



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

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

(11) 
1-0022458

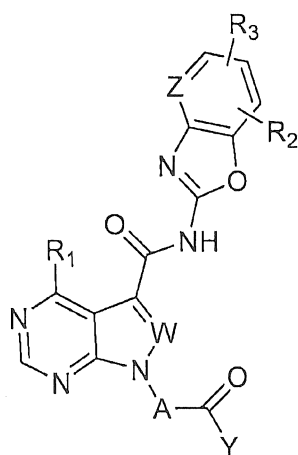
(51)⁷ **C07D 519/00, A61K 31/519, A61P**
35/00, 43/00, C07D 487/04, C07F 5/02

(13) **B**

(21)	1-2016-00443	(22)	11.08.2014		
(86)	PCT/JP2014/071158	11.08.2014	(87)	WO2015/022926	19.02.2015
(30)	2013-167600	12.08.2013	JP		
(45)	25.12.2019	381	(43)	25.08.2016	341
(73)	TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)				
	1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo, 101-8444, Japan				
(72)	IGUCHI, Satoru (JP), HOSOI, Fumihito (JP), SAGARA, Takeshi (JP)				
(74)	Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)				

(54) **HỢP CHẤT PYRIMIDIN NGUNG TỤ HOẶC MUỐI CỦA NÓ, MẪU DÒ, CHẾ PHẨM, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính ức chế tyrosin kinaza Bruton (Bruton's tyrosin kinaza - BTK) và tác dụng tiêu diệt sự tăng sinh tế bào. Sáng chế còn đề cập đến thuốc hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến BTK, đặc biệt là ung thư, trên cơ sở hoạt tính ức chế BTK. Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có công thức dưới đây, trong đó R₁ đến R₃, W, A, Y và Z lần lượt có nghĩa như được xác định trong bản mô tả, hoặc muối của nó.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất pyrimidin ngưng tụ hoặc muối của nó, mà có hoạt tính ức chế tyrosin kinaza Bruton (Bruton's tyrosin kinaza - BTK), đoạn dò và chế phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đã biết rằng nhiều protein kinaza tồn tại *in vivo* và có liên quan đến việc điều hòa nhiều chức năng. Tyrosin kinaza Bruton (BTK) là protein kinaza thuộc kinaza họ Tec, và là tyrosin kinaza phi thụ thể đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát, ví dụ, sự tăng sinh, sự sống sót, sự biệt hóa và hoạt hóa của tế bào B trong quá trình xuôi dòng tín hiệu của thụ thể tế bào B (BCR) (Tài liệu phi sáng chế 1). Nếu chất ức chế có khả năng kiểm soát hoạt tính của BTK, nó được xem là hữu ích để làm chất trị liệu các bệnh liên quan đến việc tăng quá mức hoạt tính của con đường truyền tín hiệu BTK (ví dụ, ung thư).

Về hợp chất có hoạt tính ức chế BTK, đã biết đến PCI-32765 (Tài liệu phi sáng chế 2) và hợp chất được mô tả trong Tài liệu sáng chế 1 và 2.

Hợp chất được bộc lộ trong Tài liệu sáng chế 1 và 2 còn được biết là có hoạt tính ức chế cao đối với, ví dụ, EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) và JAK3 (Janus kinaza 3), ngoài BTK. Tuy nhiên, do chất ức chế đa kinaza này triệt, ví dụ, sự tăng sinh tế bào bằng cách ức chế một số con đường tín hiệu, nên có lo ngại về các tác dụng phụ. Ví dụ, đã biết rằng EGFR gắn vào phối tử của nó, ví dụ, yếu tố sinh trưởng biểu bì (epidermal growth factor - EGF), và tham gia vào sự tăng sinh và sự sống sót (ví dụ, ức chế hiện tượng chết theo chương trình) của nhiều tế bào (Tài liệu phi sáng chế 3). Tuy nhiên, đã biết rằng các chất ức chế hướng EGFR gây ra các tác dụng phụ như các rối loạn của da và rối loạn chức năng đường dạ dày-ruột nói chung, và chúng thường được cho là tác dụng phụ này có liên quan đến việc ức chế con

đường tín hiệu EGFR kiểu đại (Tài liệu phi sáng chế 4).

Do đó, PCI-45292 đã được biết là hợp chất, mà có hoạt tính ức chế với BTK với hoạt tính ức chế yếu với EGFR (Tài liệu phi sáng chế 5).

Như đã mô tả trên đây, dựa trên quan điểm làm giảm tác dụng phụ, mong muốn tìm ra chất ức chế BTK có độ chọn lọc cao, có hoạt tính ức chế cao với BTK và có hoạt tính ức chế thấp với các kinaza khác như EGFR.

WO2008/054827 A2 đề cập đến đoạn dò có hoạt tính ức chế BTK chứa gốc chất ức chế BTK, và phương pháp sử dụng đoạn dò này. WO2013/010136 A2 đề cập đến chất ức chế BTK. Các chất ức chế của các tài liệu này có cấu trúc khác với các chất ức chế theo sáng chế.

Danh sách các tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2011/090760

Tài liệu sáng chế 2: WO 2009/158571

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Schaeffer and Schwartzberg, Curr. Op. Imm., 2000, 282-288

Tài liệu phi sáng chế 2: Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2010 Jul 20; 107(29):13075-80

Tài liệu phi sáng chế 3: Nature Rev. Cancer, Vol. 6, pp. 803-811 (2006)

Tài liệu phi sáng chế 4: Nature Rev. Clin. Oncol., Vol. 6, pp. 98-109 (2012)

Tài liệu phi sáng chế 5: American College of Rheumatology Annual Meeting, Atlanta, GA, 6-11 November, 2010)

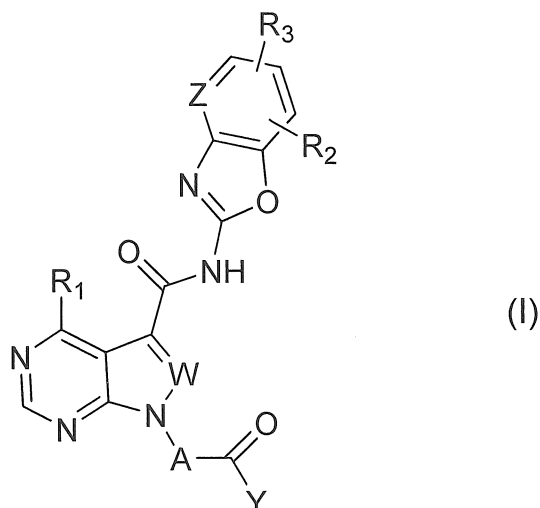
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đề xuất hợp chất mới có khả năng ức chế mạnh BTK một cách chọn lọc hơn EGFR, hoặc muối của nó, và dược phẩm chứa hợp chất này.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nhiều nhiên cứu kỹ lưỡng để giải quyết vấn đề nêu trên, và kết quả là, các tác giả đã phát hiện ra rằng nhóm hợp chất có

công thức (I) sau có hoạt tính ức chế mỹ mãn với BTK và chọn lọc kinaza một cách mỹ mãn, và là hữu ích làm thuốc điều trị các bệnh liên quan đến BTK, như ung thư. Do đó, các tác giả đã tạo ra sáng chế.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I) sau, hoặc muối của nó:



trong đó A là $-(CH_2)_n-X-$, $-(CH_2)_m-NH-$, hoặc $-(C3-C7 \text{ xycloalkylen})-NH-$;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

X là C3-C10 heteroxycloalkylen chứa nitơ có thể có một hoặc nhiều phần tử thế;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

mỗi nhóm W và Z độc lập là N hoặc CH;

R₁ là nhóm amino;

mỗi nhóm R₂ và R₃, có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C1-C6 alkoxy có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và

nguyên tử lưu huỳnh, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, hoặc nhóm xyano; và

mỗi nhóm R_4 , R_5 , R_6 và R_7 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, trong đó các phần tử thế này được chọn từ các phần tử thế được xác định trong điểm 1 yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Thêm vào đó, sáng chế đề xuất hợp chất mẫu dò chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên hoặc muối của nó, chất đánh dấu có thể phát hiện được hoặc nhãn ái lực, và chất liên kết, trong đó chất liên kết này liên kết hợp chất với chất đánh dấu hoặc nhãn.

Thêm vào đó, sáng chế đề xuất chất ức chế BTK chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên hoặc muối của nó ở dạng hoạt chất.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên hoặc muối của nó.

Thêm vào đó, sáng chế đề xuất thuốc chống khối u chứa hợp chất có công thức chung (I) nêu trên hoặc muối của nó ở dạng hoạt chất.

Thêm vào đó, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung (I) nêu trên hoặc muối của nó, nhằm điều trị khối u.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có hợp chất có công thức (I) nêu trên hoặc muối của nó, để bào chế thuốc chống khối u.

Thêm vào đó, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị khối u, phương pháp này bao gồm việc dùng hợp chất có công thức chung (I) nêu trên hoặc muối của nó.

Về hợp chất liên quan đến sáng chế, PCI-32765 ở giai đoạn lâm sàng đã được biết là chất ức chế BTK. PCI-32765 có một nhóm phenoxyphenyl; tuy nhiên, hợp chất này khác một cách đáng kể với hợp chất theo sáng chế về mặt không có một nhóm benzoxazol hoặc nhóm oxazolopyridin, là dấu hiệu của hợp chất theo sáng chế. Thêm vào đó, hợp chất theo sáng chế có đặc điểm là có độ chọn lọc BTK cao hơn so với PCI-32765 (hợp chất tham khảo 1), như được mô tả dưới đây.

Thêm vào đó, hợp chất được mô tả trong Tài liệu sáng chế 1 và 2 cũng không có nhóm benzoxazol hoặc nhóm oxazolopyridin, là dấu hiệu của hợp chất theo sáng chế, và cấu tạo của chúng cũng khác khác một cách đáng kể.

Thêm vào đó, hợp chất được bộc lộ trong WO 2007/067781 đã được biết là hợp chất có cấu tạo liên quan đến hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này là hợp chất có khả năng ức chế aurora kinaza, và không mô tả về việc có hoặc không có hoạt tính ức chế BTK. Ngoài ra, cũng không có phần mô tả về hợp chất cụ thể có nhóm benzoxazol hoặc nhóm oxazolopyridin.

Sáng chế đề xuất hợp chất mới có hợp chất có công thức (I) nêu trên hoặc muối của nó, là hữu ích làm chất ức chế BTK.

Đã thấy rõ ràng là hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế BTK chọn lọc một cách mỹ mãn và có tác dụng tiêu diệt sự tăng sinh đối với dòng tế bào ung thư. Thêm vào đó, do hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó ức chế BTK mạnh một cách chọn lọc hơn EGFR, tác dụng phụ bất lợi có thể giảm xuống, và có thể hy vọng việc gia tăng độ an toàn.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có ưu điểm là hợp chất hoặc muối không chỉ có độ bền chuyển hóa mỹ mãn so với các chất ức chế BTK thông thường, mà còn có thể hy vọng khả năng tiếp xúc tốt với huyết tương, và ngoài ra, có thể tránh được nguy cơ ức chế Cyp.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó là hữu ích làm chất phòng ngừa và/hoặc trị liệu bệnh ung thư.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có thể triệt sự di căn vào xương của bệnh ung thư hoặc khối u.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện kết quả của việc phát hiện bằng chất đánh dấu BTK bằng cách sử dụng hợp chất đánh dấu huỳnh quang.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất có công thức (I) nêu trên theo sáng chế là hợp chất có khung 1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin hoặc khung 7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin, là được thế bằng nhóm benzoxazol hoặc nhóm oxazolopyridin dưới dạng một hoặc nhiều phần tử thế được nối qua liên kết amit, và hợp chất này là hợp chất mới mà chưa từng được mô tả trong bất kỳ giải pháp kỹ thuật đã biết nào nêu trên.

Theo sáng chế, ví dụ về "(các) phần tử thế" bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm alkyl, nhóm halogenoalkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkyl-alkyl, nhóm aralkyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm alkoxy, nhóm halogenoalkoxy, nhóm xycloalkoxy, nhóm xycloalkyl-alkoxy, nhóm aralkyloxy, nhóm alkylthio, nhóm xycloalkyl-alkylthio, nhóm amino, nhóm mono- hoặc dialkylamio, nhóm xycloalkyl-alkylamino, nhóm axyl, nhóm axyloxy, nhóm oxo, nhóm carboxyl, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm aralkyloxycarbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm dị vòng bão hòa hoặc chưa bão hòa, nhóm hydrocacbon thơm, và nhóm oxy dị vòng bão hòa. Khi phần tử thế nêu trên có mặt, số phần tử thế thường là 1, 2 hoặc 3.

Ví dụ về "nguyên tử halogen" theo sáng chế bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot.

Thuật ngữ "nhóm alkyl" theo sáng chế có thể là nhóm mạch thẳng hoặc nhóm mạch nhánh bất kỳ, và ví dụ của nó bao gồm nhóm C1-C6 alkyl như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm tert-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm isopentyl, và nhóm hexyl.

Thuật ngữ "nhóm halogenoalkyl" theo sáng chế là nhóm mạch thẳng hoặc alkyl mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và 1 đến 13 nguyên tử halogen (nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa), và ví dụ của nó bao gồm nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa như nhóm flometyl, nhóm điflometyl, nhóm triflometyl, nhóm triclometyl, nhóm floetyl, nhóm 1,1,1-trifloetyl, nhóm monoflo-n-propyl, nhóm

perflo-n-propyl, và nhóm perfloisopropyl, trong khi ví dụ được ưu tiên bao gồm nhóm C1-C4 alkyl halogen hóa.

Ví dụ cụ thể về "nhóm xycloalkyl" theo sáng chế bao gồm nhóm C3-C7 xycloalkyl như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl. Thuật ngữ "xycloalkylen" theo sáng chế là xycloalkyl hóa trị hai.

Ví dụ về "xycloalkyl-alkyl nhóm" theo sáng chế bao gồm C3-C7 cyloalkyl được thế nhóm C1-C4 alkyl như nhóm xyclopropylmetyl, nhóm xyclobutylmetyl, nhóm xyclopentylmetyl, nhóm xyclohexylmetyl, và nhóm xycloheptylmetyl.

Ví dụ về "nhóm aralkyl" theo sáng chế bao gồm C7-C13 nhóm aralkyl như nhóm benzyl, nhóm phenetyl, nhóm naphtylmetyl, và nhóm floenylmetyl.

Thuật ngữ "nhóm alkenyl" theo sáng chế có nghĩa là nhóm hydrocacbon chưa bão hòa có thể là nhóm mạch thẳng, nhóm mạch nhánh hoặc nhóm mạch vòng bất kỳ, và có ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ của nó bao gồm nhóm C2-C6 alkenyl như nhóm vinyl, nhóm alyl, nhóm 1-propenyl, nhóm 2-metyl-2-propenyl, nhóm isopropenyl, nhóm 1-, 2- hoặc 3-butenyl, nhóm 2-, 3- hoặc 4-pentenyl, nhóm 2-metyl-2-butenyl, nhóm 3-metyl-2-butenyl, nhóm 5-hexenyl, nhóm 1-xyclopentenyl, nhóm 1-xyclohexenyl, và nhóm 3-metyl-3-butenyl.

Thuật ngữ "nhóm alkynyl" theo sáng chế có nghĩa là nhóm hydrocacbon chưa bão hòa có thể là nhóm mạch thẳng, nhóm mạch nhánh hoặc nhóm mạch vòng bất kỳ, và có ít nhất một liên kết ba. Ví dụ của nó bao gồm nhóm C2-C6 alkynyl chẳng hạn nhóm etynyl, nhóm 1- hoặc 2-propynyl, nhóm 1-, 2- hoặc 3-butynyl, và nhóm 1-metyl-2-propynyl.

Thuật ngữ "nhóm alkoxy" theo sáng chế có thể là nhóm mạch thẳng hoặc nhóm mạch nhánh bất kỳ, và ví dụ của nó bao gồm nhóm C1-C6 alkoxy như nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm pentyloxy, nhóm isopentyloxy, và nhóm hexyloxy.

Thuật ngữ “nhóm halogenoalkoxy” theo sáng chế là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và 1 đến 13 nguyên tử halogen (nhóm halogeno-C1-C6 alkoxy), và ví dụ của nó bao gồm nhóm halogeno-C1-C6 alkoxy như nhóm flometoxy, nhóm điflometoxy, nhóm triflometoxy, nhóm triclometoxy, nhóm floetoxo, nhóm 1,1,1-trifloetoxo, nhóm monoflo-n-propoxy, nhóm perflo-n-propoxy, và nhóm perflo-isopropoxy, trong khi ví dụ được ưu tiên bao gồm nhóm halogeno-C1-C4 alkoxy.

Ví dụ cụ thể về “nhóm xycloalkoxy” theo sáng chế bao gồm nhóm C3-C7 xycloalkoxy như nhóm xyclopropoxy, nhóm xyclobutoxy, nhóm xyclopentyloxy, nhóm xyclohexyloxy, và nhóm xycloheptyloxy.

Ví dụ về “nhóm xycloalkyl-alkoxy” theo sáng chế bao gồm nhóm C1-C4 alkoxy được thế C3-C7 xycloalkyl như nhóm xyclopropylmetoxy, nhóm xyclobutylmetoxy, nhóm xyclopentylmetoxy, nhóm xyclohexylmetoxy, và nhóm xycloheptylmetoxy.

Ví dụ về “nhóm aralkyloxy” theo sáng chế bao gồm nhóm C7-C13 aralkyloxy như nhóm benzyloxy, nhóm phenetyloxy, nhóm naphtylmetyloxy, và nhóm floenylmetyloxy.

Thuật ngữ “nhóm alkylthio” theo sáng chế có thể là nhóm mạch thẳng hoặc nhóm mạch nhánh bất kỳ, và ví dụ của nó bao gồm nhóm C1-C6 alkylthio như nhóm metylthio, nhóm etylthio, nhóm n-propylthio, nhóm isopropylthio, nhóm n-butylthio, nhóm isobutylthio, nhóm tert-butylthio, nhóm n-pentylthio, nhóm isopentylthio, và nhóm hexylthio.

Ví dụ về “nhóm xycloalkyl-alkylthio” theo sáng chế bao gồm nhóm C1-C4 alkylthio được thế C3-C7 xycloalkyl như nhóm xyclopropylmetylthio, nhóm xyclobutylmetylthio, nhóm xyclopentylmetylthio, nhóm xyclohexylmetylthio, và nhóm xycloheptylmetylthio.

Ví dụ về “nhóm monoalkylamino” theo sáng chế bao gồm nhóm amino được

thể một lần bằng nhóm C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như nhóm methylamino, nhóm etylamino, nhóm n-propylamino, nhóm isopropylamino, nhóm n-butylamino, nhóm isobutylamino, nhóm tert-butylamino, nhóm n-pentylamino, nhóm isopentylamino, và nhóm hexylamino.

Ví dụ về "nhóm dialkylamino" theo sáng chế bao gồm nhóm amino được thể hai lần bằng nhóm C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như nhóm dimethylamino, nhóm diethylamino, nhóm di(n-propyl)amino, nhóm diisopropylamino, nhóm di(n-butyl)amino, nhóm isobutylamino, nhóm di(tert-butyl)amino, nhóm di(n-pentyl)amino, nhóm diisopentylamino, và nhóm dihexylamino.

Ví dụ về "nhóm xycloalkyl-alkylamino" theo sáng chế bao gồm nhóm C1-C4 alkylamino được thể C3-C7 xycloalkyl như nhóm xyclopropylmethylamino, nhóm xyclobutylmethylamino, nhóm xyclopentylmethylamino, nhóm xyclohexylmethylamino, và nhóm xycloheptylmethylamino.

Thuật ngữ "nhóm axyl" theo sáng chế có nghĩa là nhóm alkylcarbonyl hoặc nhóm arylcarbonyl.

Ví dụ về "nhóm alkylcarbonyl" theo sáng chế bao gồm nhóm (C1-C6 alkyl)carbonyl mạch thẳng hoặc phân nhánh như methylcarbonyl, ethylcarbonyl, n-propylcarbonyl, isopropylcarbonyl, n-butylcarbonyl, isobutylcarbonyl, tert-butylcarbonyl, n-pentylcarbonyl, isopentylcarbonyl, và hexylcarbonyl.

Ví dụ về "nhóm arylcarbonyl" theo sáng chế bao gồm nhóm (C6-C14 aryl)carbonyl như phenylcarbonyl, naphthylcarbonyl, floenylcarbonyl, antrylcarbonyl, biphenylcarbonyl, tetrahydronaphthylcarbonyl, chromanylcarbonyl, 2,3-dihydro-1,4-dioxanaphthalenylcarbonyl, indanylcarbonyl, và phenantrylcarbonyl.

Thuật ngữ "nhóm axyloxy" theo sáng chế có nghĩa là nhóm alkylcarbonyloxy hoặc nhóm arylcarbonyloxy.

Ví dụ về "nhóm alkylcarbonyloxy" theo sáng chế bao gồm nhóm (C1-C6 alkyl)carbonyloxy mạch thẳng hoặc phân nhánh như methylcarbonyloxy,

ethylcarbonyloxy, n-propylcarbonyloxy, isopropylcarbonyloxy, n-butylcarbonyloxy, isobutylcarbonyloxy, tert-butylcarbonyloxy, n-pentylcarbonyloxy, isopentylcarbonyloxy, và hexylcarbonyloxy.

Ví dụ về "nhóm arylcarbonyloxy" theo sáng chế bao gồm nhóm (C6-C14 aryl)carbonyloxy như phenylcarbonyloxy, naphthylcarbonyloxy, floenylcarbonyloxy, antrylcarbonyloxy, biphenylcarbonyloxy, tetrahyđronaphthylcarbonyloxy, chromanylcarbonyloxy, 2,3-đihyđro-1,4-dioxanaphthalenylcarbonyloxy, indanylcarbonyloxy, và phenantrylcarbonyloxy.

Thuật ngữ "nhóm alkoxycarbonyl" theo sáng chế có thể là nhóm mạch thẳng hoặc nhóm mạch nhánh bất kỳ, và ví dụ của nó bao gồm nhóm (C1-C6 alkoxy)carbonyl như nhóm metoxycarbonyl, nhóm etoxycarbonyl, nhóm propoxycarbonyl, nhóm isopropoxycarbonyl, nhóm butoxycarbonyl, nhóm isobutoxycarbonyl, nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm pentyloxycarbonyl, nhóm isopentyloxycarbonyl, và nhóm hexyloxycarbonyl.

Ví dụ về "nhóm aralkyloxycarbonyl" theo sáng chế bao gồm nhóm (C7-C13 aralkyl)oxycarbonyl như nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm phenetyloxycarbonyl, nhóm naphthylmetyloxycarbonyl, và nhóm floenylmetyloxycarbonyl.

Thuật ngữ "nhóm bão hòa dị vòng" theo sáng chế có thể là nhóm bão hòa dị vòng có nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, và ví dụ cụ thể của nó bao gồm nhóm morpholino, nhóm 1-pyrolidinyl, nhóm piperidino, nhóm piperazinyl, nhóm 4-metyl-1-piperazinyl, nhóm tetrahyđrofuranlyl, nhóm tetrahyđropyranyl, nhóm tetrahyđrothiophenyl, và nhóm thiazolidinyl, và nhóm oxazolidinyl.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng chưa bão hòa" theo sáng chế là nhóm dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng, chưa bão hòa hoàn toàn hoặc chưa bão hòa một phần có nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, và ví dụ cụ thể của nó bao gồm nhóm imidazolyl, nhóm thienyl, nhóm

furyl, nhóm pyrrolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrazyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm indazolyl, nhóm triazolopyridyl, nhóm benzimidazolyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm benzothienyl, nhóm benzofuranyl, nhóm purinyl, nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm quinazolinyl, nhóm quinoxalyl, nhóm metylendioxyphenyl, nhóm etylendioxyphenyl, và nhóm dihydrobenzofuranyl.

Ví dụ về "nhóm hydrocacbon thơm" theo sáng chế bao gồm nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon như nhóm phenyl, nhóm toluyl, nhóm xylyl, nhóm naphtyl, nhóm anthracenyl, nhóm phenantryl, nhóm floenyl, và nhóm tetrahydronaphtyl.

Thuật ngữ "nhóm bão hòa dị vòng oxy" theo sáng chế là nhóm oxy dị vòng bão hòa có nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, và ví dụ cụ thể của nó bao gồm nhóm morpholinyl, nhóm 1-pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm 4-metyl-1-piperazinyl, nhóm tetrahydrofuranlyl, nhóm tetrahydropyranlyl, nhóm tetrahydrothiophenyl, nhóm thiazolidinyl, và nhóm oxazolidinyl.

Trong khi đó, cụm từ "CA-CB" trong bản mô tả trên một hoặc nhiều phần tử thể trong sáng chế chỉ ra rằng phần tử thể này là một hoặc nhiều phần tử thể mà số nguyên tử cacbon của nó là từ A đến B. Ví dụ, "nhóm C1-C6 alkyl" chỉ ra rằng nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và "nhóm oxy C6-C14 hydrocacbon thơm" chỉ ra rằng nhóm oxy được gắn nhóm hydrocacbon thơm có 6 đến 14 nguyên tử cacbon. Ngoài ra, cụm từ "từ A cạnh đến B cạnh" chỉ ra rằng số nguyên tử tạo thành vòng (số nguyên tử nhân) là từ A đến B. Ví dụ, "nhóm dị vòng bão hòa có 4 cạnh đến 10 cạnh" có nghĩa là nhóm dị vòng bão hòa có số nguyên tử nhân từ 4 đến 10.

Trong công thức chung (I), A là $-(CH_2)_n-X-$, $-(CH_2)_m-NH-$, hoặc $-(C3-C7 \text{ xycloalkylen})-NH-$.

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, nhưng n tốt hơn là 0. Thêm vào đó, m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, nhưng m tốt hơn là 2 hoặc 3, và còn tốt hơn là 2. Ví dụ về C3-C7 xycloalkylen bao gồm xyclopropylen, xyclobutylen, xyclopentylen, và xyclohexylen, trong khi xyclohexylen là được ưu tiên.

X là C3-C10 heteroxycloalkylen chứa nitơ có thể có một hoặc nhiều phần tử thế; tuy nhiên, cụ thể hơn, X là heteroxycloalkyl hóa trị hai có 3 đến 10 nguyên tử cacbon, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trên nhân, và chứa 0 đến 2 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh (C3-C10 heteroxycloalkylen chứa nitơ). Ví dụ cụ thể hơn của nó bao gồm azetidinylen, pyrrolidinylen, piperidinylen, piperazinylen, morpholinylen, octahydroquinolinylen, và octahydroindolinylen.

Tốt hơn, nếu X là heteroxycloalkylen có 3 đến 5 nguyên tử cacbon, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế và chứa một nguyên tử nitơ trên nhân (chứa nitơ C3-C5 heteroxycloalkylen), và X tốt hơn là azetidinylen, pyrrolidinylen, hoặc piperidinylen, và còn tốt hơn là 1,3-azetidinylen, 1,3-pyrrolidinylen, hoặc 1,3-piperidinylen.

Về phần tử thế trên heteroxycloalkylen này, ví dụ bao gồm phần tử thế như được mô tả trên đây; tuy nhiên, tốt hơn là heteroxycloalkylen này không được thế.

Tốt hơn, nếu nguyên tử nitơ của nhóm C3-C10 heteroxycloalkylen chứa nitơ có X được gắn vào nhóm carbonyl $-COY$ trong công thức chung (I). Thêm vào đó, tốt hơn là nguyên tử nitơ của nhóm C3-C5 heteroxycloalkylen chứa nitơ có X được gắn vào nhóm carbonyl $-COY$ trong công thức chung (I).

A tốt hơn là $-(CH_2)_n-X-$.

Trong công thức chung (I), Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$.

Trong công thức chung (I), mỗi nhóm W và Z độc lập là N hoặc CH. Tốt

hơn, nếu khi Z là N, W là N, hoặc khi Z là CH, W là N hoặc CH.

Trong công thức chung (I), về thuật ngữ “(các) phần tử thế” trong thuật ngữ “nhóm amino có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_1 , ví dụ bao gồm các phần tử thế như được mô tả trên đây; tuy nhiên, tốt hơn là nhóm amino không được thế.

Thuật ngữ “nhóm amino có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_1 tốt hơn là nhóm amino.

Trong công thức chung (I), thuật ngữ “nguyên tử halogen” có R_2 hoặc R_3 tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom.

Trong công thức chung (I), thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkyl” trong thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 tốt hơn là nhóm C1-C4 alkyl, và nhóm C1-C6 alkyl này tốt hơn là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, hoặc nhóm tert-butyl, và còn tốt hơn là nhóm metyl hoặc nhóm etyl.

Về thuật ngữ “(các) phần tử thế” trong thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 , tốt hơn là nhóm C1-C6 alkyl này không được thế, hoặc có một hoặc nhiều phần tử thế như nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C4 alkoxy. Còn tốt hơn nữa nếu nhóm C1-C6 alkyl này không được thế, hoặc có một hoặc nhiều phần tử thế như nguyên tử flo hoặc nhóm metoxy. Trong trường hợp khi nhóm alkyl có một hoặc nhiều phần tử thế, số phần tử thế không bị giới hạn cụ thể; tuy nhiên, khi phần tử thế là nguyên tử halogen, số phần tử thế tốt hơn là 1 đến 3, trong khi khi một hoặc nhiều phần tử thế là nhóm C1-C4 alkoxy, số phần tử thế tốt hơn là 1.

Thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 tốt hơn là nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, hoặc nhóm C1-C6 alkyl được thế C1-C4 alkoxy; tốt hơn là nhóm C1-C4 alkyl, nhóm C1-C4 alkyl halogen hóa, hoặc nhóm C1-C4 alkyl được thế C1-C4 alkoxy; còn tốt hơn là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm

isobutyl, nhóm tert-butyl, nhóm triflometyl, nhóm triclometyl, nhóm metoxyetyl, hoặc nhóm etoxyetyl; và còn tốt hơn là nhóm metyl, nhóm triflometyl, hoặc nhóm metoxyetyl.

Trong công thức chung (I), thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkoxy” trong thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkoxy có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 tốt hơn là “nhóm C1-C4 alkoxy”, và thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkoxy” tốt hơn là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm isopropoxy, hoặc nhóm n-butoxy, và còn tốt hơn là nhóm metoxy.

Về thuật ngữ “(các) phần tử thế” trong thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkoxy có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 , ví dụ bao gồm phần tử thế như được mô tả trên đây; tuy nhiên, tốt hơn là nhóm C1-C6 alkoxy không được thế.

Thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkoxy có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 tốt hơn là nhóm C1-C6 alkoxy; tốt hơn là nhóm C1 đến C4 alkoxy; còn tốt hơn là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm isopropoxy, hoặc nhóm n-butoxy; và còn tốt hơn là nhóm metoxy.

Trong công thức chung (I), thuật ngữ “C3-C7 nhóm xycloalkyl” trong thuật ngữ “nhóm C3-C7 xycloalkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 tốt hơn là nhóm C3-C6 xycloalkyl, và tốt hơn là nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, hoặc nhóm xyclohexyl.

Về thuật ngữ “(các) phần tử thế” trong thuật ngữ “nhóm C3-C7 xycloalkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 , ví dụ bao gồm phần tử thế như được mô tả trên đây; tuy nhiên, tốt hơn là nhóm C3-C7 xycloalkyl không được thế.

Thuật ngữ “nhóm C3-C7 xycloalkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 tốt hơn là nhóm C3-C6 xycloalkyl, và tốt hơn là nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, hoặc nhóm xyclohexyl.

Trong công thức chung (I), thuật ngữ “nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon” trong thuật ngữ “nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 tốt hơn là

nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl, và tốt hơn là nhóm phenyl.

Về thuật ngữ “(các) phần tử thế” trong thuật ngữ “nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 , tốt hơn là nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon không được thế, hoặc có nguyên tử halogen. Còn tốt hơn nữa nếu nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon không được thế, hoặc có nguyên tử clo hoặc nguyên tử flo. Khi nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có một hoặc nhiều phần tử thế, số phần tử thế không bị giới hạn cụ thể; tuy nhiên, số phần tử thế tốt hơn là 1 đến 3.

Thuật ngữ “nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 tốt hơn là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl, là không được thế hoặc có thể có một hoặc nhiều phần tử thế với nguyên tử halogen, và tốt hơn là nhóm phenyl, nhóm clophenyl, nhóm flophenyl, nhóm diclophenyl, hoặc nhóm triclophenyl; còn tốt hơn là nhóm phenyl hoặc nhóm clophenyl; và ưu tiên đặc biệt là nhóm phenyl hoặc nhóm 4-clophenyl.

Trong công thức chung (I), thuật ngữ “nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh” trong thuật ngữ “nhóm dị vòng đơn vòng hoặc đa vòng chưa bão hòa có 4 cạnh đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_2 hoặc R_3 tốt hơn là nhóm dị vòng có 4 cạnh đến 6 cạnh đơn vòng chưa bão hòa chứa một nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; tốt hơn là nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử lưu huỳnh; còn tốt hơn là nhóm thienyl; và còn tốt hơn là nhóm 2-thienyl.

Về thuật ngữ “(các) phần tử thế” trong thuật ngữ “nhóm dị vòng chưa bão

hòa đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế" có R_2 hoặc R_3 , ví dụ bao gồm phần tử thế như được mô tả trên đây; tuy nhiên, tốt hơn là nhóm dị vòng chưa bão hòa không được thế.

Thuật ngữ "nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế" có R_2 hoặc R_3 tốt hơn là nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một trong số các nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; tốt hơn là nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử lưu huỳnh; còn tốt hơn là nhóm thienyl; và còn tốt hơn là nhóm 2-thienyl.

Trong công thức chung (I), thuật ngữ "nhóm C1-C6 alkyl" trong thuật ngữ "nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế" có R_4 , R_5 hoặc R_6 tốt hơn là nhóm C1-C4 alkyl; tốt hơn là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, hoặc nhóm tert-butyl; và còn tốt hơn là nhóm metyl.

Về thuật ngữ "(các) phần tử thế" trong thuật ngữ "nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế" có R_4 , R_5 hoặc R_6 , tốt hơn là nhóm C1-C6 alkyl này không được thế, hoặc có nhóm amino được thế bằng hai nhóm C1-C4 alkyl (nhóm C1-C4 alkyl có thể cũng tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có nhân có 4 đến 8 cạnh, cùng với nguyên tử nitơ mà các nhóm alkyl này gắn vào). Còn tốt hơn nữa nếu nhóm C1-C6 alkyl này không được thế, hoặc có nhóm dimethylamino, nhóm metyletylamino, nhóm diethylamino, nhóm metylisopropylamino, nhóm 1-piperidinyl, hoặc nhóm 1-pyrrolidinyl. Khi thuật ngữ "nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế" có một hoặc nhiều phần tử thế, số phần tử thế không bị giới hạn cụ thể;

tuy nhiên, số phần tử thế tốt hơn là 1.

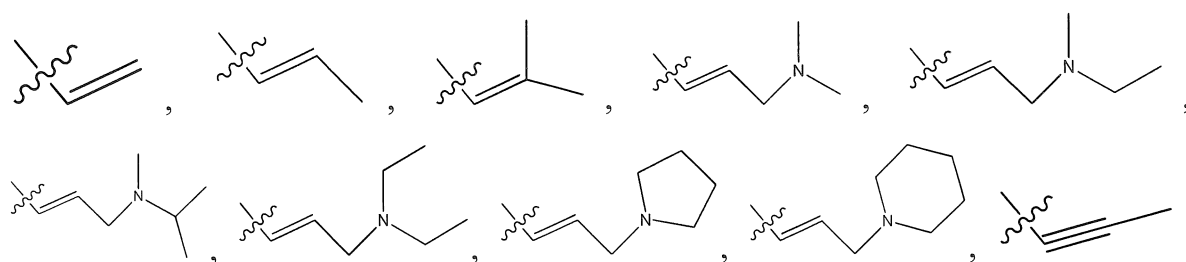
Thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_4 , R_5 hoặc R_6 tốt hơn là nhóm C1-C4 alkyl, hoặc nhóm C1-C4 alkyl mà được thế bằng nhóm amino được thế bằng hai nhóm C1-C4 alkyl (nhóm C1-C4 alkyl có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có nhân có 4 đến 8 cạnh, cùng với nguyên tử nitơ mà các nhóm alkyl này gắn vào). Ví dụ được ưu tiên hơn của nó bao gồm nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm methylethylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, nhóm methylisopropylaminomethyl, nhóm dimethylaminoethyl, nhóm diethylaminoethyl, nhóm 1-piperidinylmethyl, và nhóm 1-pyrrolidinylmethyl.

Trong công thức chung (I), thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkyl” trong thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_7 tốt hơn là nhóm C1-C4 alkyl; tốt hơn là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, hoặc nhóm n-butyl; và còn tốt hơn là nhóm methyl.

Về thuật ngữ “(các) phần tử thế” trong thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_7 , ví dụ bao gồm phần tử thế như được mô tả trên đây; tuy nhiên, tốt hơn là nhóm C1-C6 alkyl này không được thế.

Thuật ngữ “nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế” có R_7 tốt hơn là nhóm C1-C4 alkyl; tốt hơn là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, hoặc nhóm n-butyl; và còn tốt hơn là nhóm methyl.

Trong công thức chung (I), $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$ có Y được ưu tiên đặc biệt là nhóm bất kỳ được chọn từ:



Liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên

là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là C3-C10 heteroxycloalkylen chứa nitơ;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

mỗi nhóm W và Z độc lập là N hoặc CH;

R₁ là nhóm amino;

mỗi nhóm R₂ và R₃, có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C1-C6 alkoxy có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm dị vòng có 4 đến 10 cạnh, đơn vòng hoặc đa vòng chưa bão hòa chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, hoặc nhóm xyano; và

mỗi nhóm R₄, R₅, R₆ và R₇, có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế.

Trong trường hợp này, liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là C3-C10 heteroxycloalkylen chứa nitơ (trong bản mô tả này, nguyên tử nitơ được gắn vào nhóm carbonyl $-COY$ trong công thức chung (I));

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

mỗi nhóm W và Z độc lập là N hoặc CH;

R₁ là nhóm amino;

mỗi nhóm R₂ và R₃, có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro,

nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C1-C6 alkoxy có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, có 4 đến 10 cạnh, đơn vòng hoặc đa vòng nhóm dị vòng chưa bão hòa chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, hoặc nhóm xyano; và

mỗi nhóm R_4 , R_5 , R_6 và R_7 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế.

Liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là azetidinylen, pyrrolidinylen, hoặc piperidinylen;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

mỗi nhóm W và Z độc lập là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino;

mỗi nhóm R_2 và R_3 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C1-C6 alkoxy có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, có 4 đến 10 cạnh, đơn vòng hoặc đa vòng nhóm dị vòng chưa bão hòa chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, hoặc nhóm xyano; và

mỗi nhóm R_4 , R_5 , R_6 và R_7 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế.

Trong trường hợp này, liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là azetidinylen, pyrrolidinylen, hoặc piperdinylen (trong bản mô tả này, nguyên tử nitơ được gắn vào nhóm carbonyl $-COY$ trong công thức chung (I));

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

mỗi nhóm W và Z độc lập là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino;

mỗi nhóm R_2 và R_3 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C1-C6 alkoxy có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, hoặc nhóm xyano; và

mỗi nhóm R_4 , R_5 , R_6 và R_7 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế.

Liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là azetidinylen, pyrrolidinylen, hoặc piperdinylen;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

mỗi nhóm W và Z độc lập là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C6 alkyl được thế C1-C4 alkoxy, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm phenyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế với nguyên tử halogen, nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm xyano; và

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkyl mà được thế bằng nhóm amino được thế bằng hai nhóm C1-C6 alkyl (nhóm C1-C6 alkyl này có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có nhân có 4 đến 8 cạnh, cùng với nguyên tử nitơ mà các nhóm alkyl này gắn vào);

khi Y là $-C\equiv C-R_7$,

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl.

Trong trường hợp này, liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là azetidinylen, pyrrolidinylen, hoặc piperdinylen (trong bản mô tả này, nguyên tử nitơ được gắn vào nhóm carbonyl $-COY$ trong công thức chung (I));

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

mỗi nhóm W và Z độc lập là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C6 alkyl được thế C1-C4 alkoxy, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm phenyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế với nguyên

tử halogen, nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm xyano; và

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkyl mà được thế bằng nhóm amino được thế bằng hai nhóm C1-C6 alkyl (nhóm C1-C6 alkyl này có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có nhân có 4 đến 8 cạnh, cùng với nguyên tử nitơ mà các nhóm alkyl này gắn vào);

khi Y là $-C\equiv C-R_7$,

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl.

Liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X$;

n bằng 0;

X là 1,3-azetidinylen, 1,3-pyrolidinylen, hoặc 1,3-piperdinylen;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

khi Z là N, W là N, trong khi khi Z là CH, W là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C4 alkyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C4 alkyl, nhóm C1-C4 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C4 alkyl được thế C1-C4 alkoxy, nhóm C1-C4 alkoxy, nhóm phenyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế với nguyên tử halogen, nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm xyano; và

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkyl mà được thế bằng nhóm amino được thế

bằng hai nhóm C1-C6 alkyl (nhóm C1-C6 alkyl này có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có nhân có 4 đến 8 cạnh, cùng với nguyên tử nitơ mà các nhóm alkyl này gắn vào);

khi Y là $-C\equiv C-R_7$,

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C4 alkyl.

Trong trường hợp này, liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X$;

n bằng 0;

X là 1,3-azetidinylen, 1,3-pyrolidinylen, hoặc 1,3-piperdinylen (trong bản mô tả này, nguyên tử nitơ được gắn vào nhóm carbonyl $-COY$ trong công thức chung (I));

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

khi Z là N, W là N, trong khi khi Z là CH, W là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C4 alkyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C4 alkyl, nhóm C1-C4 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C4 alkyl được thế C1-C4 alkoxy, nhóm C1-C4 alkoxy, nhóm phenyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế với nguyên tử halogen, nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm xyano; và

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm C1-C6 alkyl mà được thế bằng nhóm amino được thế bằng hai nhóm C1-C6 alkyl (nhóm C1-C6 alkyl này có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có nhân có 4 đến 8 cạnh, cùng với nguyên tử nitơ mà các nhóm alkyl này gắn vào);

khi Y là $-C\equiv C-R_7$,

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C4 alkyl.

Liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là 1,3-azetidinylen, 1,3-pyrolidinylen, hoặc 1,3-piperdinylen;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

khi Z là N, W là N, trong khi khi Z là CH, W là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm methyl, nhóm triflometyl, nhóm metoxyetyl, nhóm metoxy, nhóm phenyl, nhóm 4-clophenyl, nhóm 2-thienyl, hoặc nhóm xyano; và

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm dimethylaminometyl, nhóm metyletylaminometyl, nhóm diethylaminometyl, nhóm methylisopropylaminometyl, nhóm 1-piperidinylmetyl, hoặc nhóm 1-pyrolidinylmetyl;

khi Y là $-C\equiv C-R_7$,

R_7 là nhóm methyl.

Trong trường hợp này, liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là 1,3-azetidinylen, 1,3-pyrolidinylen, hoặc 1,3-piperdinylen (trong bản mô tả này, nguyên tử nitơ được gắn vào nhóm carbonyl $-COY$ trong công thức chung

(I));

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

khi Z là N, W là N, trong khi khi Z là CH, W là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm methyl, nhóm triflometyl, nhóm metoxyetyl, nhóm metoxy, nhóm phenyl, nhóm 4-clophenyl, nhóm 2-thienyl, hoặc nhóm xyano; và

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm dimethylaminometyl, nhóm metyletylaminometyl, nhóm diethylaminometyl, nhóm metylisopropylaminometyl, nhóm 1-piperidinylmetyl, hoặc nhóm 1-pyrolidinylmetyl;

khi Y là $-C\equiv C-R_7$,

R_7 là nhóm methyl.

Liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm triflometyl, nhóm metoxyetyl, nhóm phenyl, nhóm 2-thienyl, hoặc nhóm xyano;

(1) khi Z là N, và W là N,

X là 1,3-piperidinylen, và

Y là nhóm vinyl;

(2) khi Z là CH, và W là N,

X là 1,3-pyrolidinylen hoặc 1,3-piperidinylen,

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-(R_7)$, và

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm metyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, nhóm metylisopropylaminomethyl, nhóm 1-piperidinylmethyl, hoặc nhóm 1-pyrolidinylmethyl,

khi Y là $-C\equiv C-(R_7)$,

R_7 là nhóm methyl; và

(3) khi Z là CH, và W là CH,

X là 1,3-azetidinylen hoặc 1,3-pyrolidinylen,

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$, và

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm metyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, nhóm metylisopropylaminomethyl, nhóm 1-piperidinylmethyl, hoặc nhóm 1-pyrolidinylmethyl.

Trong trường hợp này, liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm triflometyl, nhóm metoxyetyl, nhóm phenyl, nhóm 2-thienyl, hoặc nhóm xyano;

(1) khi Z là N, và W là N,

X là 1,3-piperidinylen (trong bản mô tả này, nguyên tử nitơ được gắn vào nhóm carbonyl $-COY$ trong công thức chung (I)), và

Y là nhóm vinyl;

(2) khi Z là CH, và W là N,

X là 1,3-pyrolidinylen hoặc 1,3-piperidinylen (trong bản mô tả này, nguyên tử nitơ được gắn vào nhóm carbonyl -COY trong công thức chung (I)),

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-(R_7)$, và

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm methyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, nhóm methylisopropylaminomethyl, nhóm 1-piperidinylmethyl, hoặc nhóm 1-pyrolidinylmethyl,

khi Y là $-C\equiv C-(R_7)$,

R_7 là nhóm methyl; và

(3) khi Z là CH, và W là CH,

X là 1,3-azetidinylen hoặc 1,3-pyrolidinylen (trong bản mô tả này, nguyên tử nitơ được gắn vào nhóm carbonyl -COY trong công thức chung (I)),

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$, và

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm methyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, nhóm methylisopropylaminomethyl, nhóm 1-piperidinylmethyl, hoặc nhóm 1-pyrolidinylmethyl.

Liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là 1,3-piperidinylen;

Y là nhóm vinyl;

Z là CH;

W là N;

R₁ là nhóm amino; và

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R₂ và R₃ là nguyên tử hydro, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm xyano.

Trong trường hợp này, liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là 1,3-piperidinyl (trong bản mô tả này, nguyên tử nitơ được gắn vào nhóm carbonyl $-COY$ trong công thức chung (I));

Y là nhóm vinyl;

Z là CH;

W là N;

R₁ là nhóm amino; và

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R₂ và R₃ là nguyên tử hydro, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm xyano.

Liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là 1,3-piperidinyl;

Y là nhóm vinyl;

Z là CH;

W là N;

R₁ là nhóm amino; và

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R₂ và R₃ là nguyên tử hydro, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen.

Trong trường hợp này, liên quan đến hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), được ưu tiên hơn là hợp chất, hoặc muối của nó, trong đó:

A là $-(CH_2)_n-X$;

n bằng 0;

X là 1,3-piperidinylen (trong bản mô tả này, nguyên tử nitơ được gắn vào nhóm carbonyl $-COY$ trong công thức chung (I));

Y là nhóm vinyl;

Z là CH ;

W là N;

R_1 là nhóm amino; và

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen.

Ví dụ cụ thể về hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất được điều chế trong các ví dụ được mô tả dưới đây; tuy nhiên, hợp chất không chỉ giới hạn ở các hợp chất này.

Ví dụ thích hợp về hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau:

(1) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 1)

(2) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 2)

(3) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 3)

(4) (R)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-metacryloylpiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 4)

(5) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 5)

(6) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-cyanobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 6)

(7) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-methoxybenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 7)

(8) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(2-methoxyethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 8)

(9) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 9)

(10) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 10)

(11) (R)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-metacryloylpiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 11)

(12) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 12)

(13) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 13)

(14) (R,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 14)

(15) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 15)

(16) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-ethyl(methyl)amino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 16)

(17) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-diethylamino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 17)

17)

(18) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-isopropyl(metyl)amino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 18)

(19) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 19)

(20) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 20)

(21) (R,E)-4-amino-N-(5-(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimetylamin)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 21)

(22) (R)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-but-2-ynoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 22)

(23) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5,6-đimetylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 23)

(24) (R)-1-(1-acryloylpyrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 24)

(25) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(but-2-enoyl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 25)

(26) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(3-metylbut-2-enoyl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 26)

(27) (R)-1-(1-acryloylpyrolidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 27)

(28) (R)-1-(1-acryloylpyrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(thiophen-2-

yl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 28)

(29) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 29)

(30) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 30)

(31) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(4-clophenyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 31)

(32) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 32)

(33) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-ethyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 33)

(34) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-diethylamino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 34)

(35) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-isopropyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 35)

(36) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 36)

(37) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 37)

(38) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-metoxybenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 38)

(39) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-xyanobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 39)

(40) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(2-metoxyetyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 40)

(41) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 41)

(42) (R,E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimetylaminobut-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 42)

(43) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(triflometyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 43)

(44) (R,E)-4-amino-N-(5-(triflometyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimetylaminobut-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 44)

(45) 1-(1-Acryloylazetidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 45)

(46) 7-(1-Acryloylazetidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 46)

(47) (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(đimetylaminobut-2-enoyl)azetidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 47)

(48) (R)-7-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 48)

(49) (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(đimetylaminobut-2-

enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 49)

(50) (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(etyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 50)

(51) (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(đietyl(amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 51)

(52) (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 52)

(53) (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 53)

(54) (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 54)

(55) (R)-7-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 55)

(56) (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(đimetyl(amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 56)

(57) (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(etyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 57)

(58) (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(đietyl(amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 58)

(59) (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 59)

(60) (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 60)

(61) (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 61)

(64) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(7-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 64)

(65) (S)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 65)

(66) 1-((1-Acryloylpyrrolidin-3-yl)metyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 66)

(67) 1-((1-Acryloylpiperidin-3-yl)metyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 67)

(68) 1-((1-Acryloylpiperidin-4-yl)metyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 68)

(69) 1-(1-Acryloylpiperidin-4-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 69)

(70) 1-((1-Acryloylazetidin-3-yl)metyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 70)

(71) 1-((1S,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 71)

(72) 1-((1R,4R)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 72)

(73) (S,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimetyl-amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 73)

(74) 1-(1-Acryloylazetidín-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 74)

(75) 1-((1-Acryloylazetidín-3-yl)metyl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 75)

(76) 1-((1-Acryloylazetidín-3-yl)metyl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 76)

(77) 1-((1-Acryloylpiperidin-4-yl)metyl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 77)

(78) 1-((1S,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 78)

(79) 1-(1-Acryloylazetidín-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 79)

(80) 1-((1-Acryloylpiperidin-4-yl)metyl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 80)

(81) 1-((1S,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 81)

(82) 1-(1-Acryloylpyrolidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 82)

(83) 1-(1-Acryloylpyrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 83)

(84) 1-(1-Acryloylpyrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 84)

(85) 1-(3-Acrylamidopropyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 85)

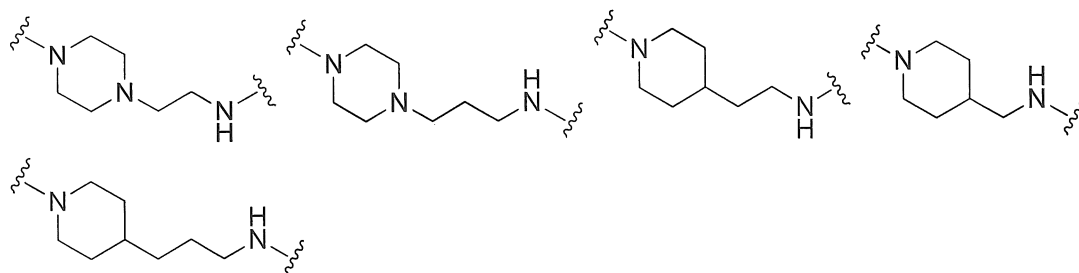
(86) 1-(2-Acrylamidoetyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 86)

Hợp chất mẫu dò theo sáng chế bao gồm chất đánh dấu có thể phát hiện

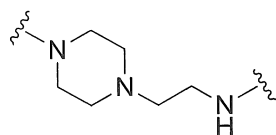
được hoặc nhãn ái lực có thể được kết hợp với hợp chất theo sáng chế, và chất liên kết. Chất liên kết liên kết hợp chất theo sáng chế với chất đánh dấu hoặc nhãn.

Không có giới hạn cụ thể về chất đánh dấu có thể phát hiện được hoặc nhãn ái lực miễn sao chất đánh dấu hoặc nhãn ái lực có thể phát hiện việc gắn kết của mẫu dò theo sáng chế với BTK; tuy nhiên, chất đánh dấu hoặc nhãn ái lực chứa nhóm chức có khả năng gắn kết với đơn vị chất liên kết này qua, ví dụ, bước alkyl hóa hoặc amit hóa, nếu muốn. Tốt hơn, nếu ví dụ, BODIPY (nhãn hiệu đã đăng ký) FL, BODIPY (nhãn hiệu đã đăng ký) R6G, BODIPY (nhãn hiệu đã đăng ký) TMR, BODIPY (nhãn hiệu đã đăng ký) 581/591, và BODIPY (nhãn hiệu đã đăng ký) TR, được sử dụng làm vật mang huỳnh quang, và ví dụ, biotin được sử dụng làm nhóm gắn kết. Tốt hơn, nếu BODIPY (nhãn hiệu đã đăng ký) FL và biotin được sử dụng.

Chất liên kết không bị giới hạn cụ thể miễn sao chất liên kết này là phần liên kết chất đánh dấu hoặc nhãn với hợp chất theo sáng chế. Tuy nhiên, mong muốn là chất liên kết này có chiều dài, đặc tính phù hợp mà không ảnh hưởng một cách đáng kể đến hợp chất theo sáng chế, và nhóm chức có thể mở rộng chất đánh dấu hoặc nhãn. Ví dụ được ưu tiên về chất liên kết này bao gồm:



và ví dụ được ưu tiên hơn là:



Ví dụ được ưu tiên về mẫu dò theo sáng chế bao gồm 4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-((R)-1-((E)-4-(4-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)ethyl)piperazin-1-yl)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit, và (R,E)-7-(3-((2-(4-(4-(3-(4-amino-

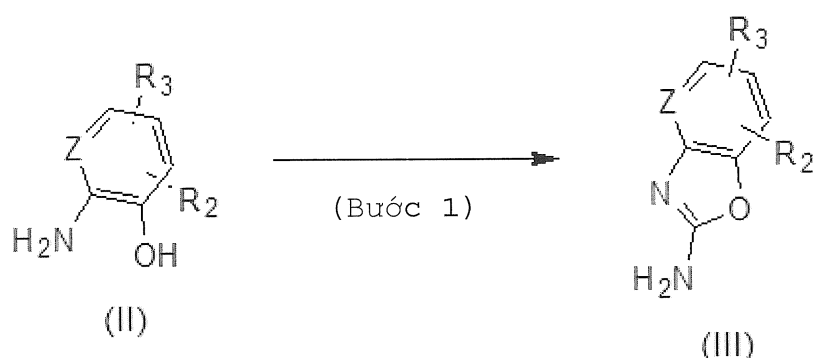
3-(benzo[d]oxazol-2-ylcarbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-oxobut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl)amino)-3-oxopropyl) 5,5-điflo-1,3-đimetyl-5H-dipyrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid.

Trạng thái gắn kết của hợp chất theo sáng chế và BTK có thể phát hiện được hoặc được phân tích định lượng bằng việc đồng xử lý mẫu dò theo sáng chế bằng, ví dụ, mẫu trong máu hoặc trong lá lách, hoặc bằng việc đồng xử lý mẫu dò này bằng dịch chiết tế bào có nguồn gốc từ, ví dụ, máu hoặc lá lách. Đối với việc phát hiện hoặc phân tích định lượng, ví dụ, có thể sử dụng các kỹ thuật hóa sinh (ví dụ, phát quang và phát huỳnh quang).

Tiếp theo, phương pháp điều chế hợp chất liên quan đến sáng chế được giải thích.

Hợp chất (I) theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách, ví dụ, phương pháp điều chế được mô tả dưới đây hoặc bằng phương pháp được bộc lộ trong các ví dụ. Tuy nhiên, phương pháp điều chế hợp chất (I) theo sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ phản ứng này.

Phương pháp điều chế 1



trong đó Z, R₂ và R₃ lần lượt có nghĩa tương tự như được xác định trên đây.

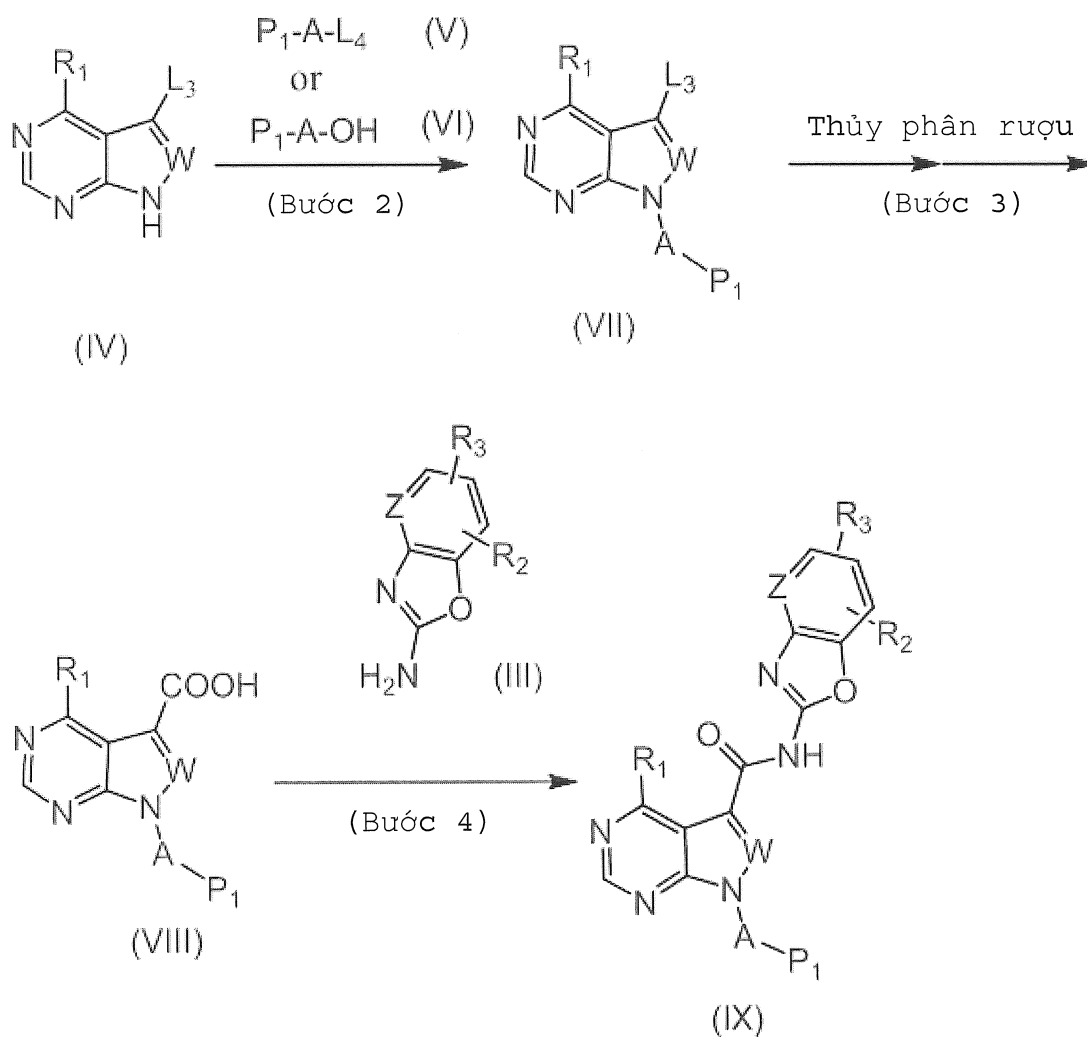
(Bước 1) Bước này là quy trình tổng hợp hợp chất benzoxazol có công thức chung (III) từ aminophenol có công thức chung (II).

Ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm hợp chất xiano như

bromoxyan, cloxyan, iodoxyan, và 1,1-carbonimidoylbis-1H-imidazol. Phản ứng này được tiến hành bằng cách sử dụng 0,5 đến 5 mol, và tốt hơn là 0,9 đến 1,5 mol, của hợp chất xiano so với 1 mol hợp chất có công thức chung (II). Trong khi đó, về hợp chất xiano thích đáng, có thể sử dụng sản phẩm có bán trên thị trường, hoặc hợp chất xiano này có thể được tạo ra theo phương pháp đã biết. Dung môi được sử dụng trong phản ứng có thể là dung môi bất kỳ miễn sao nó không có ảnh hưởng một cách bất lợi đến phản ứng, và ví dụ, rượu (ví dụ, metanol và etanol), hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, metylen clorua, cloroform, và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan và tetrahydrofuran), dung môi có cực không proton (ví dụ, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và hexametylphosphoramit), nước, hoặc hỗn hợp của nó là được sử dụng. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 90°C.

Hợp chất có công thức chung (III) mà có thể thu được như vậy được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, ví dụ, cô, cô dưới áp suất giảm, kết tinh, chiết dung môi, tái kết tủa, và sắc ký, hoặc có thể chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tách và tinh chế.

Phương pháp điều chế 2



trong đó mỗi nhóm L_3 và L_4 là nhóm rời chuyển được; P_1 là nhóm bảo vệ nhóm amino có mặt trong A; và W, A, Y, Z, R_1 , R_2 và R_3 lần lượt có nghĩa tương tự như được xác định trên đây.

(Bước 2) Bước này là quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (VII) bằng cách sử dụng hợp chất có công thức chung (IV) và hợp chất có công thức chung (V) hoặc công thức chung (VI).

Khi hợp chất có công thức chung (V) được sử dụng ở dạng chất phản ứng alkyl hóa, hợp chất có công thức chung (VII) có thể được tạo ra với sự có mặt của bazơ. Trong công thức chung (V), L_4 là nhóm rời chuyển được, ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot, este của axit metansulfonic, hoặc este của axit p-toluensulfonic, và sản phẩm có bán trên thị trường có thể được sử dụng, hoặc hợp chất này có thể được tạo ra theo phương pháp đã biết. Hợp chất có công thức chung

(V) có thể sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (IV).

Ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ vô cơ như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, xesi hydroxit, natri hydrua, và kali hydrua; và các amin hữu cơ như trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, 4-(N,N-dimetylamino)pyridin, lutidin, và colidin. Về lượng bazơ được sử dụng, bazơ có thể sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2 đến 10 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (IV).

Đối với dung môi, ví dụ, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, N-metylpyrrolidin-2-on, và axetonitril có thể sử dụng một cách riêng biệt hoặc dưới dạng hỗn hợp. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi sôi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C.

Khi hợp chất có công thức chung (VI) được sử dụng ở dạng chất phản ứng alkyl hóa, hợp chất có công thức chung (VII) có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phản ứng Mitsunobu. Thông thường, quy trình này có thể được tiến hành theo phương pháp đã biết (ví dụ, Chemical Reviews, Vol. 109, p. 2551, 2009), và ví dụ, quy trình này có thể được tiến hành với sự có mặt của chất phản ứng Mitsunobu và chất phản ứng phosphin, trong dung môi không có ảnh hưởng một cách bất lợi đến phản ứng. Quy trình này thường được tiến hành bằng cách sử dụng hợp chất có công thức chung (VI) với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (IV).

Ví dụ về chất phản ứng Mitsunobu bao gồm dietyl azodicarboxylat và diisopropyl azodicarboxylat. Về lượng chất phản ứng Mitsunobu được sử dụng, quy trình này được tiến hành bằng cách sử dụng chất phản ứng này với lượng nằm trong

khoảng từ 1 đến 10 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (IV).

Ví dụ về chất phản ứng phosphin bao gồm triphenylphosphin và tributylphosphin. Về chất phản ứng phosphin, quy trình này được tiến hành bằng cách sử dụng chất phản ứng này với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (IV).

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể miễn sao dung môi phản ứng không làm ngừng phản ứng; tuy nhiên, ví dụ, toluen, benzen tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimethylformamit, dimethylacetamit, N-methylpyrrolidinon, dimethyl sulfoxit, hoặc hỗn hợp dung môi của nó đều là thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78°C đến 200°C , và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C . Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 phút đến 10 giờ.

Hợp chất có công thức chung (VII) mà có thể thu được như vậy được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, ví dụ, cô, cô dưới áp suất giảm, kết tinh, chiết dung môi, tái kết tủa, và sắc ký, hoặc được cho qua quy trình tiếp theo mà không cần tách và tinh chế.

(Bước 3) Bước này là quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (VIII) bằng cách cho hợp chất có công thức chung (VII) phản ứng với, ví dụ, kim loại chuyển tiếp và tùy ý bazơ, trong môi trường cacbon monoxit với sự có mặt của rượu, trong dung môi không có ảnh hưởng một cách bất lợi đến phản ứng.

Trong công thức chung (VII), nhóm rời chuyển được có L_3 là nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot, và về hợp chất liên quan, sản phẩm có bán trên thị trường có thể được sử dụng, hoặc hợp chất này có thể được tạo ra theo phương pháp đã biết.

Trong quy trình này, áp suất của cacbon monoxit thường nằm trong khoảng từ 1 at đến 10 at, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 at đến 5 at. Về lượng của hợp

chất rượu được sử dụng, hợp chất này có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (VII). Ví dụ về hợp chất rượu bao gồm metanol, etanol, propanol, rượu isopropylic, diethylaminoetanol, isobutanol, 4-(2-hydroxyetyl)-morpholin, 3-morpholinopropanol, và diethylaminopropanol.

Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể sử dụng trong quy trình này là, ví dụ, chất xúc tác paladi (ví dụ, paladi axetat, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, hoặc phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan), và nếu cần, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, hoặc tri-tert-butylphosphin) được bổ sung vào đó. Lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng có thể thay đổi tùy thuộc vào loại chất xúc tác; tuy nhiên, lượng sử dụng thường nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (VII). Lượng phối tử được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 4 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (VII).

Thêm vào đó, bazơ có thể được bổ sung vào phản ứng này, nếu cần. Ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ hữu cơ như triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimethylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua. Lượng bazơ được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 20 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (VII).

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể miễn sao dung môi phản ứng không làm ngừng phản ứng, và ví dụ của nó bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxyetan, tetrahydrofuran,

và 1,4-dioxan), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi có cực không proton (ví dụ, dimethylformamit, dimethylacetamit, N-methylpyrrolidinon, dimethyl sulfoxit, và hexamethylphosphoramit), nước, hoặc hỗn hợp của nó. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi sôi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C.

Sau phản ứng này, do thu được hỗn hợp của hợp chất axit carboxylic (VIII) và dạng este tương ứng với rượu được sử dụng, phản ứng thủy phân được tiến hành để chuyển hóa hỗn hợp này thành hợp chất có công thức chung (VIII). Việc thủy phân được tiến hành bằng cách sử dụng bazơ, và ví dụ của nó bao gồm các bazơ hữu cơ như diethylamin, diisopropylamin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, và natri hydroxit.

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể miễn sao dung môi phản ứng này không làm ngừng phản ứng, và ví dụ của nó bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylen), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi có cực không proton (ví dụ, dimethylformamit, dimethylacetamit, N-methylpyrrolidinon, dimethyl sulfoxit, và hexamethylphosphoramit), nước, hoặc hỗn hợp của nó. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi sôi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C.

Hợp chất có công thức chung (VIII) mà có thể thu được như vậy được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, ví dụ, cô, cô dưới áp suất giảm, kết tinh, chiết dung môi, tái kết tủa, và sắc ký, hoặc được cho qua quy trình tiếp theo mà không cần tách và tinh chế.

(Bước 4) Bước này là quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (IX) bằng cách tiến hành phản ứng amit hóa bằng cách sử dụng hợp chất có công thức chung (VIII) và công thức chung (III).

Quy trình này được tiến hành bằng cách sử dụng hợp chất có công thức chung (III) với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 3 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (VIII), với sự có mặt của chất cô đặc phù hợp hoặc chất hoạt hóa ở dạng chất phản ứng amit hóa.

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể miễn sao dung môi phản ứng không làm ngừng phản ứng, và ví dụ, isopropanol, rượu tert-butylic, toluen, benzen, metylen clorua, cloroform, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetyl sulfoxit, hoặc hỗn hợp dung môi của nó đều là thích hợp. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78°C đến 200°C, và tốt hơn là 0°C đến 50°C. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, và tốt hơn là 5 phút đến 10 giờ.

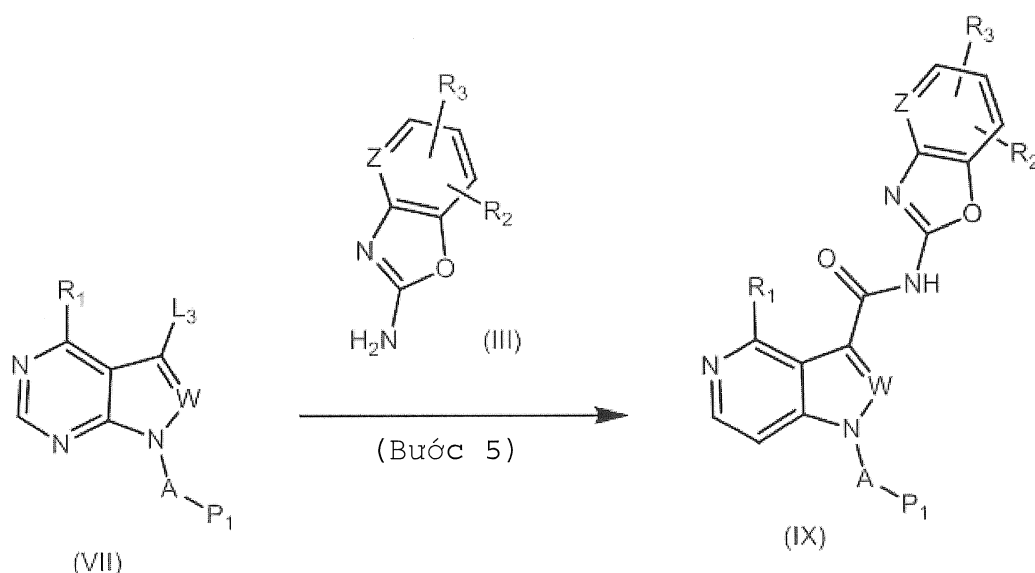
Ví dụ về chất cô đặc và chất hoạt hóa bao gồm azit của axit diphenylphosphoric, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylaminophosphoni, 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit, hỗn hợp gồm 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit và 1-hydroxybenzotriazol, 2-clo-1,3-dimetyl-imidazolini clorua, O-(7-azabenzotriazo-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylhexauronihexaflophosphat, 1,1-carbonyldiimidazol, và imit của axit N-hydroxysuccinic.

Thêm vào đó, về phản ứng được mô tả trên đây, bazơ có thể được bổ sung vào, nếu cần. Ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, diazabixycloundexen, diazabixyclononen, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat,

natri hydroxit, và natri hydrua. Lượng bổ sung của nó nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (VIII).

Hợp chất có công thức chung (IX) mà có thể thu được như vậy được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, ví dụ, cô, cô dưới áp suất giảm, kết tinh, chiết dung môi, tái kết tủa, và sắc ký, hoặc có thể sử dụng trong quá trình điều chế hợp chất (I) theo sáng chế mà không cần tách và tinh chế.

Phương pháp điều chế 3



trong đó L_3 là nhóm rời chuyển được; và W , A , Y , Z , P_1 , R_1 , R_2 và R_3 lần lượt có nghĩa tương tự như được xác định trên đây.

(Bước 5) Bước này là quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (IX) bằng cách cho hợp chất có công thức chung (VII) phản ứng với, ví dụ, kim loại chuyển tiếp và tùy ý bazơ, trong môi trường cacbon monoxit với sự có mặt của hợp chất (III), trong dung môi không có ảnh hưởng một cách bất lợi đến phản ứng.

Trong công thức chung (VII), nhóm rời chuyển được có L_3 là nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot, và sản phẩm có bán trên thị trường có thể được sử dụng, hoặc hợp chất liên quan có thể được tạo ra theo phương pháp đã biết.

Trong quy trình này, áp suất của cacbon monoxit nằm trong khoảng từ 1 at đến 10 at, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 at đến 5 at.

Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể sử dụng trong quy trình này là, ví dụ, chất xúc tác paladi (ví dụ, paladi axetat, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi, bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, và phức 1,1'-bis(diphenylphosphino)-feroxen-paladi(II) diclorua-diclotetan, và nếu cần, phối tử (ví dụ, triphenylphosphin, xantphos, hoặc tri-tert-butylphosphin) được bổ sung vào đó. Lượng chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng có thể thay đổi theo loại chất xúc tác; tuy nhiên, lượng sử dụng thường nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 1 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (IX). Lượng phối tử được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 0,0001 đến 4 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 2 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (VII).

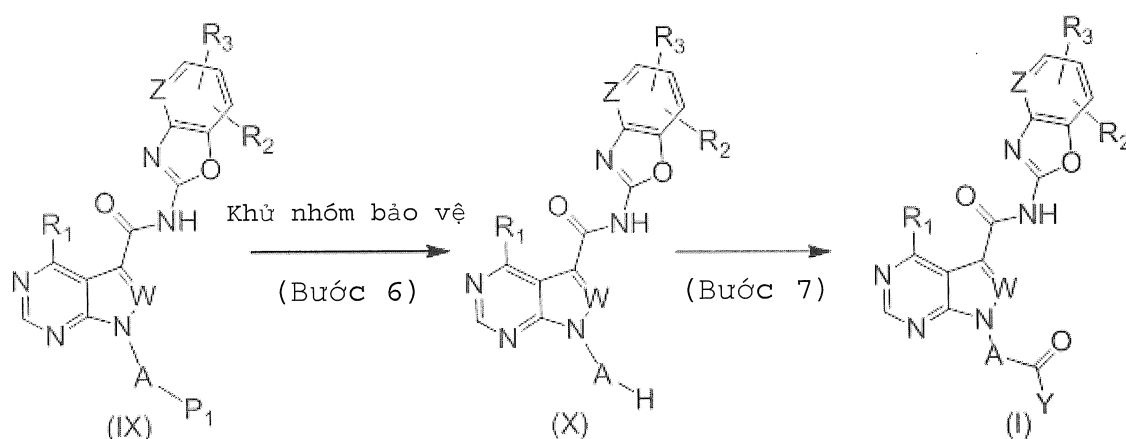
Thêm vào đó, về phản ứng được mô tả trên đây, bazơ có thể được bổ sung vào, nếu cần. Ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, N-metylmorpholin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua. Lượng bazơ được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 20 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (VII).

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể miễn sao dung môi phản ứng không làm ngừng phản ứng, và ví dụ của nó bao gồm hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylene), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxietan, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan), rượu (ví dụ, metanol và etanol), dung môi có cực không proton (ví dụ, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, dimetyl sulfoxit, và

hexamethylphosphoramit), nước, hoặc hỗn hợp của nó. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ tại đó dung môi sôi, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 150°C.

Hợp chất có công thức chung (IX) mà có thể thu được như vậy được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, ví dụ, cô, cô dưới áp suất giảm, kết tinh, chiết dung môi, tái kết tủa, và sắc ký, hoặc có thể sử dụng trong quá trình điều chế hợp chất (I) theo sáng chế mà không cần tách và tinh chế.

Phương pháp điều chế 4



trong đó P_1 , A , X , Y , Z , R_1 , R_2 và R_3 lần lượt có nghĩa tương tự như được xác định trên đây.

(Bước 6) Bước này là quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (X) bằng cách khử nhóm bảo vệ nhóm amino bảo vệ hợp chất có công thức chung (IX). Phương pháp khử nhóm bảo vệ có thể được tiến hành thông thường theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong Protective Nhóm in Organic Synthesis, T.W. Greene, John Wiley & sons (1981), hoặc phương pháp tương đương với nó. Ví dụ về nhóm bảo vệ là tert-butyloxycarbonyl. Trong trường hợp khi nhóm tert-butyloxycarbonyl được sử dụng làm nhóm bảo vệ, việc khử nhóm bảo vệ trong điều kiện axit là được ưu tiên, và ví dụ về axit bao gồm axit clohydric, axit axetic,

axit trifloaxetic, axit sulfuric, axit metansulfonic, và axit tosylic. Theo cách khác, việc khử nhóm bảo vệ bằng cách sử dụng axit Lewis là cũng được ưu tiên, và ví dụ của nó bao gồm trimetylsilyliot và phức bo triflorua-dietyl ete. Lượng axit được sử dụng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol so với 1 mol hợp chất (IX).

Dung môi được sử dụng trong phản ứng có thể là dung môi bất kỳ miễn sao nó không có ảnh hưởng một cách bất lợi đến phản ứng, và ví dụ, rượu (ví dụ, metanol), hydrocacbon (ví dụ, benzen, toluen, và xylene), hydrocacbon halogen hóa (ví dụ, metylen clorua, cloroform, và 1,2-dicloetan), nitril (ví dụ, axetonitril), ete (ví dụ, dimetoxyetan và tetrahydrofuran), dung môi có cực không proton (ví dụ, N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và hexametylphosphoramit), hoặc hỗn hợp của nó là được sử dụng. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 giờ, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 90°C.

Hợp chất có công thức chung (X) mà có thể thu được như vậy được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, ví dụ, cô, cô dưới áp suất giảm, kết tinh, chiết dung môi, tái kết tủa, và sắc ký, hoặc có thể được cho vào quy trình tiếp theo mà không cần tách và tinh chế.

(Bước 7) Bước này là quy trình điều chế hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), bằng cách tiến hành phản ứng amit hóa giữa hợp chất có công thức chung (X) và axit carboxylic có $Y-COOH$ hoặc axit halogenua có $Y-C(=O)-L$ (trong đó L là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom).

Khi axit carboxylic có $Y-COOH$ được sử dụng ở dạng chất phản ứng amit hóa, phản ứng amit hóa được tiến hành bằng cách sử dụng 0,5 đến 10 mol, và tốt hơn là 1 đến 3 mol, axit carboxylic so với 1 mol hợp chất có công thức chung (X), với sự có mặt của chất cô đặc phù hợp. Trong khi đó, về axit carboxylic liên quan, sản phẩm có bán trên thị trường có thể được sử dụng, hoặc axit carboxylic này có thể được tạo ra theo phương pháp đã biết.

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể miễn sao dung môi phản ứng không làm ngừng phản ứng, và ví dụ, isopropanol, rượu tert-butylic, toluen, benzen, metylen clorua, cloroform, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, đimetylformamit, đimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, đimetyl sulfoxit, hoặc hỗn hợp dung môi của nó đều là thích hợp. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78°C đến 200°C , và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 50°C . Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 phút đến 10 giờ.

Ví dụ về chất cô đặc bao gồm azit của axit diphenylphosphoric, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, muối benzotriazol-1-yloxytrisđimetylaminophosphoni, 4-(4,6-dimetoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholini clorua, 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimit, hỗn hợp gồm 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimit và 1-hydroxybenzotriazol, 2-clo-1,3-đimetylimidazolini clorua, và O-(7-azabenzotriazo-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametylhexauroni hexaflophosphat.

Thêm vào đó, về phản ứng, bazơ có thể được bổ sung vào, nếu cần. Ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-đimetylaminopyridin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua. Lượng bổ sung của nó nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (X).

Khi axit halogenua có Y-C(=O)-L (trong đó L là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom) được sử dụng làm chất phản ứng amit hóa, phản ứng này được tiến hành bằng cách sử dụng 0,5 đến 5 mol, và tốt hơn là 0,9 đến 1,1 mol, axit halogenua so với 1 mol hợp chất có công thức chung (X). Trong khi đó, về axit halogenua liên quan, sản phẩm có bán trên thị trường có thể được sử dụng, hoặc axit halogenua này

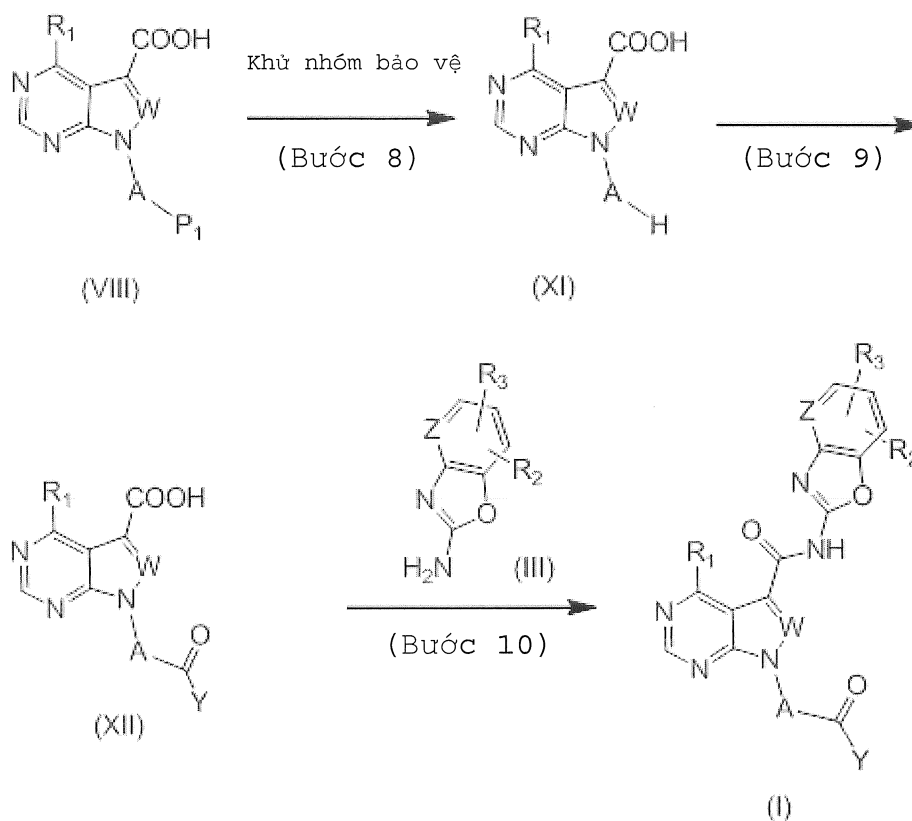
có thể được tạo ra theo phương pháp đã biết.

Dung môi phản ứng không bị giới hạn cụ thể miễn sao dung môi phản ứng không làm ngừng phản ứng, và ví dụ, nước, toluen, benzen, metylen clorua, cloroform, tetrahydrofuran, axetonitril, 1,4-dioxan, dimetylformamit, dimetylaxetamit, N-metylpyrrolidinon, hoặc hỗn hợp dung môi của nó đều là thích hợp. Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ -78°C đến 200°C , và tốt hơn là nằm trong khoảng từ -20°C đến 50°C . Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 5 phút đến 3 ngày, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 phút đến 10 giờ.

Thêm vào đó, về phản ứng được mô tả trên đây, bazơ có thể được bổ sung vào, nếu cần. Ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ hữu cơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, lutidin, colidin, 4-dimetylaminopyridin, kali tert-butytrat, natri tert-butytrat, natri metoxit, natri etoxit, lithi hexametyldisilazit, natri hexametyldisilazit, kali hexametyldisilazit, và butyllithi; và các bazơ vô cơ như natri hydro cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit, và natri hydrua. Về lượng bổ sung, bazơ có thể sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mol, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 mol, so với 1 mol hợp chất có công thức chung (X).

Hợp chất có công thức chung (I) mà có thể thu được như vậy có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, ví dụ, cô, cô dưới áp suất giảm, kết tinh, chiết dung môi, tái kết tủa, và sắc ký.

Phương pháp điều chế 5



trong đó P_1 , W , A , Y , Z , R_1 , R_2 và R_3 lần lượt có nghĩa tương tự như được xác định trên đây.

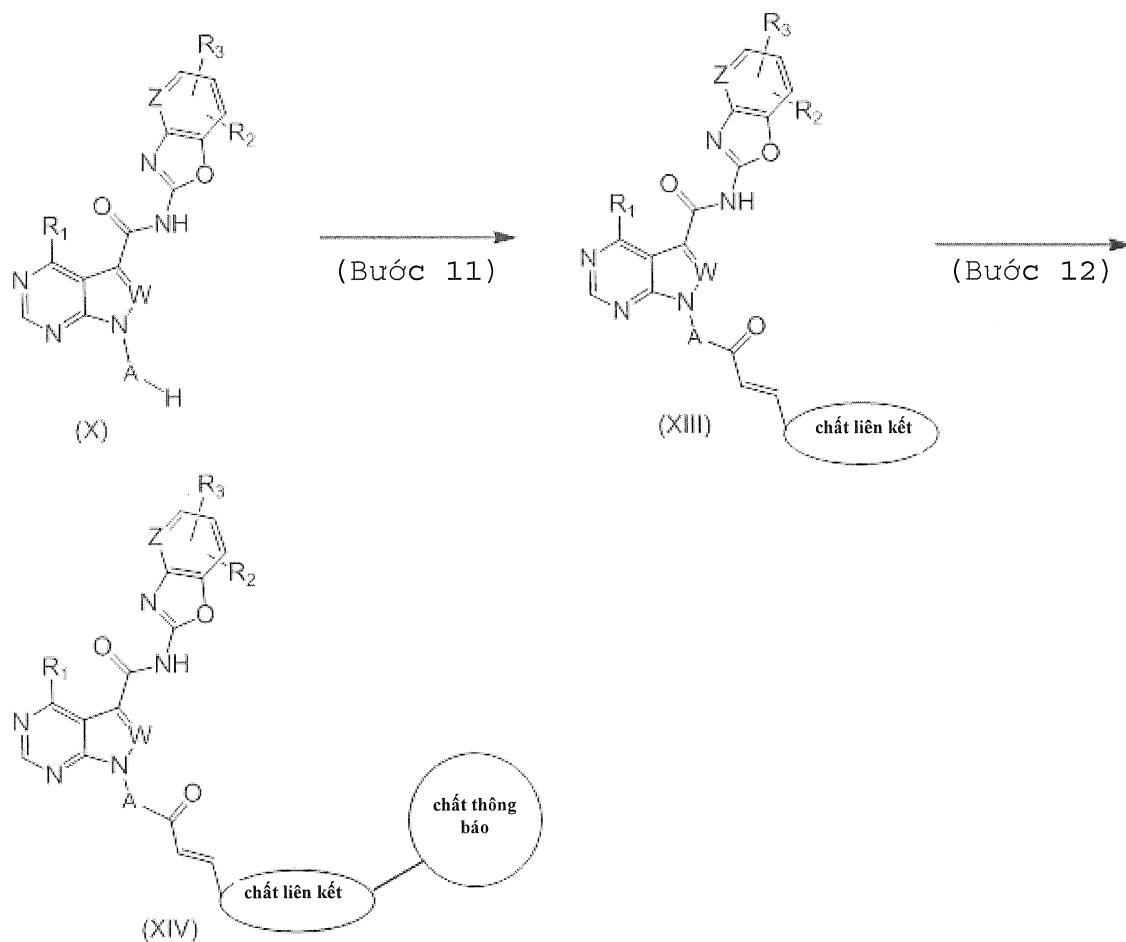
(Bước 8 và Bước 9)

Các bước này là các quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (XII) bằng cách cho hợp chất có công thức chung (VIII) tham gia các quy trình tương tự với Phương pháp điều chế 4, các Bước 6 và 7.

(Bước 10) Bước này là quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I) bằng cách cho hợp chất có công thức chung (XII) tham gia các quy trình tương tự với Phương pháp điều chế 2, Bước 4.

Hợp chất có công thức chung (I) mà có thể thu được như vậy có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, ví dụ, cô, cô dưới áp suất giảm, kết tinh, chiết dung môi, tái kết tủa, và sắc ký.

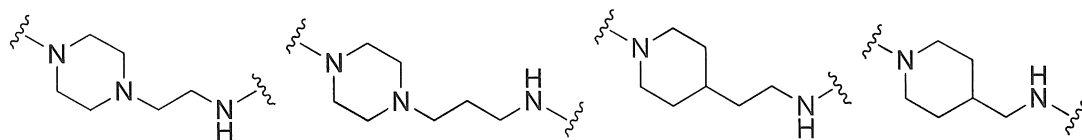
Phương pháp điều chế 6

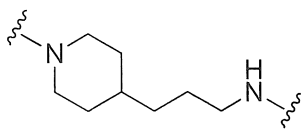


trong đó W, A, Z, R_1 , R_2 và R_3 lần lượt có nghĩa tương tự như được xác định trên đây.

(Bước 11) Bước này là quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (XIII) qua phản ứng amit hóa giữa hợp chất có công thức chung (X) và axit carboxylic có "Chất liên kết- $CH=CH-COOH$ " hoặc axit halogenua có "Chất liên kết- $CH=CH-CO-L$ " (trong đó L là nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom). Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách tham khảo Phương pháp điều chế 4, Bước 7.

Mong muốn là đơn vị chất liên kết này chứa, ở phần nối đơn vị Chất thông báo và hợp chất này, nhóm chức mà có chiều dài và đặc tính phù hợp mà không ảnh hưởng một cách đáng kể đến profin của hợp chất, và có khả năng mở rộng đơn vị Chất thông báo. Ví dụ về đơn vị Chất liên kết bao gồm:

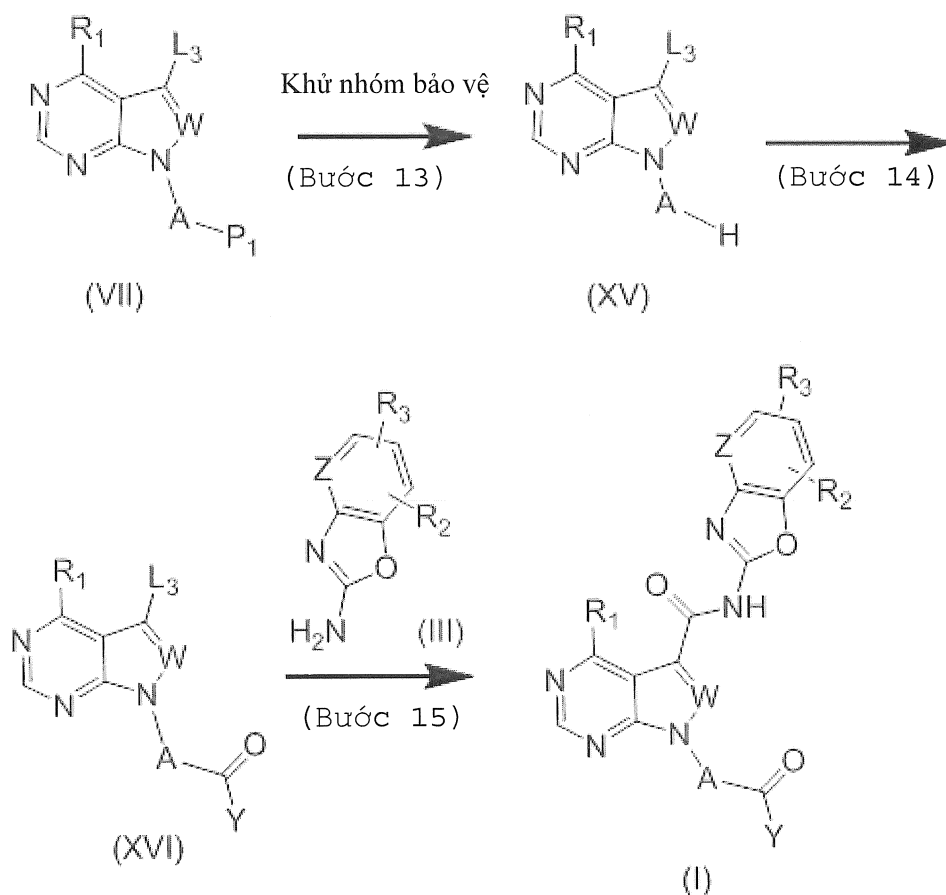




(Bước 12) Bước này là phản ứng tổng hợp hợp chất mẫu dò có công thức chung (XIV) bằng cách mở rộng đơn vị Chất thông báo thành hợp chất có công thức chung (XIII). Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách chọn lọc, ví dụ, alkyl hóa hoặc amit hóa tùy thuộc vào loại Chất liên kết và Chất thông báo, và các phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách lần lượt tham khảo Phương pháp điều chế 2, Bước 2 và Phương pháp điều chế 4, Bước 7.

Đơn vị Chất thông báo là vị trí dự định để tạo điều kiện cho việc phát hiện trạng thái gắn kết với BTK bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa sinh (ví dụ, phát quang và huỳnh quang), bằng việc đồng xử lý hợp chất mẫu dò chứa đơn vị Chất thông báo bằng, ví dụ, mẫu trong máu hoặc trong lá lách, hoặc bằng việc đồng xử lý hợp chất mẫu dò bằng dịch chiết tế bào có nguồn gốc từ, ví dụ, máu hoặc lá lách. Mong muốn là đơn vị Chất thông báo chứa nhóm chức có thể nối được với đơn vị Chất liên kết, ví dụ, alkyl hóa hoặc amit hóa như được mô tả trên đây. Về đơn vị Chất thông báo, ví dụ, BODIPY (nhãn hiệu đã đăng ký) FL, BODIPY (nhãn hiệu đã đăng ký) R6G, BODIPY (nhãn hiệu đã đăng ký) TMR, BODIPY (nhãn hiệu đã đăng ký) 581/591, và BODIPY (nhãn hiệu đã đăng ký) TR được sử dụng làm vật mang huỳnh quang, và ví dụ, biotin được sử dụng làm nhóm gắn kết.

Phương pháp điều chế 7



trong đó L_3 là nhóm rời chuyển được; và P_1 , W , A , Y , Z , R_1 , R_2 và R_3 lần lượt có nghĩa tương tự như được xác định trên đây.

(Các Bước 13 và 14)

Các bước này là các quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (XV) bằng cách cho hợp chất có công thức chung (VII) tham gia các quy trình tương tự với Phương pháp điều chế 4, các Bước 6 và 7.

(Bước 15)

Bước này là quy trình điều chế hợp chất có công thức chung (I) bằng cách cho hợp chất có công thức chung (XVI) tham gia các quy trình tương tự với Phương pháp điều chế 3, Bước 5.

Hợp chất có công thức chung (I) mà có thể thu được như vậy có thể được tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết, ví dụ, cô, cô dưới áp suất giảm, kết tinh, chiết dung môi, tái kết tủa, và sắc ký.

Liên quan đến các Phương pháp điều chế từ 1 đến 7, đối với nhóm amino,

nhóm imino, nhóm hydroxyl, nhóm carboxyl, nhóm carbonyl, nhóm amit, và nhóm chức có proton hoạt động, như indol, có thể sử dụng chất phản ứng được bảo vệ ở các bước phù hợp trong các phương pháp điều chế khác nhau, hoặc nhóm bảo vệ có thể được đưa vào nhóm chức liên quan theo phương pháp thông thường, và sau đó nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ cho nhóm amino hoặc nhóm imino” không bị giới hạn cụ thể miễn sao nhóm này có chức năng của nó, và ví dụ của nó bao gồm, ví dụ, nhóm aralkyl như nhóm benzyl, p-metoxymethyl, nhóm 3,4-dimethoxymethyl, nhóm o-nitromethyl, nhóm p-nitromethyl, nhóm benzhydryl, nhóm trityl, và nhóm coumyl; ví dụ, nhóm alkanoyl thấp như nhóm formyl, nhóm acetyl, nhóm propionyl, nhóm butyryl, nhóm pivaloyl, nhóm trifluoroacetyl, và nhóm trichloroacetyl; ví dụ, nhóm benzoyl; ví dụ, nhóm arylalkanoyl như nhóm phenylacetyl và nhóm phenoxyacetyl; ví dụ, nhóm alkoxycarbonyl thấp như methoxycarbonyl, nhóm ethoxycarbonyl, nhóm propyloxycarbonyl, và nhóm tert-butoxycarbonyl; ví dụ, nhóm aralkyloxycarbonyl như nhóm p-nitrobenzyloxycarbonyl và nhóm phenetyloxycarbonyl; ví dụ, nhóm alkylsilyl thấp như nhóm trimethylsilyl và nhóm tert-butyltrimethylsilyl; ví dụ, nhóm tetrahydropyranyl; ví dụ, nhóm trimethylsilyl ether; ví dụ, nhóm alkylsulfonyl thấp như nhóm methylsulfonyl, nhóm ethylsulfonyl, và nhóm tert-butylsulfonyl; ví dụ, nhóm alkylsulfinyl thấp như nhóm tert-butylsulfinyl; ví dụ, nhóm arylsulfonyl như nhóm benzenesulfonyl và nhóm toluenesulfonyl; và ví dụ, nhóm imide như nhóm phthalimide. Cụ thể, nhóm trifluoroacetyl, nhóm acetyl, nhóm tert-butoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm trimethylsilyl ether, và nhóm coumyl nhóm là được ưu tiên.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl” không bị giới hạn cụ thể miễn sao nhóm bảo vệ này có chức năng của nó, và ví dụ của nó bao gồm nhóm alkyl thấp như nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, và nhóm tert-butyl; ví dụ, nhóm alkylsilyl thấp như nhóm trimethylsilyl và nhóm tert-butyltrimethylsilyl; ví dụ,

nhóm alkoxymetyl thấp như nhóm metoxymetyl và nhóm 2-metoxymetyl; ví dụ, nhóm tetrahydropyranyl; ví dụ, nhóm trimethylsilyloxymetyl; ví dụ, nhóm aralkyl như nhóm benzyl, nhóm p-metoxymetyl, nhóm 2,3-dimethoxybenzyl, nhóm o-nitrobenzyl, nhóm p-nitrobenzyl, và nhóm trityl; và ví dụ, nhóm axyl như nhóm formyl, nhóm axetyl, và nhóm trifloaxetyl. Cụ thể, ví dụ, nhóm methyl, nhóm metoxymetyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm trimethylsilyloxymetyl, nhóm tert-butyltrimethylsilyl, và nhóm axetyl là được ưu tiên.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ cho nhóm carboxyl” không bị giới hạn cụ thể miễn sao nhóm bảo vệ này có chức năng của nó, và ví dụ của nó bao gồm nhóm alkyl thấp như nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, và nhóm tert-butyl; ví dụ, nhóm halo-alkyl thấp như nhóm 2,2,2-trichloroethyl; ví dụ, nhóm alkenyl thấp chẳng hạn nhóm allyl; ví dụ, nhóm trimethylsilyloxymetyl; và ví dụ, nhóm aralkyl như nhóm benzyl, nhóm p-metoxymetyl, nhóm p-nitrobenzyl, nhóm benzhydryl, và nhóm trityl. Cụ thể, ví dụ, nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm tert-butyl, nhóm allyl, nhóm benzyl, nhóm p-metoxymetyl, và nhóm trimethylsilyloxymetyl là được ưu tiên.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ cho nhóm carbonyl” không bị giới hạn cụ thể miễn sao nhóm bảo vệ này có chức năng của nó, và ví dụ của nó bao gồm ketal và axetal như ethylen ketal, trimethylen ketal, dimethyl ketal, ethylen axetal, trimethylen axetal, và dimethyl axetal.

Phương pháp loại bỏ nhóm bảo vệ có thể thay đổi tùy thuộc vào loại nhóm bảo vệ tương ứng và độ bền của hợp chất đích. Tuy nhiên, ví dụ, việc loại bỏ nhóm bảo vệ được tiến hành theo các phương pháp được mô tả trong Tài liệu (xem Protective Nhóm in Organic Synthesis, 3rd Ed., T.W. Greene, John Wiley & Sons, 1999) hoặc các phương pháp tương đương với nó, ví dụ, bằng phương pháp thực hiện việc phân ly trong dung môi bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ, nghĩa là, ví dụ, đưa 0,01 mol đến một lượng dư lớn của axit, tốt hơn là axit trifloaxetic, axit formic hoặc axit clohydric; hoặc lượng mol tương đương đến một lượng dư lớn của bazơ,

tốt hơn là kali hydroxit hoặc canxi hydroxit, trở nên có tác dụng; hoặc bằng cách khử hóa học sử dụng, ví dụ, phức kim loại hydrua, hoặc bằng cách khử bằng xúc tác sử dụng, ví dụ, chất xúc tác paladi-cacbon hoặc chất xúc tác Raney niken.

Hợp chất theo sáng chế có thể tách được và tinh chế một cách dễ dàng bằng các phương pháp tách thông thường. Ví dụ về các phương pháp này bao gồm chiết dung môi, tái kết tinh, sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo để phân đoạn, sắc ký cột, và sắc ký lớp mỏng để phân đoạn.

Trong trường hợp khi hợp chất theo sáng chế có các chất đồng phân như các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân vùng và các chất đồng phân hình học, hỗn hợp của các chất đồng phân bất kỳ là đều được bao hàm trong hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, khi hợp chất theo sáng chế có các chất đồng phân quang học, các chất đồng phân quang học phân giải được từ raxemat là cũng được bao hàm trong hợp chất theo sáng chế. Các chất đồng phân này có thể thu được dưới dạng hợp chất riêng biệt bằng kỹ thuật tổng hợp đã biết và kỹ thuật tách (ví dụ, cô, chiết dung môi, sắc ký cột, và tái kết tinh).

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có thể là tinh thể, và cho dù dạng tinh thể này là dạng đơn hoặc hỗn hợp đa hình, các tinh thể này cũng được bao hàm trong hợp chất sáng chế hoặc muối của nó. Tinh thể có thể được tạo ra bằng cách áp dụng phương pháp kết tinh đã biết, và thực hiện kết tinh. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có thể là solvat (ví dụ, hydrat) hoặc có thể là không phải solvat, cả hai dạng này đều được bao hàm trong hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó. Hợp chất được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , và ^{125}I) là cũng được bao hàm trong hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó.

Tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó dùng để chỉ hợp chất có thể chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó, là kết quả của phản ứng gây ra bởi enzym hoặc axit trong dạ dày trong cơ thể sống trong các điều kiện sinh lý, nghĩa là, hợp chất hoạt động như enzym, ví dụ, oxy hóa, khử

hoặc thủy phân và chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó, hoặc hợp chất gây ra, ví dụ, việc thủy phân by bằng axit trong dạ dày và chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó. Thêm vào đó, tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó cũng có thể là hợp chất mà chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó trong các điều kiện sinh lý được mô tả trong Hirokawa Shoten Annual of 1990 "Iyakuhin no Kaihatsu (Development of Pharmaceutical Products)", Vol. 7, Molecule Design, pp. 163-198.

Muối của hợp chất theo sáng chế có nghĩa là muối mà thường được sử dụng trong lĩnh vực hóa hữu cơ, và ví dụ của nó bao gồm muối như muối cộng bazơ kết hợp với nhóm carboxyl trong trường hợp khi hợp chất theo sáng chế có nhóm carboxyl tương ứng; và muối cộng axit kết hợp với nhóm amino hoặc nhóm dị vòng bazơ trong trường hợp khi hợp chất theo sáng chế có nhóm amino hoặc nhóm dị vòng bazơ tương ứng.

Ví dụ về muối cộng bazơ bao gồm, ví dụ, muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali; ví dụ, muối kim loại thổ như muối canxi và muối magie; ví dụ, muối amoni; và ví dụ, muối amin hữu cơ như muối trimetylamin, muối trietylamin, muối dicyclohexylamin, muối etanolamin, muối dietanolamin, muối trietanolamin, muối procain, và muối N,N'-dibenzyletylendiamin.

Ví dụ về muối cộng axit bao gồm, ví dụ, muối axit vô cơ như hydroclorua, sulfat, nitrat, phosphat, và perchlorat; ví dụ, muối axit hữu cơ như axetat, format, maleat, tartrat, xitrat, ascorbat, và trifloaxetat; và ví dụ, muối axit sulfonic như metansulfonat, isetionat, benzensulfonat, và p-toluensulfonat.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế BTK một cách mỹ mãn, và là hữu ích để làm thuốc chống khối u. Thêm vào đó, hợp chất hoặc muối của nó có tính chọn lọc với BTK một cách mỹ mãn, và có ưu điểm làm giảm cả các tác dụng phụ bất lợi do việc ức chế các kinaza khác gây ra.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó có hoạt tính ức chế BTK một cách

mỹ mãn. "BTK" theo sáng chế bao gồm BTK của động vật có vú là người hoặc không phải người, và tốt hơn là BTK của người. Ngoài ra, thuật ngữ "BTK" bao gồm các dạng đồng phân đặc biệt.

Thêm vào đó, do hoạt tính ức chế BTK một cách mỹ mãn của nó, hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó là hữu ích để làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến BTK. Thuật ngữ "các bệnh liên quan đến BTK" bao gồm các bệnh được làm giảm tỷ lệ mắc phải và thuyên giảm, làm dịu và/hoặc phục hồi hoàn toàn các triệu chứng, kết quả là xóa bỏ, ngăn chặn và/hoặc ức chế chức năng của BTK. Ví dụ về các bệnh này bao gồm ung thư và khối u, nhưng các bệnh không chỉ bị giới hạn ở các bệnh này. Không có giới hạn cụ thể về ung thư và khối u đích, và ví dụ của nó bao gồm ung thư biểu mô (ví dụ, ung thư hệ hô hấp, ung thư đường dạ dày-ruột, ung thư hệ sinh sản, và ung thư hệ bài tiết), sácôm, khối u hệ tạo máu, khối u hệ thần kinh trung ương, và khối u thần kinh ngoại biên. Ví dụ được ưu tiên là khối u hệ tạo máu (ví dụ, bệnh bạch cầu, bệnh đa u tủy, và u lympho ác tính). Thêm vào đó, không có giới hạn cụ thể về loại cơ quan phát triển khối u, và ví dụ của nó bao gồm ung thư biểu mô đầu và cổ, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư gan, ung thư túi mật/ống mật chủ, ung thư ống dẫn mật, ung thư tuyến tụy, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư cổ, ung thư tử cung, ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tiền liệt, khối u tinh hoàn, sácôm xương/mô mềm, khối u huyết học, bệnh đa u tủy, ung thư da, khối u não, và ung thư trung biểu mô. Ví dụ được ưu tiên về khối u hệ tạo máu bao gồm bệnh bạch cầu cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tạo lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính, u lympho tạo lympho bào, ung thư tăng sinh tủy, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, u lympho lympho bào nhỏ, hội chứng loạn sản tủy, u lympho có nang, u lympho MALT, u lympho vùng mép, u lympho tương bào, bệnh macroglobulin huyết, u lympho tế bào vỏ đại não, lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, u lympho tế bào NK/T ngoài hạch, u lympho Hodgkin,

và bệnh đa u tủy. Đặc biệt là ví dụ được ưu tiên bao gồm khối u huyết học như bệnh bạch cầu/u lympho tạo lympho bào B, u lympho có nang, u lympho tế bào vỏ đại não, u lympho tế bào B vùng rìa thể nang của hạch, lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho Burkitt, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, u lympho lympho bào nhỏ, bệnh macroglobulin huyết, u lympho tế bào NK/T ngoài hạch, u lympho Hodgkin, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu tủy xương cấp tính, và bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính.

Trong trường hợp sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó dưới dạng thuốc, một số dạng liều có thể được sử dụng theo mục đích phòng ngừa hoặc điều trị bằng cách kết hợp với chất mang được dụng, nếu cần. Dạng liều này có thể, ví dụ, là chế phẩm dùng qua đường miệng, chế phẩm tiêm, chế phẩm dạng thuốc đạn, thuốc mỡ, và miếng dán bất kỳ. Các dạng liều có thể lần lượt được tạo ra bằng các các phương pháp bào chế thường được sử dụng và đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết đến.

[0144]

Về chất mang được dụng, một số chất mang hữu cơ hoặc vô cơ thường được sử dụng làm nguyên liệu bào chế là được sử dụng, và chất mang được dụng được kết hợp, ví dụ, dưới dạng tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất bôi trơn, và chất bao trong chế phẩm rắn; và dưới dạng dung môi, chất trợ giúp hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, và chất giảm đau trong chế phẩm lỏng. Thêm vào đó, nếu cần, các chất phụ gia bào chế chẳng hạn như chất khử trùng, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo mùi/hương, và chất ổn định cũng có thể được sử dụng.

Ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-mannitol, tinh bột, xenluloza dạng tinh thể, và canxi silicat.

Ví dụ về chất kết dính bao gồm hydroxypropyl xenluloza, metyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, bột đường, và hypromeloza.

Ví dụ về chất gây rã bao gồm natri tinh bột glycolat, carmelloza canxi, croscarmeloza natri, crospovidon, hydroxypropyl xenluloza được thể thấp, và tinh bột gelatin hóa một phần.

Ví dụ về chất bôi trơn bao gồm bột talc, magie stearat, este của axit béo sucroza, stearic axit, và natri stearyl fumarat.

Ví dụ về chất bao bao gồm etyl xenluloza, aminoalkyl metacrylat copolymer RS, hypromeloza, và sucroza.

Ví dụ về dung môi bao gồm nước, propylen glycol, và nước muối sinh lý.

Ví dụ về chất trợ giúp hòa tan bao gồm polyetylen glycol, etanol, α -xyclodextrin, Macrogol 400, và Polysorbate 80.

Ví dụ về chất tạo huyền phù bao gồm carageen, xenluloza dạng tinh thể, carmelloza natri, và dầu thầu dầu hóa rắn polyoxyetylen.

Ví dụ về chất đẳng trương bao gồm natri clorua, glyxerin, và kali clorua.

Ví dụ về chất điều chỉnh độ pH và chất đệm bao gồm natri xitrat, axit clohydric, axit lactic, axit phosphoric, và natri dihydro phosphat.

Ví dụ về chất giảm đau bao gồm procain hydroclorua và lidocain.

Ví dụ về chất khử trùng bao gồm etyl para-oxybenzoat, cresol, và benzalkoni clorua.

Ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm natri sulfit, axit ascorbic, và vitamin E tự nhiên.

Ví dụ về chất tạo màu bao gồm titan oxit, iron sesquioxit, xanh da trời số 1 ăn được, và đồng diệp lục.

Ví dụ về chất tạo mùi/hương bao gồm aspartam, sacarin, sucraloza, l-menthol, và hương bạc hà.

Ví dụ về chất ổn định bao gồm natri pyrosulfit, natri edetat, axit erythorbic, magie oxit, và dibutylhydroxytoluen.

Trong trường hợp bào chế chế phẩm rắn dùng qua đường miệng, tá dược, tùy

ý tá được, chất kết dính, chất gây rã, chất bôi trơn, chất tạo màu, và chất tạo mùi/hương được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế, và tiếp theo, ví dụ, viên nén, viên nén được bao, chế phẩm dạng hạt, chế phẩm dạng bột, và chế phẩm viên nang có thể được tạo ra bằng các phương pháp thông thường.

Trong trường hợp bào chế chế phẩm tiêm, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất ổn định, chất đẳng trương, và chất gây tê tại chỗ được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế, và chế phẩm tiêm dưới da, trong bắp và trong tĩnh mạch có thể được tạo ra bằng các phương pháp thông thường.

Lượng hợp chất theo sáng chế được kết hợp vào một số dạng liều đơn vị có thể thay đổi tùy thuộc vào triệu chứng của bệnh nhân được dùng hợp chất này, hoặc tùy thuộc vào dạng chế phẩm; tuy nhiên, thường mong muốn là điều chỉnh lượng này nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1000mg trong chế phẩm dùng qua đường miệng, từ 0,01 đến 500mg trong chế phẩm tiêm, và từ 1 đến 1000mg ở chế phẩm dạng thuốc đạn, trên mỗi dạng liều đơn vị.

[0148]

Thêm vào đó, lượng dùng mỗi ngày của thuốc có dạng liều được mô tả trên đây có thể thay đổi theo ví dụ, triệu chứng, thể trọng, tuổi và giới tính của bệnh nhân, và không thể được xác định một cách bừa bãi. Tuy nhiên, lượng dùng có thể được sử dụng thường với lượng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5000mg, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 1000mg, trong một ngày đối với người lớn (thể trọng: 50 kg), và tốt hơn là dùng chúng một lần một ngày, hoặc được chia thành các phần nhỏ từ 2 đến 3 lần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả cụ thể hơn bằng các ví dụ, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Về các chất phản ứng được sử dụng trong các ví dụ, trừ khi có quy định khác, các sản phẩm có bán trên thị trường được sử dụng. Đối với sắc ký cột silicagel,

PURIF-PACK (nhãn hiệu đã đăng ký) SI do Schott Moritex Corp. sản xuất, cột nhồi silic oxit KP-Sil (nhãn hiệu đã đăng ký) do Biotage AB sản xuất, hoặc cột nhồi silic oxit HP-Sil (nhãn hiệu đã đăng ký) do Biotage AB sản xuất được sử dụng. Đối với sắc ký cột silicagel bazơ, NH PURIF-PACK (nhãn hiệu đã đăng ký) do Moritex Corp. sản xuất, hoặc cột nhồi KP-NH (nhãn hiệu đã đăng ký) do Biotage AB sản xuất được sử dụng. Đối với sắc ký lớp mỏng để phân đoạn, KIESELGEL TM60F254, Art. 5744 do Merck KGaA sản xuất, hoặc đĩa 60F254 silicagel NH₂ do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất được sử dụng. Phổ NMR được đo bằng cách sử dụng quang phổ kế AL400 (400 MHz; JEOL, Ltd.), MERCURY400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.), hoặc quang phổ kế INOVA400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) được lắp đoạn dò OMNMR (Protasis Corp.), và bằng cách sử dụng tetrametylsilan làm chất nội chuẩn trong trường hợp khi dung môi terri hóa chứa tetrametylsilan, trong khi trong trường hợp khác, sử dụng dung môi nmr làm chất nội chuẩn. Tất cả các trị số δ được tính theo ppm. Phản ứng trong lò vi sóng được tiến hành bằng cách sử dụng loại DISCOVER S do CEM Corp sản xuất.

Phổ LCMS được đo bằng cách sử dụng ACQUITY SQD (loại mạch bốn cực) do Waters Corp. sản xuất trong điều kiện được mô tả dưới đây.

Cột: YMC-TRIART C18 do YMC Co., Ltd. sản xuất, 2,0×50mm, 1,9 μ m

Phát hiện MS: ESI dương tính

Phát hiện UV: 254nm và 210nm

Lưu lượng cột: 0,5 mL/phút

Pha động: Nước/axetonitril (0,1% axit formic)

Lượng phun: 1 μ L

Gradient (Bảng 1)

Thời gian (phút)	Nước	Axetonitril
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	Dừng	

Thêm vào đó, tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo được tiến hành bằng cách sử dụng hệ điều chế do Waters Corp. sản xuất trong điều kiện được mô tả dưới đây.

Cột: A YMC-ACTUS TRIART C18 do YMC Co., Ltd. sản xuất, 20×50 mm, 5 µm, được nối với YMC-ACTUS TRIART C18 do YMC Co., Ltd. sản xuất 20×10 mm, 5 µm, được sử dụng.

Phát hiện UV: 254nm

Phát hiện MS: ESI dương tính

Lưu lượng cột: 25 mL/phút

Pha động: Nước/axetonitril (0,1% axit formic)

Lượng phun: 0,1 đến 0,5 mL

Nghĩa của các chữ viết tắt được thể hiện dưới đây.

s: Vạch đơn

d: Vạch đôi

t: Vạch ba

q: Vạch bốn

dd: Cặp vạch đôi

dt: Cặp vạch ba

td: Bộ ba vạch đôi

tt: Bộ ba vạch ba

ddd: Bộ đôi cặp vạch đôi

ddt: Bộ đôi cặp vạch ba

dtd: Cặp bộ ba vạch đôi

tdd: Bộ ba cặp vạch đôi

m: Đa vạch

br: Rộng

brs: Vạch đơn rộng

CDI: Carbonyldiimidazol

DMSO-d₆: Dimetyl sulfoxit terri hóa

CDCl₃: Cloroform terri hóa

CD₃OD: Methanol terri hóa

THF: Tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimetylformamit

DMA: N,N-dimetylxetamit

NMP: 1-Metyl-2-pyrolidinon

DMSO: Dimetyl sulfoxit

TFA: axit trifloaxetic

WSC: 1-(3-Dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua

HOBt: 1-Hydroxybenzotriazol monohidrat

HATU: (Dimetylamino)-N,N-dimetyl(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yloxy)metanimini hexaflo-phosphat

DIAD: Diisopropyl azodicarboxylat

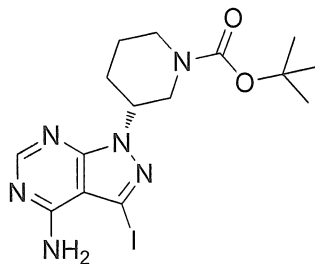
TBAF: Tetrabutylamoni florua

DIPEA: Diisopropyletylamin

Boc₂O: Di-tert-butyl dicacbonat

DMAP: Dimetylaminopyridin

Ví dụ tổng hợp 1: Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat



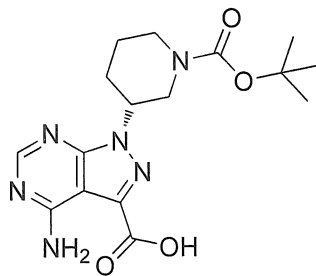
(Bước 1) Tổng hợp (S)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat

20g (S)-N-Boc-3-pyridinol được hòa tan trong 100ml toluen, và 21ml triethylamin và 9,2ml metansulfonyl clorua được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ trong khi làm mát bằng nước đá, tiếp đó, etyl axetat và nước được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ này được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, dung dịch nước amoni clorua bão hòa và nước, và tiếp theo, làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất ra dưới áp suất giảm, và do đó, thu được 26,8g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn không màu.

(Bước 2) Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

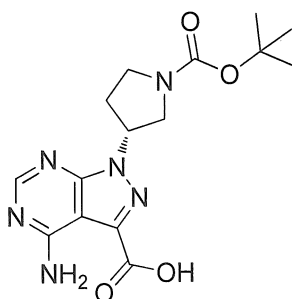
Dung dịch huyền phù chứa chứa 14,6g 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong WO 2007/126841, 25g (S)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)piperidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1, và 69g kali cacbonat trong 150ml DMA được đun nóng đến 100°C, và khuấy trong thời gian 10 giờ. Dung dịch huyền phù này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, 300ml nước được bổ sung vào. Chất rắn thu được như vậy được gom bằng cách lọc và rửa bằng nước, và chất rắn này được sấy khô. Do đó, thu được 26,9g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 446,2

Ví dụ tổng hợp 2: Tổng hợp axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic



2g (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Ví dụ tổng hợp 1, 3ml 2-diethylaminoethanol, và 158mg $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ được hòa tan trong 20ml NMP. Sau khi hệ này được làm sạch bằng cacbon monoxit, và tiếp theo, dung dịch này được đun nóng đến 120°C . Sau khi dung dịch này được khuấy trong thời gian 1 giờ, dung dịch này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. 10ml metanol được bổ sung vào, và tiếp theo, 6ml dung dịch nước natri hydroxit 5N được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút. Nước được bổ sung vào, và tiếp theo, lớp nước được rửa bằng ethyl axetat. Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH=4 bằng axit clohydric, và chất rắn được kết tủa như vậy được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và tiếp theo, sấy khô. Do đó, 1,26g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,1

Ví dụ tổng hợp 3: Tổng hợp axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic



(Bước 1) Tổng hợp (S)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat

935mg (S)-(-)-N-Boc-3-pyrrolidinol được hòa tan trong 15ml cloroform, và

1,04ml triethylamin và 467 μ l metansulfonyl clorua được bổ sung vào trong khi làm mát bằng nước đá. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng, tiếp đó, etyl axetat và nước được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ này được rửa bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa, dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và nước, và tiếp theo, làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất ra dưới áp suất giảm, và do đó, thu được 1,3g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dạng dầu không màu. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 266,1

(Bước 2) Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

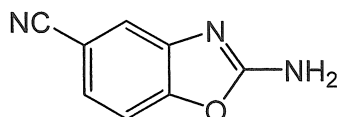
Huyền phù chứa 20,0g 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong WO 2007/126841, 23g (S)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1, và 32g kali cacbonat trong 200ml DMA, được đun nóng đến 85°C, và khuấy trong thời gian 3 giờ. Dung dịch thu được được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, chất rắn thu được bằng cách bổ sung 400ml nước vào đó được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và tiếp theo, sấy khô. Do đó, thu được 23,5g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 431,0

(Bước 3) Tổng hợp axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

2,0g (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 2 trên đây, 3,1ml 2-diethylaminoethanol, và 163mg $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ được hòa tan trong 20ml NMP. Hệ này được làm sạch bằng cacbon monoxit, và tiếp theo, đun nóng đến 120°C. Sau khi dung dịch này được khuấy trong thời gian 1 giờ, dung dịch này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và 10ml metanol được bổ sung vào. Tiếp đó, 6ml dung dịch nước natri hydroxit 5N được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút. Nước được

bổ sung vào, tiếp đó, lớp nước được rửa bằng cloroform, và lớp nước được điều chỉnh đến độ pH=4 bằng axit clohydric. Chất rắn được kết tủa như vậy được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và tiếp theo, sấy khô. Do đó, thu được 1,35g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 349,1

Ví dụ tổng hợp 4: Tổng hợp 5-xyanobenzo[d]oxazol-2-amin



15,1g 3-amino-4-hydroxybenzonitril được hòa tan trong 75ml etanol và 75ml nước, và 14,7g bromoxyan được bổ sung từng phần nhỏ vào dung dịch này trong khi làm mát bằng nước đá. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và làm mát bằng nước đá một lần nữa. 112ml dung dịch nước NaOH 2N được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút nữa. Phần lớn etanol được loại bỏ nhanh bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay, và cặn được gom bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước, và do đó, thu được 12,12g hợp chất nêu ở đề mục này. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 161,1

Ví dụ 1: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 1)

(Bước 1) Tổng hợp (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung 50mg CDI vào dung dịch huyền phù chứa 94mg (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic axit thu được ở Ví dụ tổng hợp 2 trong 4ml THF, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 66mg 5-clobenzo[d]oxazol-2-amin được bổ sung vào trong khi làm mát bằng nước đá, và dung dịch THF 1,0M chứa lithi

hexametyldisilazan được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút trong khi làm mát bằng nước đá, 1ml nước được bổ sung vào, và dung môi THF được loại bỏ. Chất rắn thu được bằng cách bổ sung 4ml nước đến cạn được tách ra bằng cách lọc, và rửa bằng 5ml hexan/ethyl axetat = 1/1. Do đó, thu được 106mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 513,2

(Bước 2) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 1

1ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan được bổ sung vào 5,6mg (R)-tert-butyl-3-(4-amio-3-(5-clobenzo[d]oxazol-2-ylcarbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở (Bước 1), hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ, và tiếp theo, dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. 2ml cloroform và 7,6μl triethylamin được bổ sung vào cạn, hỗn hợp này được làm mát bằng nước đá, và tiếp theo, 0,9μl acryloyl clorua được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1,5 giờ, phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, và tiếp theo, cạn thu được sau khi loại bỏ dung môi được tinh chế bằng cách sử dụng cột silicagel (chất rửa giải: ethyl axetat:metanol). Do đó, thu được 2,6mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 2: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 2)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 2 và 5-bromobenzo[d]oxazol-2-amin theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1.

Ví dụ 3: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(thiophen-

2-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 3)

(Bước 1) Tổng hợp 5-(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin

100mg 5-bromobenzo[d]oxazol-2-amin, 249mg kali phosphat, và 90mg axit thiophen-2-ylboronic được tạo huyền phù trong 2,5ml DME và 0,5ml nước. 38mg 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclotetan được bổ sung vào, và hỗn hợp này được bức xạ ở nhiệt độ 140°C trong 20 phút bằng cách sử dụng thiết bị phản ứng vi sóng. Dung môi được loại bỏ ra khỏi dung dịch phản ứng, và cặn được tinh chế bằng sắc ký gel amin (chất rửa giải: cloroform/metanol), và do đó, thu được 93mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 216,8

[0173]

(Bước 2) Tổng hợp (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung 10mg CDI vào dung dịch huyền phù chứa 19mg axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thu được ở Ví dụ tổng hợp 2 trong 2ml THF, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 17mg 5-(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin thu được ở Bước 1 được bổ sung vào trong khi làm mát bằng nước đá, và 105µl dung dịch THF 1,0M chứa lithi hexametyldisilazan được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút trong khi làm mát bằng nước đá, tiếp đó, 1ml nước được bổ sung vào, và dung môi THF được loại bỏ. Chất rắn thu được bằng cách bổ sung 4ml nước đến cặn được tách ra bằng cách lọc, và rửa bằng 5ml hexan/etyl axetat = 1/1. Do đó, thu được 13mg chất đích dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 561,3

[0174]

(Bước 3) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 3

1ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan được bổ sung vào 9mg (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở (Bước 2), hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ, và tiếp theo, dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. 2ml cloroform và 12µl triethylamin được bổ sung vào cặn, hỗn hợp này được làm mát bằng nước đá, và tiếp theo, 1,3µl acryloyl clorua được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1,5 giờ, phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, và tiếp theo, cặn thu được sau khi loại bỏ dung môi được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)). Do đó, thu được 2,1mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

[0175]

Ví dụ 4: Tổng hợp (R)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-metacryloylpiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 4)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bằng cách sử dụng metacryloyl clorua thay cho acryloyl clorua.

[0176]

Ví dụ 5: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 5)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 1, bằng cách sử dụng clorua của axit crotonic thay cho acryloyl clorua.

[0177]

Ví dụ 6: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-xyano-benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 6)

(Bước 1) Tổng hợp (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-xyanobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

2,32g axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thu được ở Ví dụ tổng hợp 2 được hòa tan trong 25ml DMA, 2,01g CDI được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 1,12g 5-xyanobenzo[d]oxazol-2-amin được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và sau đó, 1,23g natri tert-butyrat được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và nước được bổ sung vào. Tiếp đó, độ pH được điều chỉnh bằng dung dịch axit clohydric 2N, và nhờ đó chất rắn được kết tủa ra từ đó. Chất rắn này được gom bằng cách lọc và sấy khô. Do đó, thu được 2,66g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 505,3

(Bước 2) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 6

2,1g (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-xyanobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 được tạo huyền phù trong 10ml diclometan, và 10ml TFA được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ, và tiếp theo, TFA được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Thêm vào đó, cặn được chưng cất đồng sôi với toluen, cặn được trộn với 20ml NMP và 2ml nước, và hỗn hợp này được làm mát bằng nước đá. 2,88g kali cacbonat và 0,4ml acryloyl clorua được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong khi làm mát bằng nước đá. Sau 2 giờ, nước và dung dịch axit clohydric 2N được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH, và chất rắn thu được như vậy được gom bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký silicagel (cloroform-metanol), và do đó, thu được 0,7g chất đích

dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 7: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-metoxymethylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 7)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 2 và 5-metoxymethylbenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 8: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(2-metoxymethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 8)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 2 và 5-(2-metoxymethyl)benzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 9: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(oxazol[4,5-b]pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 9)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 2 và oxazol[4,5-b]pyridin-2-amin.

Ví dụ 10: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 10)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 2 và 4-methylbenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 11: Tổng hợp (R)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-metacryloylpiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 11)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6, bằng cách sử dụng (R)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit thu được ở Ví dụ 12 (Bước 2), và bằng cách sử dụng metacryloyl clorua thay cho acryloyl clorua.

Ví dụ 12: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 12)

(Bước 1) Tổng hợp (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Bổ sung 895mg CDI vào dung dịch chứa 1,0g axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thu được ở Ví dụ tổng hợp 2 trong 10ml DMA, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 462mg 5-flobenzo[d]oxazol-2-amin được bổ sung vào, và 9ml dung dịch THF 1,0M chứa natri tert-butytrat được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, 10ml dung dịch nước NaOH 1N được bổ sung vào, và dung môi THF được loại bỏ. Sau khi cạn được khuấy trong thời gian 1 giờ, dung dịch HCl 2N và nước-MeOH được bổ sung vào để kết tủa hỗn hợp này. Tiếp đó, chất rắn thu được như vậy được gom bằng cách lọc, và do đó, 1,14g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 497,2

(Bước 2) Tổng hợp (R)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

3,06g (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-(5-flobenzo[d]-oxazol-2-ylcarbonyl)-1H-

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 và 5,5g natri iodua được tạo huyền phù trong 30ml axetonitril, và 4,7ml trimetylsilyl clorua được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, và nhờ đó chất rắn được kết tủa. Sau khi hệ này được khuấy trong thời gian 10 phút, chất rắn này được gom bằng cách lọc và sấy khô, và do đó, thu được 2,07g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 398,0

(Bước 3) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 12

2g (R)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit thu được ở Bước 2 và 2,1g kali cacbonat được hòa tan trong 20ml NMP và 2ml nước, và dung dịch này được khuấy trong khi làm mát bằng nước đá. 0,4ml acryloyl clorua được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Nước được bổ sung vào, và độ pH được điều chỉnh bằng axit clohydric. Chất rắn được kết tủa từ đó được gom bằng cách lọc. Chất rắn gom được bằng cách lọc như vậy được tinh chế bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: cloroform-metanol), và thu được 1,79g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 13: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 13)

(Bước 1) Tổng hợp (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-yl)-carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

300mg (R)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-piperidin-1-carboxylat thu được ở Ví dụ tổng hợp 1 được hòa tan trong 3ml NMP. 118mg benzo[d]oxazol-2-amin, 20mg xantphos, và 0,15ml N-metylmorpholin được bổ sung vào, và việc loại khí được tiến hành. Sau đó, 7,6mg paladi axetat được bổ sung vào, và trong môi trường cacbon monoxit, hỗn hợp này được đun nóng đến

110°C và khuấy trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp này được làm mát, 4,5ml metanol và 0,45ml dung dịch nước natri hydroxit 5N được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, độ pH được điều chỉnh đến 5,3 bằng dung dịch HCl 2N, và chất rắn thu được như vậy được gom bằng cách lọc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách sử dụng cột silicagel (chất rửa giải: cloroform-metanol), và do đó, thu được 257mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 479,3

(Bước 2) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 13

5g (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 được tạo huyền phù trong 50ml axetonitril, và 7,85g natri iodua được bổ sung vào. 6,65ml trimetylsilyl clorua được bổ sung nhỏ giọt vào đó trong khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. 87,5ml nước và 12,5ml dung dịch nước natri hydroxit 5N được bổ sung vào, và tiếp theo, hệ này được làm mát bằng nước đá. 0,895ml acryloyl clorua được bổ sung nhỏ giọt vào đó, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ trong khi làm mát bằng nước đá. Chất rắn thu được bằng cách bổ sung nước vào đó được gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và sấy khô. Do đó, thu được 4,13g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 14: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 14)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 13, bằng cách sử dụng clorua của axit crotonic thay cho acryloyl clorua.

Ví dụ 15: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimetylamino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-

carboxamit (Hợp chất ví dụ 15)

1ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan được bổ sung vào 5mg (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 của Ví dụ 1, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút. Sau đó, dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay, và hệ này được chưng cất đồng sôi với toluen. Cặn được hòa tan trong 1ml DMF, và 8,5µl diisopropyletylamin, 2,4mg hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamin)but-2-enoic, và 5,5mg HATU được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), và do đó, thu được 3,96mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 16: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-etyl(metyl)amino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 16)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(etyl(metyl)amino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamin)but-2-enoic.

Ví dụ 17: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-diethylamino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 17)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(diethylamino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamin)but-2-enoic.

Ví dụ 18: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-

isopropyl(metyl)amino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 18)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimetyl-amino)but-2-enoic.

Ví dụ 19: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 19)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimetyl-amino)but-2-enoic.

Ví dụ 20: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 20)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimetyl-amino)but-2-enoic.

Ví dụ 21: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimetyl-amino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 21)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bằng cách sử dụng (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Ví dụ 3 (Bước 2).

Ví dụ 22: Tổng hợp (R)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-but-2-ynoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 22)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 15, bằng cách sử dụng (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Ví dụ 13 (Bước 1), và axit but-2-ynoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimethylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 23: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5,6-đimethylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 23)

(Bước 1) Tổng hợp axit (R)-1-(1-axyloxy-piperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

Bổ sung 15ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan vào 1g axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 3, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung môi được loại bỏ, và hệ này được chưng cất đồng sôi bằng cách bổ sung toluen vào đó. 50ml cloroform và 3,8ml triethylamin được bổ sung vào cạn. Trong khi khuấy hỗn hợp này, 780μl acryloyl clorua được bổ sung từ từ vào. Sau khi xác nhận phản ứng đã kết thúc, phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 2-propanol. Dung môi được loại bỏ, và dung dịch nước axit formic được bổ sung vào cạn. Khi hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=3, chất rắn được kết tủa. Chất rắn thu được như vậy được gom bằng cách lọc và sấy khô, và do đó, thu được 840mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng. Trị số đặc tính vật lý: m/z [M+H]⁺ 318,1

(Bước 2) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 23

5mg axit (R)-1-(1-axyloxy-piperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]-

pyrimidin-3-carboxylic thu được ở Bước 1 trên đây được hòa tan trong 150 μ l DMF. Bổ sung 8,26 μ l diisopropyletylamin, 3,85mg 5,6-dimethylbenzo[d]oxazol-2-amin, và 9mg HATU vào dung dịch này. Sau khi hỗn hợp này được khuấy qua đêm, 850 μ l DMSO được bổ sung vào, và hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)). Do đó, thu được 1,2mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 24: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 24)

(Bước 1) Tổng hợp (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyridin-1-carboxylat

Bổ sung 56mg CDI vào dung dịch chứa 100mg axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thu được ở Ví dụ tổng hợp 3 trong 5ml DMF, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. 73mg 5-clobenzo[d]oxazol-2-amin được bổ sung vào trong khi làm mát bằng nước đá, và 17mg 60% natri hydrua được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút trong khi làm mát bằng nước đá, 1ml nước được bổ sung vào để dừng phản ứng. Dung dịch phản ứng này được cô, và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: cloroform-metanol). Do đó, thu được 114mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Trị số đặc tính vật lý: m/z [M+H]⁺ 499,1

(Bước 2) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 24

15mg (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 được trộn với 1,5ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan, hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ, và tiếp theo, dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. 2ml cloroform và 21 μ l trietylamin được bổ sung vào cạn, hỗn

hợp này được làm mát bằng nước đá, và tiếp theo, 2,4μl acryloyl clorua được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 3 giờ, phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, và tiếp theo, cần thu được sau khi loại bỏ dung môi được tinh chế bằng cách sử dụng cột silicagel (chất rửa giải: etyl axetat:metanol). Do đó, thu được 6,8mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 25: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 25)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 24, bằng cách sử dụng clorua của axit crotonic thay cho acryloyl clorua.

Ví dụ 26: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(3-methylbut-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 26)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 24, bằng cách sử dụng 3-methylbut-2-enoyl clorua thay cho acryloyl clorua.

Ví dụ 27: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 27)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 24, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 3 và benzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 28: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-

(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit
(Hợp chất ví dụ 28)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 24, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 3 và 5-(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 29: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 29)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 24, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 3 và 5-methylbenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 30: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 30)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 24, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 3 và 5-flobenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 31: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(4-clophenyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 31)

(Bước 1) Tổng hợp 5-(4-clophenyl)benzo[d]oxazol-2-amin

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 1 của Ví dụ 3, bằng cách sử dụng axit 4-clophenylboronic thay cho axit thiophen-2-ylboronic. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 245,1

(Bước 2) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 31

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 24, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 3 và 5-(4-clophenyl)benzo[d]oxazol-2-amin thu được ở Bước 1 trên đây.

Ví dụ 32: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimetylamin)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 32)

Bổ sung 1,5ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan vào 15mg (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 của Ví dụ 24, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút. Sau đó, dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay, và cặn được chưng cất đồng sôi với toluen. Cặn được hòa tan trong 1ml DMF, và 13μl diisopropyletylamin, 3,7mg hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamin)but-2-enoic, và 8,4mg HATU được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), và do đó, thu được 4,2mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 33: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-etyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 33)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 32, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(etyl(metyl)amino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamin)but-2-enoic.

Ví dụ 34: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-

(diethylamino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 34)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 32, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(diethylamino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 35: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-isopropyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 35)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 32, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 36: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 36)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 32, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 37: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 37)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 32, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 38: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-methoxybenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 38)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 3 và 5-methoxybenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 39: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-cyanobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 39)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 3 và 5-cyanobenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 40: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(2-methoxyethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 40)

Hợp chất thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 6, từ axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 3 và 5-(2-methoxyethyl)benzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 41: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid (Hợp chất ví dụ 41)

(Bước 1) Tổng hợp (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)carbonyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

20mg axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 3 được tạo huyền phù trong 1ml THF, và 12mg CDI được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, 24mg 5-phenylbenzo[d]oxazol-2-amin được bổ sung vào, và tiếp theo, hỗn hợp này được làm mát bằng nước đá. 172μl dung dịch THF 1,0M chứa lithi hexametyldisilazan được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ, phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 30μl axit axetic vào đó. Sau khi dung môi được loại bỏ, cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), và do đó, thu được 12,8mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 541,1

(Bước 2) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 41

Bổ sung 1,5ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan vào 12,8mg (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 trên đây, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ, và hệ này được chưng cất đồng sôi với 1ml toluen. 1ml cloroform và 16μl trietylamin được bổ sung vào cặn, và hỗn hợp này được khuấy trong khi làm mát bằng nước đá. 1,9μl acryloyl clorua được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó, phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng cách sử dụng cloroform. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, và tiếp theo, cặn thu được sau khi loại bỏ dung môi được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)). Do đó, thu được 3,46mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 42: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimetylamin)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 42)

Bổ sung 1ml N axit clohydric/1,4-dioxan vào 5mg (R)-tert-butyl-3-(4-

amino-3-((5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 của Ví dụ 41, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung môi được loại bỏ, và cặn được chưng cất đồng sôi với 1ml toluen. Cặn được hòa tan trong 1ml DMF, 7,9μl diisopropyletylamin, 2,2mg hydroclorua của axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic, và 5,18mg HATU được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)). Do đó, thu được 3,04mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 43: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(triflometyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 43)

(Bước 1) Tổng hợp (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-(triflometyl)benzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

32mg axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic của Ví dụ tổng hợp 3 được tạo huyền phù trong 2ml THF, và 55mg CDI được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, và 28mg 5-(triflometyl)benzo[d]oxazol-2-amin được bổ sung vào. Tiếp đó, hỗn hợp này được làm mát bằng nước đá, và 183μl dung dịch THF 1,0M chứa lithi hexametyldisilazan được bổ sung nhỏ giọt vào đó. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ, chất rắn thu được bằng cách bổ sung nước vào đó được gom bằng cách lọc. Chất rắn này được rửa bằng hỗn hợp dung môi gồm hexan/etyl axetat, và do đó, thu được 35mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z [M+H]⁺ 533,3

(Bước 2) Tổng hợp hợp chất của Ví dụ 43

500µl diclometan được bổ sung vào 8mg (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-(triflometyl)benzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 trên đây, và 200µl axit trifloaxetic được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung môi được loại bỏ, và cặn được chưng cất đồng sôi với 1ml toluen. 2ml cloroform và 11µl trietylamin được bổ sung vào cặn, và hỗn hợp này được khuấy trong khi làm mát bằng nước đá. 1,2µl acryloyl clorua được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó, phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, và tiếp theo, cặn thu được sau khi loại bỏ dung môi được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)). Do đó, thu được 1,58mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 44: Tổng hợp (R,E)-4-amino-N-(5-(triflometyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimetylamin)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 44)

Bổ sung 500µl diclometan vào 5mg (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-(triflometyl)benzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 của Ví dụ 43, và 200µl axit trifloaxetic được bổ sung thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung môi được loại bỏ, và cặn được chưng cất đồng sôi với 1ml toluen. Cặn được hòa tan trong 1ml DMF, và 6,5µl diisopropyletylamin, 1,9mg hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamin)but-2-enoic, và 4,3mg HATU được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), và do đó, thu được 2,88mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 45: Tổng hợp 1-(1-acryloylazetidin-3-yl)-4-amino-N-(5-

clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 45)

(Bước 1) Tổng hợp tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

240mg tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat được hòa tan trong 2ml cloroform, và 290μl triethylamin và 130μl metansulfonyl clorua được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ trong khi làm mát bằng nước đá, cloroform và nước được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ này được rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa và nước và tiếp theo, làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất ra dưới áp suất giảm. 300mg 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong WO 2007/126841, 570mg kali cacbonat, và 3ml DMA được bổ sung vào căn, và hỗn hợp này được đun nóng đến 100°C và khuấy trong 11 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước và làm khô trên khan magie sulfat. Căn được tinh chế bằng sắc ký gel amin (hexan/etyl axetat = 1:1 → 0:1), và do đó, thu được 232mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z [M+H]⁺ 417,1

(Bước 2) Tổng hợp axit 4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

262mg tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 được hòa tan trong 10ml metanol và 1ml triethylamin. Sau khi môi trường được đổi thành môi trường cacbon monoxit, 51mg 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-palađi(II) diclorua-diclotetan được bổ sung vào, và hỗn hợp này được đun nóng đến 80°C trong 14 giờ. Sau khi hỗn hợp này được làm mát, dung môi được loại bỏ ra khỏi dung dịch này, 1ml 1,4-dioxan được bổ sung vào căn, và 500μl dung dịch nước NaOH 5N được bổ sung thêm vào.

Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, hỗn hợp này được điều chỉnh đến độ pH=4 bằng dung dịch axit clohydric 2N. Hỗn hợp này được làm mát bằng nước đá, và chất rắn được kết tủa bằng cách bổ sung nước vào đó được gom bằng cách lọc và sấy khô. Do đó, thu được 42mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 335,2

(Bước 3) Tổng hợp tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat

42mg axit 4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)azetidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thu được ở Bước 2 trên đây được hòa tan trong 3ml DMF, 24mg CDI được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. 4mg CDI được bổ sung thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút. 42mg 5-clobenzo[d]oxazol-2-amin được bổ sung vào dung dịch này, hỗn hợp này được làm mát bằng nước đá, và 10mg natri hydrua (60%) được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ, phản ứng được dừng lại bằng nước, và dung môi được loại bỏ. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), và do đó, thu được 34mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 485,2

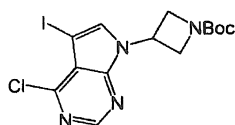
(Bước 4) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 45

Bổ sung 1ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan vào 10mg tert-butyl-3-(4-amino-3-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat thu được ở Bước 3 trên đây, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ, và cặn được chưng cất đồng sôi với 1ml toluen. 1ml cloroform và 14μl trietylamin được bổ sung vào cặn, và hỗn hợp này được khuấy trong khi làm mát bằng nước đá. 1,7μl acryloyl clorua được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó,

phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, và tiếp theo, cạn thu được sau khi loại bỏ dung môi được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)). Do đó, thu được 0,69mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

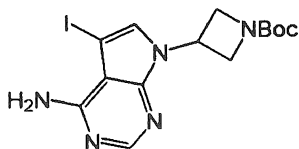
Ví dụ 46: Tổng hợp 7-(1-acryloylazetidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 46)

(Bước 1) Tổng hợp tert-butyl 3-(4-clo-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-carboxylat



2,3ml DEAD được bổ sung vào 80ml dung dịch tetrahydrofuran chứa 2,00g 4-clo-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin, 1,86g N-Boc-3-hydroxyazetidin và 3,75g triphenylphosphin, và dung dịch phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô và rửa bằng etyl axetat, và do đó, thu được 2,55g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Trị số đặc tính vật lý: m/z [M+H]⁺ 435,0

(Bước 2) Tổng hợp tert-butyl 3-(4-amino-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-carboxylat



Bổ sung 6ml tetrahydrofuran và 6ml dung dịch nước amoniac 28% vào 1,5g tert-butyl 3-(4-clo-5-iodo-7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 trên đây, và phản ứng hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1,5 giờ ở

100°C trong thiết bị phản ứng vi sóng. Cloroform và nước được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất ra dưới áp suất giảm. Do đó, thu được 1,5g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 416,0

(Bước 3) Tổng hợp tert-butyl 3-(4-amino-5-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-carboxylat

32mg tert-butyl 3-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-carboxylat thu được ở Bước 2 trên đây, 20mg 5-clobenzo[d]oxazol-2-amin, và 28μl diazabicycloundecen được hòa tan trong 1ml DMF, và 9mg 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan được bổ sung thêm vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1,5 giờ ở 80°C trong môi trường cacbon monoxit. Hỗn hợp này được cho phân bố trong cloroform và nước, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Tiếp đó, cần thu được sau khi loại bỏ dung môi được tinh chế bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải:hexan/etyl axetat = 1/1 → etyl axetat/metanol = 10/1), và do đó, 20mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 484,2

(Bước 4) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 46

Bổ sung 1ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan vào 5mg tert-butyl 3-(4-amino-5-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)azetidin-1-carboxylat thu được ở Bước 3 trên đây, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ, và cần được chưng cất đồng sôi với 1ml toluen. 1ml cloroform và 14μl trietylamin được bổ sung vào cần, và hỗn hợp này được khuấy trong khi làm mát bằng nước đá. 1,7μl acryloyl clorua được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó, phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, và tiếp theo, cần thu được sau khi loại bỏ dung môi được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo

(nước/axetonitril (0,1% axit formic)). Do đó, thu được 2,21mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 47: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(đimetylamin)but-2-enoyl)azetidín-3-yl) 7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidín-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 47)

Bổ sung 1ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan vào 5mg tert-butyl 3-(4-amino-5-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoil)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidín-7-yl)azetidín-1-carboxylat thu được ở Bước 3 của Ví dụ 46, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ, và cặn được chưng cất đồng sôi với 1ml toluen. Cặn được hòa tan trong 1ml DMF, 14,4μl diisopropyletylamin, 4,1mg hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamin)but-2-enoic và 9,4mg HATU được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), và do đó, thu được 4,67mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 48: Tổng hợp (R)-7-(1-acryloylpyrolidín-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidín-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 48)

(Bước 1) Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(4-clo-5-iodo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidín-7-yl)pyrolidin-1-carboxylat

5,00g 4-clo-5-iodo-7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidín được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong WO 2005/042556, 19,1g (S)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)pyrolidin-1-carboxylat, và 23,5g xesi cacbonat được tạo huyền phù trong 25ml axetonitril, và hỗn hợp này được đun nóng trong 3 giờ ở 60°C. Sau khi huyền phù này được làm mát, nước và metanol được bổ sung vào, và chất rắn thu được như vậy được gom bằng cách lọc và sấy khô. Do đó, 5,65g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

(Bước 2) (R)-tert-butyl 3-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Bổ sung 40ml dung dịch nước amoniac 28% vào 5g (R)-tert-butyl 3-(4-clo-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 trên đây, và dung dịch phản ứng được khuấy trong thời gian 1,5 giờ ở 100°C trong thiết bị phản ứng vi sóng. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ trong khi làm mát bằng nước đá, và chất rắn được kết tủa từ đó được gom bằng cách lọc và rửa bằng methanol lạnh. Do đó, thu được 3,91g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(Bước 3) Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(4-amino-5-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

93mg tert-butyl 3-(4-amino-5-iodo-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 2 trên đây, 110mg 5-clobenzo[d]oxazol-2-amin, và 100μl diazabicycloundecen được hòa tan trong 2ml DMF, và 35mg 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua-diclometan được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2,5 giờ ở 80°C trong môi trường cacbon monoxit. Hỗn hợp này được cho phân bố trong cloroform và nước, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat. Tiếp đó, cần thu được sau khi loại bỏ dung môi được tinh chế bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải:hexan/etyl axetat = 1/1 → etyl axetat/metanol = 10/1), và do đó, thu được 106mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. Trị số đặc tính vật lý: m/z [M+H]⁺ 498,1

(Bước 4) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 48

Bổ sung 1ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan vào 20mg (R)-tert-butyl 3-(4-amino-5-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 3 trên đây, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ, và cần được chưng cất đồng sôi với 1ml toluen. 2ml cloroform và 28μl trietylamin được bổ sung vào

cặn, và hỗn hợp này được khuấy trong khi làm mát bằng nước đá. 3,2μl acryloyl clorua được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó, phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, và tiếp theo, cặn thu được sau khi loại bỏ dung môi được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)). Do đó, thu được 3,52mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 49: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(đimetylamin)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 49)

Bổ sung 1ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan vào 13mg (R)-tert-butyl 3-(4-amino-5-((5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 3 của Ví dụ 48, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ, và cặn được chưng cất đồng sôi với 1ml toluen. Cặn được hòa tan trong 1ml DMF, và 14,4μl diisopropyletylamin, 4,1mg hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamin)but-2-enoic và 9,6mg HATU được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và tiếp theo, dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), và do đó, thu được 6,66mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 50: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(etyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 50)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(etyl(metyl)amino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamin)but-2-enoic.

Ví dụ 51: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(diethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 51)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(diethylamino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 52: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 52)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 53: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 53)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 54: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrol[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 54)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 49, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic thay cho (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 55: Tổng hợp (R)-7-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 55)

(Bước 1) Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(4-amino-5-((5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu nâu theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 48, bằng cách sử dụng 5-phenylbenzo[d]oxazol-2-amin thay cho 5-clobenzo[d]oxazol-2-amin. Trị số đặc tính vật lý: m/z $[M+H]^+$ 540,3

(Bước 2) Tổng hợp Hợp chất ví dụ 55

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 48, bằng cách sử dụng (R)-tert-butyl 3-(4-amino-5-((5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 trên đây.

Ví dụ 56: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(đimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 56)

Bổ sung 1ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan vào 13mg (R)-tert-butyl 3-(4-amino-5-((5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-7-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 của Ví dụ 55, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ, và cặn được chưng cất đồng sôi với 1ml toluen. Cặn được hòa tan trong 1ml DMF, và 14,4 μ l diisopropyletylamin, 4,1mg hydroclorua của axit (E)-4-(đimethylamino)but-2-enoic, và 9,6mg HATU được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch này được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), và do đó, thu được 6,66mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 57: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(ethyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 57)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(ethyl(metyl)amino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 58: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(diethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 58)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(diethylamino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 59: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 59)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 60: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrololo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 60)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(đimetylamino)but-

2-enoic.

Ví dụ 61: Tổng hợp (E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrido[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất ví dụ 61)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 56, bằng cách sử dụng hydroclorua của axit (E)-4-(piperidin-1-yl)but-2-enoic thay cho hydroclorua của axit (E)-4-(dimethylamino)but-2-enoic.

Ví dụ 62: Tổng hợp (R,E)-7-(3-((2-(4-(4-(3-(4-amino-3-(benzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-oxobut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl)amino)-3-oxopropyl) 5,5-difluoro-1,3-dimethyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid (Hợp chất ví dụ P-1)

(Bước 1) Tổng hợp axit (E)-4-(4-(2((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)piperazin-1-yl)but-2-enoic

2g tert-butyl-(2-(piperazin)-1-yl)ethyl)carbamate được hòa tan trong 20ml DMSO, và 1,35ml triethylamin được bổ sung vào. Bổ sung (E)-methyl 4-bromobut-2-enoat với tổng lượng là 1,14 ml ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch này. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1,5 giờ, dung dịch này được bổ sung vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng ethyl axetat. Làm khô phần chiết trên natri sulfat, tiếp đó, dung môi được loại bỏ, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: cloroform:metanol). 10ml triethylamin và 10ml nước được bổ sung vào sản phẩm thu được, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở 100°C. Dung môi được loại bỏ ra khỏi dung dịch phản ứng, và thu được 2,05g hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất vô định hình màu da cam.

(Bước 2) Tổng hợp (R,E)-tert-butyl (2-(4-(4-(3-(4-amino-3-(benzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-oxobut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl)carbamate

200mg (R)-tert-butyl-3-(4-amino-3-((benzo[d]oxazol-2-yl)carbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1 của Ví dụ 13 được hòa tan trong 3ml cloroform, và 1ml axit trifloaxetic được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, dung môi được loại bỏ, cặn được hòa tan trong axetonitril, và triethylamin được bổ sung vào. Sau đó, dung môi được loại bỏ, cặn được hòa tan một lần nữa trong cloroform/metanol, và dung môi được loại bỏ. Cặn được hòa tan trong 5ml DMF, và 176mg axit (E)-4-(4-(2((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)piperazin-1-yl)but-2-enoic thu được ở Bước 1 trên đây được bổ sung vào. 104mg WSC được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy. Sau 2 giờ, ethyl axetat được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, tiếp đó, dung môi được loại bỏ, và cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel (chất rửa giải: cloroform:metanol). Do đó, thu được 128,4mg hợp chất nêu ở đề mục này.

(Bước 3) Tổng hợp (R,E)-4-amino-1-(1-(4-(4-(2-aminoethyl)piperazin-1-yl)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-N-(benzo[d]oxazol-2-ylcarbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

128mg (R,E)-tert-butyl(2-(4-(4-(3-(4-amino-3-(benzo[d]oxazol-2-ylcarbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)-4-oxobut-2-en-1-yl)piperazin-1-yl)ethyl)carbamate thu được ở Bước 2 trên đây được hòa tan trong 2ml cloroform, và 1ml axit trifloaxetic được bổ sung vào. Sau 10 phút, dung dịch phản ứng được cô và hòa tan trong axetonitril. Triethylamin được bổ sung vào, và hỗn hợp này được cô một lần nữa. Cặn được tinh chế bằng sắc ký gel amin (chất rửa giải: cloroform:metanol), và thu được 98,1mg hợp chất nêu ở đề mục này.

(Bước 4) Tổng hợp Hợp chất ví dụ P-1

93mg (R,E)-4-amino-1-(1-(4-(4-(2-aminoethyl)piperazin-1-yl)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-N-(benzo[d]oxazol-2-ylcarbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit thu được ở Bước 3 trên đây được hòa tan trong 10ml

cloroform, và 73mg 7-(2-carboxyethyl)-5,5-điflo-1,3-đimetyl-5H-dipyrrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-ium-5-uid, 22mg HOBt và 48mg WSC được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ, phản ứng dung dịch được cho phân bố trong cloroform và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat và tiếp theo, cô, và cặn được tinh chế bằng sắc ký gel amin (chất rửa giải: cloroform:metanol). Thu được 98,1mg hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 63: Tổng hợp 4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-((R)-1-((E)-4-(4-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)ethyl)piperazin-1-yl)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ P-2)

Bổ sung 1,5mg BIOTIN-NHS (nhãn hiệu đã đăng ký) và 4μl triethylamin vào dung dịch chứa 3mg (R,E)-4-amino-1-(1-(4-(4-(2-aminoethyl)piperazin-1-yl)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-N-(benzo[d]oxazol-2-ylcarbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit thu được ở Bước 3 của Ví dụ 62 trong 0,5ml DMF, và hỗn hợp này được khuấy qua đêm. 0,5ml DMSO được bổ sung vào dung dịch này, và hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)). Do đó, thu được 1,0mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 64: Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(7-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 64)

(Bước 1) Tổng hợp axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic

Bổ sung 50ml dung dịch axit clohydric 4N/1,4-dioxan vào 10g axit (R)-4-amino-1-(1-(tert-butyloxycarbonyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thu được ở Ví dụ tổng hợp 2. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời

gian 1 giờ, dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. 140ml cloroform và 25ml triethylamin được bổ sung vào cặn, và sau khi hỗn hợp này được làm mát bằng nước đá, 2,23ml acryloyl clorua được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1,5 giờ, và tiếp theo, dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. dung dịch nước axit formic ở pH=3,0 được bổ sung vào cặn, và hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Tiếp đó, chất kết tủa được gom bằng cách lọc, và sấy khô dưới áp suất giảm. Do đó, thu được 8,93g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu hơi trắng.

(Bước 2) Tổng hợp (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(7-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

5mg axit (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxylic thu được ở Bước 1 được hòa tan trong 150μL DMF, và tiếp theo, 8,2μL diisopropyletylamin, 4,0mg 7-clobenzo[d]oxazol-2-amin và 9,0mg HATU được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ. 850μL DMSO được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)). Do đó, thu được 0,36mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 65: Tổng hợp (S)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 65)

(Bước 1) Tổng hợp (R)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng dạng dầu hợp chất thu được từ (R)-N-Boc-3-pyrrolidinol theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3.

(Bước 2) Tổng hợp (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt từ

3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và (R)-tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3 (Bước 2).

(Bước 3) Tổng hợp (S)-1-(3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Bổ sung 5ml cloroform và 1,7ml axit trifloaxetic vào 500mg (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 2. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1 giờ, dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. 12ml cloroform và 810µL triethylamin được bổ sung vào căn, và sau khi hỗn hợp này được làm mát bằng nước đá, 89µL acryloyl clorua được bổ sung vào. Sau khi hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút, phản ứng được dừng lại bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng cloroform. Lớp hữu cơ này được làm khô trên natri sulfat, và tiếp theo, căn thu được sau khi loại bỏ dung môi được tinh chế bằng cách sử dụng cột silicagel (chất rửa giải: ethyl axetat:metanol). Do đó, thu được 350mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

(Bước 4) Tổng hợp (S)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid

20mg (S)-1-(3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on thu được ở Bước 3 được hòa tan trong 520ml DMF, và 13mg benzo[d]oxazol-2-amin, 3,65mg PdCl₂(PPh₃)₂ và 23µL DBU được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2 giờ ở 120 độ C trong môi trường cacbon monoxit, và tiếp theo, dung môi được loại bỏ bằng cách sử dụng thiết bị làm bay hơi kiểu quay. DMSO được bổ sung vào căn, và hỗn hợp này được tinh chế bằng HPLC điều chế pha đảo (nước/axetonitril (0,1% axit formic)), và do đó, thu được 1,9mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 66: Tổng hợp 1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)metyl)-4-amino-N-

(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 66)

(Bước 1) Tổng hợp tert-butyl 3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat

464mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt từ 300mg 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và 396mg tert-butyl 3-(bromomethyl)pyrrolidin-1-carboxylat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3 (Bước 2).

(Bước 2) Tổng hợp 1-(3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on

274mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 65, từ 464mg tert-butyl 3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1.

(Bước 3) Tổng hợp 1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)methyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

3,2mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on thu được ở Bước 2.

Ví dụ 67: Tổng hợp 1-((1-acryloylpiperidin-3-yl)methyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 67)

(Bước 1) Tổng hợp tert-butyl 3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)piperidin-1-carboxylat

375mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt từ 300mg 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và 416mg tert-butyl 3-

(bromometyl)pyrrolidin-1-carboxylat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3 (Bước 2).

(Bước 2) Tổng hợp 1-(3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

228mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 65, từ 375g tert-butyl-3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1.

(Bước 3) Tổng hợp 1-((1-acryloylpiperidin-3-yl)metyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

1,4mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on thu được ở Bước 2.

Ví dụ 68: Tổng hợp 1-((1-acryloylpiperidin-4-yl)metyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 68)

(Bước 1) Tổng hợp tert-butyl 4-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-carboxylat

120mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt từ 100mg 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và 130mg tert-butyl 4-(bromometyl)piperidin-1-carboxylat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3 (Bước 2).

(Bước 2) Tổng hợp 1-(4-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

85mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 65, từ 120mg tert-butyl 4-((4-

amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1.

(Bước 3) Tổng hợp 1-((1-acryloylpiperidin-4-yl)methyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

3,12mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(4-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on thu được ở Bước 2.

Ví dụ 69: Tổng hợp 1-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 69)

(Bước 1) Tổng hợp tert-butyl 4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt từ 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và tert-butyl 4-bromopiperidin-1-carboxylat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3 (Bước 2).

(Bước 2) Tổng hợp 1-(4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 65, từ tert-butyl 4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1.

(Bước 3) Tổng hợp 1-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

2,4mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on thu được ở Bước 3.

Ví dụ 70: Tổng hợp 1-((1-acryloylazetidin-3-yl)methyl)-4-amino-N-

(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 70)

(Bước 1) Tổng hợp tert-butyl 3-((metylsulfonyloxy)metyl)azetidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được ở dạng dầu hợp chất từ tert-butyl 3-(hydroxymetyl)azetidin-1-carboxylat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3.

(Bước 2) Tổng hợp tert-butyl 3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3 (Bước 2) từ 200mg 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và tert-butyl 3-((metylsulfonyloxy)metyl)azetidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1.

(Bước 3) Tổng hợp 1-(3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-yl)propyl-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 65, từ tert-butyl 3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-carboxylat thu được ở Bước 2.

(Bước 4) Tổng hợp 1-((1-acryloylazetidin-3-yl)metyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

2,44mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-yl)propyl-2-en-1-on thu được ở Bước 3.

Ví dụ 71: Tổng hợp 1-((1S,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 71)

(Bước 1) Tổng hợp (1R,4R)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexylmetansulfonat

780mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được ở dạng dầu hợp chất từ 500mg tert-butyl (1R,4R)-4-xyclohexylcarbammat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3.

(Bước 2) Tổng hợp tert-butyl ((1S,4S)-4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)xyclohexylcarbammat

614mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3 (Bước 2) từ 630mg 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và 780mg (1R,4R)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)xyclohexylmetansulfonat thu được ở Bước 1.

(Bước 3) Tổng hợp N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)xyclohexyl)acrylamit

137mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 65, từ 200mg tert-butyl ((1S,4S)-4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)xyclohexylcarbammat thu được ở Bước 2.

(Bước 4) Tổng hợp 1-((1S,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

2,08mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)xyclohexyl)acrylamit thu được ở Bước 3.

Ví dụ 72: Tổng hợp 1-((1R,4R)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 72)

(Bước 1) Tổng hợp (1S,4S)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexylmetansulfonat

704mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được ở dạng dạng dầu hợp chất từ 500mg tert-butyl ((1S,4S)-4-xyclohexylcarbammat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3.

(Bước 2) Tổng hợp tert-butyl ((1R,4R)-4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)xyclohexylcarbammat

375mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3 (Bước 2) từ 570mg 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và 704mg (1S,4S)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)xyclohexylmetansulfonat thu được ở Bước 1.

(Bước 3) Tổng hợp N-((1R,4R)-4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)xyclohexyl)acrylamit

90mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 65, từ 200mg tert-butyl ((1R,4R)-4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)xyclohexylcarbammat thu được ở Bước 2.

(Bước 4) Tổng hợp 1-((1S,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

3,43mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)xyclohexyl)acrylamit thu được ở Bước 3.

Ví dụ 73: Tổng hợp (S,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimetylaminobut-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 73)

(Bước 1) (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-(benzo[d]oxazol-2-ylcarbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-

yl)pyrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 2 của Ví dụ 65.

(Bước 2) Tổng hợp (S,E)-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(đimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

13,8mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 32, từ 20mg (S)-tert-butyl 3-(4-amino-3-(benzo[d]oxazol-2-ylcarbamoyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1.

Ví dụ 74: Tổng hợp 1-(1-acryloylazetidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 74)

(Bước 1) Tổng hợp tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)azetidin-1-carboxylat

774mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được ở dạng dầu hợp chất từ 500mg tert-butyl 3-hydroxyazetidin-1-carboxylat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3.

(Bước 2) Tổng hợp tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat

690mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3 (Bước 2) từ 670mg 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và 774mg tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)azetidin-1-carboxylat thu được ở Bước 1.

(Bước 3) Tổng hợp 1-(3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)propyl-2-en-1-on

129mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 65, từ 200mg tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-carboxylat thu được ở Bước 2.

(Bước 4) Tổng hợp 1-((1-acryloylazetidin-3-yl)-4-amino-N-

(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 1-(3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)propyl-2-en-1-on thu được ở Bước 3.

Ví dụ 75: Tổng hợp 1-((1-acryloylazetidin-3-yl)metyl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 75)

(Bước 1) 3,36mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-yl)propyl-2-en-1-on thu được ở Bước 3 của Ví dụ 70 và 5,2mg 5-flobenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 76: Tổng hợp 1-((1-acryloylazetidin-3-yl)metyl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 76)

(Bước 1) 3,76mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(3-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)azetidin-1-yl)propyl-2-en-1-on thu được ở Bước 3 của Ví dụ 70 và 5,2mg 5-clobenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 77: Tổng hợp 1-((1-acryloylpiperidin-4-yl)metyl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 77)

(Bước 1) 6,37mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(4-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on thu được ở Bước 2 của Ví dụ 68 và 4,8mg 5-flobenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 78: Tổng hợp 1-((1S,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ

78)

(Bước 1) 1,93mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)xyclohexyl)acrylamit thu được ở Bước 3 của Ví dụ 72 và 5,2mg 5-clobenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 79: Tổng hợp 1-(1-acryloylazetidin-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 79)

(Bước 1) 2,21mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)azetidin-1-yl)propyl-2-en-1-on thu được ở Bước 3 của Ví dụ 74 và 4,8mg 5-flobenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 80: Tổng hợp 1-((1-acryloylpiperidin-4-yl)metyl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 80)

(Bước 1) 4,30mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(4-((4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)metyl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on thu được ở Bước 2 của Ví dụ 68 và 5,2mg 5-clobenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 81: Tổng hợp 1-((1S,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 81)

(Bước 1) 2,91mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg N-((1S,4S)-4-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)xyclohexyl)acrylamit thu được ở Bước 3 của Ví dụ 72 và 4,8mg 5-flobenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 82: Tổng hợp 1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-

(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 82)

(Bước 1) Tổng hợp tert-butyl 3-(metylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được ở dạng dầu hợp chất từ N-Boc-3-pyrrolidinol theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3.

(Bước 2) Tổng hợp tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt từ 3-(metylsulfonyloxy)pyrrolidin-1-carboxylat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ 65 (Bước 2).

(Bước 3) Tổng hợp 1-(3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 65, từ tert-butyl 3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-carboxylat thu được ở Bước 2.

(Bước 4) Tổng hợp 1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

3,9mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on thu được ở Bước 3.

Ví dụ 83: Tổng hợp 1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 83)

(Bước 1) 4,09mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on thu

được ở Bước 3 của Ví dụ 82 và 4,8mg 5-flobenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 84: Tổng hợp 1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 84)

(Bước 1) 3,47mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg 1-(3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)pyrrolopyrrolidin-1-yl)prop-2-en-1-on thu được ở Bước 3 của Ví dụ 82 và 5,2mg 5-clobenzo[d]oxazol-2-amin.

Ví dụ 85: Tổng hợp 1-(3-acrylamidopropyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 85)

(Bước 1) Tổng hợp tert-butyl (3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)propyl)carboxylat

223mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt từ 200mg 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và 273mg tert-butyl (3-bromopropyl)carboxylat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3 (Bước 2).

(Bước 2) N-(3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)propyl)acrylamit

125mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 65, từ 240mg tert-butyl (3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)propyl)carboxylat thu được ở Bước 1.

(Bước 3) Tổng hợp 1-(3-acrylamidopropyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

3,2mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg N-(3-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)propyl)acrylamit thu được ở Bước 3.

Ví dụ 86: Tổng hợp 1-(2-acrylamidoethyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-

1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit (Hợp chất ví dụ 86)

(Bước 1) Tổng hợp tert-butyl (2-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)ethyl)carboxylat

239mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt từ 200mg 3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-amin và 257mg tert-butyl (2-bromoethyl)carboxylat theo quy trình được mô tả trong Ví dụ tổng hợp 3 (Bước 2).

(Bước 2) N-(2-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)ethyl)acrylamit

140mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt theo quy trình được mô tả ở Bước 3 của Ví dụ 65, từ 239mg tert-butyl (2-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)ethyl)carboxylat thu được ở Bước 1.

(Bước 3) Tổng hợp 1-(2-acrylamidoethyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit

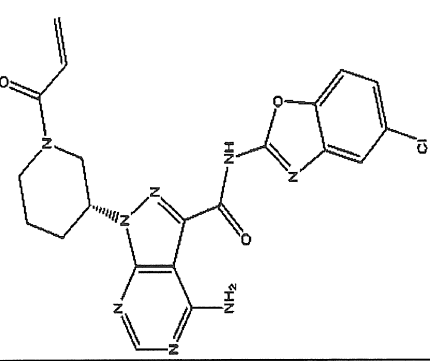
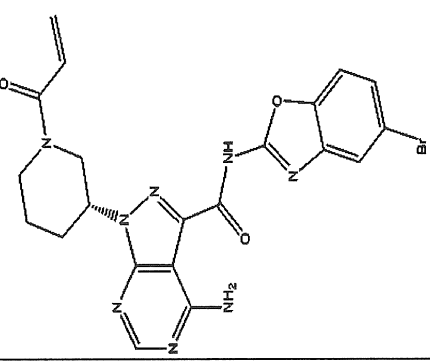
1,8mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng theo quy trình được mô tả ở Bước 4 của Ví dụ 65, từ 10mg N-(2-(4-amino-3-iodo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)ethyl)acrylamit thu được ở Bước 2.

Ví dụ tham khảo 1: Tổng hợp (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-phenoxyphenyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)piperidin-1-yl)prop-2-en-1-on (Hợp chất tham khảo 1)

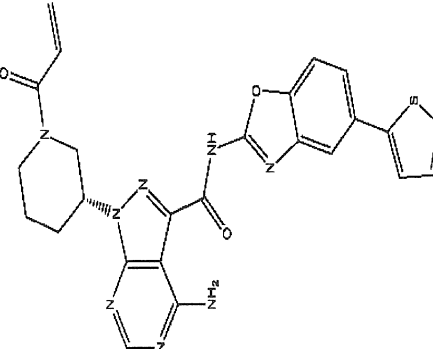
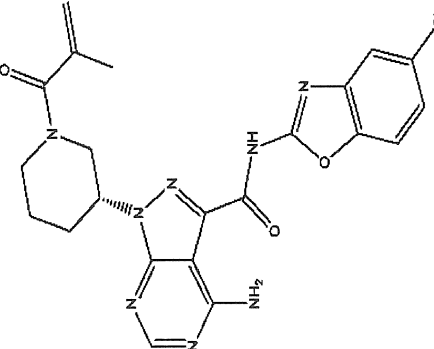
Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng bằng cách tổng hợp hợp chất theo quy trình được mô tả trong phương pháp của WO 2008/121742.

Dưới đây, công thức cấu tạo và trị số đặc tính vật lý của các hợp chất ví dụ và hợp chất tham khảo 1 được thể hiện trong các từ Bảng 1 đến Bảng 44.

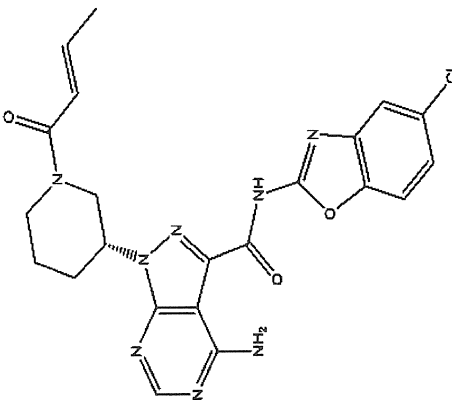
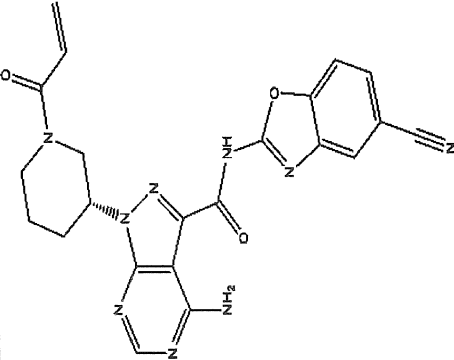
Bảng 1

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,59 (br. s., 1 H) 1,95 (s, 1 H) 2,16 (br. s., 1 H) 2,32 (br. s., 1 H) 2,91 (br. s., 0,5 H) 4,11 (br. s., 0,5 H) 4,31 (br. s., 1 H) 4,57 (br. s., 1 H) 4,73 (br. s., 1 H) 5,65 (br. s., 1 H) 5,71 (br. s., 1 H) 6,08 - 6,18 (m, 1 H) 6,72 - 6,93 (m, 1 H) 6,76 (br. s., 1 H) 6,79 (s, 1 H) 6,84 (d, J=12,44 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=7,56 Hz, 1 H) 7,70 (d, J=15,12 Hz, 1 H) 8,16 - 8,36 (m, 3 H)	469.1
2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,44 - 1,68 (m, 1 H) 1,87 (d, J=12,30 Hz, 1 H) 2,06 (br. s., 1 H) 2,22 (d, J=9,57 Hz, 1 H) 3,05 - 3,32 (m, 1 H) 4,03 - 4,25 (m, 0,5 H) 4,29 - 4,46 (m, 1 H) 4,60 (d, J=18,45 Hz, 0,5 H) 5,51 - 5,75 (m, 1 H) 6,09 (br. s., 1 H) 6,61 - 6,95 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,85 (br. s., 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,29 (s, 2 H) 11,07 (br. s., 1 H)	513.1

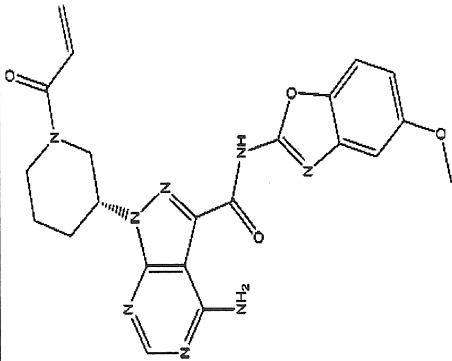
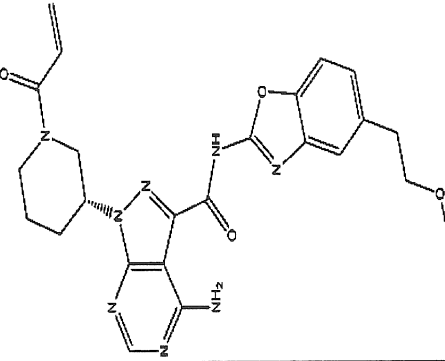
Bảng 2

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
3		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 - 1,46 (m, 1 H) 1,52 - 1,70 (m, 1 H) 1,90 - 2,03 (m, 1 H) 2,10 - 2,25 (m, 1 H) 2,85 - 2,98 (m, 1 H) 3,69 - 3,85 (m, 1 H) 4,05 - 4,43 (m, 2 H) 4,51 - 4,86 (m, 2 H) 5,61 - 5,77 (m, 1 H) 6,05 - 6,22 (m, 1 H) 6,71 - 6,95 (m, 1 H) 7,17 (d, J=4,63 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=4,88 Hz, 2 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 7,83 - 8,00 (m, 1 H) 8,16 - 8,27 (m, 1 H) 8,27 - 8,37 (m, 1 H) 8,32 (s, 2 H)	515.2
4		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,73 (br. s., 1 H) 1,98 (br. s., 3 H) 2,27 (br. s., 2 H) 2,40 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 3,35 - 3,57 (m, 1 H) 3,64 - 4,14 (m, 2 H) 4,31 (br. s., 1 H) 4,94 (tt, J=8,81, 4,24 Hz, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 5,20 (br. s., 1 H) 6,58 (br. s., 1 H) 7,28 - 7,30 (m, 1 H) 7,45 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=1,95 Hz, 1 H) 8,34 - 8,42 (m, 2 H) 8,49 (br. s., 1 H)	481.1

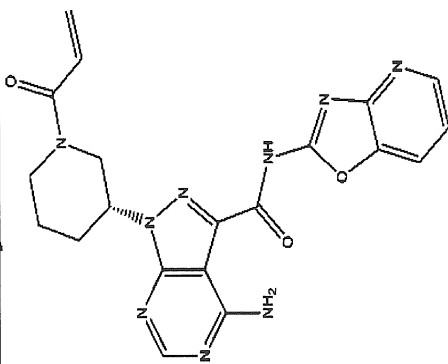
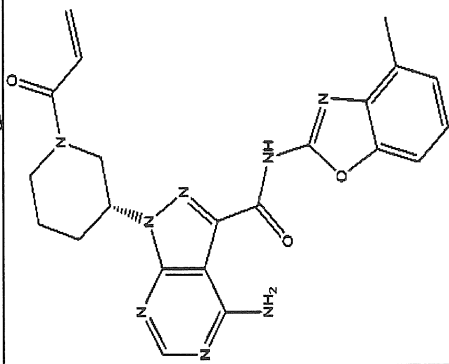
Bảng 3

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
5		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,51 (br. s., 1 H) 1,75 (br. s., 1 H) 1,82 (br. s., 1 H) 2,05 (br. s., 1 H) 2,20 (d, J=9,57 Hz, 1 H) 3,47 (s, 3 H) 4,09 (br. s., 3 H) 4,56 (br. s., 2 H) 6,37 - 6,74 (m, 1 H) 7,00 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,79 (d, J=4,10 Hz, 1 H) 8,09 (br. s., 1 H) 8,16 (s, 2 H) 10,89 (br. s., 2 H)	481.2
6		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 1,21 - 1,28 (m, 1 H) 1,63 (d, J=12,93 Hz, 1 H) 1,90 - 1,98 (m, 1 H) 2,18 (br. s., 1 H) 2,27 - 2,44 (m, 1 H) 2,82 - 2,95 (m, 0,5 H) 3,17 (br. s., 0,5 H) 3,66 - 3,82 (m, 0,5 H) 4,13 (d, J=12,68 Hz, 0,5 H) 4,32 (d, J=15,37 Hz, 1 H) 4,62 (d, J=11,95 Hz, 0,5 H) 4,74 (br. s., 1 H) 5,62 - 5,75 (m, 1 H) 6,09 - 6,24 (m, 1 H) 6,89 (dd, J=16,59, 10,49 Hz, 1 H) 7,83 (dd, J=8,41, 1,59 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=8,54 Hz, 1 H) 8,09 - 8,34 (m, 3 H) 12,24 - 12,68 (m, 1 H)	459.2

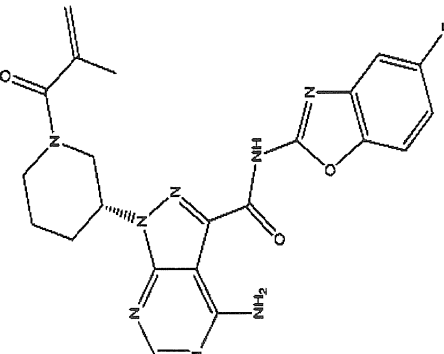
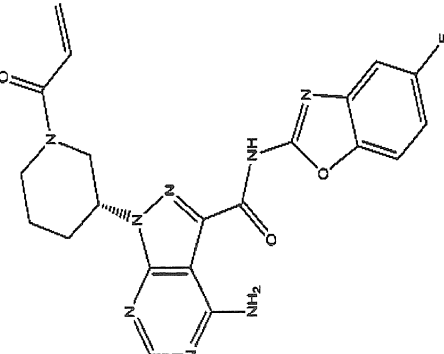
Bảng 4

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
7		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,49 - 1,74 (m, 1 H) 1,81 - 2,00 (m, 2 H) 2,09 - 2,40 (m, 2 H) 2,80 - 2,96 (m, 0,5 H) 3,07 - 3,23 (m, 0,5 H) 3,29 - 3,37 (m, 1 H) 3,69 - 3,84 (m, 4 H) 4,00 - 4,21 (m, 0,5 H) 4,21 - 4,43 (m, 1 H) 4,52 - 4,67 (m, 0,5 H) 4,64 - 4,84 (m, 1 H) 5,57 - 5,78 (m, 1 H) 6,04 - 6,24 (m, 1 H) 6,66 - 7,02 (m, 1 H) 7,74 - 7,96 (m, 1 H) 8,10 - 8,37 (m, 3 H) 12,37 - 12,62 (m, 1 H)	464.00
8		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,49 - 1,75 (m, 1 H) 1,85 - 2,00 (m, 1 H) 2,08 - 2,24 (m, 1 H) 2,24 - 2,42 (m, 1 H) 2,92 (s, 2 H) 2,92 (t, J=13,20 Hz, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 3,24 - 3,27 (m, 1 H) 3,51 - 3,61 (m, 2 H) 3,92 - 4,46 (m, 3 H) 4,50 - 4,90 (m, 2 H) 5,54 - 5,81 (m, 1 H) 6,02 - 6,24 (m, 1 H) 6,64 - 6,98 (m, 2 H) 7,14 - 7,29 (m, 1 H) 7,41 - 7,69 (m, 1 H) 8,11 - 8,45 (m, 3 H)	492.2

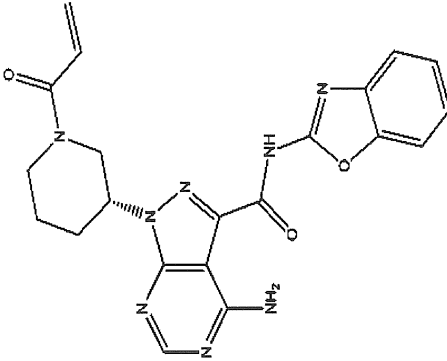
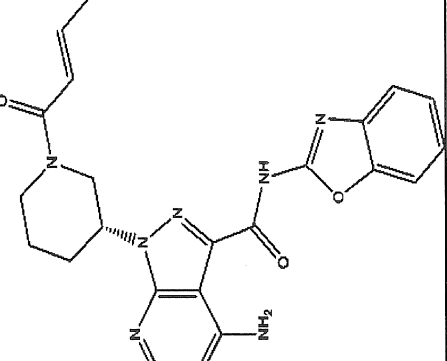
Bảng 5

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
9		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δppm 1,49 - 1,67 (m, 1 H) 1,86 - 2,13 (m, 2 H) 2,21 - 2,34 (m, 1 H) 2,74 - 2,86 (m, 0,5 H) 3,07 - 3,21 (m, 0,5 H) 3,55 - 3,67 (m, 0,5 H) 4,01 - 4,30 (m, 0,5 H) 4,37 - 4,49 (m, 1 H) 4,52 - 4,74 (m, 2 H) 5,59 - 5,76 (m, 1 H) 6,03 - 6,20 (m, 1 H) 6,73 - 6,94 (m, 1 H) 6,95 - 7,04 (m, 1 H) 7,59 - 7,68 (m, 1 H) 7,88 (br. s., 1 H) 8,10 - 8,15 (m, 2 H) 10,81 - 10,89 (m, 1 H)	434,3
10		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,57 (br. s., 1 H) 1,83 - 1,98 (m, 1 H) 2,14 (br. s., 1 H) 2,23 - 2,38 (m, 1 H) 2,50 (s, 3H) 2,87 (br. s., 0,5 H) 3,71 (br. s., 0,5 H) 4,06 (br. s., 0,5 H) 4,28 (br. s., 0,5 H) 4,54 (br. s., 1 H) 4,72 (br. s., 1 H) 5,62 (br. s., 1 H) 5,67 (br. s., 1 H) 6,09 (s, 1 H) 6,14 (s, 1 H) 6,73 (br. s., 1 H) 6,84 (br. s., 1 H) 7,12 - 7,24 (m, 2 H) 7,45 (d, J=7,52 Hz, 2 H) 8,09 - 8,21 (m, 2 H) 8,22 - 8,30 (m, 2 H)	447,2

Bảng 6

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
11		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,60 (d, J=12,30 Hz, 1 H) 1,83 (br. s., 3 H) 1,90 (br. s., 1 H) 2,13 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 2,32 (d, J=10,25 Hz, 1 H) 3,88 (br. s., 1 H) 4,10 (br. s., 1 H) 4,41 (br. s., 1 H) 4,75 (br. s., 1 H) 5,01 (br. s., 1 H) 5,13 (br. s., 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,49 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J=8,88, 4,10 Hz, 1 H) 8,19 (br. s., 1 H) 8,26 (s, 1 H) 12,27 (br. s., 1 H)	466,2
12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,50 - 1,69 (m, 1 H) 1,86 - 1,99 (m, 1 H) 2,09 - 2,26 (m, 1 H) 2,27 - 2,42 (m, 1 H) 2,84 - 2,97 (m, 0,5 H) 3,18 (t, J=12,20 Hz, 0,5 H) 3,69 - 3,82 (m, 0,5 H) 4,11 (d, J=13,17 Hz, 0,5 H) 4,22 - 4,39 (m, 1 H) 4,53 - 4,68 (m, 1 H) 4,72 - 4,76 (m, 0,5 H) 5,61 - 5,75 (m, 1 H) 6,07 - 6,19 (m, 1 H) 6,72 - 6,92 (m, 1 H) 7,20 (td, J=9,39, 2,68 Hz, 1 H) 7,54 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=8,78, 4,39 Hz, 1 H) 8,03 - 8,37 (m, 3 H) 12,29 (br. s., 1 H)	451,2

Bảng 7

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
13		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,52 - 1,69 (m, 1 H) 1,89 - 2,02 (m, 1 H) 2,09 - 2,25 (m, 1 H) 2,28 - 2,42 (m, 1 H) 2,83 - 2,98 (m, 0,5 H) 3,07 - 3,25 (m, 0,5 H) 3,23 - 3,37 (m, 0,5 H) 3,65 - 3,87 (m, 0,5 H) 4,06 - 4,17 (m, 0,5 H) 4,22 - 4,38 (m, 1 H) 4,56 - 4,65 (m, 0,5 H) 4,69 - 4,81 (m, 1 H) 5,55 - 5,81 (m, 1 H) 6,07 - 6,19 (m, 1 H) 6,73 - 6,92 (m, 1 H) 7,33 - 7,41 (m, 2 H) 7,59 - 7,76 (m, 2 H) 8,23 (br. s., 2 H) 8,30 (s, 1 H) 12,15 (br. s., 1H)	433.00
14		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,14-1,52 (m, 1 H) 1,63 - 1,80 (m, 1 H) 1,91 - 2,00 (m, 1 H) 2,03 (br. s., 3 H) 2,08 - 2,19 (m, 1 H) 2,97 (br. s., 1 H) 3,45 (br. s., 1 H) 3,78 (br. s., 2 H) 4,58 (br. s., 1 H) 4,72 - 4,97 (m, 1 H) 5,50 - 5,89 (m, 1 H) 6,54 - 6,83 (m, 1 H) 7,65 - 8,10 (m, 1 H) 8,15 - 8,29 (m, 1 H)	446.3

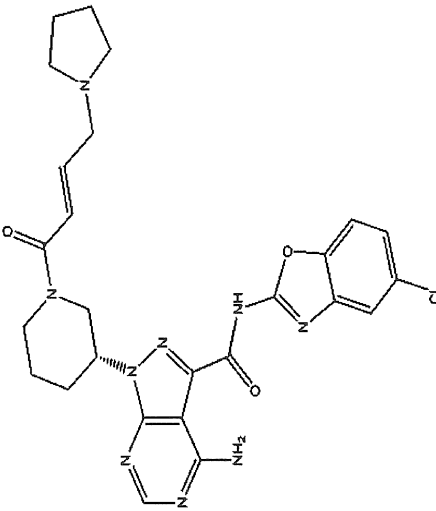
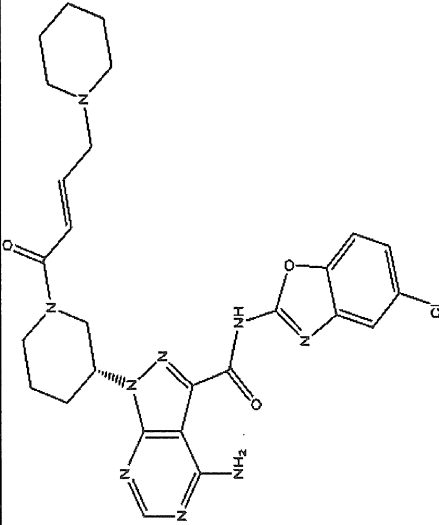
Bảng 8

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
15		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,53 (br. s., 2 H) 1,88 (d, J=12,98 Hz, 2 H) 2,09 (br. s., 3 H) 2,15 (br. s., 3 H) 2,84 (br. s., 1 H) 2,96 (br. s., 1 H) 3,05 (br. s., 2 H) 3,13 (br. s., 2 H) 4,05 (br. s., 2 H) 4,14 (br. s., 3 H) 4,26 (br. s., 4 H) 4,61 (br. s., 6 H) 6,53 (br. s., 2 H) 6,62 (br. s., 2 H) 7,01 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,44 (s, 1 H) 7,83 (br. s., 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,16 (s, 3 H)	524.1
16		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,91 (br. s., 3 H) 0,98 (br. s., 4 H) 1,54 (br. s., 2 H) 1,88 (d, J=12,30 Hz, 1 H) 2,09 (br. s., 3 H) 2,21 (br. s., 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 3,05 (br. s., 2 H) 3,98 - 4,73 (m, 6 H) 6,53 (br. s., 2 H) 6,63 (br. s., 2 H) 7,01 (dd, J=8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,83 (br. s., 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,15 (s, 2 H) 10,82 (br. s., 1 H)	538.2

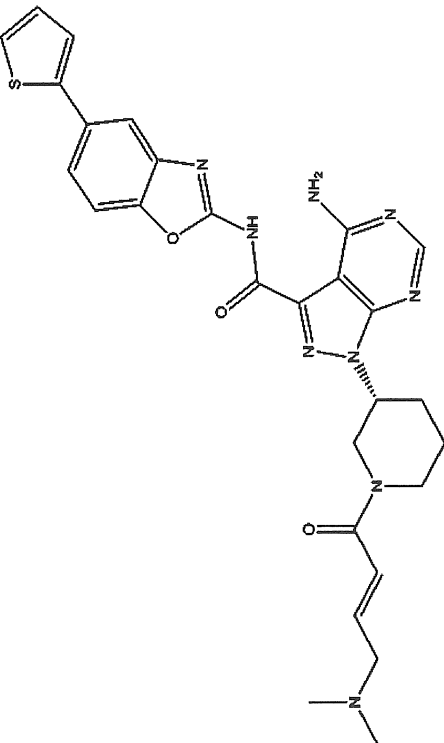
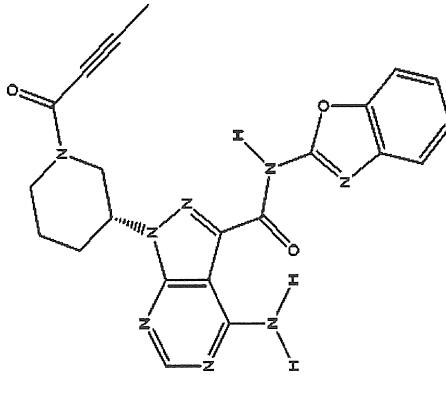
Bảng 9

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
17		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 (br. s., 3 H) 0,95 (br. s., 3 H) 1,54 (br. s., 2 H) 1,89 (d, J=11,62 Hz, 2 H) 2,06 (br. s., 2 H) 2,22 (br. s., 2 H) 2,63 (br. s., 1 H) 2,69 (br. s., 1 H) 4,10 (d, J=15,72 Hz, 4 H) 4,26 (m, 3 H) 4,62 (m, 4 H) 6,56 (br. s., 2 H) 6,65 (br. s., 2 H) 7,01 (dd, J=8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,83 (d, J=4,10 Hz, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,15 (s, 2 H) 10,82 (br. s., 1 H)	552,3
18		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,91 (s, 5 H) 0,95 (s, 5 H) 1,19 - 1,26 (m, 1 H) 1,53 (br. s., 1 H) 1,87 (br. s., 1 H) 2,08 (br. s., 4 H) 2,13 (br. s., 3 H) 2,20 (br. s., 2 H) 2,72 - 2,94 (m, 3 H) 4,00 - 4,32 (m, 2 H) 4,41 - 4,70 (m, 4 H) 6,48 - 6,72 (m, 3 H) 7,00 - 7,04 (m, 1 H) 7,33 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,84 (br. s., 2 H) 8,09 - 8,18 (m, 2 H) 10,79 (br. s., 1 H)	552,3

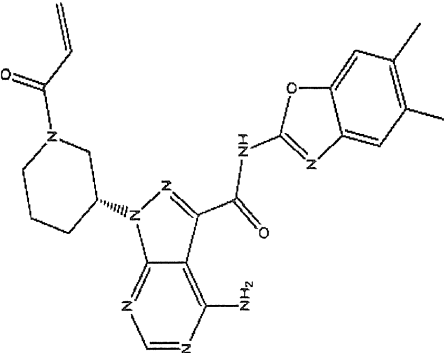
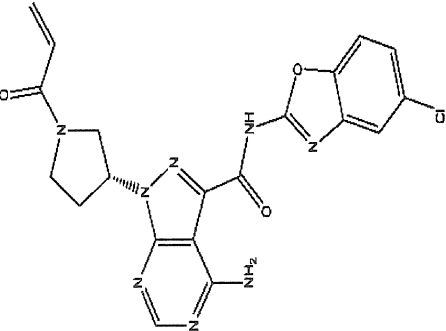
Bảng 10

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
19		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,62 (br. s., 4 H) 1,67 (br. s., 3 H) 1,89 (d, J=13,67 Hz, 2 H) 2,06 (br. s., 2 H) 2,22 (br. s., 2 H) 2,85 (br. s., 2 H) 3,13 (br. s., 2 H) 3,23 (br. s., 2 H) 3,97 - 4,33 (m, 4 H) 4,45 - 4,68 (m, 4 H) 6,53 (br. s., 1 H) 6,63 (br. s., 1 H) 7,01 (dd, J=8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,82 (d, J=4,78 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,18 (s, 2 H) 10,86 (br. s., 1 H)	550,2
20		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (br. s., 3 H) 1,40 (br. s., 3 H) 1,47 (br. s., 6 H) 1,88 (d, J=13,67 Hz, 1 H) 2,05 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 2,25 (br. s., 4 H) 2,32 (br. s., 4 H) 2,85 (br. s., 1 H) 2,95 (br. s., 2 H) 4,00 - 4,37 (m, 4 H) 4,47 - 4,69 (m, 4 H) 6,50 (br. s., 1 H) 6,61 (br. s., 2 H) 7,01 (dd, J=8,20, 2,05 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,82 (d, J=4,10 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,17 (s, 2 H) 10,86 (br. s., 1 H)	564,3

Bảng 11

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
21		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,46 - 1,64 (m, 1 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 2,00 - 2,10 (m, 4 H) 2,13 (br. s., 3 H) 2,17 - 2,27 (m, 1 H) 2,79 - 2,90 (m, 0,5 H) 3,06 - 3,12 (m, 0,5 H) 3,57 - 3,66 (m, 5 H) 3,99 - 4,35 (m, 4 H) 4,47 - 4,70 (m, 2 H) 6,48 - 6,68 (m, 2 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,29 - 7,40 (m, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 1 H) 8,09 (s, 2 H) 8,19 (s, 1 H) 10,95 (br. s., 1 H)	469,2
22		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,42 - 1,77 (m, 1 H) 1,95 - 2,02 (m, 1 H) 2,06 (s, 3 H) 2,10 - 2,22 (m, 1 H) 2,23 - 2,40 (m, 1 H) 2,95 - 3,10 (m, 0,5 H) 3,83 - 3,95 (m, 0,5 H) 4,09 - 4,19 (m, 0,5 H) 4,22 - 4,35 (m, 1 H) 4,37 - 4,56 (m, 1 H) 4,61 - 4,93 (m, 1 H) 7,26 - 7,44 (m, 2 H) 7,55 - 7,76 (m, 2 H) 7,95 - 8,49 (m, 3 H)	445,9

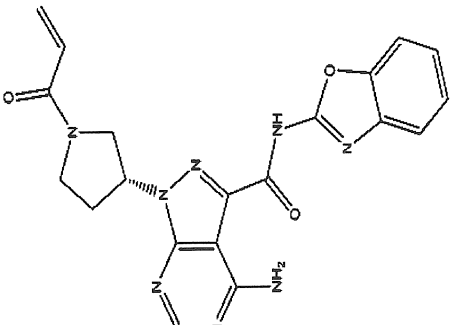
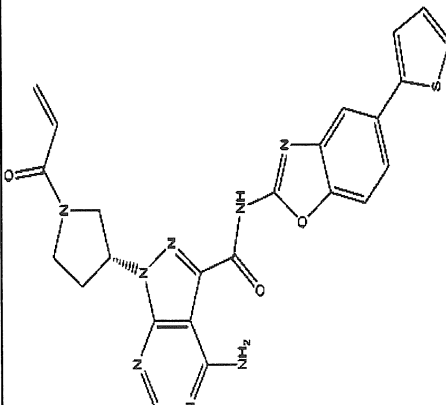
Bảng 12

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
23		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,44 - 1,68 (m, 1 H) 1,87 (d, J=12,30 Hz, 1 H) 2,06 (br. s., 1 H) 2,22 (d, J=9,57 Hz, 8 H) 3,05 - 3,32 (m, 4 H) 4,03 - 4,25 (m, 3 H) 4,29 - 4,46 (m, 1 H) 4,60 (d, J=18,45 Hz, 2 H) 5,51 - 5,75 (m, 1 H) 6,09 (br. s., 1 H) 6,61 - 6,95 (m, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,85 (br. s., 1 H) 8,10 (br. s., 1 H) 8,29 (s, 2 H) 11,07 (br. s., 1 H)	461.2
24		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,35 - 2,46 (m, 2 H) 3,60 (br. s., 1 H) 3,78 (br. s., 1 H) 3,84 (br. s., 1 H) 3,93 (br. s., 1 H) 4,02 (br. s., 1 H) 4,11 (d, J=5,47 Hz, 1 H) 5,39 - 5,76 (m, 2 H) 6,00 - 6,29 (m, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 6,15 (s, 1 H) 6,50 - 6,68 (m, 1 H) 7,35 (d, J=8,88 Hz, 1 H) 7,69 (d, J=8,88 Hz, 2 H) 8,11 - 8,38 (m, 2 H) 12,32 (br. s., 1 H)	453.1

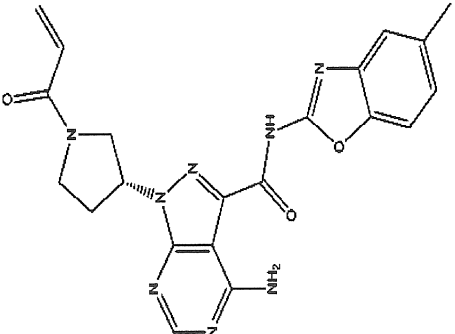
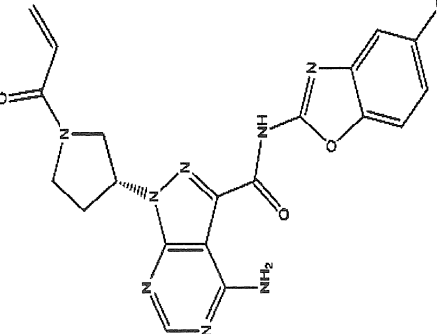
Bảng 13

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
25		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,80 (dd, J=15,72, 6,15 Hz, 5 H) 1,92 (br. s., 1 H) 2,28 - 2,42 (m, 1 H) 2,50 (br. s., 1 H) 3,37 - 3,61 (m, 5 H) 3,65 - 3,78 (m, 2 H) 3,78 - 3,99 (m, 4 H) 4,01 - 4,15 (m, 1 H) 5,43 (t, J=5,81 Hz, 1 H) 5,48 - 5,56 (m, 1 H) 6,21 - 6,34 (m, 1 H) 6,63 - 6,73 (m, 1 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,61 (br. s., 3 H) 8,02 - 8,15 (m, 2 H) 8,22 (s, 1 H) 12,38 (br. s., 1 H)	469,2
26		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,80 (d, J=19,80 Hz, 3 H) 1,94 2,01 (m, 3 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 3,59 - 3,71 (m, 1 H) 3,76 - 3,94 (m, 3 H) 3,95 - 4,07 (m, 1 H) 5,32 - 5,64 (m, 1 H) 5,82 - 6,02 (m, 1 H) 7,19 - 7,44 (m, 1 H) 7,51 - 7,80 (m, 2 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H) 8,19 - 8,35 (m, 2 H)	483,2

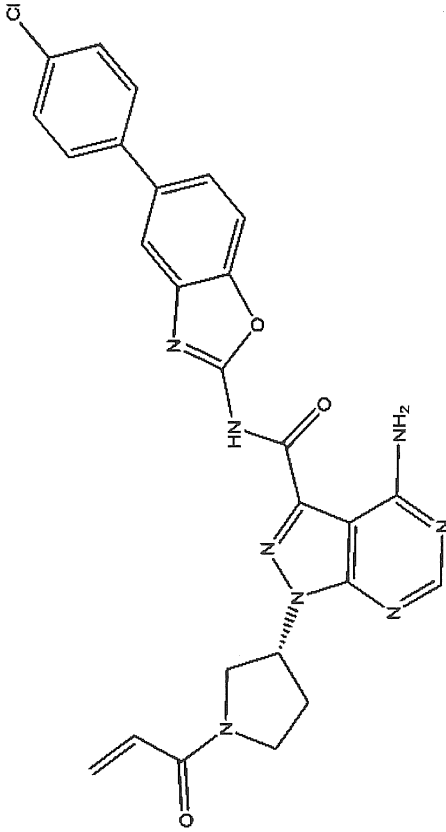
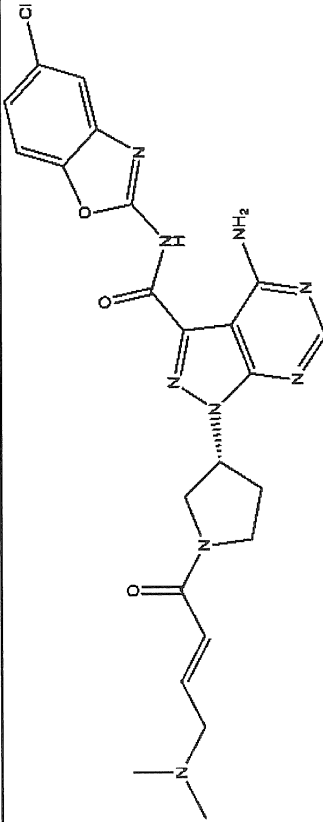
Bảng 14

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
27		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,39 - 2,52 (m, 2 H) 3,51 - 3,67 (m, 1 H) 3,70 - 3,86 (m, 3 H) 3,88 - 3,98 (m, 3 H) 4,03 - 4,16 (m, 1 H) 5,41 - 5,55 (m, 1 H) 5,65 (ddd, J=17,77, 10,25, 2,05 Hz, 1 H) 6,10 - 6,17 (m, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,09 - 7,21 (m, 2 H) 7,40 - 7,51 (m, 1 H) 7,95 (br. s., 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,17 (s, 2 H)	420.1
28		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,23 - 2,39 (m, 3 H) 3,57 - 3,94 (m, 4 H) 3,99 - 4,16 (m, 2 H) 5,39 - 5,46 (m, 1 H) 5,48 - 5,55 (m, 1 H) 5,61 - 5,70 (m, 2 H) 6,10 - 6,17 (m, 2 H) 6,51 - 6,67 (m, 2 H) 7,07 - 7,10 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,45 (d, J=4,78 Hz, 1 H) 7,72 (s, 2 H) 7,88 (br. s., 2 H) 8,13 (s, 1 H) 10,57 - 10,99 (m, 1 H)	501.2

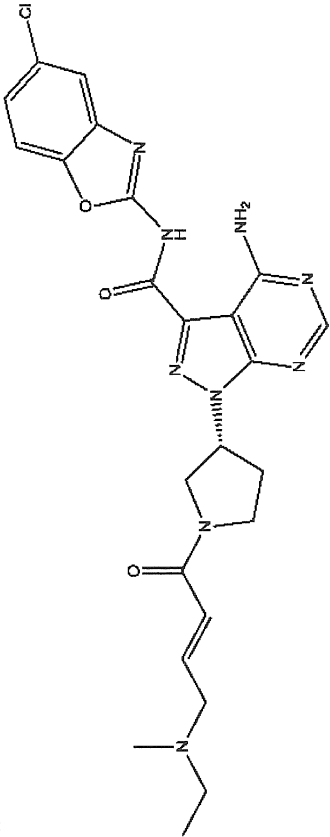
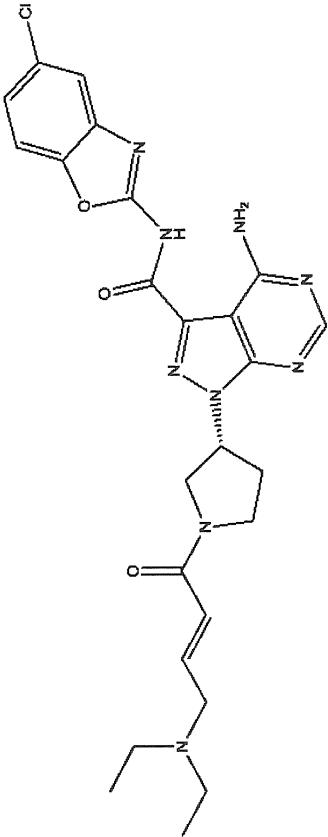
Bảng 15

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
29		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,47 (s, 4 H) 3,51 - 3,66 (m, 1 H) 3,73 - 4,01 (m, 3 H) 4,05 - 4,15 (m, 1 H) 5,42 - 5,57 (m, 1 H) 5,65 (ddd, J=17,08, 10,25, 2,05 Hz, 1 H) 6,13 (dd, J=19,13, 5,47 Hz, 1 H) 6,13 (dd, J=14,69, 5,81 Hz, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,03 (d, J=7,52 Hz, 1 H) 7,34 (br. s., 1 H) 7,41 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 8,06 (s, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	433,2
30		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,36 (dd, J=12,98, 6,15 Hz, 1 H) 2,54 (d, J=5,47 Hz, 2 H) 3,51 - 3,68 (m, 0,5 H) 3,73 - 4,11 (m, 4 H) 5,45 (t, J=6,15 Hz, 1 H) 5,54 (t, J=6,15 Hz, 1 H) 5,65 (ddd, J=17,08, 10,25, 2,05 Hz, 2 H) 6,09 - 6,17 (m, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,02 (br. s., 2 H) 7,39 (br. s., 1 H) 7,54 (br. s., 1 H) 8,01 - 8,15 (m, 3 H) 8,21 (s, 1 H)	437,1

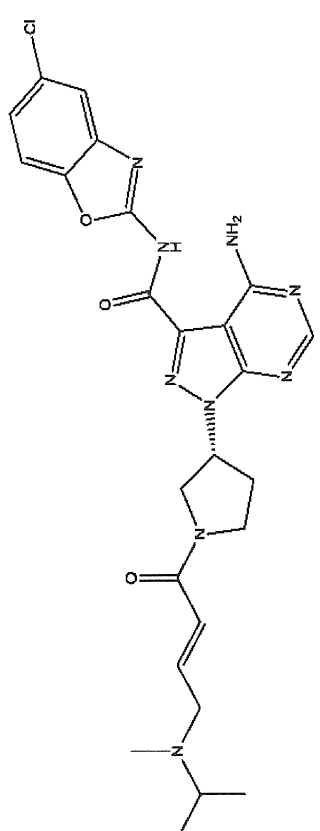
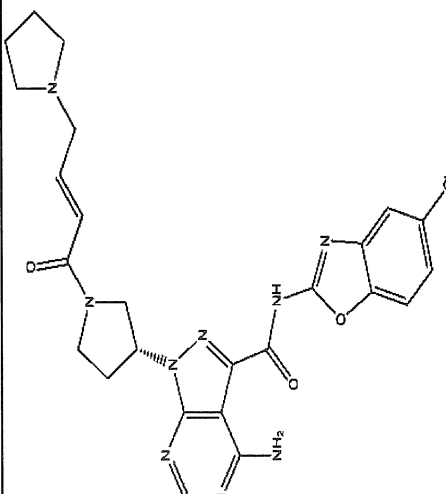
Bảng 16

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
31		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,20 - 2,42 (m, 2 H) 3,59 (br. s., 3 H) 3,64 - 4,00 (m, 4 H) 4,09 (d, J=7,52 Hz, 1 H) 5,38 - 5,56 (m, 1 H) 5,58 - 5,75 (m, 1 H) 6,05 - 6,22 (m, 1 H) 6,46 - 6,71 (m, 1 H) 7,47 (d, J=8,88 Hz, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 3 H) 7,77 - 7,89 (m, 1 H) 8,08 - 8,13 (m, 1 H) 8,30 (br. s., 2 H) 11,05 - 11,16 (m, 1 H)	529,1
32		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,14 (s, 3 H) 2,17 (s, 3 H) 2,34 (br. s., 2 H) 2,43 (br. s., 2 H) 3,03 - 3,14 (m, 2 H) 3,88 (br. s., 5 H) 4,07 (br. s., 5 H) 5,41 (br. s., 1 H) 5,48 (br. s., 1 H) 6,33 - 6,45 (m, 1 H) 6,61 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 7,02 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,45 (br. s., 1 H) 7,85 (br. s., 1 H) 8,10 - 8,15 (m, 2 H) 10,76 (br. s., 1 H)	510,1

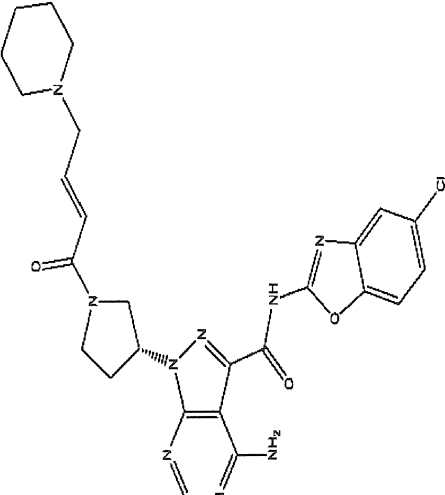
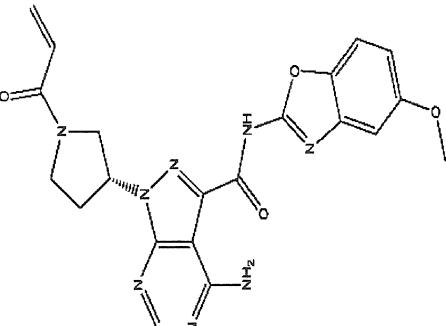
Bảng 17

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
33		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,91 - 0,99 (m, 3 H) 2,06 - 2,14 (m, 3 H) 2,28 - 2,38 (m, 3 H) 2,41 (d, J=6,83 Hz, 2 H) 3,04 - 3,13 (m, 2 H) 4,07 (br. s., 4 H) 5,41 (br. s., 1 H) 5,49 (br. s., 1 H) 6,31 - 6,44 (m, 1 H) 6,62 (d, J=6,15 Hz, 1 H) 7,01 (d, J=8,88 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,48 (br. s., 1 H) 7,84 (br. s., 2 H) 8,11 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,94 (br. s., 2 H)	524.1
34		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 (dt, J=14,35, 7,18 Hz, 6 H) 2,38 - 2,44 (m, 5 H) 3,09 - 3,23 (m, 3 H) 3,96 - 4,23 (m, 3 H) 5,26 - 5,58 (m, 1 H) 6,28 - 6,50 (m, 1 H) 6,56 - 6,72 (m, 1 H) 6,96 - 7,06 (m, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,85 - 11,00 (m, 1 H)	538.1

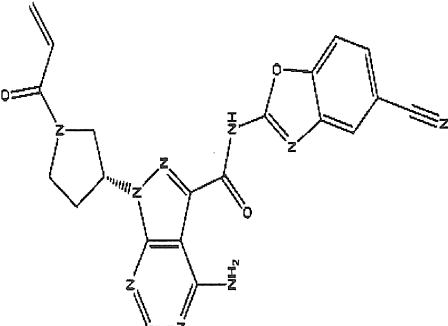
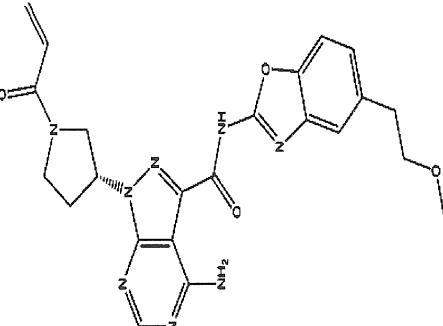
Bảng 13

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
35		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,07 (d, J=15,03 Hz, 6 H) 2,33 (d, J=7,52 Hz, 2 H) 2,60 - 2,91 (m, 1 H) 3,03 - 3,20 (m, 2 H) 4,00 - 4,14 (m, 1 H) 5,31 - 5,58 (m, 2 H) 6,25 - 6,46 (m, 2 H) 6,52 - 6,68 (m, 2 H) 6,95 - 7,06 (m, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 - 7,53 (m, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	538.1
36		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,60 - 1,70 (m, 1 H) 1,65 (d, J=12,30 Hz, 4H) 2,33 (d, J=6,83 Hz, 2 H) 2,41 (br. s., 2 H) 3,12 - 3,25 (m, 2 H) 3,19 (d, J=12,30 Hz, 2 H) 3,68 - 3,79 (m, 2 H) 3,79 - 3,96 (m, 2 H) 3,97 - 4,24 (m, 2 H) 4,02 - 4,15 (m, 1 H) 5,40 (br. s., 1 H) 5,49 (br. s., 1 H) 6,31 - 6,44 (m, 2 H) 6,62 - 6,68 (m, 2 H) 7,01 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,47 (s, 1 H) 7,79 - 7,90 (m, 1 H) 7,84 (br. s., 2 H) 8,07 - 8,13 (m, 1 H) 8,07 - 8,14 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H)	536.1

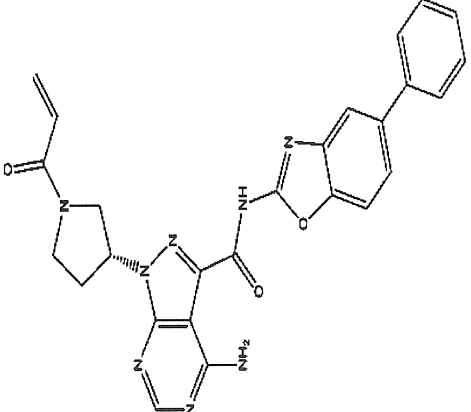
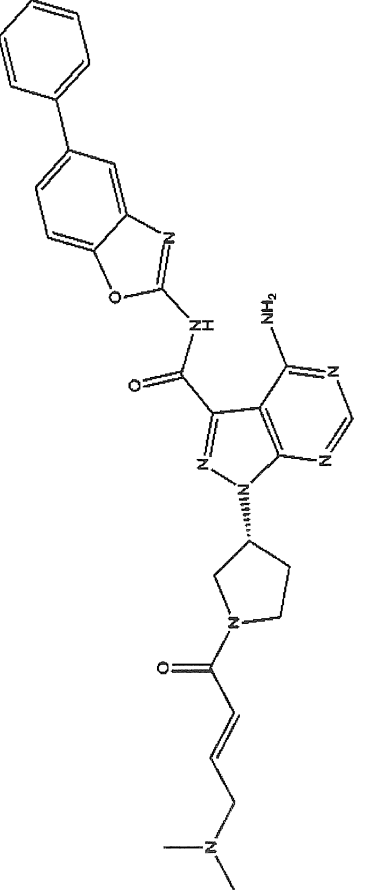
Bảng 19

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
37		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (br. s., 2 H) 1,40 - 1,52 (m, 4 H) 2,33 (br. s., 4 H) 2,39 - 2,44 (m, 1 H) 2,93 - 3,20 (m, 2 H) 3,80 - 3,97 (m, 2 H) 4,06 (d, J=7,52 Hz, 2 H) 5,40 (br. s., 1 H) 5,49 (br. s., 1 H) 6,31 - 6,44 (m, 1 H) 6,57 - 6,66 (m, 1 H) 7,01 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,84 (br. s., 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,81 (br. s., 1 H)	550.1
38		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,43 (d, J=5,61 Hz, 1 H) 3,50 - 3,70 (m, 2 H) 3,74 - 3,88 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,96 (d, J=7,07 Hz, 1 H) 4,05 (br. s., 1 H) 4,15 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 5,51 (d, J=6,10 Hz, 1 H) 5,60 (s, 1 H) 5,69 (ddd, J=15,98, 10,37, 2,44 Hz, 1 H) 6,17 (ddd, J=16,65, 4,94, 2,32 Hz, 1 H) 6,55 - 6,71 (m, 1 H) 6,92 (dd, J=8,90, 2,56 Hz, 1 H) 7,20 (br. s., 1 H) 7,59 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 8,33 (s, 2 H)	450.2

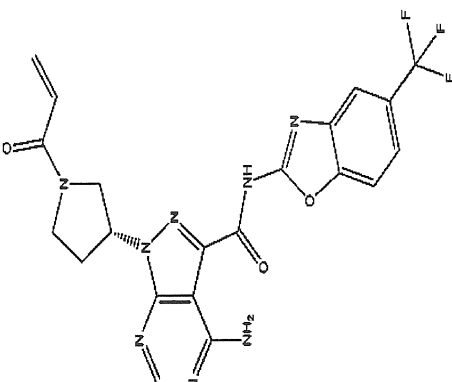
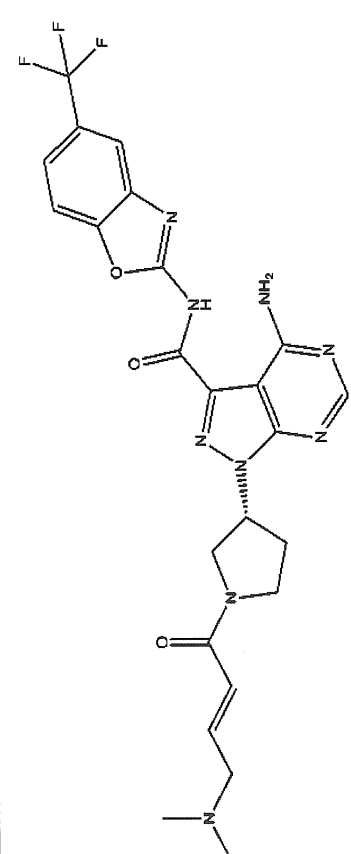
Bảng 20

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
39		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,33 (br. s., 1 H) 2,66 - 2,70 (m, 1 H) 3,35 (br. s., 2 H) 3,74 - 3,90 (m, 3 H) 3,94 (d, J=7,80 Hz, 1 H) 4,14 (s, 1 H) 5,48 (s, 1 H) 5,56 (s, 1 H) 5,63 - 5,74 (m, 1 H) 6,11 - 6,20 (m, 1 H) 6,54 - 6,68 (m, 1 H) 7,61 (br. s., 1 H) 7,67 (br. s., 1 H) 7,98 (br. s., 1 H) 8,09 - 8,25 (m, 2 H)	444,2
40		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,39 (d, J=6,83 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,49 Hz, 2 H) 3,22 (s, 3 H) 3,54 (t, J=6,49 Hz, 2 H) 3,73 - 3,88 (m, 1 H) 3,93 (d, J=6,15 Hz, 1 H) 4,01 (br. s., 1 H) 4,06 - 4,15 (m, 1 H) 5,45 - 5,70 (m, 2 H) 6,10 - 6,17 (m, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,19 (m, J=8,20 Hz, 1 H) 7,47 (br. s., 1 H) 7,54 (m, J=8,20 Hz, 1 H) 8,20 (br. s., 2 H) 8,27 (br. s., 1 H) 12,13 (br. s., 1 H)	477,2

Bảng 21

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
41		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,32 - 2,43 (m, 1 H) 3,52 - 3,63 (m, 1 H) 3,74 - 4,02 (m, 2 H) 4,06 - 4,16 (m, 1 H) 5,43 - 5,58 (m, 1 H) 5,62 - 5,70 (m, 2 H) 6,10 - 6,17 (m, 2 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 3 H) 7,66 (d, J=7,52 Hz, 3 H) 7,79 (br. s., 1 H) 8,00 - 8,16 (m, 2 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	496.1
42		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,34 (br. s., 3 H) 2,42 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 3,02 (dd, J=16,40, 6,15 Hz, 3 H) 3,81 - 3,96 (m, 6 H) 3,97 - 4,23 (m, 4 H) 5,45 (dt, J=33,50, 6,80 Hz, 1 H) 6,31 - 6,44 (m, 1 H) 6,57 - 6,64 (m, 1 H) 7,30 (d, J=8,20 Hz, 3 H) 7,40 (d, J=8,20 Hz, 3 H) 7,59 (br. s., 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,86 (br. s., 1 H)	552.1

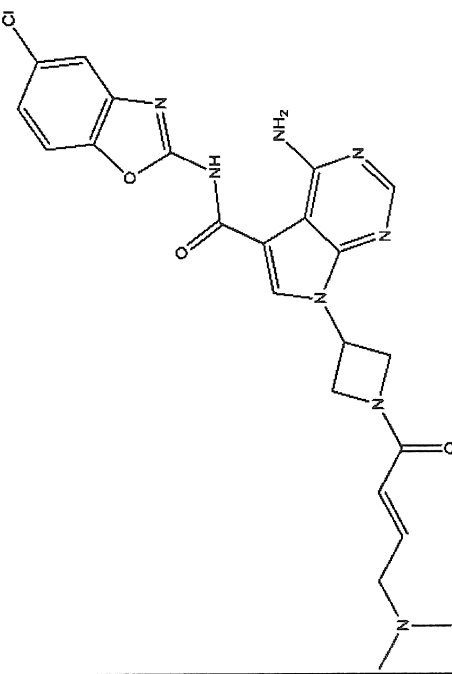
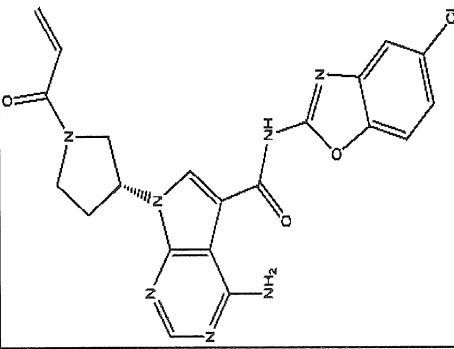
Bảng 22

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
43		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,41 (br. s., 1 H) 2,61 (br. s., 1 H) 3,62 (br. s., 2 H) 3,81 (br. s., 1 H) 3,87 (br. s., 1 H) 3,96 (br. s., 1 H) 4,06 (d, J=10,25 Hz, 1 H) 4,16 (br. s., 1 H) 5,46 - 5,63 (m, 1 H) 5,63 - 5,74 (m, 1 H) 6,10 - 6,23 (m, 1 H) 6,55 - 6,70 (m, 1 H) 7,68 (d, J=7,52 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=7,52 Hz, 1 H) 8,01 (br. s., 1 H) 8,20 (br. s., 1 H) 8,30 (br. s., 2 H)	487,2
44		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,28 - 2,39 (m, 1 H) 2,85 (br. s., 1 H) 2,98 - 3,00 (m, 1 H) 3,55 (d, J=11,62 Hz, 1 H) 3,63 - 3,82 (m, 5 H) 3,89 (dd, J=12,30, 6,83 Hz, 3 H) 3,99 - 4,18 (m, 2 H) 5,39 - 5,52 (m, 1 H) 6,36 - 6,48 (m, 1 H) 6,57 - 6,66 (m, 1 H) 7,36 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,52 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,87 (br. s., 1 H) 8,12 (d, J=5,47 Hz, 1 H) 10,68 (br. s., 1 H)	544,3

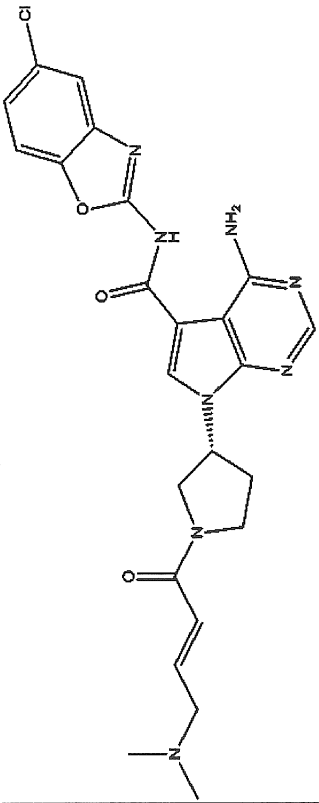
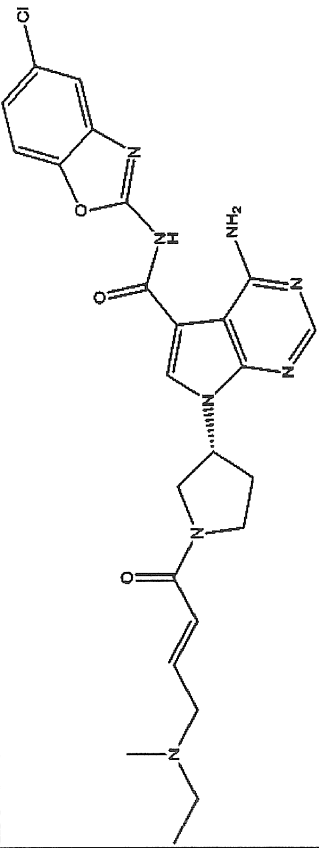
Bảng 23

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
45		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,33 (d, $J=4,78$ Hz, 1 H) 4,41 (d, $J=9,57$ Hz, 1 H) 4,58 (br. s., 1 H) 4,72 (t, $J=8,54$ Hz, 1 H) 5,70 (d, $J=10,25$ Hz, 2 H) 6,14 (d, $J=17,08$ Hz, 1 H) 6,37 (dd, $J=17,08$, 10,25 Hz, 1 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 6,99 (d, $J=6,15$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,88$ Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,85 (br. s., 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H) 10,97 (br. s., 1 H)	466.2
46		^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,21 - 4,34 (m, 1 H) 4,42 (t, $J=9,23$ Hz, 1 H) 4,61 (d, $J=5,47$ Hz, 1 H) 4,65 - 4,74 (m, 1 H) 5,52 (d, $J=5,47$ Hz, 1 H) 5,69 (dd, $J=10,25$, 2,05 Hz, 1 H) 6,13 (dd, $J=17,08$, 2,05 Hz, 1 H) 6,36 (dd, $J=17,08$, 10,25 Hz, 1 H) 6,99 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,31 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,98 - 8,05 (m, 1 H) 8,18 (br. s., 1 H) 8,22 (s, 2 H)	438.2

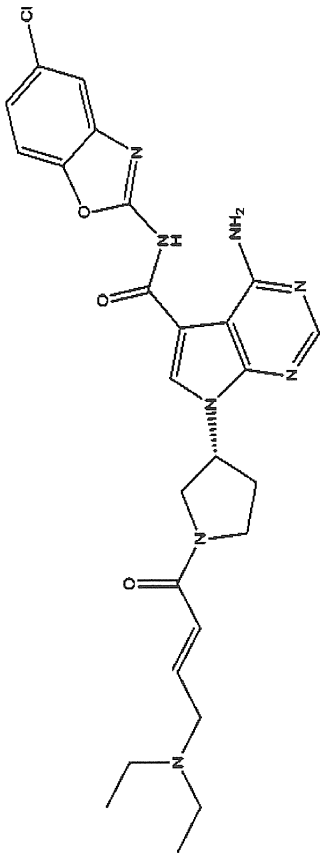
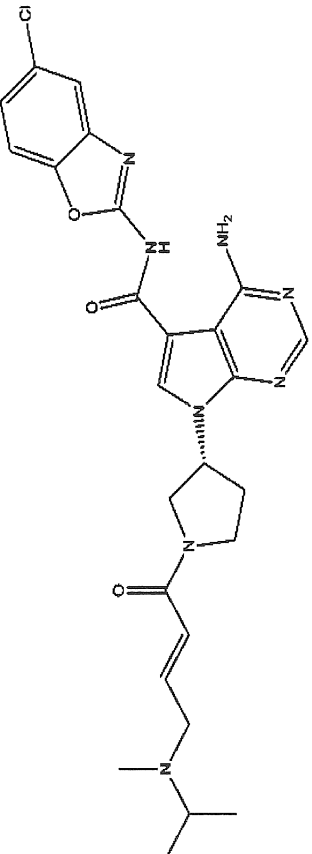
Bảng 24

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
47		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,10 - 2,17 (m, 6 H) 3,02 (d, J=5,47 Hz, 2 H) 4,20 - 4,27 (m, 2 H) 4,40 (t, J=9,23 Hz, 2 H) 4,57 (d, J=5,47 Hz, 2 H) 4,69 (t, J=8,54 Hz, 2 H) 5,52 (br. s., 1 H) 6,15 (d, J=15,72 Hz, 1 H) 6,58 - 6,66 (m, 1 H) 7,04 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,35 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 8,11 (br. s., 1 H) 8,18 (s, 2 H)	495.2
48		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25 - 2,43 (m, 2 H) 3,73 - 3,81 (m, 2 H) 3,86 - 3,97 (m, 2 H) 4,06 - 4,15 (m, 1 H) 5,23 (br. s., 1 H) 5,34 (d, J=6,15 Hz, 2 H) 5,63 - 5,73 (m, 3 H) 6,12 - 6,21 (m, 2 H) 6,55 - 6,67 (m, 2 H) 6,95 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,10 (br. s., 1 H) 7,25 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,39 (br. s., 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,67 (s, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 8,27 (br. s., 4 H) 10,29 (br. s., 1 H)	452.1

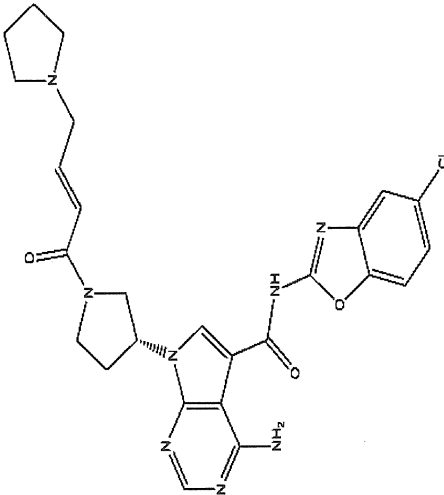
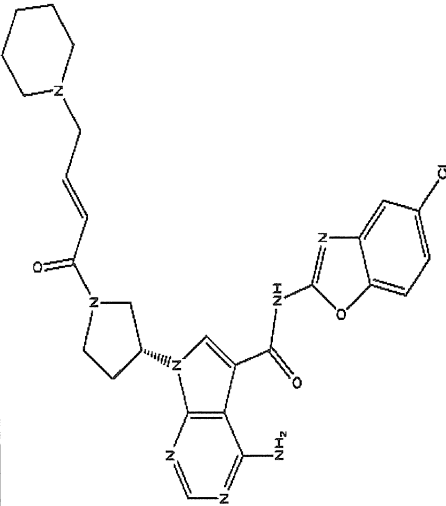
Bảng 2.5

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
49		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2,10 (s, 3 H) 2,15 (s, 3 H) 2,95 - 3,09 (m, 4 H) 3,02 (d, J=17,77 Hz, 4 H) 3,13 (s, 17 H) 5,16 - 5,40 (m, 3 H) 6,26 - 6,51 (m, 1 H) 6,56 - 6,74 (m, 1 H) 6,90 - 7,06 (m, 1 H) 7,22 - 7,32 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,59 - 7,76 (m, 1 H) 7,96 - 8,09 (m, 1 H) 8,25 (s, 2 H)	509,1
50		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 0,95 (dt, J=11,28, 7,00 Hz, 3 H) 2,11 (d, J=12,98 Hz, 2 H) 2,27 - 2,45 (m, 2 H) 3,13 (m, 2 H) 3,87 - 3,97 (m, 1 H) 3,98 - 4,24 (m, 1 H) 5,12 - 5,42 (m, 1 H) 6,30 - 6,50 (m, 1 H) 6,58 - 6,73 (m, 1 H) 6,99 - 7,07 (m, 1 H) 7,31 - 7,38 (m, 1 H) 7,40 - 7,46 (m, 1 H) 7,77 - 7,85 (m, 1 H) 8,02 - 8,08 (m, 1 H) 8,19 (s, 2 H)	523,2

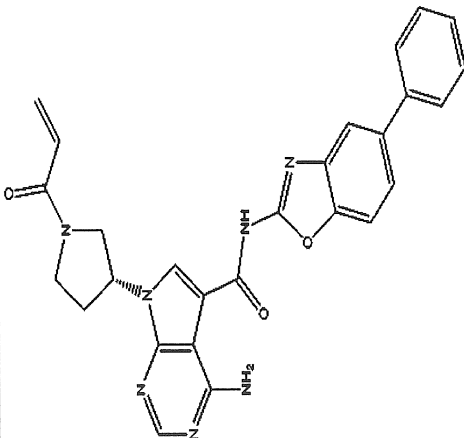
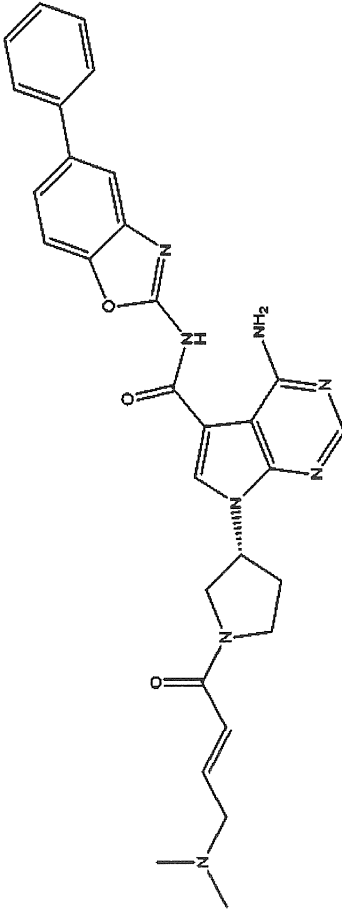
Bảng 26

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
51		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,88 - 0,97 (m, 6 H) 2,38 - 2,52 (m, 4 H) 3,13 - 3,34 (m, 2 H) 3,70 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 3,78 - 3,96 (m, 1 H) 3,97 - 4,23 (m, 1 H) 5,14 - 5,41 (m, 1 H) 6,32 - 6,49 (m, 1 H) 6,67 (tt, J=13,84, 7,00 Hz, 1 H) 6,99 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,30 (dd, J=8,54, 2,39 Hz, 1 H) 7,41 (br. s., 1 H) 7,74 (d, J=13,67 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,21 (s, 2 H)	537.2
52		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 (dd, J=11,28, 6,49 Hz, 6 H) 2,02 - 2,14 (m, 1 H) 2,08 (d, J=13,67 Hz, 3 H) 2,76 (dt, J=12,98, 6,49 Hz, 1 H) 3,14 (dd, J=17,08, 6,15 Hz, 1 H) 3,71 (br. s., 1 H) 3,79 - 3,96 (m, 1 H) 3,97 - 4,26 (m, 1 H) 5,13 - 5,37 (m, 1 H) 6,30 - 6,47 (m, 1 H) 6,54 - 6,70 (m, 1 H) 6,94 - 7,06 (m, 1 H) 7,27 - 7,36 (m, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,20 (s, 2 H)	537.2

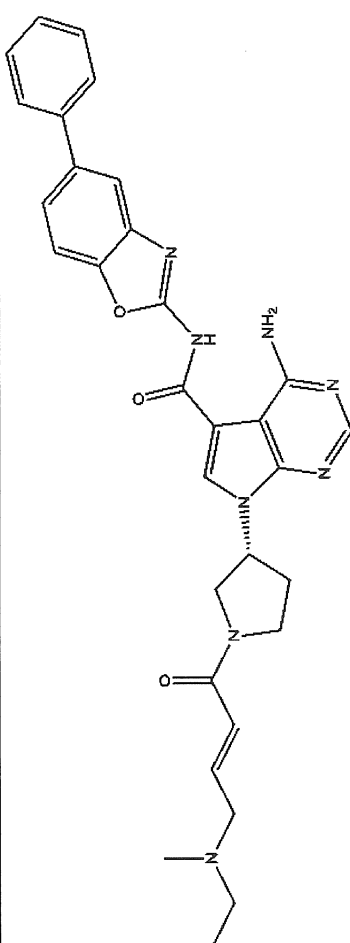
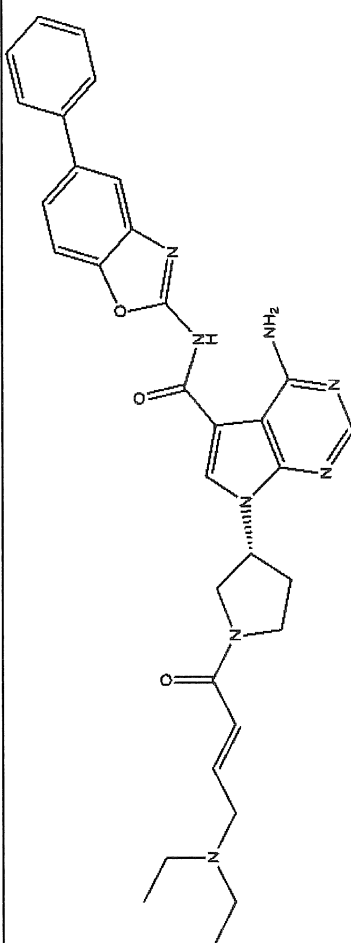
Bảng 2.7

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
53		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,61 - 1,72 (m, 4 H) 3,09 - 3,34 (m, 2 H) 3,86 (d, J=6,83 Hz, 1 H) 3,95 - 4,22 (m, 1 H) 5,09 - 5,37 (m, 1 H) 6,30 - 6,48 (m, 1 H) 6,58 - 6,76 (m, 1 H) 6,89 - 7,01 (m, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 7,59 - 7,69 (m, 1 H) 7,98 - 8,06 (m, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	535,2
54		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,19 - 1,30 (m, 1 H) 1,33 (br. s., 3 H) 1,40 - 1,51 (m, 6 H) 2,24 - 2,36 (m, 7 H) 2,41 - 2,51 (m, 12 H) 3,04 (dd, J=17,77, 6,15 Hz, 3 H) 3,13 (br. s., 2 H) 3,47 (br. s., 16 H) 3,71 (br. s., 11 H) 3,88 (dd, J=12,64, 6,49 Hz, 10 H) 3,96 - 4,22 (m, 6 H) 5,09 - 5,46 (m, 1 H) 6,33 - 6,44 (m, 1 H) 6,52 - 6,78 (m, 1 H) 6,93 - 7,03 (m, 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,72 (d, J=15,03 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	549,3

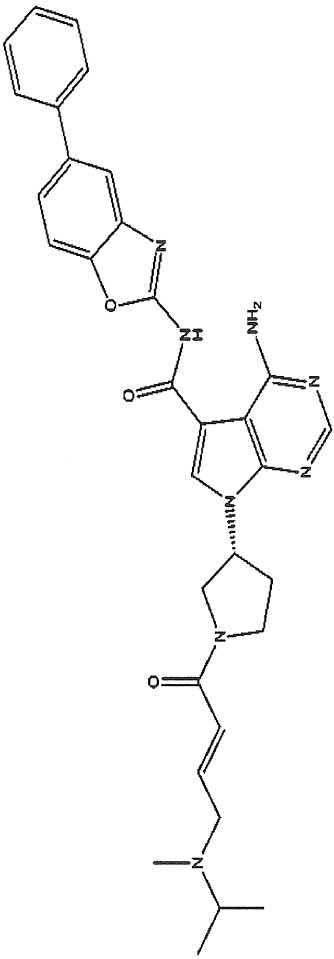
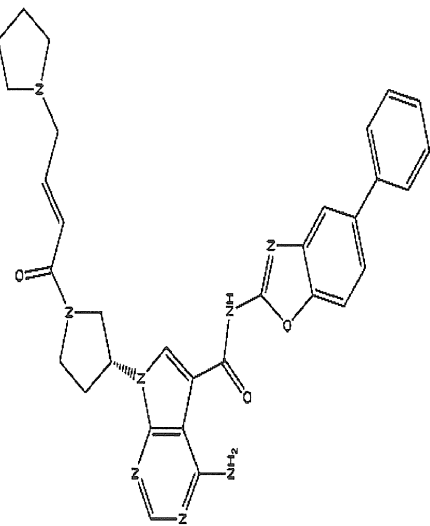
Bảng 2.5

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
55		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,36 (br. s., 1 H) 3,76 (br. s., 2 H) 3,91 - 4,09 (m 4 H) 5,26 (br. s., 1 H) 5,36 (br. s., 1 H) 5,64 - 5,73 (m, 2 H) 6,12 - 6,21 (m, 2 H) 6,62 (d, J=9,57 Hz, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 3 H) 7,43 (d, J=7,52 Hz, 6 H) 7,62 (d, J=6,83 Hz, 4 H) 7,68 (br. s., 3 H) 7,90 (br. s., 2 H) 8,07 (s, 1 H) 8,21 (s, 2 H)	494,3
56		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 2,14 (s, 3 H) 2,35 (br. s., 1 H) 3,02 (dd, J=17,08, 5,47 Hz, 2 H) 4,07 (br. s., 5 H) 5,14 - 5,41 (m, 1 H) 6,34 - 6,45 (m, 1 H) 6,56 - 6,72 (m, 1 H) 7,31 (br. s., 1 H) 7,43 (br. s., 2 H) 7,48 (br. s., 1 H) 7,63 (d, J=5,47 Hz, 2 H) 7,71 (br. s., 1 H) 7,97 (br. s., 1 H) 8,06 - 8,11 (m, 1 H) 8,21 (s, 2 H)	551,3

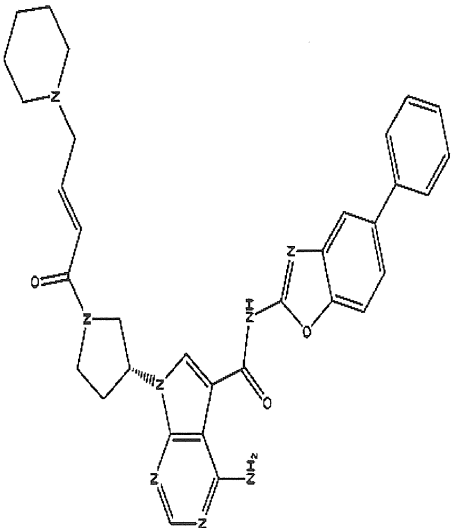
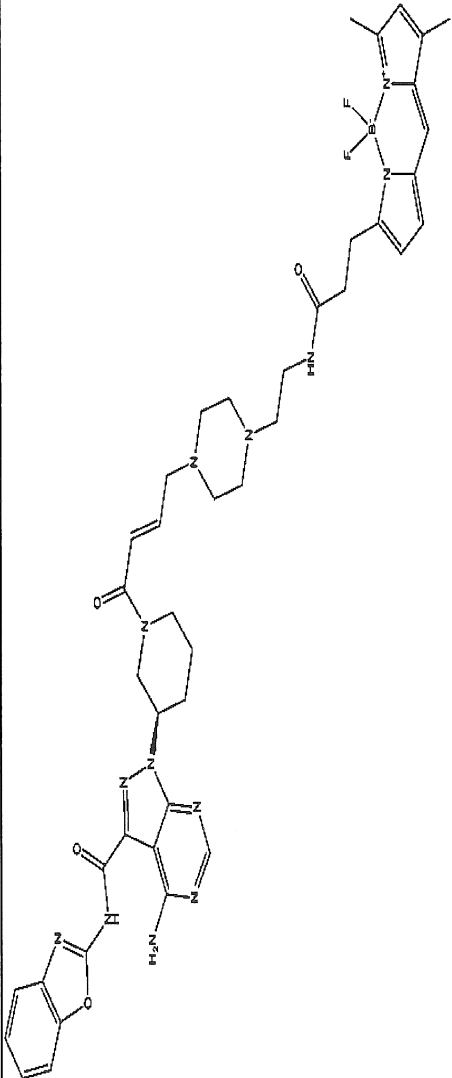
Bảng 29

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
57		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,99 (dt, J=10,93, 7,18 Hz, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 2,29 - 2,45 (m, 2 H) 3,07 - 3,19 (m, 2 H) 4,10 (br. s., 1 H) 5,29 (br. s., 1 H) 5,38 (br. s., 1 H) 6,38 - 6,49 (m, 1 H) 6,64 - 6,74 (m, 1 H) 7,36 (d, J=19,82 Hz, 2 H) 7,47 (br. s., 4 H) 7,65 (br. s., 2 H) 7,73 (br. s., 2 H) 7,93 (br. s., 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,26 (s, 2 H)	565,3
58		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 - 1,00 (m, 6 H) 2,35 - 2,45 (m, 4 H) 3,09 - 3,34 (m, 1 H) 3,17 (d, J=10,93 Hz, 1 H) 4,06 (br. s., 1 H) 5,17 - 5,43 (m, 1 H) 6,36 - 6,47 (m, 1 H) 6,62 - 6,72 (m, 1 H) 7,27 - 7,38 (m, 1 H) 7,31 (s, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 7,44 (br. s., 3 H) 7,62 (d, J=6,15 Hz, 2 H) 7,70 (br. s., 1 H) 7,90 (br. s., 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,18 - 8,26 (m, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	579,3

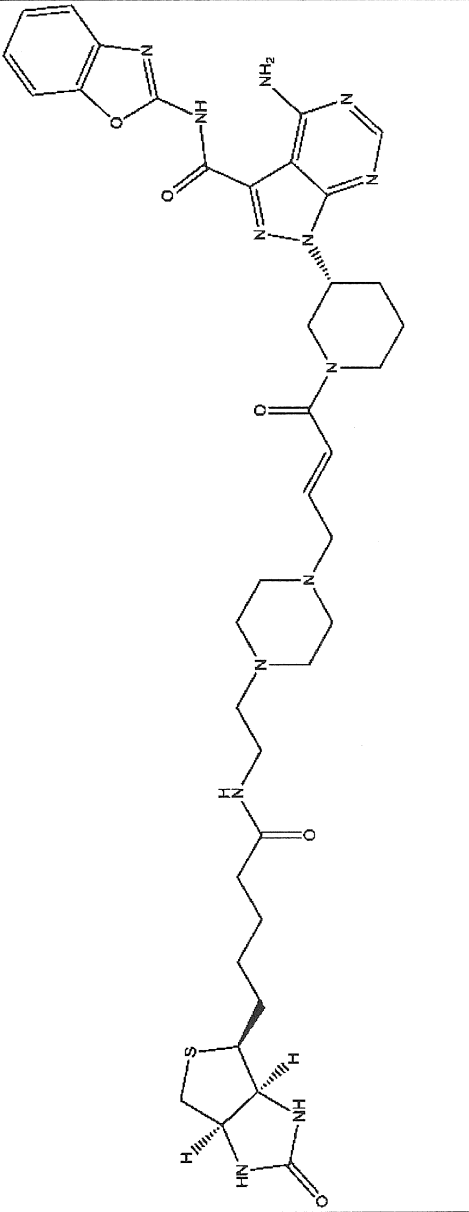
Bảng 30

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
59		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 (dd, J=11,28, 6,49 Hz, 6 H) 2,07 (d, J=13,67 Hz, 3 H) 2,60 - 2,87 (m, 2 H) 3,13 (dd, J=17,08, 5,47 Hz, 2 H) 4,06 (br. s., 1 H) 5,14 - 5,45 (m, 1 H) 6,28 - 6,50 (m, 1 H) 6,52 - 6,73 (m, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 3 H) 7,43 (br. s., 4 H) 7,62 (d, J=6,83 Hz, 3 H) 7,70 (br. s., 2 H) 7,89 (br. s., 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,23 (s, 2 H)	579,3
60		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,60 - 1,72 (m, 4 H) 2,43 (d, J=6,15 Hz, 4 H) 3,09 - 3,35 (m, 2 H) 4,07 (br. s., 1 H) 5,25 (br. s., 1 H) 5,34 (br. s., 1 H) 6,34-6,73 (m, 1 H) 7,31 (br. s., 1 H) 7,36 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=6,83 Hz, 2 H) 7,61 (br. s., 2 H) 7,70 (br. s., 1 H) 7,91 (br. s., 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	577,3

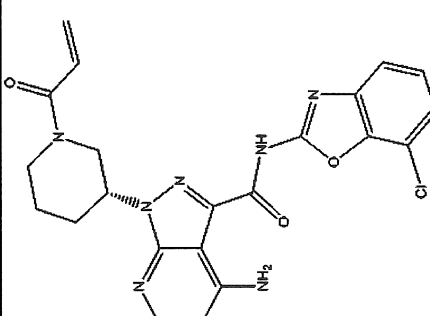
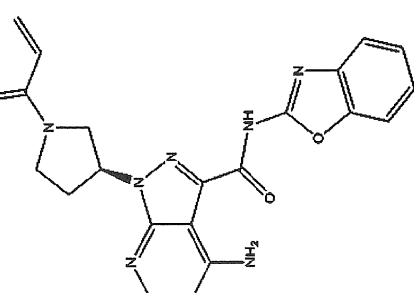
Bảng 31

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
61		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,34 (br. s., 2 H) 1,46 (br. s., 4 H) 2,29 (br. s., 4 H) 3,04 (dd, J=17,43, 5,81 Hz, 2 H) 4,06 (br. s., 1 H) 5,20 - 5,40 (m, 1 H) 6,32 - 6,44 (m, 1 H) 6,59 - 6,68 (m, 1 H) 7,31 (br. s., 1 H) 7,37 (br. s., 1 H) 7,43 (d, J=8,20 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=6,15 Hz, 2 H) 7,70 (br. s., 1 H) 7,92 (br. s., 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,22 (s, 2 H)	591.4
P-1		¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1,19 - 1,46 (m, 1 H) 1,73 (br. s., 2 H) 1,98 (br. s., 3 H) 2,04 (s, 1 H) 2,27 (br. s., 2 H) 2,40 (d, J=9,02 Hz, 1 H) 4,31 (br. s., 1 H) 4,94 (tt, J=8,81, 4,24 Hz, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 5,20 (br. s., 1 H) 6,58 (br. s., 1 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H) 7,45 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=1,95 Hz, 1 H) 8,34 - 8,42 (m, 1 H) 8,49 (br. s., 1 H)	

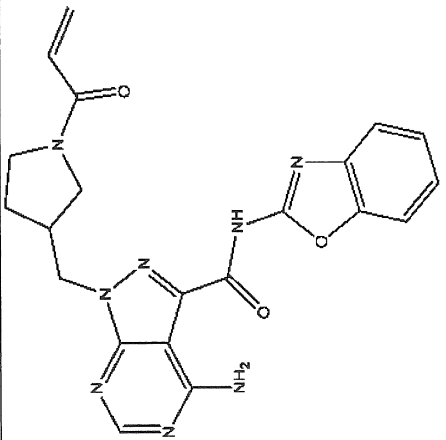
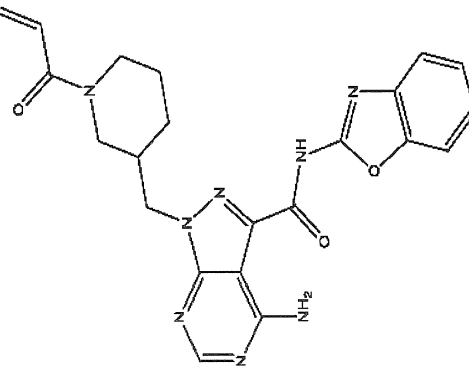
Bảng 3.2

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
P-2		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,04 (s, 1 H) 1,11 - 1,34 (m, 11 H) 1,39 - 1,61 (m, 9 H) 1,81 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,08 (m, 5 H) 2,10 - 2,21 (m, 3 H) 2,54 - 2,58 (m, 3 H) 2,62 - 2,84 (m, 6 H) 3,47 (br. s., 6 H) 4,03 - 4,13 (m, 3 H) 4,22 - 4,30 (m, 2 H) 4,50 - 4,70 (m, 1 H) 6,33 (br. s., 1 H) 6,40 (br. s., 1 H) 6,46 - 6,70 (m, 2 H) 6,91 - 7,17 (m, 2 H) 7,29 - 7,41 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 1 H) 7,80 - 7,93 (m, 1 H) 8,10 - 8,16 (m, 3 H)	800,3
Hợp chất ví dụ số 1		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 - 1,28 (m, 1 H) 1,42 - 1,71 (m, 1 H) 1,91 (br. s., 1 H) 2,04 - 2,36 (m, 2 H) 2,91 - 3,10 (m, 1 H) 3,13 - 3,27 (m, 1 H) 3,59 - 3,76 (m, 1 H) 4,04 - 4,26 (m, 2 H) 4,47 - 4,80 (m, 2 H) 5,51 - 5,78 (m, 1 H) 5,96 - 6,21 (m, 1 H) 6,64 - 6,95 (m, 1 H) 7,14 (dd, J=11,46, 8,54 Hz, 6 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 7,63 - 7,70 (m, 2 H) 8,26 (s, 1 H)	441,5

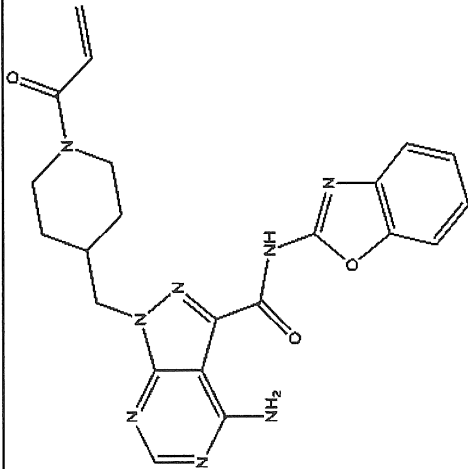
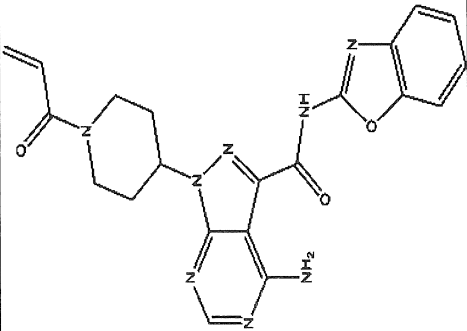
Bảng 33

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
64		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,87 (br. s., 2H), 2,04 (br. s., 2H), 2,18-2,33 (m, 2H), 3,88-4,75 (m, 4H), 4,61 (br. s., 2H), 5,63-5,73 (m, 1H), 5,71-5,72 (m, 1H), 6,04-6,15 (m, 2H), 6,69-6,93 (m, 1H), 7,00-7,12 (m, 1H), 7,02-7,09 (m, 3H), 8,23 (br. s., 3H), 10,79 (br. s., 2H)	467,1
65		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,68-4,01 (m, 5H), 4,01-4,21 (m, 1H), 5,37-5,57 (m, 1H), 5,61-5,74 (m, 1H), 6,05-6,22 (m, 1H), 6,48-6,72 (m, 1H), 7,03-7,25 (m, 2H), 7,37-7,53 (m, 2H), 7,87-8,01 (m, 1H), 8,07-8,22 (m, 1H)	419,2

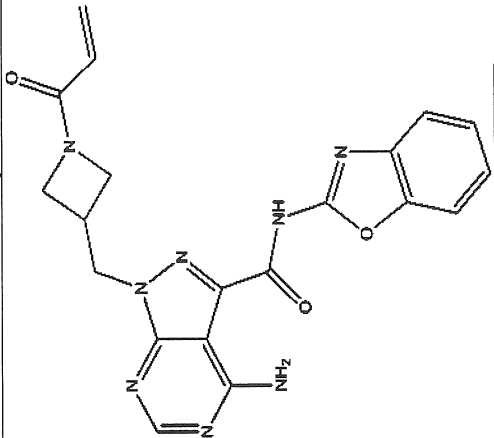
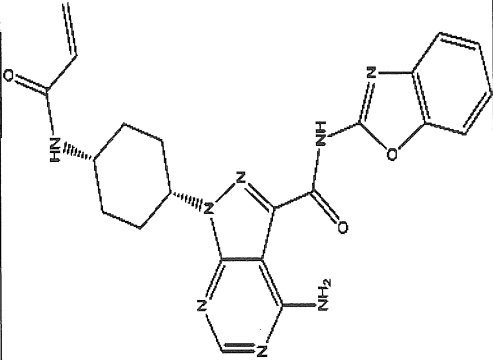
Bảng 34

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
66		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,55-1,77 (m, 2H), 1,77-2,05 (m, 2H), 2,73-2,96 (m, 2H), 3,60-3,72 (m, 1H), 4,25-4,46 (m, 2H), 5,54-5,67 (m, 1H), 6,00-6,15 (m, 1H), 6,39-6,63 (m, 1H), 7,06-7,23 (m, 2H), 7,38-7,53 (m, 2H), 7,86-8,01 (m, 1H), 8,08-8,22 (m, 1H)	433,2
67		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,12-1,36 (m, 2H), 1,50-1,77 (m, 2H), 1,99-2,21 (m, 1H), 3,79-3,90 (m, 2H), 3,94-4,17 (m, 2H), 4,19-4,35 (m, 2H), 5,50-5,66 (m, 1H), 5,92-6,08 (m, 1H), 6,58-6,81 (m, 1H), 6,98-7,22 (m, 2H), 7,29-7,50 (m, 2H), 7,76-7,91 (m, 1H), 8,05-8,20 (m, 2H)	447,2

Bảng 35

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
68		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00-1,26 (m, 2H), 1,42-1,60 (m, 2H), 2,13-2,32 (m, 1H), 2,51-2,68 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H), 3,91-4,09 (m, 1H), 4,16-4,27 (m, 2H), 4,28-4,42 (m, 1H), 5,55-5,67 (m, 1H), 5,97-6,09 (m, 1H), 6,66-6,85 (m, 1H), 7,00-7,17 (m, 2H), 7,31-7,45 (m, 2H), 7,74-7,88 (m, 1H), 8,03-8,22 (m, 2H)	447,2
69		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86-2,08 (m, 4H), 2,79-2,94 (m, 1H), 4,13-4,28 (m, 1H), 4,45-4,58 (m, 1H), 4,88-5,05 (m, 1H), 5,62-5,73 (m, 1H), 6,07-6,17 (m, 1H), 6,75-6,95 (m, 1H), 6,97-7,15 (m, 2H), 7,28-7,46 (m, 2H), 7,74-7,83 (m, 1H), 8,06-8,16 (m, 1H), 8,16-8,25 (m, 1H)	433,2

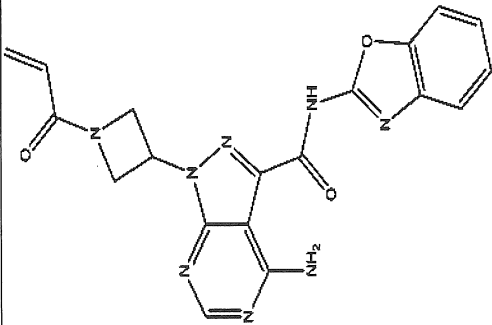
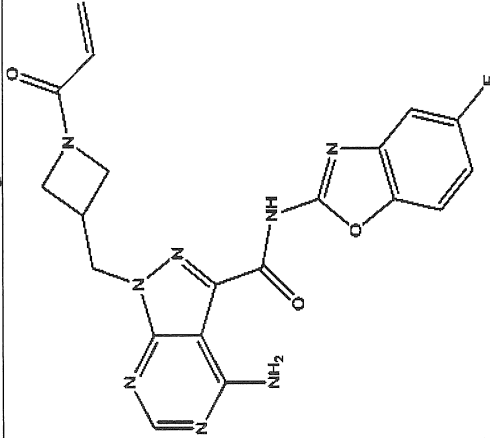
Bảng 36

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
70		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,04-3,08 (m, 1H), 3,76-3,87 (m, 1H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,04-4,14 (m, 1H), 4,20-4,31 (m, 1H), 4,52-4,61 (m, 2H), 5,56-5,68 (m, 1H), 5,99-6,11 (m, 1H), 6,17-6,33 (m, 1H), 7,06-7,23 (m, 2H), 7,38-7,52 (m, 2H), 7,87-7,99 (m, 1H), 8,07-8,21 (m, 2H)	419,3
71		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,62-1,81 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 2H), 2,14-2,33 (m, 2H), 3,88-3,99 (m, 1H), 4,62-4,74 (m, 1H), 5,50-5,62 (m, 1H), 6,01-6,14 (m, 1H), 6,33-6,48 (m, 1H), 6,95-7,18 (m, 2H), 7,27-7,46 (m, 2H), 7,67-7,83 (m, 1H), 8,05-8,11 (m, 1H), 8,11-8,23 (m, 3H), 10,67-10,90 (m, 1H)	447,2

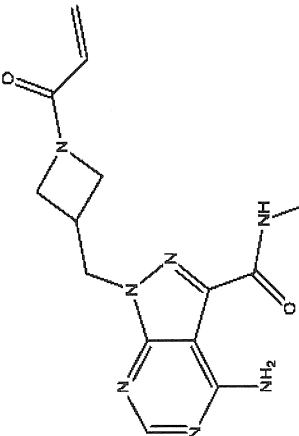
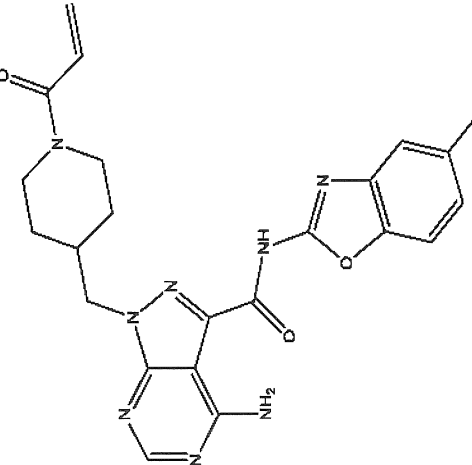
Bảng 37

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
72		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33-1,52 (m, 2H), 1,90-2,04 (m, 4H), 2,04-2,18 (m, 2H), 3,63-3,80 (m, 1H), 4,62-4,80 (m, 1H), 5,50-5,60 (m, 1H), 6,01-6,14 (m, 1H), 6,14-6,27 (m, 1H), 7,14-7,35 (m, 2H), 7,49-7,60 (m, 2H), 7,97-8,16 (m, 2H), 8,16-8,27 (m, 1H)	447,2
73		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,56-2,70 (m, 8H), 3,57-3,76 (m, 2H), 3,76-3,91 (m, 2H), 3,91-4,05 (m, 1H), 4,09-4,22 (m, 1H), 5,44-5,62 (m, 1H), 6,54-6,70 (m, 2H), 7,21-7,45 (m, 2H), 7,47-7,68 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,14- 8,25 (m, 1H), 8,25-8,30 (m, 1H)	476,3

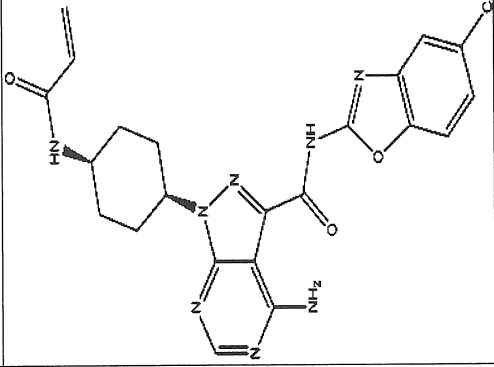
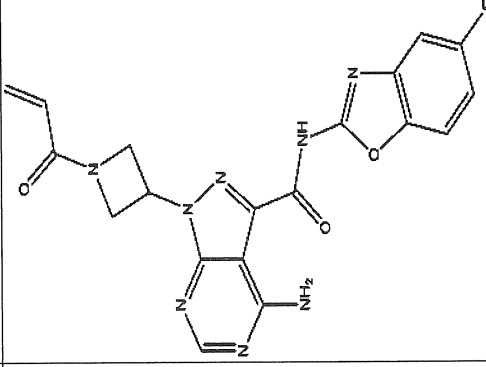
Bảng 38

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
74		No data	405,2
75		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,10-3,19 (m, 1H), 3,80-3,92 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 1H), 4,09-4,17 (m, 1H), 4,23-4,34 (m, 1H), 4,55-4,66 (m, 2H), 5,57-5,66 (m, 1H), 5,98-6,11 (m, 1H), 6,17-6,33 (m, 1H), 7,03-7,16 (m, 1H), 7,38-7,52 (m, 1H), 7,38-7,52 (m, 1H), 7,55-7,68 (m, 1H), 8,05-8,21 (m, 1H), 8,22-8,31 (m, 1H)	437,2

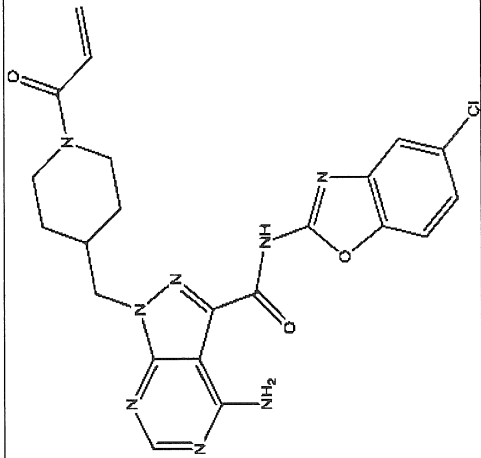
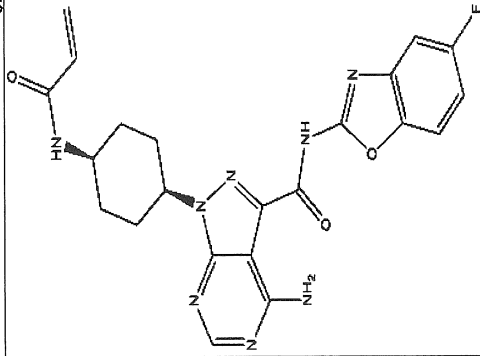
Bảng 39

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
76		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,11-3,19 (m, 1H), 3,81-4,03 (m, 2H), 4,06-4,18 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 4,57-4,64 (m, 2H), 5,56-5,69 (m, 1H), 5,99-6,11 (m, 1H), 6,16-6,32 (m, 1H), 7,23-7,34 (m, 1H), 7,50-7,71 (m, 2H), 8,05-8,18 (m, 1H), 8,20-8,31 (m, 1H)	453,2
77		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,04-1,32 (m, 2H), 1,45-1,62 (m, 2H), 2,19-2,36 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,90-3,03 (m, 1H), 3,93-4,07 (m, 1H), 4,25-4,43 (m, 3H), 5,55-5,67 (m, 1H), 5,96-6,10 (m, 1H), 6,67-6,84 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 1H), 7,37-7,55 (m, 1H), 7,60-7,70 (m, 1H), 8,03-8,19 (m, 1H), 8,19-8,29 (m, 1H)	465,3

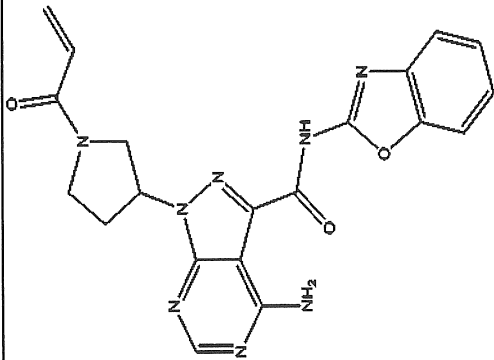
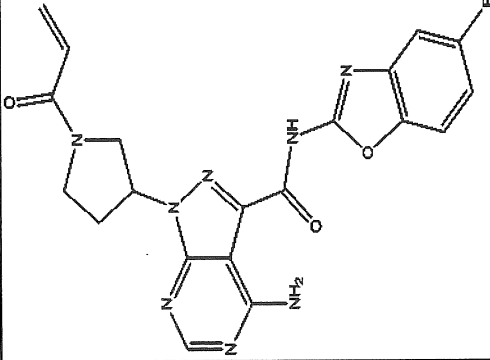
Bảng 40

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
78		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,66-1,93 (m, 6H), 2,20-2,37 (m, 2H), 3,85-3,99 (m, 1H), 4,67-4,79 (m, 1H), 5,51-5,62 (m, 1H), 6,00-6,15 (m, 1H), 6,32-6,46 (m, 1H), 7,18-7,36 (m, 1H), 7,51-7,68 (m, 1H), 7,95-8,29 (m, 3H)	481,2
79		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 4,35-4,60 (m, 2H), 4,63-4,81 (m, 2H), 5,63-5,81 (m, 2H), 6,09-6,20 (m, 1H), 6,28-6,44 (m, 1H), 6,93-7,15 (m, 1H), 7,34-7,50 (m, 1H), 7,54-7,66 (m, 1H), 8,07-8,28 (m, 2H)	423,2

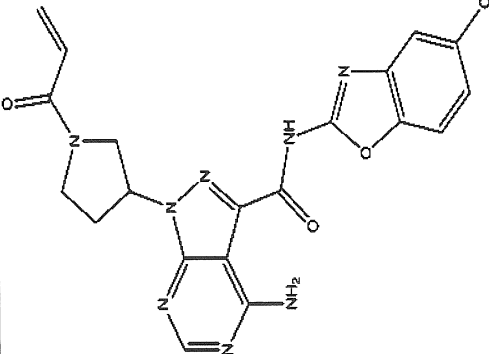
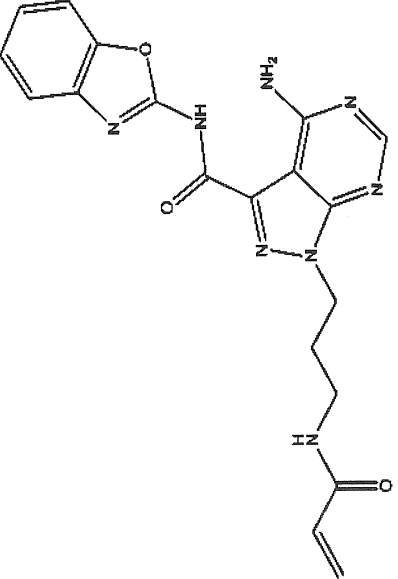
Bảng 41

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
80		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00-1,37 (m, 2H), 1,41-1,64 (m, 2H), 2,18-2,32 (m, 1H), 2,53-2,65 (m, 1H), 2,90-3,02 (m, 1H), 3,93-4,06 (m, 1H), 4,23-4,39 (m, 3H), 5,54-5,67 (m, 1H), 5,95-6,10 (m, 1H), 6,62-6,79 (m, 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,55-7,70 (m, 2H), 8,01-8,15 (m, 1H), 8,15-8,23 (m, 1H)	481,2
81		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,63-1,96 (m, 6H), 2,19-2,38 (m, 2H), 3,87-3,97 (m, 1H), 4,68-4,78 (m, 1H), 5,51-5,59 (m, 1H), 6,01-6,13 (m, 1H), 6,32-6,45 (m, 1H), 6,93-7,09 (m, 1H), 7,30-7,45 (m, 1H), 7,48-7,63 (m, 1H), 7,90-8,07 (m, 1H), 8,08-8,14 (m, 1H), 8,14-8,22 (m, 1H)	465,2

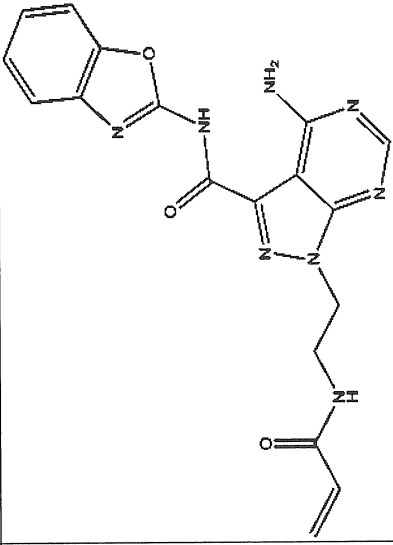
Bảng 42

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
82		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,30-2,41 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 3,53-3,69 (m, 1H), 3,69-4,17 (m, 4H), 5,40-5,58 (m, 1H), 5,58-5,72 (m, 1H), 6,06-6,21 (m, 1H), 6,47-6,69 (m, 1H), 7,14-7,31 (m, 2H), 7,45-7,62 (m, 2H), 7,93-8,12 (m, 1H), 8,17-8,23 (m, 1H)	419,2
83		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,25-2,39 (m, 1H), 2,52-2,62 (m, 1H), 3,51-3,66 (m, 1H), 3,68-4,19 (m, 5H), 5,40-5,58 (m, 1H), 5,58-5,73 (m, 1H), 6,07-6,20 (m, 1H), 6,49-6,72 (m, 1H), 6,96-7,14 (m, 1H), 7,29-7,45 (m, 1H), 7,45-7,64 (m, 1H), 7,98-8,13 (m, 1H), 8,17-8,29 (m, 1H)	437,2

Bảng 43

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
84		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,26-2,41 (m, 1H), 2,50-2,58 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 1H), 3,68-4,20 (m, 4H), 5,36-5,58 (m, 1H), 5,58-5,74 (m, 1H), 6,07-6,17 (m, 1H), 6,47-6,71 (m, 1H), 7,06-7,21 (m, 1H), 7,44-7,63 (m, 2H), 7,95-8,07 (m, 1H), 8,07-8,14 (m, 1H), 8,14-8,23 (m, 1H)	453,2
85		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,97-2,11 (m, 2H), 3,06-3,19 (m, 2H), 4,04-4,14 (m, 1H), 4,34-4,45 (m, 2H), 5,50-5,60 (m, 1H), 6,00-6,10 (m, 1H), 6,13-6,24 (m, 1H), 7,18-7,34 (m, 2H), 7,50-7,63 (m, 2H), 7,99-8,26 (m, 3H)	407,2

Bảng 44

Ví dụ số	Công thức cấu tạo	Phổ NMR	Phổ khối
86		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,55-3,65 (m, 2H), 4,29-4,43 (m, 2H), 5,46-5,58 (m, 1H), 5,93-6,16 (m, 2H), 7,00-7,15 (m, 2H), 7,29-7,48 (m, 2H), 7,72-7,87 (m, 1H), 8,03-8,30 (m, 3H)	393,2

Ví dụ thử nghiệm 1: Đo hoạt tính ức chế BTK (in vitro)

Về việc thiết lập điều kiện cho phương pháp đo hoạt tính ức chế của hợp chất với hoạt tính BTK kinaza in vitro, nó được mô tả trong danh sách giá cung cấp chất phản ứng tiêu thụ được cho dãy LabChip (nhãn hiệu đã đăng ký) của PerkinElmer, Inc. mà FL-PEPTIDE 2 tương ứng với peptit cơ chất để đo hoạt tính BTK kinaza. Vì vậy, FL-PEPTIDE 2 được sử dụng làm cơ chất. Protein BTK người tái tổ hợp đã tinh chế được sử dụng trong thử nghiệm được mua từ Carna Biosciences, Inc.

Về việc đo hoạt tính ức chế của hợp chất, trước tiên, hợp chất theo sáng chế được pha loãng từng bước bằng dimethyl sulfoxit (DMSO). Tiếp đó, protein BTK, peptit cơ chất (nồng độ cuối cùng là $1\mu\text{M}$), magie clorua (nồng độ cuối cùng là 10mM), ATP (nồng độ cuối cùng là $45\mu\text{M}$), và dung dịch DMSO chứa hợp chất theo sáng chế (nồng độ cuối cùng của DMSO là 5%) được bổ sung vào dung dịch đệm cho phản ứng kinaza (20mM HEPES (pH 7,5), 2mM dithiotheitol, 0,01% Triton X-100), và sau khi dung dịch này được ủ trong 40 phút ở 25°C , phản ứng kinaza được tiến hành. Phản ứng này được dừng lại bằng cách bổ sung EDTA vào đó để thu được nồng độ cuối cùng là 30mM . Cuối cùng, peptit cơ chất chưa được phosphoryl hóa (S) và peptit phosphoryl hóa (P) được tách và phát hiện bằng phép điện di mao quản vi kênh bằng cách sử dụng đầu đọc LabChip EZ Reader II (PerkinElmer, Inc.). Lượng phản ứng phosphoryl hóa được xác định từ chiều cao pic tương ứng của S và P, và nồng độ hợp chất tại đó phản ứng phosphoryl hóa có thể bị làm giảm 50% được xác định là trị số IC_{50} (nM). Kết quả được thể hiện trong các bảng sau.

Bảng 45

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế BTK Trị số IC ₅₀ (nM)
1	0,415
2	0,464
3	0,443
4	0,888
5	1,253
6	0,738
7	0,457
8	1,266
9	1,37
10	2,384
11	2,143
12	0,433
13	0,813
14	14,141
15	0,786
16	0,733
17	0,811
18	0,788
19	0,69
20	0,801
21	0,777
22	14,209
23	1,583
24	0,591
25	1,166
26	2,788
27	1,433
28	0,559
29	0,485
30	0,566
31	1,671
32	0,634
33	0,887
34	0,79
35	0,792
36	0,867
37	0,786
38	0,888
39	1,12
40	2,087

Bảng 46

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế BTK Trị số I C 5 0 (n M)
41	0,442
42	0,771
43	0,546
44	0,877
45	1,249
46	3,272
47	7,345
48	0,836
49	1,529
50	1,407
51	1,48
52	1,195
53	1,675
54	1,436
55	0,799
56	1,337
57	1,507
58	1,844
59	1,507
60	1,88
61	2,341
P-1	31,36
P-2	43,882
64	8,09
65	79,03
66	16,98
67	14,04
68	13,16
69	161,78
70	3,17
71	5,89
72	28,11
73	258,63
74	21,4

Từ các kết quả thử nghiệm này, đã phát hiện ra rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế với BTK in vitro.

Ví dụ thử nghiệm 2: Hoạt tính ức chế BTK chọn lọc so với ức chế EGFR kinaza (in vitro)

1) Đo hoạt tính ức chế BTK

Hoạt tính ức chế BTK được đo theo cách được nêu trong Ví dụ thử nghiệm 1.

2) Đo hoạt tính ức chế EGFR

Về việc thiết lập điều kiện cho phương pháp đo hoạt tính ức chế của hợp chất với hoạt tính EGFR kinaza in vitro, nó được mô tả trong danh sách giá cung cấp chất phản ứng tiêu thụ được cho dãy LabChip (nhãn hiệu đã đăng ký) của PerkinElmer, Inc. mà FL-PEPTIDE 22 tương ứng với peptit cơ chất để đo hoạt tính EGFR kinaza. Vì vậy, peptit biotin hóa (biotin- EEPLYWSFPAKKK) được tạo ra bằng cách tham khảo trình tự axit amin của peptit. Protein EGFR người tái tổ hợp đã tinh chế được sử dụng trong thử nghiệm được mua từ Carna Biosciences, Inc.

Về việc đo hoạt tính ức chế của hợp chất, trước tiên, hợp chất theo sáng chế được pha loãng từng bước bằng dimethyl sulfoxit (DMSO). Tiếp đó, EGFR protein, peptit cơ chất (nồng độ cuối cùng là 250nM), magie clorua (nồng độ cuối cùng là 10mM), mangan clorua (nồng độ cuối cùng là 10mM), ATP (nồng độ cuối cùng là 1,5 μ M), và dung dịch DMSO chứa hợp chất theo sáng chế (nồng độ cuối cùng của DMSO là 2,5%) được bổ sung vào dung dịch đệm cho phản ứng kinaza (20mM HEPES (pH 7,5), 2mM dithiothreitol, 0,01% Triton X-100), và sau khi dung dịch này được ủ trong 120 phút ở 25°C, phản ứng kinaza được tiến hành. Phản ứng này được dừng lại bằng cách bổ sung EDTA vào đó để thu được nồng độ cuối cùng là 24mM. Tiếp đó, dung dịch phát hiện chứa kháng thể PT66 tyrosin chống phosphoryl hóa được đánh dấu Eu (PerkinElmer, Inc.) và SURELIGHT APC-SA (PerkinElmer, Inc.) được bổ sung vào, và hệ này được để yên trong 2 giờ hoặc lâu hơn ở nhiệt độ trong phòng. Cuối cùng, lượng huỳnh quang khi bức xạ bằng ánh sáng kích thích có bước sóng bằng 337nm được đo ở hai bước sóng bằng 620nm và 665nm, bằng cách sử dụng thiết bị PHERAstar FS (BMG Labtech GmbH). Lượng phản ứng phosphoryl

hóa được xác định từ tỷ lệ giữa lượng huỳnh quang ở hai bước song này, và nồng độ hợp chất tại đó phản ứng phosphoryl hóa có thể bị làm giảm 50% được xác định là trị số IC₅₀ (nM).

3) Ức chế BTK chọn lọc

Thuật ngữ “trị số IC₅₀ của hoạt tính ức chế EGFR (nM)/ trị số IC₅₀ của hoạt tính ức chế BTK (nM)” được tính dựa trên kết quả thu được trong phần 1) và 2) trên đây, và nhờ đó xác định được việc ức chế BTK chọn lọc của hợp chất thử nghiệm.

Bảng 47

Ví dụ số	Trị số IC ₅₀ hoạt tính ức chế EGFR (nM) /Trị số IC ₅₀ hoạt tính ức chế BTK (nM)
4	929,2
5	241,0
6	33,3
8	22,9
9	28,4
11	1294,6
12	84,2
13	28,8
14	128,1
15	145,0
16	158,1
17	157,2
18	121,3
19	144,8
20	138,2
21	147,4
22	260,1
25	173,7

Ví dụ số	Trị số IC50 hoạt tính ức chế EGFR (nM) /Trị số IC50 hoạt tính ức chế BTK (nM)
26	642,8
30	21,3
32	43,1
33	43,4
34	79,3
35	35,1
36	59,8
37	70,5
39	37,5
40	10,0
42	19,4
44	17,1
47	20,4
49	24,8
50	22,1
51	31,1
52	20,6
53	25,5
54	37,1
56	17,6
57	19,3
58	23,5
59	16,3
60	32,4
61	67,5
67	18,0
68	11,4

Bảng 48

Ví dụ số	Trị số IC50 hoạt tính ức chế EGFR (nM) /Trị số IC50 hoạt tính ức chế BTK (nM)
70	12,2
71	42,0
72	12,4
73	11,2
75	58,2
76	11,4
77	203,7
78	100,7
79	20,6
80	75,4
81	204,9
82	10,9
83	39,6
85	11,0
Hợp chất ví dụ so sánh 1	1,3

Từ các kết quả thử nghiệm này, có thể thấy rõ ràng là việc chọn lọc của hợp chất theo sáng chế để ức chế BTK so với EGFR kinaza in vitro là khoảng 7,5 lần hoặc cao hơn so với việc chọn lọc của Hợp chất tham khảo 1, và hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế BTK chọn lọc một cách mỹ mãn. Từ các kết quả này, có thể kết luận rằng hợp chất theo sáng chế có tác dụng phụ ít hơn so với các chất ức chế BTK hiện hành.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm đo sự tăng sinh hoạt tính ức chế với dòng tế bào biểu hiện BTK và EGFR (in vitro), và so sánh độ chọn lọc của nó

Tế bào TMD8, là của dòng tế bào lympho tế bào B lớn lan tỏa biểu hiện BTK, được tạo huyền phù trong môi trường RPMI1640 (do Life Technologies Corp. sản xuất) chứa 10% huyết thanh bào thai bê. Tế bào A431, là của dòng tế bào ung

thư biểu mô dạng biểu bì người được hoạt hóa ở mức cao, biểu hiện quá mức EGFR, được tạo huyền phù trong DMEM, môi trường glucoza cao (do Life Technologies Corp. sản xuất) chứa 10% huyết thanh bào thai bê. Hỗn dịch tế bào được cấy vào mỗi giếng của đĩa vi chuẩn độ đáy phẳng 384-giếng, và các tế bào được nuôi cấy trong 1 ngày ở nhiệt độ 37°C trong tủ áp chứa 5% khí cacbon đioxit. Hợp chất theo sáng chế và Hợp chất tham khảo 1 lần lượt được hòa tan trong DMSO, và các dung dịch này được pha loãng đến nồng độ gấp 500 lần nồng độ cuối cùng của hợp chất thử nghiệm bằng cách sử dụng DMSO. Dung dịch DMSO của hợp chất thử nghiệm được pha loãng với môi trường được sử dụng trong huyền phù của mỗi tế bào, và nó được bổ sung vào mỗi của giếng của đĩa nuôi cấy tế bào sao cho nồng độ cuối cùng của DMSO là 0,2%. Các tế bào được nuôi cấy tiếp trong 3 ngày ở nhiệt độ 37°C trong tủ áp chứa 5% khí cacbon đioxit. Tiến hành đếm số tế bào trước khi bổ sung hợp chất và sau khi nuôi cấy trong 3 ngày với sự có mặt của hợp chất, bằng cách sử dụng thiết bị CELLTITER GLO (do Promega Corp. sản xuất) dựa trên quy trình do Promega Corp. khuyến cáo. Tỷ lệ ức chế sự tăng sinh được tính bằng công thức sau, và xác định nồng độ của hợp chất thử nghiệm ức chế 50% (GI50 (nM)).

$$\text{Tỷ lệ ức chế sự tăng sinh (\%)} = (C - T)/(C - C_0) \times 100$$

T: Cường độ phát quang của giếng trong đó hợp chất thử nghiệm được bổ sung

C: Cường độ phát quang của giếng trong đó hợp chất thử nghiệm không được bổ sung

C₀: Cường độ phát quang của giếng đo được trước khi bổ sung hợp chất thử nghiệm

Khi so sánh giữa hoạt tính ức chế sự tăng sinh tế bào với tế bào A431 mà phụ thuộc vào việc phát tín hiệu tăng sinh EGFR và hoạt tính ức chế sự tăng sinh tế bào với tế bào TMD8 mà phụ thuộc vào việc phát tín hiệu tăng sinh BTK, sự ảnh hưởng của kinaza tương ứng ở mức tế bào là có thể đánh giá được. Điều này có

nghĩa là, khi tỷ lệ “tỷ lệ ức chế sự tăng sinh tế bào A431/tỷ lệ ức chế sự tăng sinh tế bào TMD8” được tính, nó được dự tính là khi trị số của tỷ lệ này càng lớn, mức độ chọn lọc BTK so với EGFR trong tế bào là cao hơn. Trị số của “tỷ lệ ức chế sự tăng sinh tế bào A431/tỷ lệ ức chế sự tăng sinh tế bào TMD8” được thể hiện trong Bảng 49 và Bảng 50.

Bảng 49

Ví dụ số	Tỷ lệ ức chế tăng sinh tế bào A431 /Tỷ lệ ức chế tăng sinh tế bào TMD8
1	1062,9
2	>1033,6
6	2786,0
7	5440,9
8	25303,8
9	8196,7
10	5860,5
12	3077,4
13	4872,2
14	>1400,6
15	16442,0
16	>16313,2
17	>12345,7
18	>15625,0
19	>17825,3
20	>19120,5
21	4909,1
22	>12468,8
23	>10680
24	3266,5
25	2793,0
27	4155,9
28	2040,3
29	1243,4
30	5164,3
32	>11123,5
33	>18281,5
34	>22471,9
35	>18691,6
38	2868,1

Bảng 50

Ví dụ số	Tỷ lệ ức chế tăng sinh tế bào A431 /Tỷ lệ ức chế tăng sinh tế bào TMD8
39	>3510,0
40	>3159,6
41	1667,7
42	3934,1
44	10905,1
46	7662,2
48	2496,4
49	>3260,5
50	>2767,8
51	>2044,6
52	>3617,9
53	>1535,4
54	>2675,9
66	>1205,7
67	>2168,7
68	>4785,8
70	>8369,4
71	>7657,0
72	>2802,7
75	>1643,7
76	>2345,8
77	>6793,5
78	>23596,7
80	14348,9
81	8346,7
82	8143,0
83	>18797,0
84	>7132,7
Hợp chất ví dụ so sánh 1	117,9

Từ các kết quả thử nghiệm này, có thể thấy rõ ràng là mức độ ức chế BTK một cách chọn lọc của hợp chất theo sáng chế so với EGFR kinaza trong tỷ lệ ức chế sự tăng sinh tế bào (in vitro) là gấp 8,5 lần hoặc cao hơn so với Hợp chất tham khảo 1, và hợp chất theo sáng chế cũng có hoạt tính ức chế BTK chọn lọc một cách mỹ mãn không chỉ ở mức kinaza mà còn ở mức tế bào. Từ các kết quả này, có thể kết luận rằng hợp chất theo sáng chế có thể có ít tác dụng phụ hơn các chất ức chế BTK hiện hành.

Ví dụ thử nghiệm 4: Tác dụng chống khối u và đánh giá tỷ lệ thay đổi thể trọng

Dòng tế bào TMD8 có nguồn gốc từ u lympho tế bào B của người được cấy truyền dưới da vào chuột SCID. Vào thời điểm khi thể tích của khối u ghép đạt 100 đến 200mm³, các con chuột được chia thành nhóm, mỗi nhóm 5 con, theo phương pháp phân loại ngẫu nhiên (Ngày 1) sao cho thể tích khối u các nhóm khác nhau là đồng nhất, và việc dùng qua đường miệng được bắt đầu. Nhóm 1: Hợp chất tham khảo 1 (100mg/kg) được dùng qua đường miệng một lần một ngày, Nhóm 2: hợp chất theo sáng chế (Ví dụ hợp chất 13) (50mg/kg) được dùng qua đường miệng một lần một ngày, Nhóm 3: hợp chất theo sáng chế (Hợp chất ví dụ 12) (50mg/kg) được dùng qua đường miệng một lần một ngày, và Nhóm 4: hợp chất theo sáng chế (Hợp chất ví dụ 6) (50mg/kg) được dùng qua đường miệng một lần một ngày. Để so sánh tác dụng chống khối u gây ra bởi việc dùng thuốc, thể tích khối u tương đối (relative tumor volume-RTV), là tỷ lệ tăng sinh của khối u khi thể tích khối u vào thời điểm chia nhóm được đặt là một, được xác định bằng công thức sau.

$$RTV = (\text{thể tích khối u vào ngày đo thể tích khối u}) / (\text{thể tích khối u vào thời điểm chia nhóm})$$

Trị số RTV trung bình vào ngày 17 sau khi dùng trong nhóm đối chứng và nhóm dùng hợp chất (các nhóm từ Nhóm 1 đến 4) là được mô tả trong Bảng 51.

Sự thay đổi thể trọng (body weight change-BWC) được sử dụng ở dạng chỉ

số cho biết độ độc toàn thân gây ra bởi việc dùng thuốc. Chỉ số BWC được tính bằng công thức sau, và trị số BWC trung bình được thể hiện trong Bảng 38.

(Công thức toán học 1)

$$\text{BWC (\%)} = \frac{[(\text{thể trọng của các con chuột vào ngày đo trọng lượng}) - (\text{thể trọng của các con chuột vào thời điểm chia nhóm})]/(\text{thể trọng của các con chuột vào thời điểm chia nhóm})}{\times 100}$$

Bảng 51

Hợp chất được dùng	Liều lượng (mg/kg)	Ngày 17	
		RTV	BWC
Đối chứng	-	9,36	8,5
Nhóm 1	100	3,21	2,0
Nhóm 2	50	4,24	3,8
Nhóm 3	50	0,13	6,0
Nhóm 4	50	1,99	-0,6

Kết quả là, hợp chất theo sáng chế ở nhóm được dùng liều 50mg/kg có tác dụng chống khối u bằng hoặc cao hơn tác dụng chống khối u của nhóm trong đó Hợp chất tham khảo 1 được dùng với liều 100mg/kg. Ngoài ra, độ độc như việc giảm thể trọng không được nhận thấy ở nhóm được dùng các hợp chất này.

Vì vậy, có thể thấy một cách rõ ràng là hợp chất theo sáng chế là hợp chất, có tác dụng chống khối u mỹ mãn ở các liều thấp hơn Hợp chất tham khảo 1 và an toàn ở mức cao.

Ví dụ thử nghiệm 5: Sự ảnh hưởng đến thể trọng của chuột SD bằng cách dùng lặp lại hợp chất theo sáng chế (in vivo)

Sự ảnh hưởng đối với việc tăng thể trọng của các con chuột SD bằng cách dùng lặp lại Hợp chất tham khảo 1 và hợp chất theo sáng chế trong hai tuần, được so với sự ảnh hưởng của nhóm được dùng chất dẫn thuốc. Các con chuột được phân nhóm như sau, mỗi nhóm gồm bốn con, bằng phương pháp phân loại ngẫu nhiên sao cho thể trọng trung bình của mỗi nhóm hầu như đồng nhất (Ngày 1).

Nhóm 1: Hợp chất tham khảo 1 (280mg/kg) được dùng qua đường miệng một lần một ngày, Nhóm 2: hợp chất theo sáng chế (Hợp chất ví dụ 12) (750mg/kg)

được dùng qua đường miệng một lần một ngày, và Nhóm 3: hợp chất theo sáng chế (Hợp chất ví dụ 13) (750mg/kg) được dùng qua đường miệng một lần một ngày.

Sự thay đổi thể trọng (BWC) được sử dụng ở dạng chỉ số cho biết độ độc toàn thân gây ra bởi việc dùng thuốc. Chỉ số BWC được tính bằng công thức sau.

$$\text{BWC (\%)} = \frac{[(\text{Thể trọng của chuột vào ngày 14 sau khi dùng}) - (\text{thể trọng của chuột vào thời điểm chia nhóm})]/(\text{thể trọng của chuột vào thời điểm chia nhóm})}{\times 100}$$

Tỷ lệ thay đổi thể trọng tương đối trong nhóm được dùng mỗi hợp chất được tính bằng công thức sau khi BWC trong nhóm được dùng chất dẫn thuốc được đặt là 1, và kết quả được thể hiện trong Bảng 52.

$$\text{Tỷ lệ thay đổi thể trọng tương đối (\%)} = \frac{(\text{BWC trong nhóm được dùng hợp chất})}{(\text{BWC trong nhóm được dùng chất dẫn thuốc})} \times 100$$

Bảng 52

Nhóm	Liều lượng (mg/kg)	Tỷ lệ thể trọng tương đối (%)
Nhóm 1	280	30,9
Nhóm 2	750	91,2
Nhóm 3	750	79,1

Theo kết quả, biên độ tăng thể trọng của chuột là rất nhỏ ở Nhóm 1, là nhóm được dùng Hợp chất tham khảo 1 so với nhóm được dùng chất dẫn thuốc. Trong khi ở Nhóm 2 và 3, là nhóm được dùng hợp chất theo sáng chế, việc tăng thể trọng của chuột là rất khó tác động. Hợp chất theo sáng chế được dùng với lượng gấp 2,5 lần hoặc nhiều hơn lượng của Hợp chất tham khảo 1 (lượng gấp khoảng 5 lần về AUC₀₋₂₄ (μM: giờ)). Thêm vào đó, ở Nhóm 1, nhận thấy các cá thể bị tiêu chảy; tuy nhiên, ở Nhóm 2 và 3, không nhận thấy các cá thể được nhận thấy. Vì vậy, hợp chất theo sáng chế có tác dụng mỹ mãn là mức độ tác dụng phụ là thấp mặc dù lượng tiếp xúc là lớn hơn nhiều của Hợp chất tham khảo 1.

Như đã mô tả trên đây, có thể thấy rõ ràng là hợp chất theo sáng chế là hợp

chất có profin mỹ mãn với độ độc giảm hơn so với Hợp chất tham khảo 1.

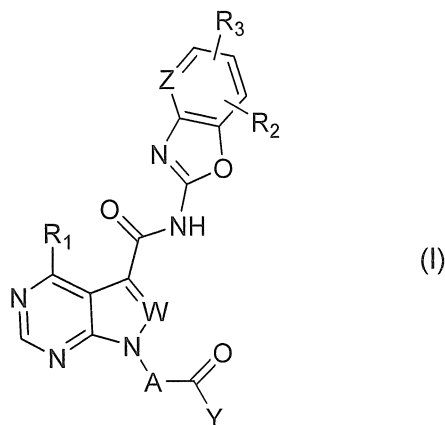
Ví dụ thử nghiệm 6: Phát hiện bằng chất đánh dấu BTK bằng cách sử dụng hợp chất đánh dấu huỳnh quang (in vitro)

Dòng tế bào có nguồn gốc từ u lympho tế bào của người, tế bào Ramos được tạo huyền phù trong môi trường RPMI1640 chứa 10% huyết thanh bào thai bê, và tiếp theo, các tế bào được cấy ở đĩa nuôi cấy với nồng độ $2,0 \times 10^6$ (tế bào/giếng). Các tế bào được nuôi cấy trong tủ áp CO₂ (Sanyo Electric Biomedical Co., Ltd.) ở 37°C trong 24 giờ. Hợp chất ví dụ P-1 và hợp chất được đánh dấu huỳnh quang là dẫn xuất của Hợp chất tham khảo 1 (PCI-33380, Tài liệu phi sáng chế 2) (10mM dung dịch gốc) lần lượt được pha loãng với DMSO. Mỗi dung dịch pha loãng được bổ sung vào tế bào được cấy trên đĩa, và các tế bào được nuôi cấy trong tủ áp CO₂ trong 1 giờ. Sau đó, hợp chất đánh dấu huỳnh quang (10mM dung dịch gốc) được pha loãng đến 2mM bằng DMSO và bổ sung vào mỗi giếng, và các tế bào được nuôi cấy trong tủ áp CO₂ trong 1 giờ. Sau đó, các tế bào được gom, và 50μl (dịch chiết tế bào (NP-40; Invitrogen, Inc.) chứa 1× chất ức chế proteaza (Hoffmann-La Roche AG) và 1× hỗn hợp phosphatase (Sigma-Aldrich Co.)) được bổ sung vào các viên tế bào. Các viên tế bào này được để yên trong 10 phút trên hỗn hợp nước đá. Lượng protein trong dịch chiết tế bào gom được phân tích một cách định lượng bằng thử nghiệm DC protein (Bio-Rad Laboratories, Inc.), và 20μg protein trên mỗi kênh được đưa vào gel chứa SDS theo gradien (4% đến 20%) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Sau khi tiến hành điện di, ảnh của gel điện chuyển được chụp bằng cách sử dụng Molecular Dynamics Typhoon Scanner (GE Healthcare, Inc.). Sau đó, thử nghiệm thấm Tây được tiến hành bằng cách sử dụng i-Blot (Invitrogen, Inc.), và protein BTK được phát hiện được bằng thiết bị LAS4000 (GE Healthcare, Inc.) bằng cách sử dụng kháng thể BTK (Abcam) (Fig. 1).

Như được thể hiện trên Fig. 1, có thể thấy rõ ràng là mẫu dò theo sáng chế là công cụ hữu ích để phát hiện BTK trong thử nghiệm in vitro.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I) sau, hoặc muối của nó:



trong đó A là $-(CH_2)_n-X-$, $-(CH_2)_m-NH-$, hoặc $-(C3-C7 \text{ xycloalkylen})-NH-$;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

X là C3-C10 heteroxycloalkylen chứa nitơ có thể có một hoặc nhiều phần tử thế;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

mỗi nhóm W và Z độc lập là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino;

mỗi nhóm R_2 và R_3 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C1-C6 alkoxy có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh, chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, hoặc nhóm xiano; và

mỗi nhóm R_4 , R_5 , R_6 và R_7 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro,

hoặc nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế;

trong đó (các) phần tử thế này được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm halogeno-C1-C6-alkyl, nhóm C3-C7 xycloalkyl, nhóm C3-C7 xycloalkyl-C1-C4 alkyl, nhóm C7-C13 aralkyl, nhóm C2-C6 alkenyl, nhóm C2-C6 alkynyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm halogeno-C1-C6 alkoxy, nhóm C3-C7 xycloalkoxy, nhóm C3-C7 xycloalkyl-C1-C4 alkoxy, nhóm C7-C13 aralkyloxy, nhóm C1-C6 alkylthio, nhóm C3-C7 xycloalkyl-C1-C4 alkylthio, nhóm amino, nhóm amino được thế một hoặc hai lần bằng nhóm C1-C6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm C3-C7 xycloalkyl-C1-C4 alkylamino, nhóm (C1-C6 alkyl)cacbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C6-C14 aryl)-cacbonyl, nhóm (C1-C6 alkyl)cacbonoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C6-C14 aryl)cacbonoxy, nhóm oxo, nhóm carboxyl, nhóm (C1-C6 alkoxy)-cacbonyl, nhóm (C7-C13 aralkyl)oxycacbonyl, nhóm carbamoyl, nhóm dị vòng bão hoà có nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, nhóm dị vòng chưa bão hoà một phần hoặc hoàn toàn, đơn vòng hoặc đa vòng có nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, và nhóm oxy dị vòng bão hoà có nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức chung (I),

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là C3-C10 heteroxycloalkylen chứa nitơ; và

R₁ là nhóm amino.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức chung (I),

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là azetidinylen, pyrrolidinylen, hoặc piperidinylen; và

R_1 là nhóm amino.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức chung (I),

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là azetidinylen, pyrrolidinylen, hoặc piperidinylen;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C6 alkyl được thế C1-C4 alkoxy, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm phenyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế với nguyên tử halogen, nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm xyano;

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl mà được thế bằng nhóm amino được thế bằng hai nhóm C1-C6 alkyl (nhóm C1-C6 alkyl này có thể tạo thành nhóm heterocycloalkyl có từ 4 đến 8 cạnh cùng với nguyên tử nitơ mà các nhóm alkyl này gắn vào); và

khi Y là $-C\equiv C-R_7$,

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức chung (I),

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là 1,3-azetidinylen, 1,3-pyrolidinylen, hoặc 1,3-piperidinylen;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

khi Z là N, W là N, trong khi khi Z là CH, W là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C4 alkyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C4 alkyl, nhóm C1-C4 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C4 alkyl được thế C1-C4 alkoxy, nhóm C1-C4 alkoxy, nhóm phenyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế với nguyên tử halogen, nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh chứa một nguyên tử lưu huỳnh, hoặc nhóm xiano;

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl mà được thế bằng nhóm amino được thế bằng hai nhóm C1-C6 alkyl (nhóm C1-C6 alkyl này có thể tạo thành nhóm heterocycloalkyl có từ 4 đến 8 cạnh cùng với nguyên tử nitơ mà các nhóm alkyl này gắn vào); và

khi Y là $-C\equiv C-R_7$,

R_7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C4 alkyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức chung (I),

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là 1,3-azetidinylen, 1,3-pyrolidinylen, hoặc 1,3-piperidinylen;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

khi Z là N, W là N, trong khi khi Z là CH, W là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm methyl, nhóm triflometyl, nhóm metoxyetyl, nhóm metoxy, nhóm phenyl, nhóm 4-clophenyl, nhóm 2-thienyl, hoặc nhóm xyano;

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm dimethylaminometyl, nhóm methyletylaminometyl, nhóm dietylamino-metyl, nhóm methylisopropylaminometyl, nhóm 1-piperidinylmetyl, hoặc nhóm 1-pyrolidinylmetyl; và

khi Y là $-C\equiv C-R_7$,

R_7 là nhóm methyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức chung (I),

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

R_1 là nhóm amino;

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm triflometyl, nhóm metoxyetyl, nhóm phenyl, nhóm 2-thienyl, hoặc nhóm xyano;

(1) khi Z là N, và W là N,

X là 1,3-piperidinylen,

và Y là nhóm vinyl;

(2) khi Z là CH, và W là N,

X là 1,3-pyrolidinylen hoặc 1,3-piperidinylen,

và Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-(R_7)$, và

khi Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$,

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm metyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, nhóm methylisopropylaminomethyl, nhóm 1-piperidinylmethyl, hoặc nhóm 1-pyrolidinylmethyl;

khi Y là $-C\equiv C-(R_7)$,

R_7 là nhóm methyl; và

(3) khi Z là CH, và W là CH,

X là 1,3-azetidinylen hoặc 1,3-pyrolidininylen,

và Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$, và

mỗi nhóm R_4 , R_5 và R_6 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nhóm dimethylaminomethyl, nhóm metyletylaminomethyl, nhóm diethylaminomethyl, nhóm methylisopropylaminomethyl, nhóm 1-piperidinylmethyl, hoặc nhóm 1-pyrolidinylmethyl.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, hoặc muối của nó, trong đó trong công thức chung (I),

A là $-(CH_2)_n-X-$;

n bằng 0;

X là 1,3-piperidininylen;

Y là nhóm vinyl;

Z là CH;

W là N;

R_1 là nhóm amino; và

nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_2 và R_3 là nguyên tử hydro, trong khi nhóm còn lại là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm xyano.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất từ (1) đến (86) sau, hoặc muối của chúng:

(1) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-

1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(2) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-bromobenzo[d]oxazol-2-yl)-

1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(3) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(4) (R)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-metacryloylpiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(5) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(6) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-xyanobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(7) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-metoxybenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(8) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(2-metoxietyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(9) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(oxazolo[4,5-b]pyridin-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(10) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(4-metylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(11) (R)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-metacryloylpiperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(12) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(13) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(14) (R,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(15) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(16) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(ethyl(metyl)amino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(17) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(diethylamino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(18) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(19) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(20) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(21) (R,E)-4-amino-N-(5-(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(22) (R)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(but-2-ynoyl)piperidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(23) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(5,6-dimethylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(24) (R)-1-(1-acryloylpyrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(25) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(but-2-enoyl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(26) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(3-methylbut-2-enoyl)pyrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(27) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(28) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(thiophen-2-yl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(29) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-methylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(30) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(31) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(4-clophenyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(32) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(33) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(ethyl(methyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(34) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(diethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(35) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(isopropyl(methyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(36) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(pyrrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(37) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(38) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-metoxibenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamid,

(39) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-xyanobenzo[d]oxazol-2-

yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(40) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(2-methoxyethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(41) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(42) (R,E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(43) (R)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-(trifluoromethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(44) (R,E)-4-amino-N-(5-(trifluoromethyl)benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(45) 1-(1-acryloylazetidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(46) 7-(1-acryloylazetidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(47) (E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)azetidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(48) (R)-7-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(49) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(50) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(ethyl(methyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(51) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(diethylamino)but-2-

enoyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(52) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(53) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(54) (R,E)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(55) (R)-7-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(56) (R,E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(57) (R,E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(etyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(58) (R,E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(diethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(59) (R,E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(isopropyl(metyl)amino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl) 7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(60) (R,E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(pyrolidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(61) (R,E)-4-amino-N-(5-phenylbenzo[d]oxazol-2-yl)-7-(1-(4-(piperidin-1-yl)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-7H-pyrolo[2,3-d]pyrimidin-5-carboxamit,

(64) (R)-1-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-4-amino-N-(7-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(65) (S)-1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-

pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(66) 1-((1-acryloylpyrrolidin-3-yl)methyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(67) 1-((1-acryloylpiperidin-3-yl)methyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(68) 1-((1-acryloylpiperidin-4-yl)methyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(69) 1-(1-acryloylpiperidin-4-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(70) 1-((1-acryloylazetidin-3-yl)methyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(71) 1-((1S,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(72) 1-((1R,4R)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(73) (S,E)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1-(1-(4-(dimethylamino)but-2-enoyl)pyrrolidin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(74) 1-(1-acryloylazetidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(75) 1-((1-acryloylazetidin-3-yl)methyl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(76) 1-((1-acryloylazetidin-3-yl)methyl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

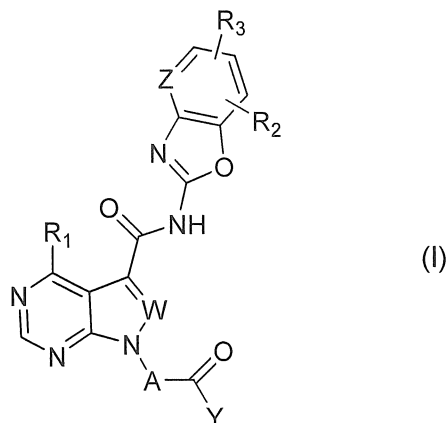
(77) 1-((1-acryloylpiperidin-4-yl)methyl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

(78) 1-((1S,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,

- (79) 1-(1-acryloylazetid-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (80) 1-((1-acryloylpiperidin-4-yl)metyl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (81) 1-((1S,4S)-4-acrylamidoxyclohexyl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (82) 1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (83) 1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-flobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (84) 1-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-4-amino-N-(5-clobenzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (85) 1-(3-acrylamidopropyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit,
- (86) 1-(2-acrylamidoetyl)-4-amino-N-(benzo[d]oxazol-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-3-carboxamit.

10. Mẫu dò chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc muối của nó, chất đánh dấu có thể phát hiện được hoặc nhãn ái lực, và chất liên kết, trong đó chất liên kết này liên kết hợp chất với chất đánh dấu hoặc nhãn ái lực, trong đó chất đánh dấu hoặc nhãn ái lực cho phép phát hiện sự gắn kết của đoạn dò với tyrosin kinaza Bruton (BTK).

11. Chế phẩm có hoạt tính ức chế BTK chứa hợp chất có công thức chung (I) sau, hoặc muối của nó, làm thành phần hoạt tính:



trong đó A là $-(CH_2)_n-X-$, $-(CH_2)_m-NH-$, hoặc $-(C3-C7 \text{ xycloalkylen})-NH-$;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4;

X là C3-C10 heteroxycloalkylen chứa nitơ có thể có một hoặc nhiều phần tử thế;

Y là $-C(R_4)=C(R_5)(R_6)$ hoặc $-C\equiv C-R_7$;

mỗi nhóm W và Z độc lập là N hoặc CH;

R_1 là nhóm amino có thể có một hoặc nhiều phần tử thế;

mỗi nhóm R_2 và R_3 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C1-C6 alkoxy có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm C3-C7 xycloalkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm hydrocacbon thơm có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, nhóm dị vòng chưa bão hòa đơn vòng hoặc đa vòng có từ 4 đến 10 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại thuộc cùng loại hoặc khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và nguyên tử lưu huỳnh, có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, hoặc nhóm xyano; và

mỗi nhóm R_4 , R_5 , R_6 và R_7 , có thể là giống hoặc khác nhau, là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C1-C6 alkyl có thể có một hoặc nhiều phần tử thế.

12. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc muối của nó.

13. Thuốc chống khối u chứa hoạt chất là hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 hoặc muối của nó.

FIG.1

