV 1052 và BV 1075, được sử dụng để tạo ra các protein PI3 Kinaza α để sàng lọc hợp chất.

PI3K α BV-1052 p85(iSH2)-yếu tố liên kết Gly-p110a(D20aa)-đuôi His ở đầu C

Các sản phẩm PCR cho vùng chức năng SH2 giữa (iSH2) của tiểu đơn vị p85 và cho tiểu đơn vị p110-a (với đột biến mất đoạn 20 axit amin đầu tiên) được tạo ra và được dung hợp bằng PCR chồng lấp.

Sản phẩm PCR iSH2 được tạo ra từ cADN chuỗi thứ nhất sử dụng các đoạn mỗi ban đầu

gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) và gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). Tiếp theo, trong phản ứng PCR thứ cấp, các vị trí AttB1 tái tổ hợp Gateway (Invitrogen AG, Basel, Switzerland) và các trình tự liên kết được bổ sung lần lượt ở đầu 5' và đầu 3' của đoạn p85 iSH2 bằng cách sử dụng các đoạn mỗi

gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGA
AGGAGATATACATAT-GCGAGAATATGATAGATTATATGAAG AAT-
3') (SEQ ID NO: 3) và

gwG152-p04 (5'-TACCATAATTCCACCACCACCACCGGAAATT
CCCCCTGGTTT-AATGCTGTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO:
4).

Đoạn p110-a cũng được tạo ra từ ADN bổ sung chuỗi thứ nhất, ban đầu sử dụng các đoạn mồi gwG152-p01 (5'-CTAGTGGAATGT TTACTACCA AATGG-3') (SEQ ID NO: 5) và gwG152-p02 (5'-GTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT -3') (SEQ ID NO: 6).

Trong phản ứng PCR tiếp theo, trình tự liên kết và đuôi Histidin được bổ sung lần lượt ở đầu 5' và đầu 3' của đoạn p110-a, sử dụng các đoạn mồi gw152-p03 (5'-GGGGAATTCCGGTGGTGGTGGTGAATTATGGTAC-TAGTGGAATGTTTACTACC-AAATGGA-3') (SEQ ID NO: 7) và gwG152-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCCGTTCAATG-CATGCTGTTTAATTGTGT-3') (SEQ ID NO: 8).

Protein dung hợp p85-iSH2/p110-a được lắp ráp trong phản ứng PCR thứ ba bằng các cầu nối chồng lắp ở đầu 3' của đoạn iSH2 và đầu 5' của đoạn p110-a, sử dụng đoạn mồi gwG130-p03 được đề cập trên đây và đoạn mồi chứa đuôi Histidin chồng lắp và các trình tự tái tổ hợp AttB2

(5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTAA
GCTCCGTGATGG TGATGGTGAT-GTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 9).

Sản phẩm cuối cùng được tái tổ hợp trong phản ứng OR (Invitrogen) vào vectơ cho pDONR201 để tạo ra dòng xâm nhập ORF318. Dòng này được kiểm tra bằng cách giải trình tự và được sử dụng trong phản ứng Gateway LR để chuyển đột biến gắn xen vào vectơ pBlueBac4.5 (Invitrogen) được làm thích ứng bằng phản ứng Gateway để tạo ra vectơ biểu hiện baculovirus LR410.

PI3K α BV-1075 p85(iSH2)-yếu tố liên kết 12 XGly-p110a(D20aa)-đuôi His ở đầu C

Cấu trúc cho Baculovirus BV-1075 được tạo ra bởi trình tự nối 3 phần tạo bởi đoạn p85 và đoạn p110-a được tách dòng vào vector pBlueBac4.5. Đoạn p85 thu được từ plasmid p1661-2 được tiêu hóa với Nhe/Spe. Đoạn p110-a thu được từ LR410 (xem trên đây) là đoạn SpeI/HindIII. Vector tách dòng pBlueBac4.5 (Invitrogen) được tiêu hóa với Nhe/HindIII. Bước này tạo ra cấu trúc PED 153.8

Thành phần p85 (iSH2) được tạo ra bằng PCR sử dụng ORF 318 (được mô tả trên đây) làm khuôn và một đoạn mỗi xuôi

KAC1028 (5'-GCTAGCATGCGAGAATATGATAGATTATATGAA GAATA TACC) (SEQ ID NO: 10) và hai đoạn mỗi ngược, KAC1029 (5'-GCCTCCACCACCTCCGCCTGGTTTAATGCTGTTCATACGTTTGTC) (SEQ ID NO: 11) và KAC1039 (5'-TACTAGTCCGCCTCCACC ACCTCCGCCTCCACCACCTCC GCC) (SEQ ID NO: 12).

Hai đoạn mỗi ngược này chồng lên nhau và kết hợp yếu tố liên kết 12x Gly và trình tự đầu N của gen p110a vào vị trí SpeI. Yếu tố liên kết 12x Gly thay thế yếu tố liên kết trong cấu trúc BV1052. Đoạn PCR được tách dòng vào pCR2.1 TOPO (Invitrogen). Trong các dòng tạo thành, p1661-2 được xác định là đúng. Plasmid này được tiêu hóa với Nhe và SpeI và đoạn tạo thành được phân lập gel và được tinh chế để tách dòng phụ.

Đoạn tách dòng p110-a được tạo ra bằng cách tiêu hóa enzym dòng LR410 (xem trên đây) với Spe I và HindIII. Vị trí SpeI là trong vùng mã hóa của gen p110a. Đoạn tạo thành được phân lập gel và được tinh chế để tách dòng phụ.

Vector tách dòng, pBlueBac4.5 (Invitrogen) được tạo ra bằng cách tiêu hóa enzym với Nhe và HindIII. Vector cắt được tinh chế bằng cột Qiagen (Quiagen N.V, Venlo, Netelands) và sau đó được khử phosphoryl hóa bằng

phosphatase kiềm ruột bê (Calf Intestine alkaline phosphatase: CIP) (New England BioLabs, Ipswich, MA). Sau khi hoàn thành phản ứng CIP, vector cắt lại được tinh chế cột để tạo ra vector cuối cùng. Bước nối 3 phần được thực hiện bằng cách sử dụng Roche Rapid ligaza và mô tả của nhà cung cấp.

PI3K β BV-949 p85(iSH2)-yếu tố liên kết Gly-p110b(chiều dài đầy đủ)-đuôi His ở đầu C

Các sản phẩm PCR cho vùng chức năng SH2 giữa (iSH2) của tiểu đơn vị p85 và cho tiểu đơn vị p110-b có chiều dài đầy đủ được tạo ra và được dung hợp bằng PCR chồng lấp.

Sản phẩm PCR iSH2 được tạo ra từ cADN chuỗi thứ nhất ban đầu sử dụng các đoạn mồi gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAG ATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) và gwG130-p02 (5'-TGGTT T-AATGCTGTTTCATACGTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). Tiếp theo, trong phản ứng PCR thứ cấp các vị trí AttB1 tái tổ hợp Gateway (Invitrogen) và các trình tự liên kết được bổ sung lần lượt ở đầu 5' và đầu 3' của đoạn p85 iSH2, sử dụng các đoạn mồi gwG130-p03 (5'-GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTACGAAGGAGATA-TACATATGCGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 3) và gwG130-p05 (5'-ACTGAAGCATCCTCCTCCTCCTCC TCCTGGTTTAAT-GCTGTTTCATACGTTTGTGTC-3') (SEQ ID NO: 13).

Đoạn p110-b cũng được tạo ra từ CADN chuỗi thứ nhất ban đầu sử dụng các đoạn mồi gwG130-p04 (5'-ATTAAACCAGGAG GAGGAGGAGG AGGATGCTTCAGTTTCATAATGCC-TCCTGCT -3') (SEQ ID NO: 4) mà chứa trình tự liên kết và đầu 5' của p110-b và

gwG130-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGATGGTGATGTGCTCC AGATCT GTAGTCTTT-CCGAAGTGTGTG -3') (SEQ ID NO: 14)

mà chứa trình tự của đầu 3' của p110-b được dung hợp với đuôi Histidin.

Protein dung hợp p85-iSH2/p110-b được lắp ráp bằng phản ứng PCR chồng lấp của các yếu tố liên kết ở đầu 3' của đoạn iSH2 và đầu 5' của đoạn

p110-b, sử dụng đoạn môi gwG130-p03 được đề cập trên đây và đoạn môi chứa đuôi Histidin chồng lấp và các trình tự tái tổ hợp AttB2 (5'-GGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTT-AAGCTCCGTGA TGGTGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 15).

Sản phẩm cuối cùng này được tái tổ hợp trong phản ứng OR Gateway (Invitrogen) vào vector cho pDONR201 để tạo ra dòng xâm nhập ORF253. Dòng này được kiểm tra bằng cách giải trình tự và sử dụng trong phản ứng Gateway LR để chuyển đột biến gắn xen vào vector pBlueBac4.5 (Invitrogen) được lắp vào Gateway để tạo ra vector biểu hiện baculovirus LR280.

PI3Kδ BV-1060 p85(iSH2)-yếu tố liên kết Gly-p110d(chiều dài đầy đủ)-đuôi His ở đầu C

Các sản phẩm PCR cho vùng chức năng SH2 giữa (iSH2) của tiểu đơn vị p85 và cho tiểu đơn vị p110-d có chiều dài đầy đủ được tạo ra và được dung hợp bằng PCR chồng lấp.

Sản phẩm PCR iSH2 được tạo ra từ CADN chuỗi thứ nhất ban đầu sử dụng các đoạn môi

gwG130-p01 (5'-CGAGAATATGATAGATTATATGAAGAAT-3') (SEQ ID NO: 1) và gwG130-p02 (5'-TGGTTT-AATGCTGTTCATAC GTTTGTCAAT-3') (SEQ ID NO: 2). Tiếp theo, trong phản ứng PCR thứ cấp, các vị trí AttB1 tái tổ hợp Gateway (Invitrogen) và các trình tự liên kết được bổ sung lần lượt ở đầu 5' và đầu 3' của đoạn p85 iSH2, sử dụng các đoạn môi gwG130-p03 (5'- GGGACAAGTTTGTACAAAAAAGC AGGCTACGAAGGAGATATACAT-ATGCGAGAATATGATAGAT TATATGAAGAAT -3') (SEQ ID NO: 3) và gwG154-p04 (5'-TCCTCCT CCTCCTCCTCCTGGTTTAATGCTGTTCATA CGTTTGTC-3') (SEQ ID NO: 16).

Đoạn p110-a cũng được tạo ra từ CADN chuỗi thứ nhất sử dụng ban đầu các đoạn môi gwG154-p01 (5'-ATGCCCCCTGG GGTGGACTGCCCC

AT-3') (SEQ ID NO:17) và gwG154-p02 (5'-CTACTG-CCTGTTGTCTTTGG ACACGT -3') (SEQ ID NO: 18).

Trong các trình tự liên kết phản ứng PCR tiếp theo và đuôi Histidin được bổ sung lần lượt ở đầu 5' và đầu 3' của đoạn p110-d, sử dụng các đoạn mồi gw154-p03 (5'-ATTAAACCAGGAGGAGGAGGAGGA GGACCCCCTGGG GTGGAC-TGCCCCATGGA-3') (SEQ ID NO: 19) và gwG154-p06 (5'-AGCTCCGTGATGGTGAT-GGTGATGTGCT-CCCTGCCTGTTGTCTT TGGACACGTTGT -3') (SEQ ID NO: 20).

Protein dung hợp p85-iSH2/p110-d được lắp ráp trong phản ứng PCR thứ ba bằng các yếu tố liên kết chồng lắp ở đầu 3' của đoạn iSH2 và đầu 5' của đoạn p110-d, sử dụng đoạn mồi gwG130-p03 được đề cập trên đây và đoạn mồi chứa đuôi Histidin chồng lắp và các trình tự tái tổ hợp AttB2 Gateway (Invitrogen) (5'-GGGACCACTTTGTA-CAAGAAAGCTG GGTTT-AAGCTCCGTGATGG TGATGGTGATGTGCTCC-3') (SEQ ID NO: 21).

Sản phẩm cuối cùng này được tái tổ hợp trong phản ứng OR Gateway (Invitrogen) vào vector cho pDONR201 để tạo ra dòng xâm nhập ORF319. Dòng này được kiểm tra bằng cách giải trình tự và được sử dụng trong phản ứng Gateway LR để chuyển đột biến gắn xen vào vector pBlueBac4.5 (Invitrogen) được làm thích ứng bằng phản ứng Gateway để tạo ra vector biểu hiện baculovirus LR415.

PI3K γ BV-950 p110g(D144aa)-đuôi His ở đầu C

Cấu trúc này thu được từ Roger Williams lab, MRC Laboratory of Molecular Biology, Cambridge, UK (November, 2003). Mô tả về cấu trúc này trong: Pacold M. E. et al. (2000) Cell 103, 931-943.

1.3 Biểu hiện và tinh chế protein

Các phương pháp để tạo ra baculovirus tái tổ hợp và protein cho các đồng dạng PI3K:

Các plasmid pBlue-Bac4.5 (cho các đồng dạng a, b, và d) hoặc pVL1393 (cho g) chứa các gen PI3 kinaza khác nhau được đồng chuyển nhiễm với ADN bộ gen BaculoGold WT (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ, USA), sử dụng các phương pháp được đề nghị bởi người cung cấp. Tiếp theo, baculovirus tái tổ hợp thu được từ sự chuyển nhiễm này được tinh chế vết trên tế bào côn trùng Sf9 để tạo ra một số thể phân lập biểu hiện protein tái tổ hợp. Các dòng dương tính được lựa chọn bằng thẩm tách Tây các kháng thể kháng HIS hoặc kháng thể kháng đồng dạng. Đối với các đồng dạng PI3K alpha và delta, bước tinh chế vết thứ cấp được thực hiện trên dung dịch gốc chứa virus dòng thứ nhất của PI3K. Việc khuếch đại tất cả các thể phân lập baculovirus được thực hiện ở mức độ bội nhiễm thấp (moi) để tạo ra hiệu giá cao, giống cây chuyển thấp để sản xuất protein. Các baculovirus được ký hiệu là BV1052 (α) và BV1075 (α), BV949 (β), BV1060 (δ) và BV950 (γ).

Quy trình sản xuất protein bao gồm gây nhiễm (cấy chuyển 3 hoặc thấp hơn) tế bào Tn5 được tạo huyền phù (*Trichoplusia ni*) hoặc TiniPro (Expression Systems, LLC, Woodland, CA, USA) trong môi trường không chứa protein ở moi là 2-10 trong 39-48 giờ trong bình thoát cổ thủy tinh Erlenmeyer 2l (110 vòng/phút) hoặc bình phản ứng sóng sinh học (22-25 vòng/phút). Ban đầu, các bình phản ứng sóng sinh học thể tích làm việc 10l được gieo mầm ở mật độ 3×10^5 tế bào/ml ở nửa dung tích (5l). Bình phản ứng được lắc ở tốc độ 15 vòng/phút trong pha sinh trưởng tế bào trong 72 giờ, được bổ sung bằng 5% oxy trộn với không khí (0,2l mỗi phút). Ngay trước khi gây nhiễm, môi trường nuôi cấy trong bình phản ứng sóng được phân tích về mật độ, khả năng sống sót và được pha loãng đến xấp xỉ 1.5×10^6 tế bào/ml. 100-500ml virus hiệu giá cao, cấy chuyển thấp được bổ sung vào sau 2-4 giờ nuôi cấy bổ sung. Oxy được gia tăng đến 35% trong thời gian gây nhiễm 39-48 giờ và tốc độ lắc vòng/phút của nền lắc tăng đến 25. Trong quá trình gây nhiễm, các tế bào được theo dõi bằng quy trình sinh học của máy phân tích Vicell (Beckman Coulter, Inc, Fullerton, CA, USA) về khả năng sống sót,

đường kính và mật độ. Số ghi trên Nova Bioanalyzer (NOVA Biomedical Corp., Waltham, MA, USA) về các tham số và trị số chuyển hóa (độ pH, bão hòa O₂, glucoza, v.v.) khác nhau được lấy mỗi 12-18 giờ đến khi thu hoạch. Các tế bào bình phản ứng sóng sinh học được thu gom trong vòng 40 giờ sau khi gây nhiễm. Các tế bào được thu gom bằng ly tâm (4 độ C ở 1500 vòng/phút), và được duy trì tiếp trên băng trong quá trình nhúng pelet để dung giải và tinh chế. Các nguồn pelet được tạo ra với các lượng nhỏ môi trường Grace không được bổ sung, lạnh (không có các chất ức chế proteaza).

Quy trình tinh chế PI3K alpha cho HTS (BV1052)

PI3K alpha được tinh chế trong ba bước sắc ký: sắc ký ái lực kim loại bất động trên nhựa Ni Sepharose (GE Healthcare, thuộc General Electric Company, Fairfield, CT, USA), tinh chế gel sử dụng cột Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), và cuối cùng là bước trao đổi cation trên cột SP-XL (GE Healthcare). Tất cả các đệm được làm đông lạnh đến 4°C và việc dung giải được thực hiện đông lạnh trên băng. Việc tách cột được thực hiện nhanh ở nhiệt độ phòng.

Các tế bào côn trùng đã làm đông lạnh được dung giải trong đệm dung giải ưu trương và được sử dụng cho cột IMAC điều chế. Nhựa được rửa bằng 3-5 thể tích cột của đệm dung giải, sau đó 3-5 thể tích cột đệm rửa chứa imidazol 45mM, và sau đó protein đích được rửa giải bằng đệm chứa imidazol 250mM. Các phần được phân tích bằng gel SDS-PAGE nhuộm Coomassie, và các phần chứa protein đích được thu gom và sử dụng cho cột GFC điều chế. Các phần từ cột GFC được phân tích bằng gel SDS-PAGE nhuộm Coomassie, và các phần chứa protein đích được thu gom. Phần thu gom từ cột GFC được pha loãng vào đệm muối thấp và sử dụng cho cột SP-XL điều chế. Cột được rửa bằng đệm muối thấp đến khi đạt được độ hấp thụ đường cơ sở A280 ổn định, và được rửa giải bằng cách sử dụng 20 gradien thể tích cột từ NaCl 0mM đến NaCl 500mM. Các phần từ cột SP-XL lại được phân tích bằng gel SDS-PAGE nhuộm Coomassie, và các phần chứa protein

đích được thu gom. Phần thu gom cuối cùng được thẩm tách vào đệm bảo quản chứa 50% glyxerol và được bảo quản ở -20°C. Phần thu gom cuối cùng này được thử nghiệm về hoạt tính trong thử nghiệm phosphoinosititol kinaza.

Quy trình tinh chế PI3K beta đối với HTS (BV949)

PI3K beta được tinh chế trong 2 bước sắc ký: sắc ký ái lực kim loại bất động (IMAC) trên nhựa Ni Sepharose (GE Healthcare) và lọc gel (GFC) bằng cách sử dụng cột Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Tất cả các đệm được làm đông lạnh đến 4°C và việc dung giải được thực hiện đông lạnh trên băng. Phân đoạn cột được thực hiện nhanh ở nhiệt độ phòng.

Tế bào côn trùng đã làm đông lạnh được dung giải trong đệm dung giải ưu trương và được sử dụng cho cột IMAC điều chế. Nhựa này được rửa bằng 3-5 thể tích cột đệm dung giải, sau đó là 3-5 thể tích cột đệm rửa chứa imidazol 45mM, và sau đó protein đích được rửa giải bằng đệm chứa imidazol 250mM. Các phần được phân tích bằng gel SDS-PAGE nhuộm Coomassie, và các phần chứa protein đích được thu gom và được sử dụng cho cột GFC điều chế. Các phần từ cột GFC được phân tích bằng gel SDS-PAGE nhuộm Coomassie, và các phần chứa protein đích được thu gom. Phần thu gom cuối cùng được thẩm tách vào đệm bảo quản chứa 50% glyxerol và được bảo quản ở -20°C. Phần thu gom cuối cùng này được thử nghiệm về hoạt tính trong thử nghiệm phosphoinosititol kinaza.

Quy trình tinh chế PI3K gama đối với HTS (BV950)

PI3K gamma được tinh chế trong 2 bước sắc ký: sắc ký ái lực kim loại bất động (IMAC) trên nhựa Ni Sepharose (GE Healthcare) và lọc gel (GFC) sử dụng cột Superdex 200 26/60 (GE Healthcare). Tất cả đệm được làm đông lạnh đến 4°C và việc dung giải được thực hiện đông lạnh trên băng. Việc tách cột được thực hiện nhanh ở nhiệt độ phòng. Các tế bào côn trùng đã đông lạnh được dung giải trong đệm dung giải ưu trương và được sử dụng cho cột IMAC điều chế. Nhựa được rửa bằng 3-5 thể tích cột đệm dung giải, sau đó 3-5 thể tích cột đệm rửa chứa imidazol 45mM, và sau đó protein đích được rửa

giải bằng đệm chứa imidazol 250mM. Các phần được phân tích bằng gel SDS-PAGE nhuộm Coomassie, và các phần chứa protein đích được thu gom và được sử dụng cho cột GFC điều chế. Các phần từ cột GFC được phân tích bằng gel SDS-PAGE nhuộm Coomassie, và các phần chứa protein đích được thu gom. Phần thu gom cuối cùng được thẩm tách vào đệm bảo quản chứa glyxerol 50% và được bảo quản ở -20°C. Phần thu gom cuối cùng được thử nghiệm về hoạt tính trong thử nghiệm phosphoinositol kinaza.

Quy trình tinh chế PI3K delta đối với HTS (BV1060)

PI3K delta được tinh chế trong 3 bước sắc ký: sắc ký ái lực kim loại bất động trên nhựa Ni Sepharose (GE Healthcare), lọc gel sử dụng cột Superdex 200 26/60 (GE Healthcare), và cuối cùng là bước trao đổi anion trên cột Q-HP (GE Healthcare). Tất cả đệm được làm đông lạnh đến 4°C và việc dung giải được thực hiện đông lạnh trên băng. Việc tách phân đoạn được thực hiện nhanh ở nhiệt độ phòng. Các tế bào côn trùng đã đông lạnh được dung giải trong đệm dung giải ưu trương và được sử dụng cho cột IMAC điều chế. Nhựa được rửa bằng 3-5 thể tích cột đệm dung giải, sau đó 3-5 thể tích cột đệm rửa chứa imidazol 45mM, và sau đó protein đích được rửa giải bằng đệm chứa imidazol 250mM. Các phần được phân tích bằng gel SDS-PAGE nhuộm Coomassie, và các phần chứa protein đích được thu gom và được sử dụng cho cột GFC điều chế. Các phần từ cột GFC được phân tích bằng gel SDS-PAGE nhuộm Coomassie, và các phần chứa protein đích được thu gom. Phần gom từ cột GFC được pha loãng vào đệm muối thấp và được sử dụng cho cột Q-HP điều chế. Cột này được rửa bằng đệm muối thấp đến khi đạt được độ hấp thụ đường cơ sở A280 ổn định, và rửa giải bằng cách sử dụng 20 gradien thể tích cột từ NaCl 0mM đến NaCl 500mM. Các phần từ cột Q-HP lại được phân tích bằng gel SDS-PAGE nhuộm Coomassie, và các phần chứa protein đích được thu gom. Phần thu gom cuối cùng được thẩm tách vào đệm bảo quản chứa glyxerol 50% và được bảo quản ở -20°C. Phần thu gom cuối cùng được thử nghiệm về hoạt tính trong thử nghiệm phosphoinositol kinaza.

IC_{50} được xác định bằng biểu đồ khớp đường cong bốn tham số theo "excel fit". Phương trình logistic 4 tham số được sử dụng để tính toán các trị số IC_{50} (IDBS XLfit) của phần trăm tác dụng ức chế của mỗi hợp chất ở 8 nồng độ (thường là 10, 3,0, 1,0, 0,3, 0,1, 0,030, 0,010 và 0,003 μ M). Ngoài ra, các trị số IC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng idbsXLfit model 204, là mô hình logistic 4 tham số.

Ngoài ra, đối với thử nghiệm tiêu ATP, các hợp chất có công thức I cần thử nghiệm được hòa tan trong DMSO và được phân bố trực tiếp vào đĩa 384 lỗ màu trắng với lượng 0,5 μ l mỗi lỗ. Để bắt đầu phản ứng, 10 μ l PI3 kinaza 10nM và 5 μ g/ml 1-alpha-phosphatidylinositol (PI) được bổ sung vào mỗi lỗ sau đó là 10 μ l ATP 2 μ M. Phản ứng được thực hiện đến khi xấp xỉ 50% ATP bị tiêu, và sau đó dừng lại bằng cách bổ sung 20 μ l dung dịch Kinase-Glo (Promega Corp., Madison, WI, USA). Phản ứng đã dừng lại được ủ trong 5 phút và sau đó ATP còn lại được phát hiện nhờ sự phát quang. Sau đó, các trị số IC_{50} được xác định.

Một số hợp chất của các ví dụ 1-49 và 51-95 thể hiện mức độ chọn lọc nhất định đối với các paralog khác nhau PI3K α , β , γ và δ .

Thích hợp là, các hợp chất của ví dụ 1-49 và 51-95 thể hiện mức độ chọn lọc nhất định đối với đồng dạng PI3K δ , ví dụ như được chỉ ra trong thử nghiệm in vitro và in vivo đối với các paralog khác nhau PI3K α và β .

Khoảng hoạt tính, biểu hiện dưới dạng IC_{50} , trong các thử nghiệm này, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1nM đến 5000nM, tốt hơn là từ 1nM đến khoảng 1000nM.

2. Thử nghiệm tế bào

2.1 Phosphoryl hóa Akt 1/2 (S473) qua trung gian phosphoinositit-3 kinaza (PI3K) ở tế bào Rat-1

Các tế bào Rat-1 biểu hiện quá mức một cách ổn định dạng được myristoyl hóa của tiểu đơn vị xúc tác của phosphoinositit-3 kinaza (PI3K)

alpha, beta hoặc delta của người được cho vào đĩa 384 lỗ với mật độ 7500 (PI3K alpha), 6200 (PI3K beta), hoặc 4000 (PI3K delta) tế bào trong 30ul môi trường sinh trưởng đầy đủ (môi trường Eagle được cải biến Dulbecco (glucoza cao DMEM) được bổ sung bằng huyết thanh thai bò 10% (thể tích/thể tích), 1% (thể tích/thể tích) axit amin không thiết yếu MEM, HEPES 10mM, L-glutamin 2mM, puromyxin 10µg/ml và 1% (thể tích/thể tích) Penixilin/Streptomycin) và được ủ ở độ ẩm 37°C/5%CO₂/ độ ẩm 95% trong 24h. Các hợp chất được pha loãng trong đĩa hợp chất 384 lỗ để thu được các dung dịch pha loãng theo bậc 8 điểm cho 40 hợp chất thử nghiệm trong 90% DMSO, cũng như 4 hợp chất tham chiếu cộng với 16 đối chứng cao và 16 đối chứng thấp (bị ức chế). Các đĩa đã pha loãng trước được điều chế bằng cách dùng pipet phân tán 250nl dung dịch hợp chất vào các đĩa polypropylen 384 lỗ sử dụng máy phân tán nanolit Hummingwell. Các hợp chất được pha loãng sơ bộ bằng cách bổ sung 49,75ul môi trường sinh trưởng đầy đủ. 10ul dung dịch hợp chất đã pha loãng sơ bộ được chuyển vào đĩa tế bào bằng cách sử dụng pipet 384 lỗ, tạo ra nồng độ DMSO cuối cùng là 0,11%. Các tế bào được ủ trong 1h ở 37°C/5%CO₂/ độ ẩm 95%. Dịch nổi được loại bỏ, các tế bào được dung giải trong 20ul đệm dung giải để phát hiện AlphaScreen® SureFire®.

Để phát hiện p-AKT(Ser473), kit thử nghiệm SureFire® p-Akt 1/2 (Ser473) (PerkinElmer, U.S.A) được sử dụng. 5ul dịch dung giải tế bào được chuyển vào các đĩa proxi thể tích thấp 384 lỗ để phát hiện bằng cách sử dụng pipet 384 lỗ. Việc bổ sung các chất phản ứng AlphaScreen® SureFire® được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Trước hết, 5ul hỗn hợp đệm phản ứng cộng đệm hoạt hóa chứa các hạt nhận AlphaScreen® được bổ sung vào, đĩa được đậy kín, và được ủ trên máy lắc đĩa trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Thứ hai, 2ul đệm pha loãng chứa các hạt cho AlphaScreen® được bổ sung vào, và đĩa này được ủ trên máy lắc đĩa như trên thêm 2 giờ nữa. Đĩa này

được đọc trên máy đọc đĩa tương thích AlphaScreen®, sử dụng điều chỉnh AlphaScreen® chuẩn.

2.2 Xác định sự hoạt hóa tế bào B của chuột

PI3Kδ được nhận ra là điều hòa chức năng tế bào B khi các tế bào được kích thích qua thụ thể tế bào B (B cell receptor: BCR) (Okkenhaug et al. Science 297:1031 (2002)). Để đánh giá đặc tính ức chế của các hợp chất này trên sự hoạt hóa tế bào B, sự điều hòa tăng các chất đánh dấu hoạt hóa CD86 và CD69 trên các tế bào B của chuột thu được từ kháng thể lách chuột được đo sau khi kích thích bằng kháng IgM. CD69 là chất đánh dấu hoạt hóa đã được biết rõ đối với tế bào B và T (Sancho et al. Trends Immunol. 26:136 (2005)). CD86 (còn được biết là B7-2) được biểu hiện chủ yếu trên các tế bào biểu hiện kháng nguyên, bao gồm các tế bào B. Các tế bào B nghỉ biểu hiện CD86 ở các mức độ thấp, nhưng điều hòa tăng nó sau khi kích thích, ví dụ như BCR hoặc thụ thể IL-4. CD86 trên tế bào B tương tác với CD28 trên các tế bào T. Sự tương tác này được yêu cầu để hoạt hóa tế bào T tối ưu và để tạo ra đáp ứng IgG1 tối ưu (Carreno et al. Annu Rev Immunol. 20:29 (2002)).

Lách của chuột Balb/c được thu gom, các tế bào lách được phân lập và được rửa 2 lần bằng RPMI chứa huyết thanh thai bò 10% (FBS), HEPES 10mM, penixylin/streptomycin 100 đơn vị/ml. RPMI đã bổ sung theo cách này được gọi sau đây là môi trường. Các tế bào này được điều chỉnh đến mật độ $2,5 \times 10^6$ tế bào/ml trong môi trường và 200μl huyền phù tế bào (5×10^6 tế bào) được bổ sung vào các lỗ thích hợp của đĩa 96 lỗ.

Sau đó, các tế bào được kích thích bằng cách bổ sung 50μl mAb kháng IgM trong môi trường (nồng độ cuối cùng: 30μg/ml). Sau khi ủ trong 24 giờ ở 37°C, các tế bào này được nhuộm bằng hỗn hợp kháng thể sau đây: kháng thể kháng CD86-FITC của chuột, kháng thể kháng CD69-PerCP-Cy5.5 chuột, kháng thể kháng CD19-PerCP chuột để đánh giá các tế bào B, và kháng thể kháng CD3-FITC của chuột, kháng thể kháng CD69-PE chuột để đánh giá tế

bào T (2 μ l mỗi kháng thể/lỗ). Sau 1 giờ ở nhiệt độ phòng (RT) trong bóng tối, các tế bào được chuyển vào các đĩa 96 lỗ sâu. Các tế bào này được rửa một lần bằng 1ml PBS chứa 2% FBS và sau khi tạo huyền phù lại trong 200 μ l, các mẫu này được phân tích trên máy đo tế bào dòng FACS Calibur. Các tế bào lympho được đóng mở cổng trong kỹ thuật lai điểm FSC/SSC theo kích thước và thành phần hạt và được phân tích thêm về sự biểu hiện CD19, CD3 và các chất đánh dấu hoạt hóa (CD86, CD69). Số liệu được tính toán từ kỹ thuật lai điểm dưới dạng tỉ lệ phần trăm tế bào được nhuộm dương tính đối với các chất đánh dấu hoạt hóa trong quần thể CD19+ hoặc CD3+ bằng cách sử dụng phần mềm BD CellQuest.

Để đánh giá đặc tính ức chế của các hợp chất, các hợp chất được hòa tan trước và được pha loãng trong DMSO sau đó pha loãng 1:50 trong môi trường. Các tế bào lách của chuột Balb/c được phân lập, tạo huyền phù lại, và được chuyển vào các đĩa 96 lỗ như được mô tả trên đây (200 μ l/lỗ). Các hợp chất đã pha loãng hoặc dung môi được bổ sung vào các đĩa này (25 μ l) và được ủ ở 37°C trong 1 giờ. Sau đó, các môi trường nuôi cấy được kích thích bằng 25 μ l mAb kháng IgM/lỗ (nồng độ cuối cùng 30 μ g/ml) trong 24 giờ ở 37°C và được nhuộm bằng kháng thể kháng CD86-FITC chuột và kháng thể kháng CD19-PerCP của chuột (2 μ l mỗi kháng thể/lỗ). Sự biểu hiện CD86 trên các tế bào B dương tính CD19 được định lượng bằng máy đo tế bào dòng như được mô tả trên đây.

3. Xác định sự sản sinh kháng thể đối với các tế bào máu đỏ cừu (sheep red blood cells: SRBC).

Tóm lại, các chuột OFA được tiêm i.v. bằng các tế bào hồng cầu cừu vào ngày d0 và được điều trị bằng đường miệng 4 ngày liên tục (d0 đến d3) bằng các hợp chất dưới sự giám sát. Các huyền phù tế bào lách được bào chế vào ngày d4 và các tế bào lympho được đặt lên thạch mềm khi có mặt các tế bào chỉ thị (SRBC) và bổ thể. Sự dung giải các tế bào chỉ thị do sự tiết kháng thể đặc hiệu SRBC (chủ yếu thuộc phân lớp IgM) và sự có mặt của bổ thể tạo

ra các vết. Số lượng các vết mỗi đĩa được đếm và được thể hiện dưới dạng số lượng các vết mỗi lách.

Gây miễn dịch: Các nhóm gồm 5 chuột OFA cái được gây miễn dịch vào ngày 0 bằng 2×10^8 /ml SRBC (thu được từ Laboratory Animal Services LAS, Novartis Pharma AG) với thể tích 0,5ml mỗi chuột bằng cách tiêm i.v.

Điều trị bằng hợp chất: các động vật được điều trị bằng hợp chất đã được tạo huyền phù trong CMC 0,5%, Tween80 0,5% trong 4 ngày liên tục (ngày 0, 1, 2 và 3) bắt đầu vào ngày gây miễn dịch. Hợp chất được sử dụng bằng đường miệng 2 lần mỗi ngày cách nhau 12 giờ giữa các liều trong thể tích sử dụng là 5ml/kg thể trọng.

Điều chế huyền phù tế bào lách:

Vào ngày 4, các động vật được gây chết bằng CO₂. Lách được lấy ra, cân, và đặt vào các ống nhựa chứa 10ml dung dịch nước muối cân bằng Hank lạnh (4°C) (Hank's balanced salt solution: HBSS; Gibco, độ pH=7,3, chứa 1mg đỏ phenol/100ml) đối với mỗi lách chuột. Các lách được đồng nhất với gồm thủy tinh, để trên đá trong 5 phút và 1ml dịch nổi được chuyển vào ống mới. Các tế bào được rửa 1 lần trong 4ml HBSS sau đó các dịch nổi được loại bỏ và pelet được tạo huyền phù lại trong 1ml HBSS. Số lượng tế bào lympho mỗi lách được xác định bằng máy đếm tế bào tự động và các huyền phù tế bào lách được điều chỉnh đến nồng độ tế bào là 30×10^6 /ml.

Thử nghiệm tạo vết:

Các đĩa petri thạch mềm được tạo ra với 0,7% agarosa (SERVA) trong HBSS.

Thêm vào đó, 1ml agarosa 0,7% được điều chế trong các ống nhựa và được giữ ở 48°C trong bể nước. 50µl huyền phù tế bào lách 30×10^6 /ml và 50µl SRBC ở nồng độ 40×10^8 /ml được bổ sung vào, được trộn nhanh (Vortex) và được rót lên các đĩa agarosa đã điều chế. Các đĩa petri được đặt nghiêng nhẹ để đạt được sự phân bố hỗn hợp tế bào trên lớp agarosa. Các đĩa được để ở nhiệt độ phòng trong 15 phút và sau đó được ủ ở 37°C trong 60

phút. Sau đó, 1,4ml bổ thể lợn guinea (Harlan; 10%) được bổ sung vào và tiếp tục ủ trong 60 phút nữa ở 37°C. Các kháng thể đặc hiệu SRBC được giải phóng bởi các tế bào ngoài đĩa liên kết với kháng nguyên (SRBC) trong vùng lân cận của chúng. Các phức hợp kháng nguyên-kháng thể này hoạt hóa bổ thể và dẫn đến sự dung giải SRBC để lại điểm sáng (vết) trong lớp hồng cầu đỏ. Các vết được đếm bằng kính hiển vi.

Công thức sau đây để xác định tác dụng ức chế sự tạo vết được sử dụng: $\% \text{Ức chế} = C \cdot 100 / V - 100$

với: V= số vết trung bình/lách đối với nhóm chất mang; C= số vết trung bình/lách đối với nhóm được điều trị.

Tài liệu tham khảo:

N.K. Jerne & A.A. Nordin (1963) Plaque formation in agar by single antibody-producing cells. *Science* 140:405.

N.K. Jerne, A.A. Nordin & C. Henry (1963) The agar plaque technique for recognizing antibody-producing cells. In: "Cell Bound Antibodies", B. Amos & H. Koprowski, Eds., Wistar Inst. Press, Philadelphia pp.109-125.

Số liệu sinh học

Thử nghiệm enzym

Ví dụ	PI3K alpha (uM)	PI3K delta (uM)
1	2,0378	0,015
2	3,391	0,009
3	2,386	0,015
4	1,764	0,033
5	0,749	0,020
6	0,987	0,044
7	1,973	0,013
8	2,494	0,027
9	2,906	0,009
10	0,668	0,009
11	1,199	0,011
12	0,952	0,012
13	1,802	0,013
14	1,832	0,013
15	1,631	0,014
16	1,684	0,016
17	7,678	0,017
18	0,871	0,033
19	3,056	0,033
20	1,839	0,048
21	0,320	0,008
22	0,580	0,008
23	0,129	0,010
24	0,374	0,009
25	0,820	0,026
26	0,368	0,021

27	3,410	0,040
28	1,214	0,004
29	2,585	0,011
30	2,831	0,040
31	3,024	0,021
32	2,036	0,023
33	1,967	0,018
34	1,648	0,014
35	4,232	0,049
36	4,103	0,025
37	7,021	0,031
38	3,306	0,016
39	0,434	0,009
40	0,260	0,006
41	0,515	0,014
42	0,863	0,013
43	0,728	0,016
44	1,189	0,016
45	0,860	0,018
46	0,803	0,027
47	0,656	0,025
48	0,518	0,029
49	0,388	0,034
51	0,912	0,044
52	1,024	0,046
53	0,504	0,006
54	0,384	0,005
55	0,661	0,005

56	0,860	0,013
57	0,590	0,025
58	3,060	0,030
59	9,100	0,028
60	3,333	0,045
61	0,589	0,012
62	0,489	0,023
63	0,791	0,051
64	2,331	0,032
65	0,738	0,023
66	1,280	0,014
67	0,262	0,023
68	0,043	0,007
69	0,056	0,003
70	0,121	0,006
71	0,057	0,003
72	0,093	0,004
73	0,054	0,004
74	0,113	0,004
75	0,118	0,004
76	0,106	0,007
77	1,290	0,044
78	0,384	0,012
79	0,781	0,017
80	0,430	0,016
81	0,651	0,02
82	0,066	0,003
83	0,432	0,017

84	0,058	0,009
85	0,569	0,021
86	1,330	0,020
87	0,452	0,012
88	1,336	0,034
89	1,189	0,029
90	1,991	0,038
91	0,924	0,011
92	2,545	0,009
93	0,872	0,024
94	1,714	0,021
95	0,757	0,053

Thử nghiệm tế bào

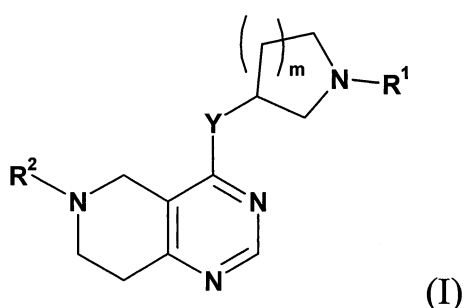
Ví dụ	Tế bào PI3K δ /IC50 [$\mu\text{mol l}^{-1}$]	mCD86/IC50 CD86 [nmol l $^{-1}$]
1	0,153	94,9
5	0,455	125
20	0,2538	120
28	0,268	71,6
65	0,191	570
67	0,047	48,3
68	0,053	14,9
71	0,035	24,7
81	0,246	86,5
82	0,116	46,2

Thử nghiệm SRBC

	Vết/lách
Ví dụ 1 10mg/kg bid	12608 ± 4986
Chất mang (0,5% CMC 0,5% Tween80)	168363 ± 49142

Sau đây là các phương án khác của sáng chế:

Phương án 1: dẫn xuất tetrahydro-pyrido-pyrimidin có công thức (I) và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dụng của chúng,



trong đó

Y được chọn từ O hoặc NR³;

R¹ được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

hoặc

-C(O)-R⁴

trong đó

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-oxy, heteroxyclyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, hydroxy, C₁-C₈-alkoxy, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino hoặc N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

trong đó 'C₁-C₈-alkyl' trong N-C₁-C₈-alkyl-amino và N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó 'C₃-C₁₂-xycloalkyl' trong C₃-C₁₂-xycloalkyl và C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroxyclyl' được chọn từ oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl hoặc oxepanyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroxyclyl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

trong đó 'heteroaryl' được chọn từ

furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-

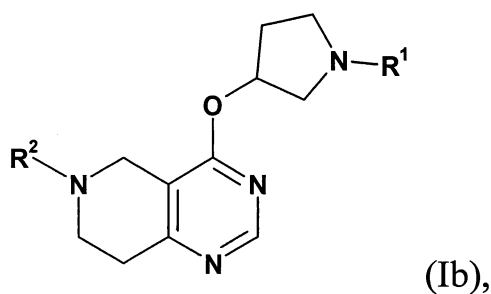
thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl; trong đó 'heteroaryl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

R² được chọn từ phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

R³ được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl hoặc halo-C₁-C₄-alkyl; và

m được chọn từ 0 hoặc 1.

Phương án 2: Hợp chất theo phương án 1, có công thức (Ib) và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dựng của chúng,



trong đó

R¹ được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

hoặc

-C(O)-R⁴

trong đó

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-oxy, heteroxyclyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, hydroxy, C₁-C₈-alkoxy, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino hoặc N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

trong đó 'C₁-C₈-alkyl' trong N-C₁-C₈-alkyl-amino và N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó 'C₃-C₁₂-xycloalkyl' trong C₃-C₁₂-xycloalkyl và C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroxyclyl' được chọn từ oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrolinyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl hoặc oxepanyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-

C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

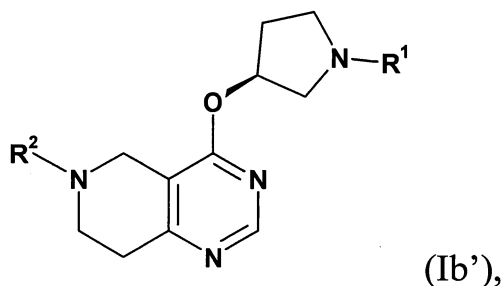
trong đó ‘heteroaryl’ được chọn từ

furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl; trong đó ‘heteroaryl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

R² được chọn từ phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

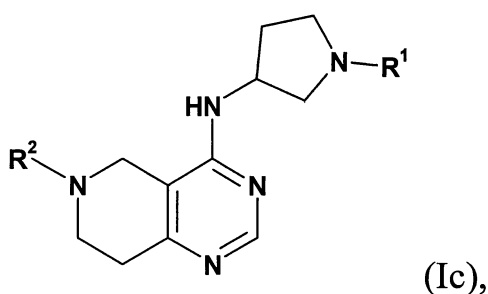
C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl.

Phương án 3: Hợp chất theo các phương án 1 hoặc 2, có công thức (Ib')



và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dụng của chúng.

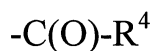
Phương án 4: Hợp chất theo phương án 1, có công thức (Ic) và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dụng của chúng,



trong đó

R¹ được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

hoặc



trong đó

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, heterocyclyl, heterocyclyl-oxy, heterocyclyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy,

heteroaryl- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy, C_1 - C_8 -alkoxy, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino hoặc N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino,

trong đó ' C_1 - C_8 -alkyl' trong N- C_1 - C_8 -alkyl-amino và N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1 - C_4 -alkoxy;

trong đó ' C_3 - C_{12} -xycloalkyl' trong C_3 - C_{12} -xycloalkyl và C_3 - C_{12} -xycloalkyl- C_1 - C_8 -alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl hoặc C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroxyclyl' được chọn từ oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrolinyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, tetrahydropyranlyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranlyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl hoặc oxepanyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl hoặc C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl;

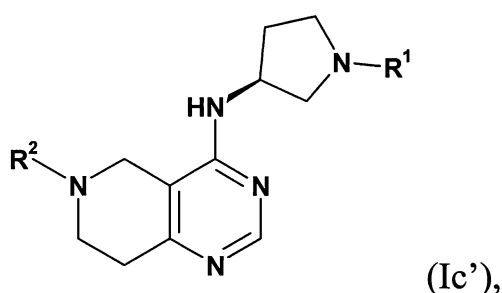
trong đó 'heteroxyclyl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

trong đó 'heteroaryl' được chọn từ

furanyl, thiophenyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl; trong đó 'heteroaryl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

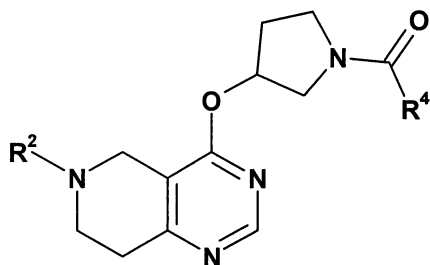
R² được chọn từ phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl.

Phương án 5: Hợp chất theo phương án 1 hoặc 4, có công thức (Ic')



và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dụng của chúng.

Phương án 6: Hợp chất theo phương án 1, có công thức (Id) và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dụng của chúng,



(Id),

trong đó

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-oxy, heteroxyclyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, hydroxy, C₁-C₈-alkoxy, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino hoặc N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

trong đó 'C₁-C₈-alkyl' trong N-C₁-C₈-alkyl-amino và N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó 'C₃-C₁₂-xycloalkyl' trong C₃-C₁₂-xycloalkyl và C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroxyclyl' được chọn từ oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, axetitanyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl,

2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl hoặc oxepanyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó ‘heteroxycyl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

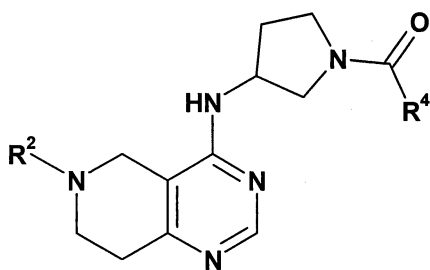
trong đó ‘heteroaryl’ được chọn từ

furanyl, thiophenyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl; trong đó ‘heteroaryl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau; và

R² được chọn từ phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế

bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl.

Phương án 7: Hợp chất theo phương án 1, có công thức (Ie) và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dụng của chúng,



(Ie),

trong đó

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-oxy, heteroxyclyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, hydroxy, C₁-C₈-alkoxy, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino hoặc N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

trong đó 'C₁-C₈-alkyl' trong N-C₁-C₈-alkyl-amino và N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó 'C₃-C₁₂-xycloalkyl' trong C₃-C₁₂-xycloalkyl và C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-

alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó ‘heteroxycyl’ được chọn từ oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, azetidiny, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, azepanyl, thiepanyl hoặc oxepanyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó ‘heteroxycyl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

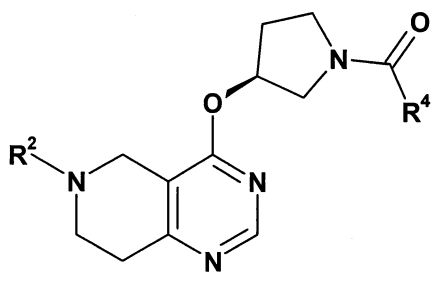
trong đó ‘heteroaryl’ được chọn từ

furanyl, thiophenyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl; trong đó ‘heteroaryl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N

và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau; và

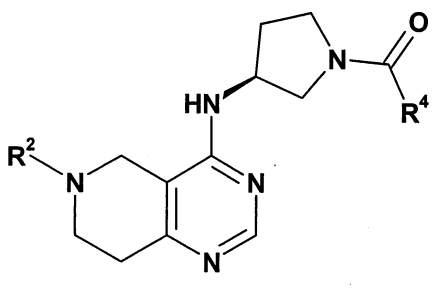
R² được chọn từ phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl.

Phương án 8: Hợp chất theo phương án 1, có công thức (Id')



và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dụng của chúng.

Phương án 9: Hợp chất theo phương án 1, có công thức (Ie')



và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dụng của chúng.

Phương án 10: Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9, trong đó

R^2 được chọn từ naphthyl, pyridyl hoặc pyrimidinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl hoặc C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl.

Phương án 11: Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 10, trong đó

R^1 , nếu có, là $-C(O)-R^4$, trong đó

R^4 được chọn từ heteroxyclyl, C_4 - C_8 -xycloalkyl hoặc heteroaryl;

trong đó ' C_3 - C_{12} -xycloalkyl' có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ flo, C_1 - C_4 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_4 -alkoxy;

trong đó 'heteroxyclyl' được chọn từ pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl hoặc piperazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_4 -alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroxyclyl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

trong đó 'heteroaryl' được chọn từ

furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ C_1 - C_4 -alkyl, hydroxyl;

trong đó 'heteroaryl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau.

Phương án 12: Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 10, trong đó

R^1 , nếu có, là $-C(O)-R^4$, và

R^4 được chọn từ C_1-C_8 -alkyl, C_1-C_8 -alkoxy- C_1-C_8 -alkyl, C_1-C_8 -alkoxy hoặc N,N-di- C_1-C_8 -alkyl-amino,

trong đó 'C₁-C₈-alkyl' trong N,N-di- C_1-C_8 -alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C_1-C_4 -alkoxy.

Phương án 13: Hợp chất có công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 12 ở dạng muối được chọn từ

a) xitrat, fumarat hoặc napadisylat; hoặc

b) phosphat, hydroclorua hoặc hippurat.

Phương án 14: Hợp chất có công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, để sử dụng làm thuốc.

Phương án 15: Hỗn hợp chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, và một hoặc nhiều hoạt chất có tác dụng điều trị.

Phương án 16: Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bất kỳ một trong số các phương án từ 1 đến 13, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn bị gây ra bởi hoạt tính của các enzym PI3K, tốt hơn là bởi hoạt tính của đồng dạng PI3K δ .

Phương án 17: Dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.

Phương án 18: Phương pháp điều hòa hoạt tính của các enzym PI3K, tốt hơn là đồng dạng PI3K δ ở đối tượng, bao gồm bước sử dụng cho đối tượng này lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13.

Phương án 19: Phương pháp để điều trị rối loạn hoặc bệnh bị gây ra bởi các enzym PI3K, tốt hơn là bởi đồng dạng PI3K δ bao gồm bước sử dụng cho đối tượng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13.

Phương án 20: Phương pháp theo phương án 19, trong đó rối loạn hoặc bệnh này được chọn từ các rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh đường thở, như bệnh hen và COPD, bệnh thải ghép; sự sản xuất kháng thể, trình diện kháng nguyên, sản xuất xytokin hoặc tạo cơ quan bạch huyết là bất thường hoặc không được mong muốn bao gồm viêm khớp dạng thấp, bệnh pemphigut thông thường, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh đa xơ hóa, bệnh nhược cơ, Hội chứng Sjögren, bệnh thiếu máu huyết tán tự miễn, bệnh viêm mạch do ANCA, bệnh crioglobulin huyết, ban xuất huyết nghẽn mạch, bệnh mê đay vô căn mãn tính, bệnh dị ứng (bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng xuất huyết phế nang lan tỏa, AMR (thải ghép qua trung gian kháng thể), bệnh thải ghép do tế bào B siêu cấp, cấp tính và mãn tính và các bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo máu bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh đa u tủy; bệnh bạch cầu; bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính; bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính; bệnh bạch cầu lympho; bệnh bạch cầu dòng tủy; bệnh u lympho không Hodgkin; bệnh u lympho; bệnh đa hồng cầu nguyên phát; bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát; bệnh xơ hóa tủy xương với dị sản tủy; và bệnh Walden stroem.

Phương án 21: Phương pháp theo phương án 19, trong đó rối loạn hoặc bệnh được chọn từ viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh pemphigut thông thường (PV), ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), bệnh ban xuất huyết nghẽn mạch (TTP), thiếu máu huyết tán tự miễn (AIHA), bệnh máu khó đông mắc phải typ A (AHA), bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh đa xơ hóa (MS), bệnh nhược cơ (MG), Hội chứng Sjögren (SS), bệnh viêm mạch do ANCA, bệnh crioglobulin huyết, bệnh mê đay vô căn mãn tính (CAU), bệnh dị ứng (bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng xuất huyết phế nang lan tỏa, bệnh thải ghép và các bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo máu.

Phương án 22: Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, để điều trị bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng bị gián tiếp gây ra bởi hoạt tính của các enzym PI3K, tốt hơn là bởi hoạt tính của đồng dạng PI3K δ .

Phương án 23: Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, để điều trị rối loạn hoặc bệnh được chọn từ các rối loạn tự miễn, bệnh viêm, bệnh dị ứng, bệnh đường thở, như bệnh hen và COPD, bệnh thải ghép; sự sản xuất kháng thể, trình diện kháng nguyên, sản xuất xytokin hoặc tạo cơ quan bạch huyết là bất thường hoặc không như mong muốn bao gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh pemphigut thông thường, ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh đa xơ hóa, bệnh nhược cơ, Hội chứng Sjögren, thiếu máu huyết tán tự miễn, bệnh viêm mạch do ANCA, bệnh crioglobulin huyết, ban xuất huyết nghẽn mạch, bệnh mê đay vô căn mãn tính, bệnh dị ứng (bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng xuất huyết phế nang lan tỏa, AMR (thải ghép qua trung gian kháng thể), bệnh thải

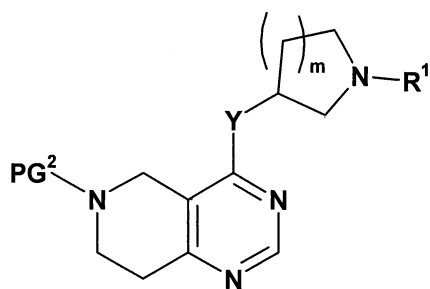
ghép do tế bào B siêu cấp, cấp tính và mãn tính và các bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo máu bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh đa u tủy; bệnh bạch cầu; bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính; bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính; bệnh bạch cầu lympho; bệnh bạch cầu dòng tủy; bệnh u lympho không Hodgkin; bệnh u lympho; bệnh đa hồng cầu nguyên phát; bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát; bệnh xơ hóa tủy xương with di sản tủy; và Bệnh Walden stroem.

Phương án 24. Sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, để điều trị rối loạn hoặc bệnh được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp (RA), bệnh pemphigut thông thường (PV), ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (ITP), ban xuất huyết nghẽn mạch (TTP), thiếu máu huyết tán tự miễn (AIHA), bệnh máu khó đông mắc phải typ A (AHA), bệnh lupus ban đỏ hệ thống (SLE), bệnh đa xơ hóa (MS), bệnh nhược cơ (MG), hội chứng Sjögren (SS), bệnh viêm mạch do ANCA, bệnh crioglobulin huyết, bệnh mê đay vô căn mãn tính (CAU), bệnh dị ứng (bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh viêm mũi dị ứng), hội chứng xuất huyết phế nang lan tỏa, bệnh thải ghép và các bệnh ung thư có nguồn gốc từ hệ tạo máu.

Phương án 25: Quy trình hoặc phương pháp sản xuất hợp chất có công thức (I) theo phương án 1,

bao gồm bước theo phương pháp A:

b) khử bảo vệ hợp chất có công thức (E),



(E)

trong đó PG^2 là nhóm bảo vệ thích hợp và R^1 , Y và m là như được xác định cho hợp chất có công thức (I)

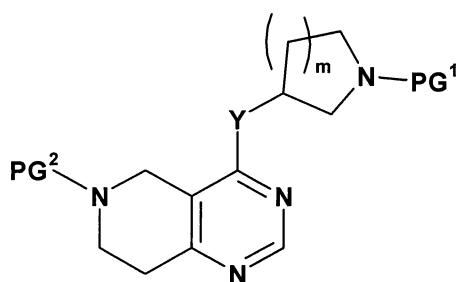
c) sau đó phản ứng với

$\text{R}^2\text{-Hal}$,

trong đó R^2 là như được xác định cho hợp chất có công thức (I) và Hal là halogen, trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử với chất xúc tác paladi, khi có mặt bazơ, trong dung môi hữu cơ;

trong đó hợp chất có công thức (E) được điều chế bao gồm bước

d) khử bảo vệ PG^1 từ hợp chất có công thức (C),



(C)

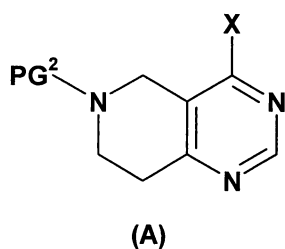
trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ thích hợp, và các nhóm thế còn lại là như được xác định trên đây,

e) sau đó phản ứng nối với

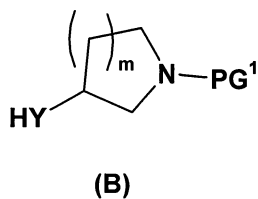
$\text{R}^1\text{-Act}$,

trong đó khi R^1 là $-C(O)-R^4$, trong đó R^4 là như được xác định cho hợp chất có công thức (I), và Act là nhóm hoạt hóa hoặc nhóm hydroxy, thì phản ứng nối này là phản ứng tạo amit, ure hoặc carbamic este, hoặc; trong đó khi R^1 được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl và Act là halogen, phản ứng nối này được thực hiện khi có mặt bazơ amin hoặc phản ứng này được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử với chất xúc tác paladi khi có mặt bazơ;

trong đó hợp chất có công thức (C) được điều chế bao gồm bước a) nối hợp chất có công thức (A),



trong đó X là halogen và PG^2 là như được xác định trên đây; với hợp chất có công thức (B),



trong đó các nhóm thế là như được xác định trên đây,

trong đó khi YH là OH và X là halogen, phản ứng xảy ra khi có mặt bazơ thích hợp, hoặc

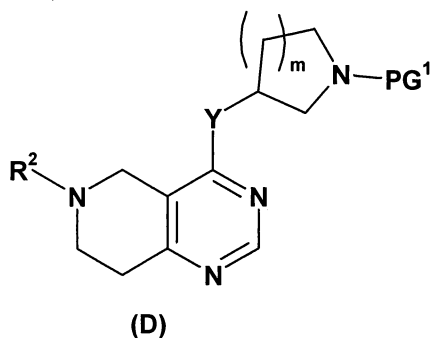
trong đó khi YH là NR^3H và X là halogen: Phản ứng xảy ra khi có mặt bazơ thích hợp, hoặc

trong đó khi YH là NR^3H và X là hydroxy: phản ứng nối phospho được thúc đẩy bởi bazơ được sử dụng;

hoặc bao gồm các bước a), d) và e) của phương pháp A như được xác định trên đây, bắt đầu từ hợp chất có công thức (A) trong đó PG^2 là R^2 ;

hoặc, bao gồm các bước của phương pháp B:

d) khử bảo vệ hợp chất có công thức (D),



trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ thích hợp, và các nhóm thế còn lại là như được xác định trên đây

e) sau đó phản ứng nối với

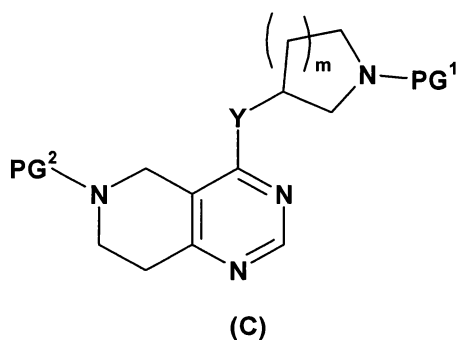
R^1 -Act,

trong đó khi R^1 là $-C(O)-R^4$, trong đó R^4 là như được xác định cho hợp chất có công thức (I), và Act là nhóm hoạt hóa hoặc nhóm hydroxy, phản ứng nối này là sự tạo amit, ure hoặc carbamic este, hoặc;

trong đó khi R^1 được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl và Act là halogen, phản ứng nối này được thực hiện khi có mặt bazơ amin hoặc phản ứng này được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử với chất xúc tác paladi khi có mặt bazơ;

trong đó hợp chất có công thức (D) được điều chế bao gồm bước

b) khử bảo vệ PG^1 từ hợp chất có công thức (C),



trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ thích hợp, và các nhóm thế còn lại là như được xác định trên đây,

c) sau đó phản ứng nối với

$\text{R}^2\text{-Hal}$,

trong đó R^2 là như được xác định cho hợp chất có công thức (I) và Hal là halogen, trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử với chất xúc tác paladi, khi có mặt bazơ, trong dung môi hữu cơ;

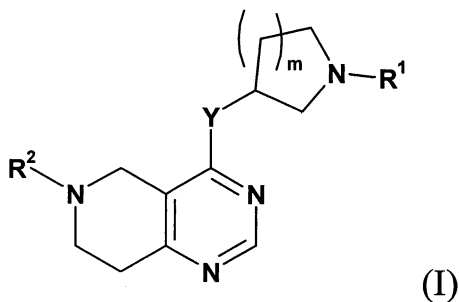
trong đó hợp chất có công thức (C) được điều chế như được mô tả trên đây;

hoặc bao gồm các bước a), b) và c) của phương pháp B như được xác định trên đây, bắt đầu từ hợp chất có công thức (B) trong đó PG^1 là R^1 ,

và nếu muốn, chuyển hóa hợp chất có công thức (I) thành hợp chất có công thức (I) khác, chuyển hóa muối của hợp chất có công thức (I) thu được thành hợp chất tự do hoặc muối khác, chuyển hóa hợp chất có công thức (I) tự do thu được thành muối của nó, và/hoặc tách hỗn hợp đồng phân thu được của hợp chất có công thức I thành các đồng phân đơn lẻ.

YÊU CẦU BẢO HỘ:

1. Hợp chất tetrahydro-pyrido-pyrimidin có công thức (I) và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dụng của hợp chất này,



trong đó:

Y được chọn từ O hoặc NR³;

R¹ được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,3,5-triazinyl,

hoặc

-C(O)-R⁴

trong đó:

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkyl-sulfonyl-C₁-C₈-alkyl, heteroxyclyl, heteroxyclyl-oxy, heteroxyclyl-C₁-C₈-alkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl, C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl, heteroaryl, heteroaryl-oxy, heteroaryl-C₁-C₈-alkyl, hydroxy, C₁-C₈-alkoxy, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino hoặc N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

trong đó 'C₁-C₈-alkyl' trong N-C₁-C₈-alkyl-amino và N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy;

trong đó 'C₃-C₁₂-xycloalkyl' trong C₃-C₁₂-xycloalkyl và C₃-C₁₂-xycloalkyl-C₁-C₈-alkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-

alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó ‘heteroxyclyl’ được chọn từ oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, thiethanyl, azetidinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, 2,3-dihydrofuranyl, 2,5-dihydrofuranyl, 2,3-dihydrothiophenyl, 1-pyrolinyl, 2-pyrolinyl, 3-pyrolinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholiny, thiomorpholiny, piperaziny, azepanyl, thiepanyl hoặc oxepanyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

trong đó ‘heteroxyclyl’ có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

trong đó ‘heteroaryl’ được chọn từ

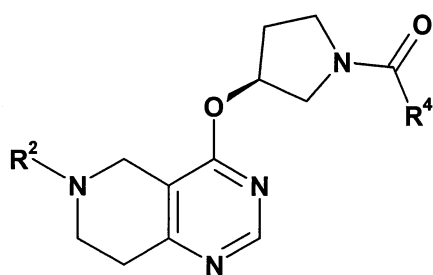
furanyl, thiophenyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, pyridyl, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, 1,2,3-triaziny, 1,2,4-triaziny hoặc 1,3,5-triaziny; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino,

N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl; trong đó 'heteroaryl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

R² được chọn từ phenyl, naphthyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, quinolinyl hoặc isoquinolinyl, mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-5 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C₁-C₈-alkyl, halo-C₁-C₈-alkyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl, hydroxyl, C₁-C₈-alkoxy, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, amino, N-C₁-C₈-alkyl-amino, N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino, C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, halo-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl, hydroxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl hoặc C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl-cacbonyl;

R³ được chọn từ H, C₁-C₄-alkyl hoặc halo-C₁-C₄-alkyl; và m được chọn từ 0 hoặc 1.

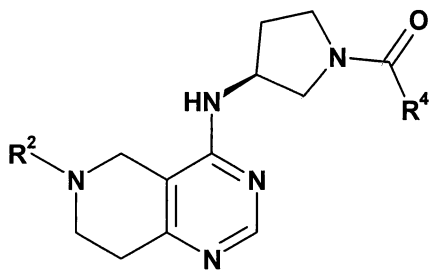
2. Hợp chất theo điểm 1, có công thức (Id'):



(Id'),

và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dựng của hợp chất này.

3. Hợp chất theo điểm 1, có công thức (Ie'):



và/hoặc các tautome và/hoặc N-oxit và/hoặc các muối được dụng của hợp chất này.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 3, trong đó

R^2 được chọn từ naphtyl, pyridyl hoặc pyrimidinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ halogen, xyano, nitro, C_1 - C_8 -alkyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_8 -alkoxy, C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl, amino, N- C_1 - C_8 -alkyl-amino, N,N-di- C_1 - C_8 -alkyl-amino, C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, halo- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl, hydroxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl hoặc C_1 - C_8 -alkoxy- C_1 - C_8 -alkyl-cacbonyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó

R^1 , nếu có, là $-C(O)-R^4$, trong đó

R^4 được chọn từ heteroxyclyl, C_4 - C_8 -xycloalkyl hoặc heteroaryl;

trong đó ' C_3 - C_{12} -xycloalkyl' có thể không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ flo, C_1 - C_4 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_4 -alkoxy;

trong đó 'heteroxyclyl' được chọn từ pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl hoặc piperazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ oxo, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, hydroxyl, C_1 - C_4 -alkyl-cacbonyl;

trong đó 'heteroxyclyl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau;

trong đó 'heteroaryl' được chọn từ

furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, pyridyl, pyrazinyl; mỗi nhóm này không được thế hoặc được thế bằng 1-3 nhóm thế độc lập được chọn từ C₁-C₄-alkyl, hydroxyl; trong đó 'heteroaryl' có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon và trong đó nguyên tử khác loại N và/hoặc S cũng có thể tùy ý được oxy hóa đến các trạng thái oxy hóa khác nhau.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 4, trong đó

R¹, nếu có, là -C(O)-R⁴, và

R⁴ được chọn từ C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy-C₁-C₈-alkyl, C₁-C₈-alkoxy hoặc N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino,

trong đó 'C₁-C₈-alkyl' trong N,N-di-C₁-C₈-alkyl-amino có thể không được thế hoặc được thế bằng halogen, hydroxy hoặc C₁-C₄-alkoxy.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

{(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[6-(2,4-Dimetoxo-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{3-[6-(2,4-Dimetoxo-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

2-Metoxo-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;

2-Metoxo-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;

1-{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
 1-{3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
 {(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 2-Amino-5-{4-[(S)-1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Amino-5-{4-[1-(tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 (S)-(3-(6-(5-Flo-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (3-(6-(5-Flo-6-methoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (S)-2-Methoxy-5-(4-(1-(2-methoxyacetyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;
 2-Methoxy-5-(4-(1-(2-methoxyacetyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;
 (S)-5-(4-(1-(Xyclopentancarboxyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-methoxynicotinonitril;
 5-(4-(1-(Xyclopentancarboxyl)pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)-2-methoxynicotinonitril;
 (2,4-Dimethyl-oxazol-5-yl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 (2,4-Dimethyl-oxazol-5-yl)-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

Furan-3-yl-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 Furan-3-yl-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy-pyrrolidin-1-yl]-oxazol-5-yl}-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2-methyl-oxazol-4-yl)-metanon;
 (3-Methoxy-xyclobutyl)-{(S)-3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 (3-Methoxy-xyclobutyl)-{3-[6-(6-methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 ({(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl)-metanon;
 ({3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl)-metanon;
 1-(4-{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-carbonyl)-piperidin-1-yl)-etanon;
 1-(4-{3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-carbonyl)-piperidin-1-yl)-etanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(4-methyl-oxazol-5-yl)-metanon;

{3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(4-metyl-oxazol-5-yl)-metanon;
 5-((S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-cacbonyl}-1H-pyridin-2-on;
 5-{3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-cacbonyl}-1H-pyridin-2-on;
 {(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxo-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-metanon;
 {3-[6-(5,6-Dimetoxo-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-4-yl-metanon;
 {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxo-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon;
 {3-[6-(5,6-Dimetoxo-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon;
 {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxo-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(2-metyl-oxazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(5,6-Dimetoxo-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(2-metyl-oxazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[6-(5,6-Dimetoxo-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(5,6-Dimetoxo-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(2,2-dimetyl-tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimethyl-oxazol-5-yl)-metanon;
 {3-[6-(5,6-Dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(2,4-dimethyl-oxazol-5-yl)-metanon;
 (4,4-Difluorocyclohexyl)-{(S)-3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 (4,4-Difluorocyclohexyl)-{3-[6-(5,6-dimethoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 2-Methoxy-5-{4-[(S)-1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-oxetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Methoxy-5-{4-[1-(2-tetrahydro-pyran-4-yl-oxetyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 5-{4-[(S)-1-(2,4-Dimethyl-oxazol-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;
 5-{4-[1-(2,4-Dimethyl-oxazol-5-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;
 5-{4-[(S)-1-(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;
 5-{4-[1-(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4-carbonyl)-pyrrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-2-methoxy-nicotinonitril;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-oxazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-oxazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-isoxazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Methoxy-5-methyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(5-methyl-isoxazol-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoxazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoxazol-4-yl)-metanon;
 {(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoxazol-4-yl)-metanon;
 {3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(3-metyl-isoxazol-4-yl)-metanon;
 Isoxazol-3-yl-{(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 Isoxazol-3-yl-{3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 Isoxazol-5-yl-{(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 Isoxazol-5-yl-{3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-metanon;
 2-Metoxo-5-{4-[(S)-1-(thiazol-4-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Metoxo-5-{4-[1-(thiazol-4-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Metoxo-5-{4-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Metoxo-5-{4-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Metoxo-5-{4-[(S)-1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;
 2-Metoxo-5-{4-[1-(1-metyl-1H-pyrazol-3-cacbonyl)-pyrolidin-3-yloxy]-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl}-nicotinonitril;

(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{(S)-3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(2,2-Dimethyl-tetrahydro-pyran-4yl)-{3-[6-(6-Metoxo-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-{(S)-3-[6-(6-metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(1,1-Dioxo-hexahydro-1lambda*6*-thiopyran-4-yl)-{3-[6-(6-metoxo-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(S)-(2,4-Dimetyloxazol-5-yl)(3-(6-(6-metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)metanon;

(2,4-Dimetyloxazol-5-yl)(3-(6-(6-metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl) metanon;

(S)-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(thiazol-5-yl)metanon;

(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(thiazol-5-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl) metanon;

(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl) metanon;

4-((S)-3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-cacbonyl)pyrrolidin-2-on;

4-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-cacbonyl)pyrrolidin-2-on;

(S)-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-3-yl)metanon;

(S)-(1H-Imidazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl) metanon;

(1H-Imidazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)metanon;

5-((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-carbonyl)pyrrolidin-2-on;

5-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-carbonyl)pyrrolidin-2-on;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyridin-4-yl)metanon;

(S)-(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin -3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl) metanon;

(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl) metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1H-pyrazol-4-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl) metanon;

(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(pyrazin-2-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl) metanon;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon;

{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-4-yl-metanon;

{3-[6-(6-Methoxy-5-trifluoromethyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-thiazol-4-yl-metanon;

{(S)-3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{3-[6-(5-Chloro-6-methoxy-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

(S)-(3-(6-(6-Amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Amino-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)azetidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl) metanon;

{(S)-3-[6-(2-Methoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;

{3-[6-(2-Metoxy-pyrimidin-5-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d] pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 [(S)-3-(6-Quinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 [3-(6-Quinolin-3-yl-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-pyrrolidin-1-yl]-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon;
 (S)-(3-(6-(6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (3-(6-(6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (S)-1-(3-(6-(6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimetylbutan-1-on;
 1-(3-(6-(6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrrolidin-1-yl)-3,3-dimetylbutan-1-on;
 1-{(S)-3-[6-(6-Metoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
 1-{3-[6-(6-Metoxy-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on;
 2-Metoxy-5-[4-((S)-1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nicotinonitril;
 2-Metoxy-5-[4-(1-propionyl-pyrrolidin-3-yloxy)-7,8-dihydro-5H-pyrido[4,3-d]pyrimidin-6-yl]-nicotinonitril;
 (S)-6-(6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyridin-2-yl) pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;
 6-(6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyridin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;
 (S)-6-(6-Metoxy-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;

6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-4-(1-(pyrimidin-2-yl)pyrolidin-3-yloxy)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin;

(S)-1-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrolidin-1-yl)propan-1-on;

1-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrolidin-1-yl)propan-1-on;

(S)-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;

(S)-2-Metoxo-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)pyrolidin-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;

2-Metoxo-5-(4-(1-(tetrahydro-2H-pyran-4-cacbonyl)pyrolidin-3-ylamino)-7,8-dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;

(S)-1-(4-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrolidin-1-cacbonyl)piperidin-1-yl)etanon;

1-(4-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrolidin-1-cacbonyl)piperidin-1-yl)etanon;

(2,2-Dimetyl tetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-metoxo-5-(triflo metyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrolidin-1-yl)metanon;

(2,2-Dimetyl tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-metoxo-5-(triflometyl) pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino) pyrolidin-1-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)metanon;

((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1S,4R)-4-methoxyxyclohexyl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1S,4R)-4-methoxyxyclohexyl)metanon;

((S)-3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1R,4S)-4-methoxyxyclohexyl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)((1R,4S)-4-methoxyxyclohexyl)metanon;

((1S,4R)-4-Hydroxyxyclohexyl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

((1S,4R)-4-Hydroxyxyclohexyl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

((1R,4S)-4-Hydroxyxyclohexyl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

((1R,4S)-4-Hydroxyxyclohexyl)(3-(6-(6-methoxy-5-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;

(S)-3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;

(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)metanon;

(S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)metanon;
 (3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-5-yl)metanon;
 (S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)metanon;
 (3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)metanon;
 (2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)((S)-3-(6-(6-methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
 (2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)(3-(6-(6-methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)metanon;
 (S)-1-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;
 1-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)propan-1-on;
 (S)-(3-(6-(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (3-(6-(5-Clo-6-metoxypyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (S)-(3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (3-(6-(6-Methoxy-5-methylpyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metanon;
 (Tetrahydro-pyran-4-yl)-{(S)-3-{6-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}-metanon;
 (Tetrahydro-pyran-4-yl)-{3-{6-(5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino)pyrrolidin-1-yl}-metanon;

(S)-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido
 [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrolidin-1-yl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;
 (3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-
 d]pyrimidin-4-yloxy)pyrolidin-1-yl)(4-metylpiperazin-1-yl)metanon;
 (S)-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido
 [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrolidin-1-yl)(morpholino)metanon;
 (3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-
 d]pyrimidin-4-yloxy)pyrolidin-1-yl)(morpholino)metanon;
 (S)-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-
 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrolidin-1-yl)metanon;
 4-Hydroxypiperidin-1-yl)(3-(6-(6-metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-
 5,6,7,8-tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrolidin-1-yl)metanon;
 (S)-N-(2-Hydroxyetyl)-3-(6-(6-metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-
 tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-N-metylpylolidin-1-carboxamit;
 N-(2-Hydroxyetyl)-3-(6-(6-metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-
 tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)-N-metylpylolidin-1-carboxamit;
 (S)-1-(4-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-
 tetrahydropyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrolidin-1-cacbonyl) piperazin-1-
 yl)etanon;
 1-(4-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro
 pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrolidin-1-cacbonyl)piperazin-1-yl)etanon;
 (S)-2-Metoxo-5-(4-(1-(morpholin-4-cacbonyl)pyrolidin-3-yloxy)-7,8-
 dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;
 2-Metoxo-5-(4-(1-(morpholin-4-cacbonyl)pyrolidin-3-yloxy)-7,8-
 dihydropyrido[4,3-d]pyrimidin-6(5H)-yl)nicotinonitril;
 (S)-(3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido
 [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy)pyrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)metanon;
 (3-(6-(6-Metoxo-5-(triflometyl)pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido [4,3-
 d]pyrimidin-4-yloxy)pyrolidin-1-yl)(oxazol-4-yl)metanon;

1-(4-{(S)-3-[6-(6-Metoxyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-cacbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon;

1-(4-{3-[6-(6-Metoxyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-cacbonyl}-piperidin-1-yl)-etanon;

{(S)-3-[6-(6-Metoxyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;

{3-[6-(6-Metoxyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(3-metyl-3H-imidazol-4-yl)-metanon;

{(S)-3-[6-(6-Metoxyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon;

{3-[6-(6-Metoxyl-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido [4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-oxazol-5-yl-metanon;

{(S)-3-[6-(6-Metoxyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d] pyrimidin-4-yloxy]pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon; và

{3-[6-(6-Metoxyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là {(S)-3-[6-(6-metoxyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon, hoặc muối được dùng của hợp chất này.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là {(S)-3-[6-(6-metoxyl-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrolidin-1-yl}-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-metanon, hoặc muối được dùng của hợp chất này.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on, hoặc muối được dùng của hợp chất này.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon, hoặc muối được dùng của hợp chất này.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 1-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on, hoặc muối được dùng của hợp chất này.

13. Hợp chất có công thức (I) như được xác định theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 12, trong đó hợp chất này ở dạng muối được chọn từ:

- a) xitrat, fumarat hoặc napadisylat; hoặc
- b) phosphat, hydroclorua hoặc hipurat.

14. Hợp chất là muối xitrat của {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon.

15. Hợp chất là muối theo điểm 14, trong đó muối này ở dạng monohydrat, khác biệt bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đã cho ở độ 2-theta +/- 0,2 độ sau đây: 5,7, 11,5, 12,1, 14,3, 15,4, 17,2, 17,9, 19,3, 20,2, 20,7, 21,9, 23,3, 23,9, 25,5, 27,0, 27,7, 29,8 và 30,3.

16. Hợp chất là muối fumarat của {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon.

17. Hợp chất là muối theo điểm 16, trong đó muối này ở dạng monohydrat, khác biệt bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đã cho ở độ 2-theta +/- 0,2 độ sau đây: 6,0, 6,5, 9,8, 12,3, 13,1, 15,6, 17,7, 19,1, 19,7, 23,9, 24,7, 24,9, 25,2, 26,4 và 27,0.

18. Hợp chất là muối napadisylat của {(S)-3-[6-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxy]-pyrrolidin-1-yl}-(tetrahydro-pyran-4-yl)-metanon.

19. Hợp chất là muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng monohydrat, khác biệt bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đã cho ở độ 2-theta +/- 0,2 độ sau đây: 4,3, 8,5, 9,4, 12,2, 12,9, 13,5, 15,0, 15,6, 16,0, 17,7, 18,9, 19,3, 20,0, 20,8, 21,2, 22,0, 23,0, 24,5 và 26,5.

20. Hợp chất là muối phosphat của 1-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on.

21. Hợp chất là muối theo điểm 20, trong đó muối này ở dạng khan, khác biệt bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đã cho ở độ 2-theta +/- 0,2 độ sau đây: 5,2, 9,8, 10,3, 11,6, 14,9, 15,5, 15,9, 16,6, 19,5, 20,7, 21,5, 22,1, 23,3, 25,8, 26,4, 27,2 và 28,2.

22. Hợp chất là muối hydroclorua của 1-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on.

23. Hợp chất là muối theo điểm 22, trong đó muối này ở dạng khan, khác biệt bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đã cho ở độ 2-theta $\pm$ 0,2 độ sau đây: 5,6, 11,0, 11,3, 11,8, 14,7, 17,1, 18,7, 19,4, 22,0, 22,6, 23,1, 23,7, 24,9 và 25,5.

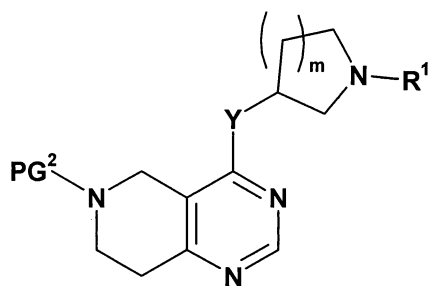
24. Hợp chất là muối hipurat của 1-{(S)-3-[6-(6-metoxi-5-triflometyl-pyridin-3-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ylamino]-pyrrolidin-1-yl}-propan-1-on.

25. Hợp chất muối theo điểm 24, trong đó muối này ở dạng khan, khác biệt bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đã cho ở độ 2-theta $\pm$ 0,2 độ sau đây: 5,2, 7,5, 10,3, 10,9, 11,8, 13,1, 16,1, 16,7, 17,7, 18,4, 21,2, 23,2, 24,2 và 26,2.

26. Hỗn hợp chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 25, và một hoặc nhiều thành phần hoạt chất có tác dụng điều trị được chọn từ chất ức chế miễn dịch, chất điều hòa miễn dịch, chất chống viêm hoặc chất hóa trị liệu.

27. Dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 25, và một hoặc nhiều chất mang được dùng.

28. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, bao gồm các bước của phương pháp A:
b) khử bảo vệ hợp chất có công thức (E),



(E)

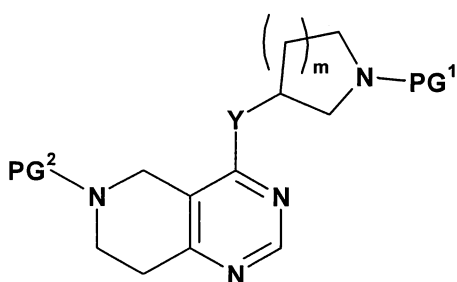
trong đó PG^2 là nhóm bảo vệ thích hợp và R^1 , Y và m là như được xác định cho hợp chất có công thức (I)

c) sau đó phản ứng với R^2 -Hal,

trong đó R^2 là như được xác định cho hợp chất có công thức (I) và Hal là halogen, trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử với chất xúc tác paladi, khi có mặt bazơ, trong dung môi hữu cơ;

trong đó hợp chất có công thức (E) được điều chế bao gồm bước

d) khử bảo vệ PG^1 từ hợp chất có công thức (C),



(C)

trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ thích hợp, và các nhóm thế còn lại là như được xác định trên đây,

e) sau đó phản ứng nối với R^1 -Act,

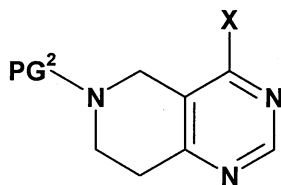
trong đó khi R^1 là $-C(O)-R^4$, trong đó R^4 là như được xác định cho hợp chất có công thức (I), và Act là nhóm hoạt hóa hoặc nhóm hydroxy, phản ứng nối này là phản ứng tạo amit, ure hoặc carbamic este, hoặc;

trong đó khi R^1 được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl và Act là halogen, phản ứng nối này được thực hiện khi có mặt bazơ amin hoặc

phản ứng này được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử với chất xúc tác paladi khi có mặt bazơ;

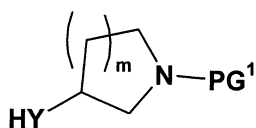
trong đó hợp chất có công thức (C) được điều chế bao gồm bước

a) nối hợp chất có công thức (A),



(A)

trong đó X là halogen và PG² là như được xác định trên đây; với hợp chất có công thức (B),



(B)

trong đó các nhóm thế là như được xác định trên đây,

trong đó khi YH là OH và X là halogen, phản ứng xảy ra khi có mặt bazơ thích hợp, hoặc

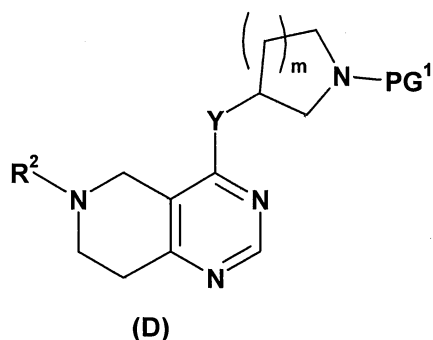
trong đó khi YH là NR³H và X là halogen: phản ứng xảy ra khi có mặt bazơ thích hợp, hoặc

trong đó khi YH là NR³H và X là hydroxy: phản ứng nối phospho được thúc đẩy bởi bazơ được sử dụng;

hoặc, bao gồm các bước a), d) và e) của phương pháp A như được xác định trên đây, bắt đầu từ hợp chất có công thức (A) trong đó PG² là R²;

hoặc, bao gồm các bước của phương pháp B:

d) khử bảo vệ hợp chất có công thức (D),



trong đó PG¹ là nhóm bảo vệ thích hợp, và các nhóm thế còn lại là như được xác định trên đây

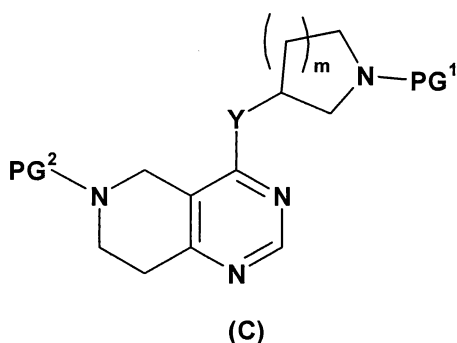
e) sau đó phản ứng nối với R¹-Act,

trong đó khi R¹ là -C(O)-R⁴, trong đó R⁴ là như được xác định cho hợp chất có công thức (I), và Act là nhóm hoạt hóa hoặc nhóm hydroxy, phản ứng nối này là phản ứng tạo amit, ure hoặc carbamic este, hoặc;

trong đó khi R¹ được chọn từ phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl hoặc 1,3,5-triazinyl và Act là halogen, phản ứng nối này được thực hiện khi có mặt bazơ amin hoặc phản ứng được thực hiện trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử với chất xúc tác paladi khi có mặt bazơ;

trong đó hợp chất có công thức (D) được điều chế bao gồm bước

b) khử bảo vệ PG¹ từ hợp chất có công thức (C),



trong đó PG¹ là nhóm bảo vệ thích hợp, và các nhóm thế còn lại là như được xác định trên đây,

c) sau đó phản ứng nối với R²-Hal,

trong đó R^2 là như được xác định cho hợp chất có công thức (I) và Hal là halogen, trong các điều kiện Buchwald-Hartwig thông thường bằng cách sử dụng phối tử với chất xúc tác paladi, khi có mặt bazơ, trong dung môi hữu cơ;

trong đó hợp chất có công thức (C) được điều chế như được mô tả trên đây;

hoặc bao gồm các bước a), b) và c) của phương pháp B như được xác định trên đây, bắt đầu từ hợp chất có công thức (B) trong đó PG^1 là R^1 ,

và nếu muốn, chuyển hóa hợp chất có công thức (I) thành hợp chất có công thức (I) khác, chuyển hóa muối của hợp chất có công thức (I) thu được thành hợp chất tự do hoặc muối khác, chuyển hóa hợp chất có công thức (I) tự do thu được thành muối của chúng, và/hoặc tách hỗn hợp của các đồng phân thu được của hợp chất có công thức I thành từng đồng phân đơn lẻ.

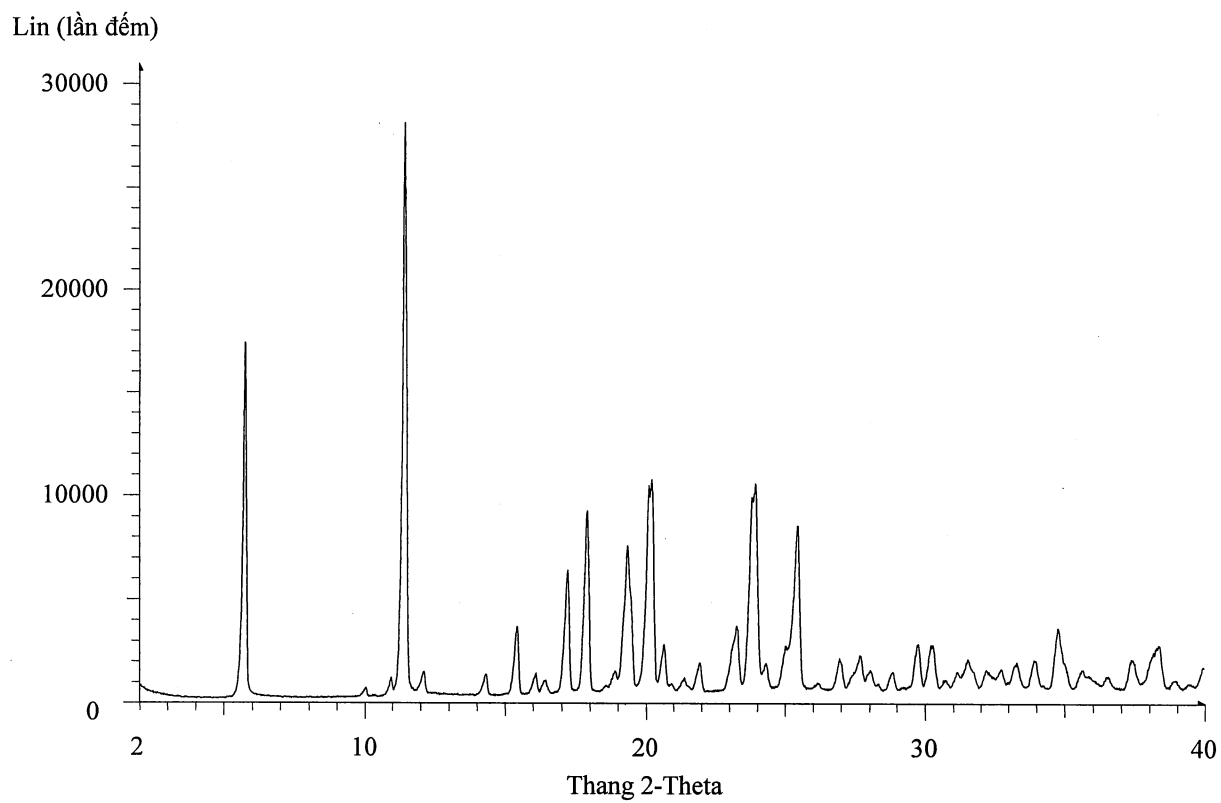
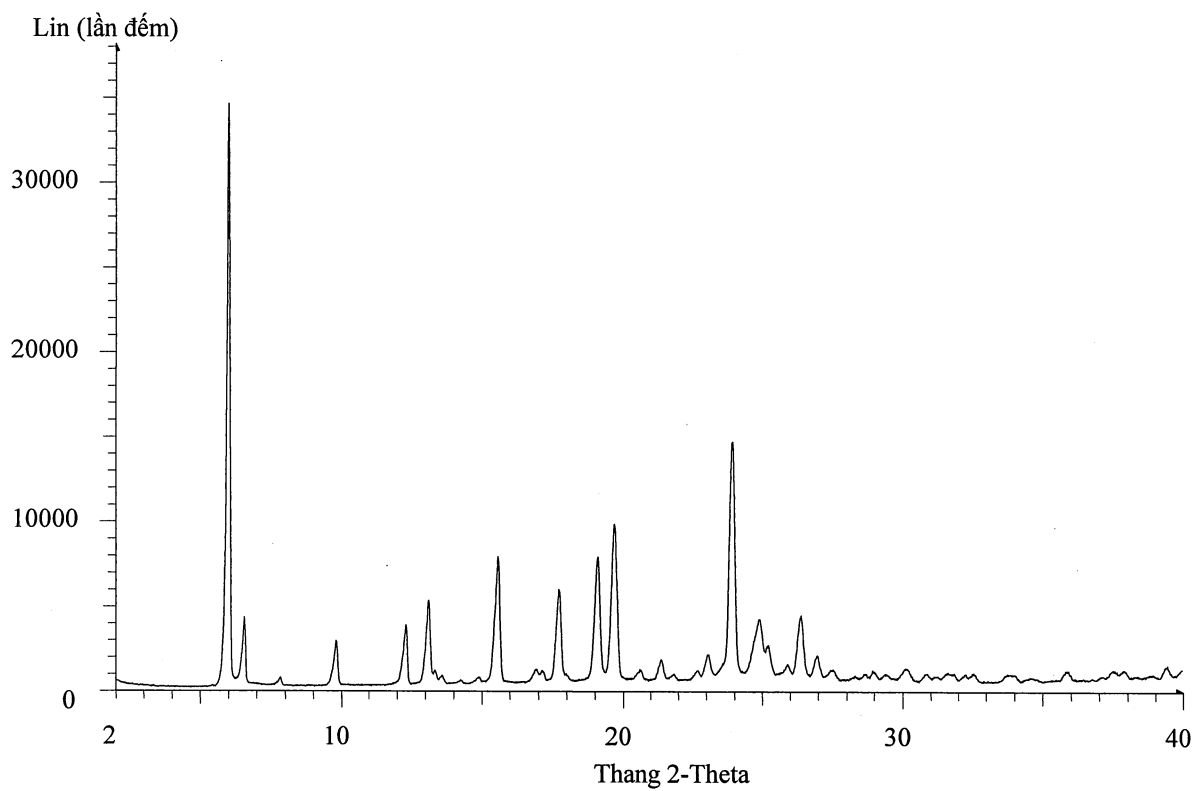
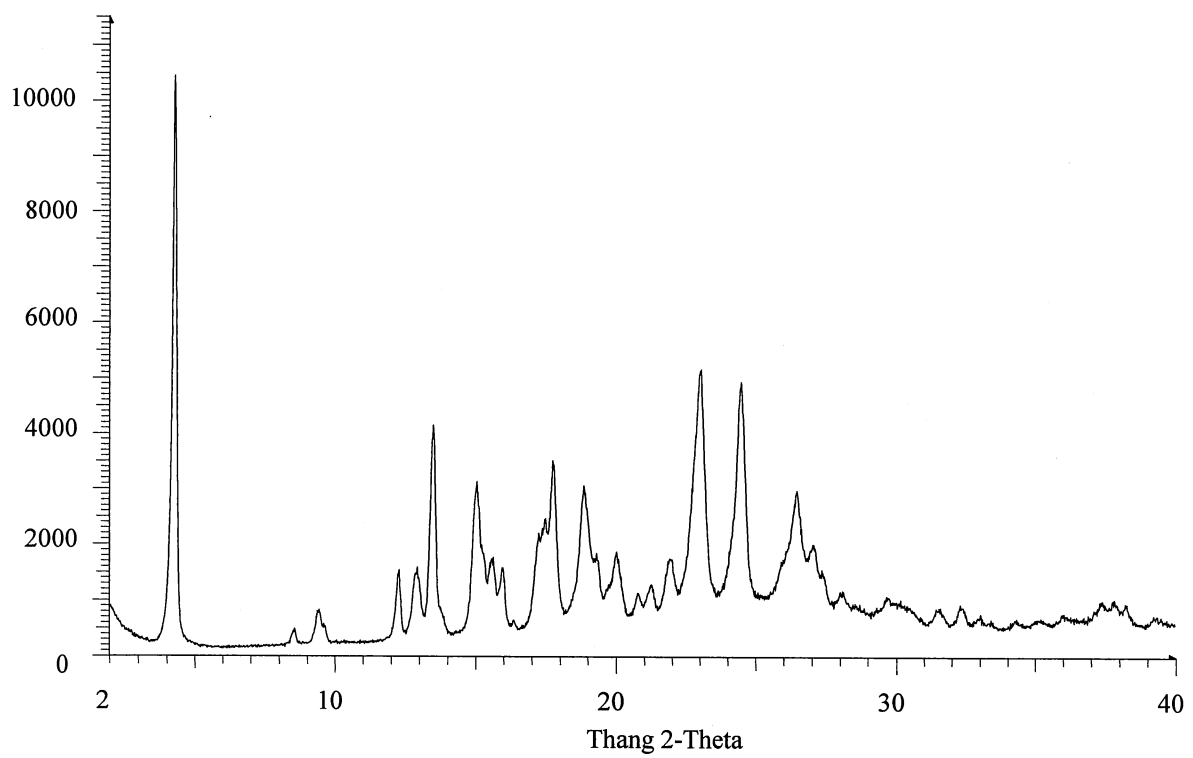
Fig. 1**Fig. 2**

Fig. 3

Lin (lần đếm)

**Fig. 4**

Lin (lần đếm)

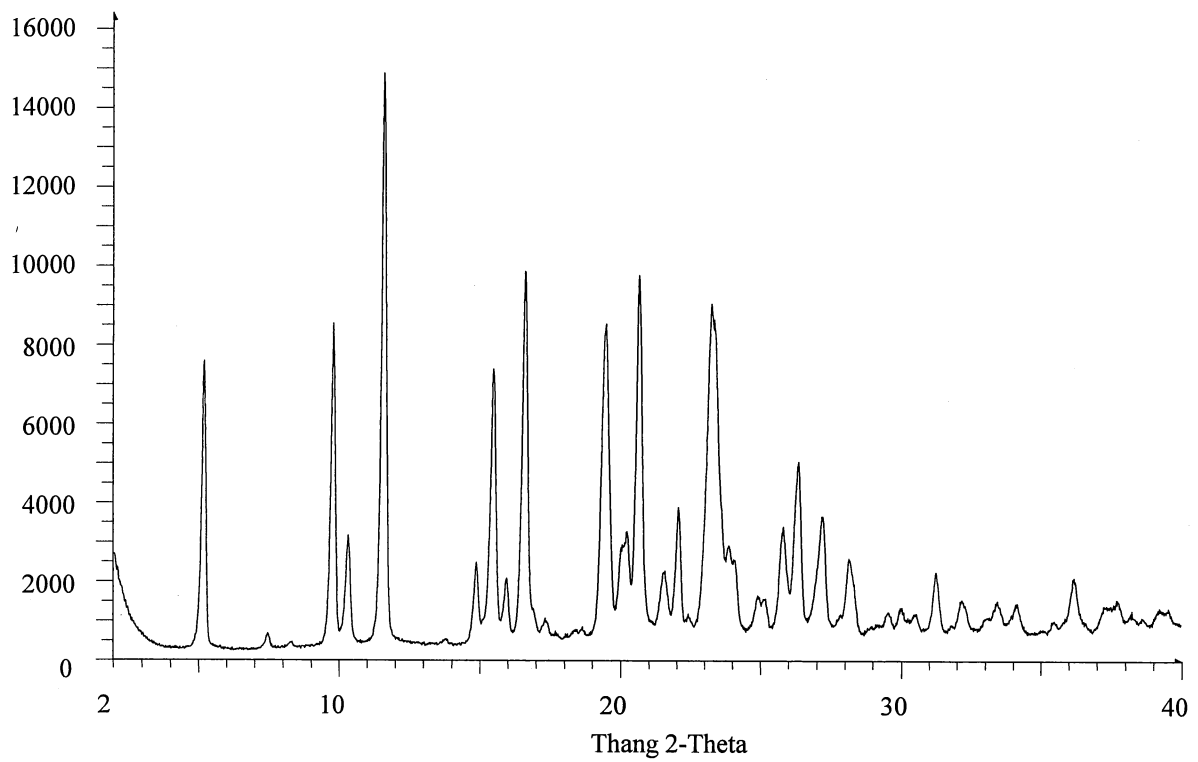


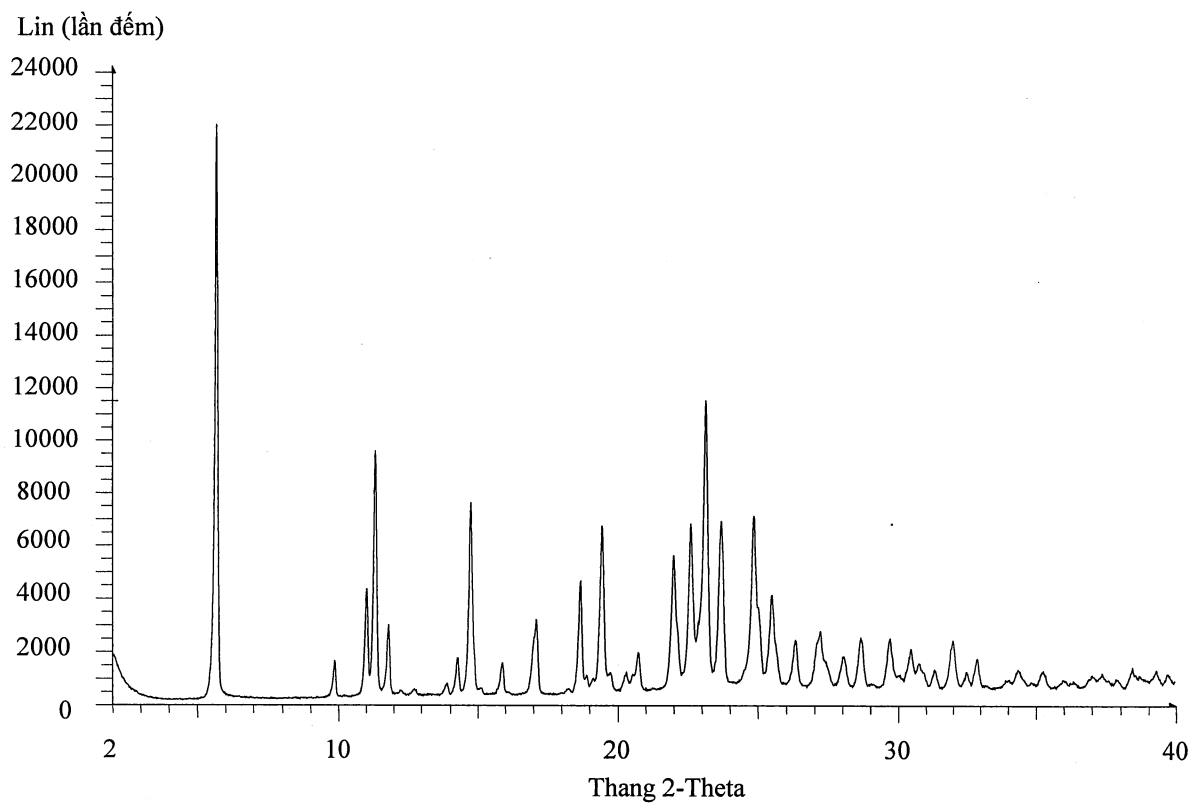
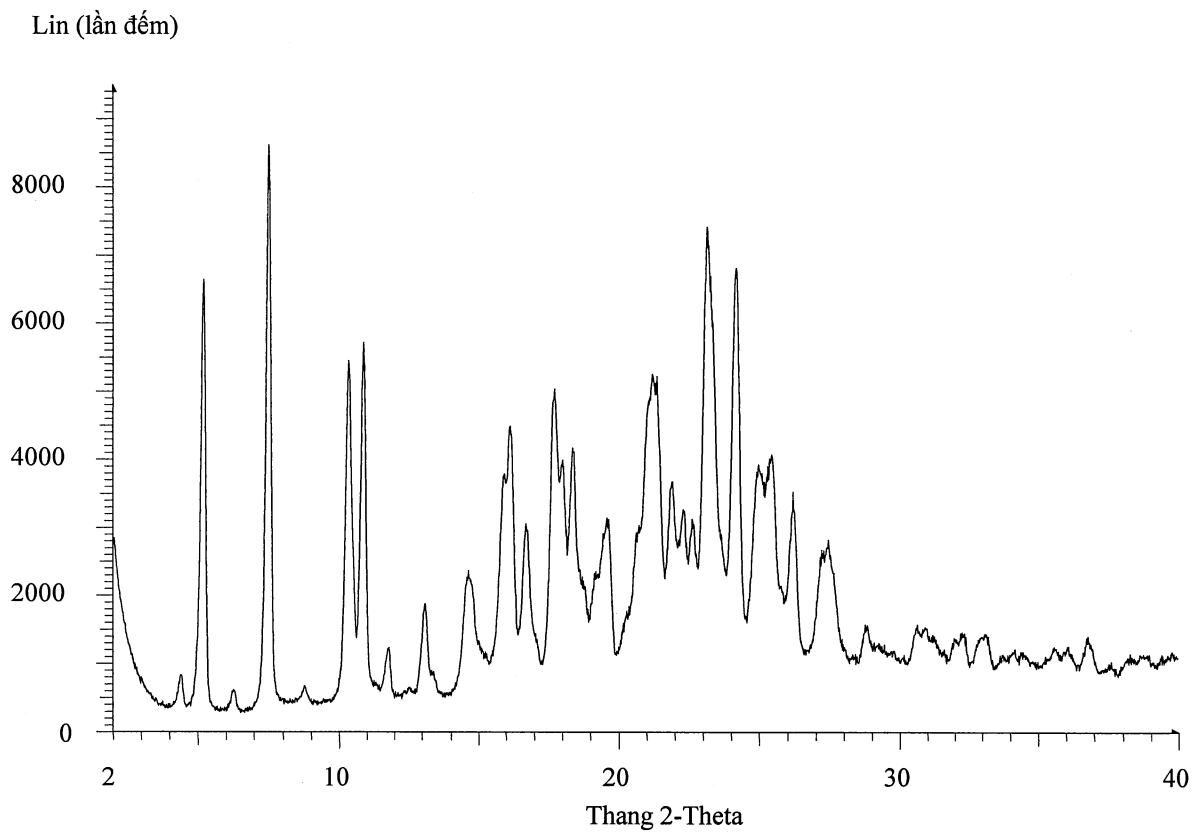
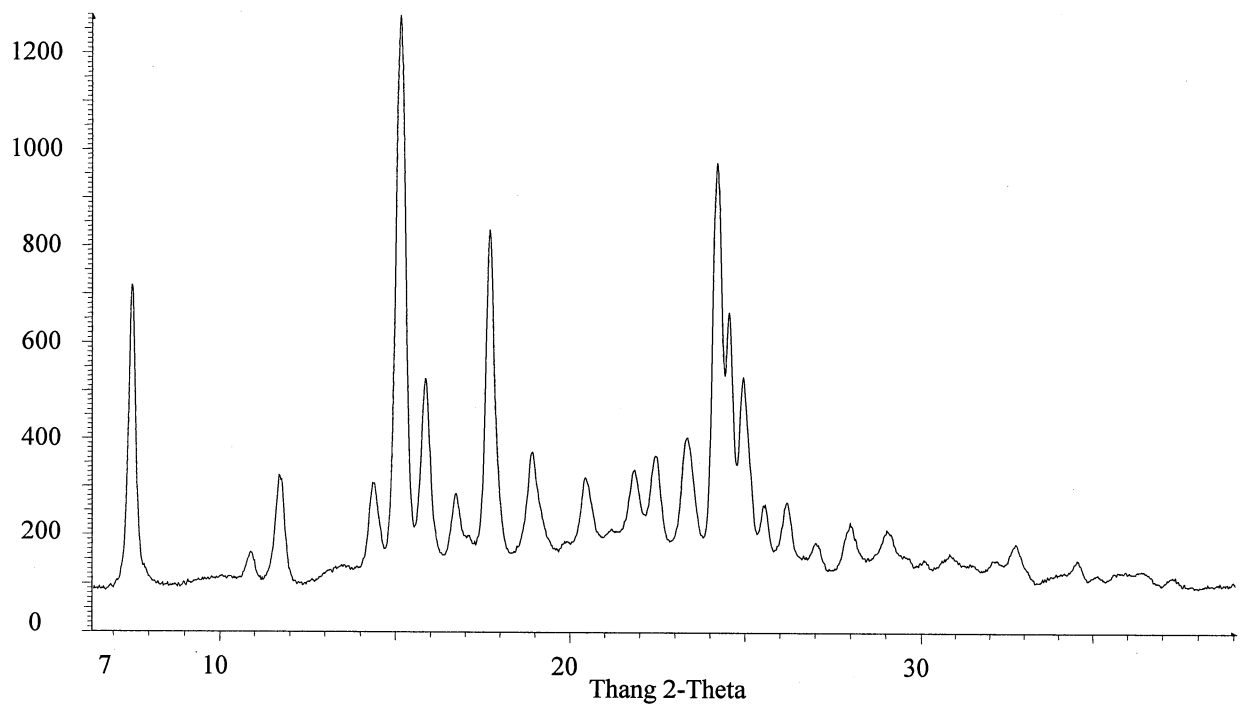
Fig. 5**Fig. 6**

Fig. 7

Lin (lần đếm)

**Fig. 8**

Lin (lần đếm)

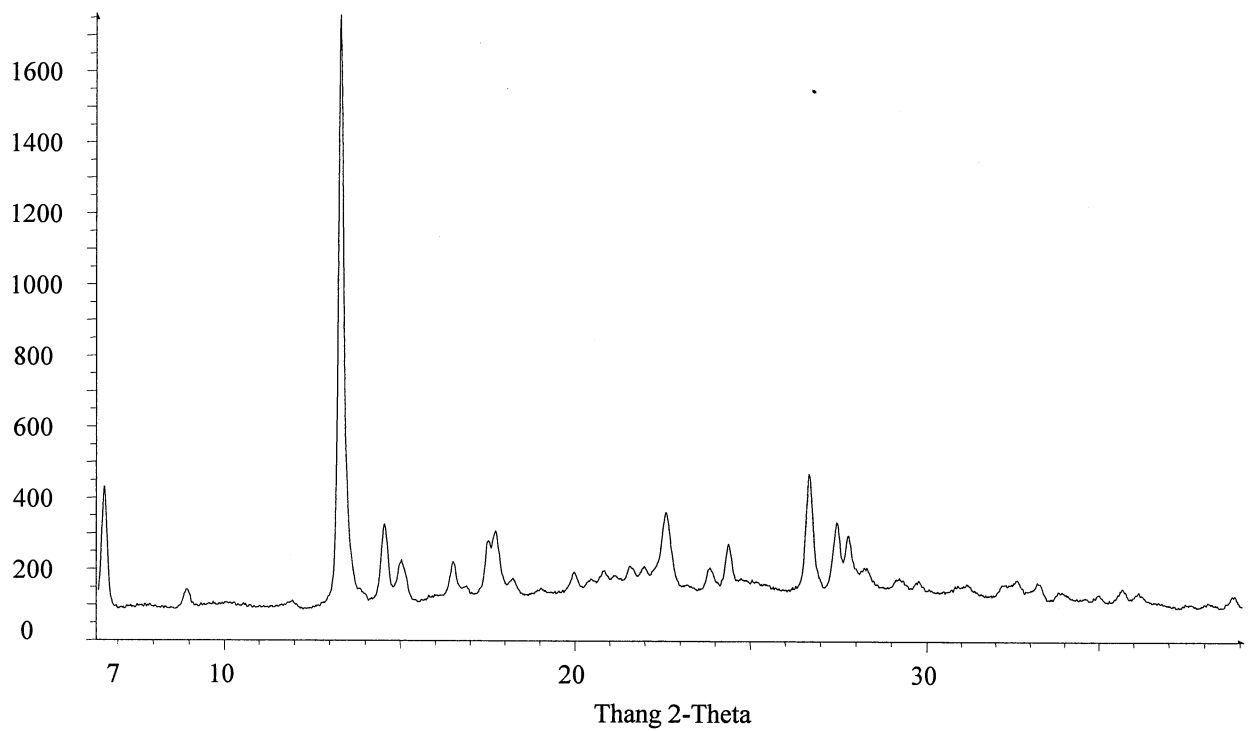
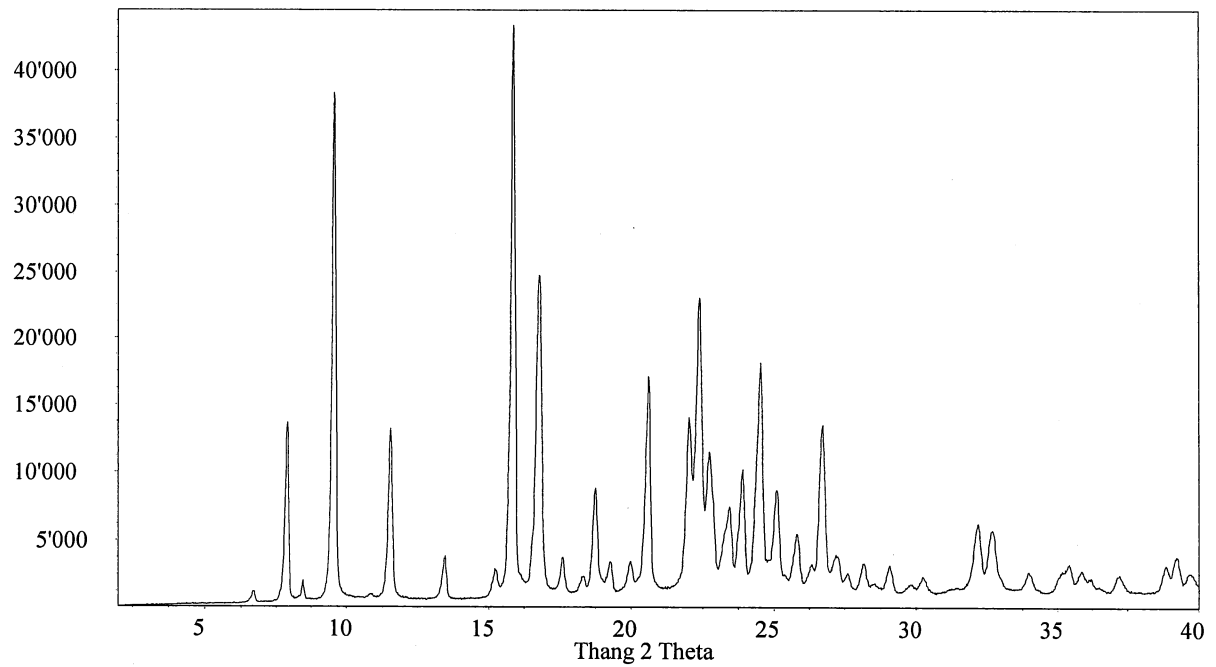


Fig. 9

Lin [lần đếm]



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Novartis AG

<120> HỢP CHẤT TETRAHYDRO-PYRIDO-PYRIMIDIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC
PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> PAT054234P1

<160> 21

<170> Patent phiên bản 3.3

<210> 1

<211> 28

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 1

cgagaatatg atagattata tgaagaat

28

<210> 2

<211> 30

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 2

tggtttaatg ctgttcatac gtttgtcaat

30

<210> 3

<211> 76

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 3

gggacaagtt tgtacaaaaa agcagggtac gaaggagata tacatatgcg agaatatgat

60

agattatatg aagaat

76

<210> 4

<211> 66

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 4

taccataatt ccaccaccac caccggaaat tccccctggt ttaatgctgt tcatacgttt 60

gtcaat 66

<210> 5

<211> 26

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 5

ctagtggaaat gtttactacc aaatgg 26

<210> 6

<211> 26

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 6

gttcaatgca tgctgttttaa ttgtgt 26

<210> 7

<211> 63

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 7

gggggaattt ccggtggtgg tgggtggaatt atggtactag tggaatgttt actaccaaatt 60

gga 63

<210> 8

<211> 56

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 8

agctccgtga tggatgatgg gatgtgctcc gttcaatgca tgctgtttaa ttgtgt 56

<210> 9
 <211> 61
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 9
 gggaccactt tgtacaagaa agctggggtt aagctccgtg atggatgatgg tgatgtgctc 60

c 61

<210> 10
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 10
 gctagcatgc gagaatatga tagattatat gaagaatata cc 42

<210> 11
 <211> 45
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 11
 gcctccacca cctccgcctg gtttaatgct gttcatatcgt ttgtc 45

<210> 12
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 12
 tactagtccg cctccaccac ctccgcctcc accacctccg cc 42

<210> 13
 <211> 54
 <212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 13

actgaagcat cctcctcctc ctctcctctg tttaatgctg ttcatacgtt tgtc

54

<210> 14

<211> 57

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 14

agctccgtga tggatgatgg gatgtgctcc agatctgtag tctttccgaa ctgtgtg

57

<210> 15

<211> 61

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 15

gggaccactt tgtacaagaa agctggggtt aagctccgtg atggatgatgg tgatgtgctc

60

c

61

<210> 16

<211> 45

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 16

tcctcctcct cctcctcctg gtttaatgct gttcatacgt ttgtc

45

<210> 17

<211> 26

<212> ADN

<213> Nhân tạo

<220>

<223> Đoạn mỗi

<400> 17

atgccccctg ggggtggactg ccccat 26

<210> 18
 <211> 26
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 18
 ctactgcctg ttgtcttttg acacgt 26

<210> 19
 <211> 53
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 19
 attaaaccag gaggaggagg aggaggaccc cctgggggtgg actgccccat gga 53

<210> 20
 <211> 56
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 20
 agctccgtga tggatgatgg gatgtgctcc ctgcctgttg tcttttgaca cgttgt 56

<210> 21
 <211> 61
 <212> ADN
 <213> Nhân tạo

<220>
 <223> Đoạn mỗi

<400> 21
 gggaccactt tgtacaagaa agctgggttt aagctccgtg atggatgatgg tgatgtgctc 60

c 61