



(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) 
1-0022932

(51)⁷ C07D 487/04, A61K 31/519, A61P
35/00

(13) B

-
- (21) 1-2015-02411 (22) 20.12.2013
(86) PCT/EP2013/077846 20.12.2013 (87) WO2014/096423A1 26.06.2014
(30) 1223021.5 20.12.2012 GB
1301935.1 04.02.2013 GB
(45) 27.01.2020 382 (43) 25.11.2015 332
(73) 1. UCB BIOPHARMA SPRL (BE)
60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, Belgium
2. KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN, K.U.LEUVEN R&D (BE)
Minderbroedersstraat 8a - box 5105, B-3000 Leuven, Belgium
(72) Daniel James FORD (GB), Richard Jeremy FRANKLIN (GB), Anant Ramrao
GHAWALKAR (IN), Helen Tracey HORSLEY (GB), Qiuya HUANG (CN), James
Thomas REUBERSON (GB), Bart VANDERHOYDONCK (BE)
(74) Công ty TNHH Dịch vụ Sở hữu trí tuệ KENFOX (KENFOX IP SERVICE CO.,LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLO[3,4-D]PYRIMIDIN ĐƯỢC THẾ TẠI VỊ TRÍ THỨ 4 VÀ
ĐƯỢC PHẪM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazolo[3,4-J]pyrimidin được thế tại vị trí thứ 4 bởi một gốc đơn vòng diaza, gốc vòng xoắn hoặc hai vòng có cầu. Hợp chất này có lợi trong điều trị các rối loạn khối u, rối loạn về hệ thống tự miễn dịch và về viêm nhiễm; các bệnh virus và bệnh sốt rét; và kiểm soát sự đào thải mảnh ghép tế bào và mảnh ghép cơ quan. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến nhóm các hợp chất dẫn xuất từ pyrimidin ngưng tụ. Cụ thể hơn, sáng chế này đề xuất hợp chất pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin được thế tại vị trí thứ 4 bởi một gốc đơn vòng diaza, gốc vòng xoắn hoặc hai vòng có cầu. Các hợp chất này là các chất ức chế chọn lọc có hoạt tính phosphatidyl-inositol-4-kinaza III β (PI4KIII β), và do đó có tác dụng là các dược chất, đặc biệt là trong việc điều trị các rối loạn khối u, rối loạn về hệ thống tự miễn dịch và về viêm nhiễm; các bệnh virus và bệnh sốt rét; và kiểm soát sự đào thải mảnh ghép tế bào và mảnh ghép cơ quan.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể có lợi với vai trò là các tiêu chuẩn dược lý để sử dụng trong việc phát triển các thử nghiệm sinh học mới và trong việc tìm kiếm các chất dược lý mới. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích với vai trò là các phối tử mang phóng xạ trong các phân tích để phát hiện các hợp chất có hoạt tính dược lý.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

WO 2013/034738 bộc lộ việc các chất ức chế có hoạt tính PI4KIII β hữu ích với vai trò là các dược phẩm để điều trị các rối loạn viêm nhiễm và tự miễn dịch, và sự đào thải mảnh ghép tế bào và cơ quan.

WO 2010/103130 mô tả họ oxazolo[5,4-*d*]pyrimidin, thiazolo[5,4-*d*]pyrimidin, thieno[2,3-*d*]pyrimidin và các chất dẫn xuất purin hoạt động trong khoảng phân tích, gồm có kiểm tra Phản ứng Tế bào Lympho Hỗn hợp (MLR), và được trình bày là hiệu quả để điều trị các rối loạn miễn dịch và tự miễn dịch, và thải ghép tế bào và cơ quan. WO 2011/147753 bộc lộ cùng một họ hợp chất có hoạt tính kháng virus đáng kể. Hơn nữa, WO 2012/035423 bộc lộ cùng một họ hợp chất có hoạt tính kháng ung thư đáng kể.

Các đơn sáng chế quốc tế cùng đang được xét nghiệm PCT/GB2012/051992 (được công bố ngày 21/02/2013 với số công bố đơn là WO 2013/024291), PCT/EP2012/072130 (được công bố ngày 16/5/2013 với số công bố đơn là WO 2013/068458) và PCT/EP2013/070600 (xin hưởng quyền ưu tiên từ đơn sáng chế Vương quốc Anh 1217704,4) mô tả chuỗi các chất dẫn xuất pyrimidin ngưng tụ khác nhau được trình bày là có lợi với vai trò là các dược chất, đặc biệt là trong việc điều trị các khối u, rối loạn về hệ thống tự miễn dịch và về viêm nhiễm có hại, trong việc điều trị các bệnh virus, và trong việc

đào thải mảnh ghép tế bào và mảnh ghép cơ quan.

Các chất ức chế PI4KIII β đã được nhận dạng là các phân tử có hoạt tính lý tưởng để phòng, chữa và loại trừ bệnh sốt rét (so sánh với C.W. McNamara và đồng tác giả, Nature, 2013, 504, 248-253).

WO 99/51582 mô tả một nhóm các hợp chất dị vòng chứa nitơ được là có hoạt tính ức chế sự phosphoryl hóa của một thụ thể của yếu tố tăng trưởng dẫn xuất từ tiểu huyết cầu (PDGF).

Tuy nhiên, không giải pháp nào trong số các giải pháp kỹ thuật đã biết sẵn có cho đến nay bộc lộ hoặc gợi ý lớp cấu trúc chính xác của các chất dẫn xuất pyrazolo[3,4-d]pyrimidin như được đề xuất bởi sáng chế này là có hoạt tính là các chất ức chế PI4KIII β .

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

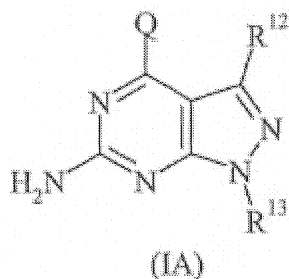
Hợp chất theo sáng chế là chất ức chế hiệu nghiệm và chọn lọc có hoạt tính PI4KIII β , ức chế ái lực kinaza của PI4KIII β (IC₅₀) ở người với nồng độ là 50 μ M hoặc ít hơn, thường là 20 μ M hoặc ít hơn, thường là 5 μ M hoặc ít hơn, thường là 1 μ M hoặc ít hơn, thích hợp là 500 nM hoặc ít hơn, lý tưởng là 100 nM hoặc ít hơn, và tốt hơn là 20 nM hoặc ít hơn (người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng con số IC₅₀ thấp hơn biểu thị một hợp chất hiệu dụng hơn). Các hợp chất theo sáng chế có thể có ít nhất một ái lực chọn lọc gấp 10 lần, thông thường là ít nhất một ái lực gấp 20 lần chọn lọc, thích hợp là ít nhất là một ái lực chọn lọc gấp 50 lần, và lý tưởng là ít nhất là một ái lực chọn lọc gấp 100 lần, cho PI4KIII β ở người tương ứng với các kinaza ở người khác.

Các hợp chất theo sáng chế này hoạt động với vai trò là các chất ức chế khi chịu thử nghiệm Phản ứng Tế bào Lympho Hỗn hợp (MLR). Thử nghiệm MLR dự báo được sự ức chế miễn dịch hoặc điều chỉnh miễn dịch. Do đó, khi được thử nghiệm MLR, các hợp chất nhất định của sáng chế này hiển thị giá trị IC₅₀ là 10 μ M hoặc ít hơn, thường là 5 μ M hoặc ít hơn, thường là 2 μ M hoặc ít hơn, thông thường là 1 μ M hoặc ít hơn, thích hợp là 500 nM hoặc ít hơn, lý tưởng là 100 nM hoặc ít hơn, và tốt hơn là 20 nM hoặc ít hơn (một lần nữa, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng con số IC₅₀ thấp hơn biểu thị một hợp chất hiệu dụng hơn).

Các hợp chất theo sáng chế có các ưu điểm nổi bật là độ hiệu nghiệm cao, tính hiệu quả chứng minh được ở các liều lượng thấp hơn, và các đặc tính dược động học và dược lực học có giá trị (gồm có khả năng thanh thải và sinh khả dụng).

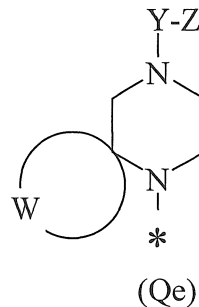
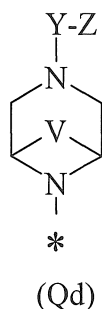
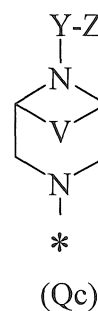
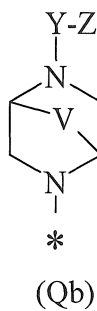
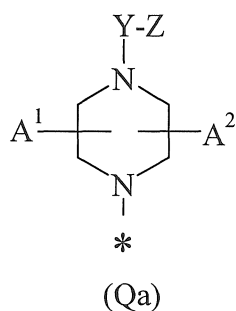
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (IA), hoặc muối dược dụng

hoặc solvat của nó:



trong đó:

Q là một nhóm có công thức (Qa), (Qb), (Qc), (Qd) hoặc (Qe):



trong đó dấu hoa thị (*) là điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử;

V là $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}_2-$;

W là gốc của nhóm $(\text{C}_{3-7})\text{xycloalkyl}$ hoặc $(\text{C}_{3-7})\text{heteroxycloalkyl}$;

Y là một nhóm liên kết được chọn từ $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, và $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$;

Z là hydro; hoặc Z là $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, $(\text{C}_{2-6})\text{alkenyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{xycloalkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{xycloalkyl}(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{heteroxycloalkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{heteroxycloalkyl}(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, aryl, aryl $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, heteroaryl hoặc heteroaryl $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm

này có thể được thể tùy ý bởi một, hai hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ halogen, xyano nitro, (C₁₋₆)alkyl, triflometyl, xyano-(C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl, halo(C₃₋₇)heteroxycloalkyl, (C₁₋₆)alkyl(C₃₋₇)heteroxycloalkyl, (C₂₋₆)alkoxycarbonyl(C₃₋₇)heteroxycloalkyl, dihalo(C₃₋₇)heteroxycloalkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl(C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkyl(C₃₋₇)heteroxycloalkyl(C₁₋₆)alkyl, heteroaryl, hydroxy, oxo, (C₁₋₆)alkoxy, diflometoxy, triflometoxy, (C₃₋₇)heteroxycloalkoxy, (C₂₋₆)alkoxycarbonyl(C₃₋₇)heteroxycloalkoxy, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl(C₁₋₆)alkoxy, aryloxy, haloaryloxy, (C₁₋₆)alkoxyaryloxy, C₁₋₃ alkylendioxy, dihalo(C₁₋₃)alkylendioxy, arylcarbonyloxy, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, amino, C₁₋₆ alkylamino, di(C₁₋₆)alkylamino, di(C₁₋₆)alkylamino(C₁₋₆)alkyl, arylamino, (C₂₋₆)alkylcarbonylamino, (C₂₋₆)alkoxycarbonylamino, C₁₋₆ alkylsulfonylamino, formyl, (C₂₋₆)alkylcarbonyl, C₃₋₆ xycloalkylcarbonyl, C₃₋₆ heteroxycloalkylcarbonyl, carboxy, (C₂₋₆)alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aminocarbonyl, C₁₋₆ alkylaminocarbonyl, di(C₁₋₆)alkyl-aminocarbonyl, aminosulfonyl, C₁₋₆ alkylaminosulfonyl và di(C₁₋₆)alkylaminosulfonyl;

A¹ là hydro, xyano hoặc triflometyl; hoặc A¹ là (C₁₋₆)alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ flo, -OR^a, triflometoxy, -NR^bR^c, -CO₂R^d và -CONR^bR^c; hoặc A¹ là (C₃₋₇)xycloalkyl;

A² là hydro hoặc (C₁₋₆)alkyl;

R¹² là hydro, triflometyl hoặc (C₁₋₆)alkyl;

R¹³ là hydro hoặc (C₁₋₆)alkyl;

R⁴ là hydro; hoặc R⁴ là (C₁₋₆)alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ -OR^a và -NR^bR^c;

R^a là hydro; hoặc R^a là (C₁₋₆)alkyl, aryl, aryl(C₁₋₆)alkyl, heteroaryl hoặc heteroaryl(C₁₋₆)alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể;

R^b và R^c là một cách độc lập hydro hoặc triflometyl; hoặc (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)xycloalkyl, (C₃₋₇)xycloalkyl(C₁₋₆)alkyl, aryl, aryl(C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl(C₁₋₆)alkyl, heteroaryl hoặc heteroaryl(C₁₋₆)alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể; hoặc

R^b và R^c, khi kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào, là azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, oxazolidin-3-yl, isoxazolidin-2-yl, thiazolidin-3-yl, isothiazolidin-2-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl, homomorpholin-4-yl hoặc homopiperazin-1-yl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có

thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể;

R^d là hydro; hoặc (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) xycloalkyl, aryl, (C_{3-7}) heteroxycloalkyl hoặc heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể; và

Các phần tử thể thích hợp trên R^a , R^b , R^c , R^d hoặc R^e , hoặc trên gốc dị vòng $-NR^bR^c$, gồm có halogen, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkoxy, diflometoxy, triflometoxy, (C_{1-6}) alkoxy (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylthio, (C_{1-6}) alkylsulfinyl, (C_{1-6}) alkylsulfonyl, hydroxy, hydroxy (C_{1-6}) alkyl, amino (C_{1-6}) alkyl, xyano, triflometyl, oxo, (C_{2-6}) alkylcarbonyl, carboxy, (C_{2-6}) alkoxycarbonyl, (C_{2-6}) alkylcarbonyloxy, amino, (C_{1-6}) alkylamino, di (C_{1-6}) alkylamino, phenylamino, pyridinylamino, (C_{2-6}) alkylcarbonylamino, (C_{2-6}) alkylcarbonylamino (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkoxycarbonylamino, (C_{1-6}) alkylsulfonylamino, aminocarbonyl, (C_{1-6}) alkylaminocarbonyl và di (C_{1-6}) alkylaminocarbonyl.

Trong trường hợp nhóm bất kỳ trong số các nhóm trong các hợp chất có công thức (IA) nêu trên có thể được thể tùy ý, nhóm này có thể không được thể, hoặc được thể bởi một hoặc nhiều phần tử thể. Thông thường, các nhóm như vậy sẽ không được thể, hoặc được thể bởi một hoặc hai phần tử thể.

Để sử dụng trong thuốc, các muối của các hợp chất có công thức (IA) sẽ là các muối được dụng. Tuy nhiên, các muối khác có thể hữu ích trong việc điều chế các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối được dụng của chúng. Các muối được dụng thích hợp của các hợp chất theo sáng chế này gồm có các muối cộng axit mà có thể, ví dụ như, được tạo ra bằng cách trộn một dung dịch hợp chất theo sáng chế với một dung dịch axit được dụng, chẳng hạn như axit clohydric, axit sulfuric, axit metansulfonic, axit fumaric, axit maleic, axit succinic, axit axetic, axit benzoic, axit xitric, axit tactric hoặc axit phosphoric. Hơn nữa, trong trường hợp các hợp chất theo sáng chế mang một gốc axit, ví dụ như carboxy, các muối được dụng thích hợp của nó gồm có các muối kim loại kiềm, ví dụ như các muối natri hoặc kali; các muối kim loại kiềm thổ, ví dụ như các muối canxi hoặc magie; và các muối được tạo bằng các phối tử hữu cơ thích hợp, ví dụ như các muối amoni bậc bốn.

Trong phạm vi của sáng chế, sáng chế này gồm có các solvat của các hợp chất có công thức (IA) nêu trên. Các solvat này có thể được tạo ra bằng các dung môi hữu cơ thông thường, ví dụ như các dung môi hydrocarbon, chẳng hạn như benzen hoặc toluen; các dung môi được clo hóa chẳng hạn như cloform hoặc diclometan; các dung môi rượu, chẳng hạn như metanol, etanol hoặc isopropanol; các dung môi ete, chẳng hạn như dietyl ete hoặc tetrahydrofuran; hoặc các dung môi este, chẳng hạn như etyl axetat. Ngoài ra, các solvat của

các hợp chất có công thức (IA) có thể được tạo thành bằng nước, trong trường hợp chúng là các hydrat.

Các nhóm alkyl thích hợp mà có thể có mặt trên các hợp chất theo sáng chế gồm có các nhóm (C₁₋₆)alkyl mạch nhánh và mạch thẳng, ví dụ như các nhóm (C₁₋₄)alkyl. Các ví dụ điển hình gồm có các nhóm metyl và etyl, và các nhóm propyl, butyl, pentyl và hexyl mạch nhánh hoặc mạch thẳng. Các nhóm alkyl cụ thể gồm có metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, 2,2-dimethylpropyl và 3-methylbutyl. Các cụm từ phái sinh, chẳng hạn như "(C₁₋₆)alkoxy", "(C₁₋₆)alkylthio", "(C₁₋₆)alkylsulfonyl" và "(C₁₋₆)alkyl amino" được hiểu theo đó.

Các nhóm (C₂₋₆)alkenyl thích hợp gồm có vinyl, allyl và prop-1-en-2-yl.

Các nhóm (C₃₋₇)xycloalkyl thích hợp, mà có thể bao gồm các nhóm tương tự được ngưng tụ benzo của chúng, gồm có xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, indanyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

Các nhóm aryl thích hợp gồm có phenyl và naphthyl, tốt hơn là phenyl.

Các nhóm aryl(C₁₋₆)alkyl thích hợp gồm có benzyl, phenyletyl, phenylpropyl và naphthylmetyl.

Các nhóm heteroxycloalkyl thích hợp, mà có thể bao gồm các nhóm tương tự được ngưng tụ benzo của chúng, gồm có oxetanyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolidiny, indoliny, thiazolidiny, imidazolidiny, tetrahydropyranyl, chromanyl, piperidiny, 1,2,3,4-tetrahydroquinoliny, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoliny, piperaziny, 1,2,3,4-tetrahydro-quinoxaliny, homopiperaziny, morpholiny, benzoxaziny và thiomorpholiny.

Các ví dụ về các nhóm heteroxycloalkenyl thích hợp gồm có oxazoliny.

Các nhóm heteroaryl thích hợp gồm có các nhóm furyl, benzofuryl, dibenzofuryl, thienyl, benzothienyl, dibenzothienyl, pyroryl, indolyl, pyrolo[2,3-*b*]pyridiny, pyrolo[3,2-*c*]pyridiny, pyrazolyl, pyrazolo[1,5-*a*]pyridiny, pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidiny, indazolyl, oxazolyl, benzoxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, imidazo[2,1-*b*]thiazolyl, benzimidazolyl, imidazo[1,2-*a*]pyridiny, imidazo[4,5-*b*]pyridiny, puriny, imidazo[1,2-*a*]pyrimidiny, imidazo[1,2-*a*]pyraziny, oxadiazolyl, thiadiazolyl, benzothiadiazolyl, triazolyl, benzotriazolyl, tetrazolyl, pyridiny, quinoliny, isoquinoliny, naphthyridiny, pyridaziny, cinnoliny, phthalaziny, pyrimidiny, quinazoliny, pyraziny, quinoxaliny, pteridiny, triaziny và chromenyl. Các ví dụ khác gồm có pyrazolo[4,3-*c*]pyridiny và benzisoxazolyl.

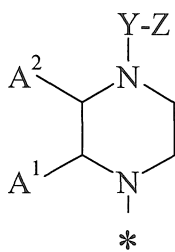
Thuật ngữ “halogen” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ các nguyên tử flo, clo, brom và iot, thông thường là flo, clo hoặc brom.

Trong trường hợp các hợp chất có công thức (IA) có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, chúng do đó có thể tồn tại dưới dạng các isome quang. Trong trường hợp các hợp chất theo sáng chế có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng, chúng còn có thể tồn tại dưới dạng các epime. Sáng chế cần được hiểu là mở rộng đến tất cả các isome quang và epime như thế, và cả các hỗn hợp của chúng theo bất kỳ tỷ lệ nào, gồm có các raxemat. Công thức (IA) và các công thức được là dưới đây được dùng để là tất cả các chất đồng phân lập thể riêng lẻ và tất cả các hỗn hợp có thể của chúng, trừ khi được trình bày hoặc là khác đi. Ngoài ra, các hợp chất có công thức (IA) có thể tồn tại dưới dạng các chất hỗn biến, ví dụ như các chất hỗn biến xeton ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$) $\leftrightarrow$ enol ($\text{CH}=\text{CHOH}$) hoặc các chất hỗn biến amit ($\text{NHC}=\text{O}$) $\leftrightarrow$ hydroxyimin ($\text{N}=\text{COH}$). Công thức (IA) và các công thức được là dưới đây được dùng để là tất cả các chất hỗn biến riêng lẻ và tất cả các hỗn hợp có thể của chúng, trừ khi được trình bày hoặc là khác đi.

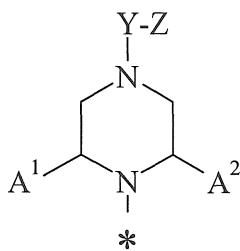
Cần hiểu rằng trong thực tế, mỗi nguyên tử riêng lẻ có mặt trong công thức (IA), hoặc trong các công thức được là trong bản mô tả này, có thể có mặt dưới dạng bất kỳ chất đồng vị điển ra tự nhiên nào của nó, trong đó (các) chất đồng vị dư thừa nhất được ưu tiên. Do đó, thông qua ví dụ, mỗi nguyên tử hydro riêng lẻ có mặt trong công thức (IA), hoặc trong các công thức được là trong bản mô tả này, có thể là một nguyên tử ^1H , ^2H (đơteri) hoặc ^3H (triti), tốt hơn là ^1H . Tương tự, thông qua ví dụ, mỗi nguyên tử carbon riêng lẻ có mặt trong công thức (IA), hoặc trong các công thức được là trong bản mô tả này, có thể là một nguyên tử ^{12}C , ^{13}C hoặc ^{14}C , tốt hơn là ^{12}C .

Theo một phương án cụ thể, Q là một nhóm có công thức (Qa) như được xác định trên đây. Theo phương án thứ hai, Q là một nhóm có công thức (Qb) như được xác định trên đây. Theo phương án thứ ba, Q là một nhóm có công thức (Qc) như được xác định trên đây. Theo phương án thứ tư, Q là một nhóm có công thức (Qd) như được xác định trên đây. Theo phương án thứ năm, Q là một nhóm có công thức (Qe) như được xác định trên đây.

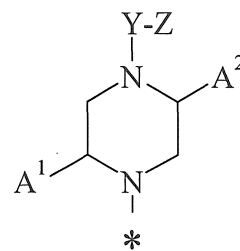
Trong trường hợp Q là một nhóm có công thức (Qa) như được xác định trên đây, đây có thể là một nhóm có công thức (Qa-1), (Qa-2), (Qa-3), (Qa-4), (Qa-5) hoặc (Qa-6):



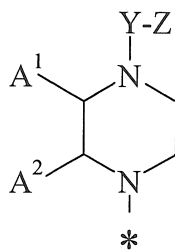
(Qa-1)



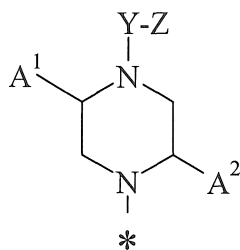
(Qa-2)



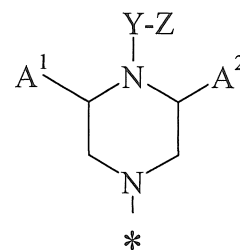
(Qa-3)



(Qa-4)



(Qa-5)



(Qa-6)

trong đó dấu hoa thị (*) là điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử; và

Y, Z, A¹ và A² như được xác định trên đây.

Theo phương án thứ nhất, Q là một nhóm có công thức (Qa-1) như được xác định trên đây.

Theo phương án thứ hai, Q là một nhóm có công thức (Qa-2) như được xác định trên đây.

Theo phương án thứ ba, Q là một nhóm có công thức (Qa-3) như được xác định trên đây.

Theo phương án thứ tư, Q là một nhóm có công thức (Qa-4) như được xác định trên đây.

Theo phương án thứ năm, Q là một nhóm có công thức (Qa-5) như được xác định trên đây.

Theo phương án thứ sáu, Q là một nhóm có công thức (Qa-6) như được xác định trên đây.

Thông thường, V là -CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂- hoặc -CH₂CH₂CH₂-.

Theo một phương án, V là -CH₂- hoặc -C(CH₃)₂-. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án đó, V là -CH₂-. Theo khía cạnh thứ hai của phương án đó, V là -C(CH₃)₂-. Trong trường hợp Q là một nhóm có công thức (Qb) và V là -CH₂- hoặc -C(CH₃)₂-, gốc vòng kép chứa số nguyên V là một hệ mạch vòng 2,5-diazabicyclo[2,2,1]-heptan. Trong trường hợp Q là một nhóm có công thức (Qc) hoặc (Qd) và V là -CH₂- hoặc -C(CH₃)₂-, gốc vòng kép

chứa số nguyên V là một hệ mạch vòng 3,6-diazabicyclo[3,1,1]heptan.

Theo một phương án khác, V là $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Trong trường hợp Q là một nhóm có công thức (Qb) và V là $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, gốc vòng kép chứa số nguyên V là một hệ mạch vòng 2,5-diazabicyclo[2,2,2]octan. Trong trường hợp Q là một nhóm có công thức (Qc) hoặc (Qd) và V là $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, gốc vòng kép chứa số nguyên V là một hệ mạch vòng 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octan.

Theo một phương án nữa, V là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Trong trường hợp Q là một nhóm có công thức (Qb) và V là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, gốc vòng kép chứa số nguyên V là một hệ mạch vòng 6,8-diazabicyclo[3,2,2]nonan. Trong trường hợp Q là một nhóm có công thức (Qc) hoặc (Qd) và V là $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, gốc vòng kép chứa số nguyên V là một hệ mạch vòng 7,9-diazabicyclo[3,3,1]nonan.

Theo các phương án nữa, V có thể là: (i) $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$; (ii) $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$; (iii) $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$; (iv) $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$; hoặc (v) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}_2-$.

Trong trường hợp Q là một nhóm có công thức (Qe), nhóm xyclic mà W là gốc được ngưng tụ xoắn với vòng sáu nhánh liền kề chứa hai nguyên tử nitơ.

Thông thường, W là gốc của một nhóm xycloalkyl C_{3-7} .

Trong trường hợp W là gốc của một nhóm xycloalkyl C_{3-7} , nhóm xyclic mà W là gốc được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Thích hợp là nhóm xyclic mà W là gốc là một nhóm xycloalkyl C_{4-6} . Theo một phương án cụ thể, nhóm xyclic mà W là gốc là xyclobutyl.

Trong trường hợp W là gốc của một nhóm heteroxycloalkyl C_{3-7} , nhóm xyclic mà W là gốc thích hợp bao gồm ít nhất một dị nguyên tử được chọn từ oxygen, lưu huỳnh và nitơ. Thích hợp là nhóm xyclic mà W là gốc là một nhóm heteroxycloalkyl C_{4-6} . Các ví dụ cụ thể về nhóm xyclic mà W là gốc gồm có oxetanyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl và pyrrolidiny.

Các giá trị chọn lọc của Y gồm có $-\text{C}(\text{O})-$ và $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$.

Theo phương án thứ nhất, Y là $-\text{C}(\text{O})-$. Theo phương án thứ hai, Y là $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$. Theo phương án thứ ba, Y là $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$.

Thông thường, Z là hydro; hoặc Z là $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{xycloalkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{xycloalkyl}(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{heteroxycloalkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{heteroxycloalkyl}(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, aryl, aryl $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, heteroaryl hoặc heteroaryl $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một, hai hoặc ba phần tử thể như được xác định trên đây.

Thích hợp là Z là $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, $(\text{C}_{2-6})\text{alkenyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{xycloalkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{xycloalkyl}(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{heteroxycloalkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{heteroxycloalkyl}(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, aryl, aryl $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$,

heteroaryl hoặc heteroaryl(C₁₋₆)alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một, hai hoặc ba phần tử thể như được xác định trên đây.

Diễn hình là Z là (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)xycloalkyl, (C₃₋₇)xycloalkyl(C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl(C₁₋₆)alkyl, aryl, aryl(C₁₋₆)alkyl, heteroaryl hoặc heteroaryl(C₁₋₆)alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một, hai hoặc ba phần tử thể như được xác định trên đây.

Diễn hình hơn là Z là (C₃₋₇)xycloalkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một, hai hoặc ba phần tử thể như được xác định trên đây.

Thích hợp là Z là (C₃₋₇)xycloalkyl hoặc aryl, mỗi trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một, hai hoặc ba phần tử thể như được xác định trên đây.

Theo phương án thứ nhất, Z là hydro. Theo phương án thứ hai, Z là (C₁₋₆)alkyl được thể tùy ý. Theo phương án thứ ba, Z là được thể tùy ý (C₂₋₆)alkenyl. Theo phương án thứ tư, Z là được thể tùy ý (C₃₋₇)xycloalkyl. Theo phương án thứ năm, Z là được thể tùy ý (C₃₋₇)xycloalkyl(C₁₋₆)alkyl. Theo phương án thứ sáu, Z là (C₃₋₇)heteroxycloalkyl được thể tùy ý. Theo phương án thứ bảy, Z là (C₃₋₇)heteroxycloalkyl được thể tùy ý (C₁₋₆)alkyl. Theo phương án thứ tám, Z là aryl được thể tùy ý. Theo phương án thứ chín, Z là aryl được thể tùy ý (C₁₋₆)alkyl. Theo phương án thứ mười, Z là heteroaryl được thể tùy ý. Theo phương án thứ mười một, Z là heteroaryl được thể tùy ý (C₁₋₆)alkyl.

Theo một phương án cụ thể, Z không phải là hydro.

Các giá trị đặc trưng của Z gồm có methyl, ethyl, isopropenyl, xyclopropyl, indanyl, xyclopropylmethyl, xyclopentyletyl, dihydrobenzofuranyl, pyrrolidinyl, indolinyl, dihydrobenzofuranylmethyl, morpholinylmethyl, morpholinyletyl, phenyl, benzyl, phenyletyl, furyl, thienyl, indolyl, pyrazolyl, indazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinoxalinyl, indolylmethyl, thiazolylmethyl, imidazo[2,1-b]thiazolylmethyl, pyridinylmethyl, furyletyl, benzimidazolyletyl và pyridinyletyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể. Các giá trị bổ sung gồm có benzofuryl và benzothiadiazolyl, một trong hai nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể. Các giá trị bổ sung gồm có pyrazolo[4,3-c]pyridinyl, benzisoxazolyl và benzotriazolyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một, hai hoặc ba phần tử thể như được xác định trên đây.

Các giá trị chọn lọc của Z gồm có indanyl, dihydrobenzofuranyl, phenyl, benzofuryl, indolyl, pyrazolo[4,3-c]pyridinyl, indazolyl, isoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl và pyrazinyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một, hai hoặc ba phần tử thế như được xác định trên đây.

Các giá trị minh họa của Z gồm có indanyl, dihydrobenzofuranyl, phenyl, benzofuryl, indolyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzothiadiazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một, hai hoặc ba phần tử thế như được xác định trên đây.

Các giá trị thích hợp của Z gồm có indanyl và phenyl, mỗi trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế.

Theo một phương án, Z không được thế. Theo một phương án khác, Z được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế, thường là một, hai hoặc ba phần tử thế, thích hợp là bởi một hoặc hai phần tử thế. Theo một khía cạnh của phương án đó, Z được thế một lần. Theo một khía cạnh khác của phương án đó, Z được thế hai lần. Theo một khía cạnh khác của phương án đó, Z được thế ba lần.

Các ví dụ chọn lọc về các phần tử thế tùy ý trên Z gồm có một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ halogen, xyano, (C₁₋₆)alkyl, triflometyl, (C₃₋₇)-heteroxycloalkyl, dihalo(C₃₋₇)heteroxycloalkyl, hydroxy, oxo, (C₁₋₆)alkoxy, diflo-metoxi, triflo-metoxi, trifloetoxi, sulfonyl (C₁₋₆)alkyl, amino (C₁₋₆)alkyl và di(C₁₋₆)alkylamino.

Các ví dụ minh họa về các phần tử thế tùy ý trên Z gồm có một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl, dihalo-(C₃₋₇)heteroxycloalkyl, hydroxy, oxo, (C₁₋₆)alkoxy, diflo-metoxi, trifloetoxi, (C₁₋₆)alkylamino và di(C₁₋₆)alkylamino.

Các ví dụ thích hợp về các phần tử thế tùy ý trên Z gồm có một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ (C₁₋₆)alkyl và (C₁₋₆)alkoxy.

Các ví dụ điển hình về các phần tử thế riêng trên Z gồm có flo, clo, brom, xyano, nitro, metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl, triflometyl, xyanometyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperaziny, morpholiny, floazetidiny, flopyrrolidiny, metyl-piperaziny, tert-butoxycarbonylpiperaziny, difloazetidiny, diflopyrrolidiny, diflopiperidiny, pyrrolidinylmetyl, piperidinylmetyl, morpholinylmetyl, metyl-piperazinylmetyl, pyrazolyl, imidazolyl, hydroxy, oxo, metoxi, diflo-metoxi, triflo-metoxi, oxetanyloxy, azetidinyloxy, tetrahydrofuranlyloxy, pyrrolidinyloxy, tert-butoxycarbonylazetidinyloxy, tert-

butoxycarbonylpyrolidinyl, tetrahydrofuranyl-metoxyl, morpholinyletoxy, phenoxy, clophenoxyl, metoxyphenoxyl, methylene-dioxy, ethylenedioxy, diflometylenedioxy, benzoyloxy, methylthio, methylsulfinyl, methylsulfonyl, amino, methylamino, tert-butylamino, dimethylamino, dimethylamino-methyl, phenylamino, acetamino, methoxycarbonylamino, methylsulfonylamino, formyl, acetyl, cyclopropylcarbonyl, azetidiny carbonyl, pyrrolidinylcarbonyl, piperidinylcarbonyl, piperazinylcarbonyl, morpholinylcarbonyl, carboxyl, methoxy-carbonyl, ethoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl aminocarbonyl, methylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, aminosulfonyl, methylaminosulfonyl và dimethylaminosulfonyl. Thêm một ví dụ là trifloetoxyl. Thêm một ví dụ là etoxyl.

Các ví dụ chọn lọc về các phần tử thể riêng trên Z gồm có flo, clo, xyano, methyl, ethyl, triflometyl, azetidiny, difloazetidiny, hydroxyl, oxo, metoxyl, etoxyl, difloetoxyl, trifloetoxyl, methylsulfonyl, methyl-amino và dimethylamino.

Các ví dụ minh họa về các phần tử thể riêng trên Z gồm có methyl, azetidiny, difloazetidiny, hydroxyl, oxo, metoxyl, difloetoxyl, trifloetoxyl, methylamino và dimethylamino.

Các ví dụ thích hợp về các phần tử thể riêng trên Z gồm có methyl và metoxyl.

Các giá trị chọn lọc của Z gồm có gồm có phenoxymethyl, clophenoxymethyl, metoxyphenoxymethyl, tert-butoxycarbonylmethyl, benzyloxycarbonylmethyl, phenoxyethyl, isopropenyl, cyclopropyl, indanyl, cyclopropylmethyl, cyclopentylethyl, (methyl)(oxo)pyrrolidinyl, dihydrobenzofuranyl, methylindolinyl, dihydrobenzofuranyl-methyl, morpholinylmethyl, morpholinylethyl, phenyl, nitrophenyl, methylphenyl, ethylphenyl, xyanomethylphenyl, morpholinylphenyl, pyrazolylphenyl, imidazolylphenyl, metoxyphenyl, difloetoxylphenyl, trifloetoxylphenyl, morpholinyletoxy-phenyl, ethylenedioxyphenyl, diflometylenedioxyphenyl, benzoyloxyphenyl, dimethylaminophenyl, acetaminophenyl, aminocarbonylphenyl, (clo)(methyl)-phenyl, dimethylphenyl, (methyl)(triflometyl)phenyl, bis(triflometyl)phenyl, (flopyrrolidinyl)(methyl)phenyl, (methyl)(pyrrolidinylmethyl)phenyl, (methyl)-(morpholinylmethyl)phenyl, (methyl)(methylpiperazinylmethyl)phenyl, (flo)-(metoxyl)phenyl, (clo)(metoxyl)phenyl, (xyano)(metoxyl)phenyl, (metoxyl)-(methyl)phenyl, (metoxyl)(triflometyl)phenyl, dimetoxylphenyl, (difloetoxyl)-(methyl)phenyl, (methyl)(oxetanyloxy)phenyl, (azetidinyloxy)(methyl)phenyl, (tert-butoxycarbonylazetidinyloxy)(methyl)phenyl, (methyl)(tetrahydrofuranylmethoxy)-phenyl, (methyl)(morpholinyletoxy)phenyl, (dimethylaminomethyl)(methyl)phenyl, trimetoxylphenyl,

benzyl, xyanobenzyl, metylbenzyl, metoxybenzyl, metylenedioxy-benzyl, dimethylaminobenzyl, dimetoxymethyl, phenyletyl, flophenyletyl, methylphenyletyl, (hydroxy)(phenyl)etyl, metoxyphenyletyl, methylfuryl, thienyl, methylindolyl, pyrazolyl, methylpyrazolyl, dimethylpyrazolyl, indazolyl, dimethyl-isoxazolyl, thiazolyl, methylthiazolyl, tert-butylthiazolyl, etoxycarbonylthiazolyl, benzothiazolyl, metoxybenzothiazolyl, methylimidazolyl, benzimidazolyl, methyl-benzimidazolyl, triflometylbenzimidazolyl, piperidinylmethylbenzimidazolyl, morpholinylmethylbenzimidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, pyridinyl, clopyridinyl, methylpiperazinylpyridinyl, metoxypyridinyl, dimethylpyridinyl, (methyl)-(triflometyl)pyridinyl, (azetidiny)(methyl)pyridinyl, (methyl)(pyrolidinyl)pyridinyl, (methyl)(piperazinyl)pyridinyl, (floazetidiny)(methyl)pyridinyl, (flopyrolidinyl)-(methyl)pyridinyl, (methyl)(methylpiperazinyl)pyridinyl, (tert-butoxycarbonyl-piperazinyl)(methyl)pyridinyl, (difloazetidiny)(methyl)pyridinyl, (diflo-pyrolidinyl)(methyl)pyridinyl, (diflopiperidinyl)(methyl)pyridinyl, (methyl)-(pyrolidinylmethyl)pyridinyl, (methyl)(morpholinylmethyl)pyridinyl, (methyl)-(methylpiperazinylmethyl)pyridinyl, (clo)(metoxy)pyridinyl, (metoxy)(methyl)-pyridinyl, (metoxy)(triflometyl)pyridinyl, dimetoxypyridinyl, (diflometoxy)-(methyl)pyridinyl, (methyl)(tetrahydrofuranlyloxy)pyridinyl, (methyl)(pyrolidinylloxy)-pyridinyl, (tert-butoxycarbonylazetidinyloxy)(methyl)pyridinyl, (tert-butoxycarbonylpyrolidinylloxy)(methyl)pyridinyl, (dimethylamino)(methyl)pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, metoxypyridazinyl, pyrimidinyl, metoxypyrimidinyl, (metoxy)-(methyl)pyrimidinyl, pyrazinyl, metoxypyrazinyl, (metoxy)(methyl)pyrazinyl, quinoxalinyl, indolylmethyl, thiazolylmethyl, methylthiazolylmethyl, imidazo[2,1-b]-thiazolylmethyl, pyridinylmethyl, furyletyl, benzimidazolyletyl và pyridinyletyl. Các giá trị bổ sung gồm có metoxybenzofuryl, indolyl, methylindazolyl, benzothiadiazolyl, (hydroxy)(methyl)pyridinyl, (methyl)(trifloetoxyl)pyridinyl, (methyl)(methylamino)pyridinyl, (dimethyl)(oxo)pyridinyl, (difloazetidiny)(methyl)-pyrimidinyl và (dimethylamino)(methyl)pyrimidinyl. Các giá trị bổ sung gồm có diclophenyl, (xyano)(methyl)phenyl, (flo)(triflometoxy)phenyl, (clo)-(triflometoxy)phenyl, (methyl)(triflometoxy)phenyl, (methyl)(methylsulfonyl)-phenyl, (clo)(flo)(methyl)phenyl, methylpyrazolo[4,3-c]pyridinyl, etylindazolyl, (flo)(methyl)indazolyl, (methyl)(triflometyl)indazolyl, methylisoxazolyl, benzisoxazolyl, methylbenzotriazolyl, (xyano)(methyl)pyridinyl, (flo)(metoxy)-pyridinyl, (etoxyl)(flo)pyridinyl, (etyl)(metoxy)pyridinyl, (etoxyl)(methyl)-pyridinyl, (diflometoxy)(methyl)pyridinyl,

(metyl)(triflometoxy)pyridinyl và (dimetylamino)(metyl)pyrazinyl.

Các giá trị cụ thể của Z gồm có indanyl, dihydrobenzofuranyl, phenyl, metoxyphenyl, dimetylamino phenyl, diclophenyl, (clo)(metyl)phenyl, (xyano)(metyl)phenyl, (clo)(metoxy)phenyl, (metoxy)(metyl)phenyl, (metoxy)-(triflometyl)phenyl, (diflometoxy)(metyl)phenyl, (flo)(triflometoxy)-phenyl, (clo)(triflometoxy)phenyl, (metyl)(triflometoxy)phenyl, (metyl)-(metylsulfonyl)phenyl, (clo)(flo)(metyl)phenyl, metoxybenzofuryl, indolyl, metylindolyl, metylpyrazolo[4,3-c]pyridinyl, indazolyl, metylindazolyl, etyl-indazolyl, (flo)(metyl)indazolyl, (metyl)(triflometyl)indazolyl, metyl-isoxazolyl, benzisoxazolyl, metylbenzimidazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, benzothiadiazolyl, metylbenzotriazolyl, (xyano)(metyl)pyridinyl, (azetidiny)(metyl)pyridinyl, (difloazetidiny)(metyl)pyridinyl, (hydroxy)(metyl)pyridinyl, (flo)(metoxy)pyridinyl, (clo)(metoxy)pyridinyl, (etoxyl)(flo)pyridinyl, (metoxy)(metyl)pyridinyl, (etyl)(metoxy)pyridinyl, (etoxyl)(metyl)pyridinyl, (metoxy)-(triflometyl)pyridinyl, dimetoxypyridinyl, (diflometoxy)(metyl)pyridinyl, (metyl)(triflometoxy)pyridinyl, (metyl)(trifloetoxyl)pyridinyl, (metyl)-(metylamino)pyridinyl, (dimetylamino)(metyl)pyridinyl, (dimetyl)(oxo)pyridinyl, (difloazetidiny)(metyl)pyrimidinyl, (dimetylamino)(metyl)pyrimidinyl và (dimetylamino)(metyl)pyrazinyl.

Các giá trị đặc trưng của Z gồm có indanyl, dihydrobenzofuranyl, phenyl, metoxyphenyl, dimetylamino phenyl, (metoxy)(metyl)phenyl, (diflometoxy)-(metyl)phenyl, metoxybenzofuryl, indolyl, indazolyl, metylindazolyl, metyl-benzimidazolyl, benzothiadiazolyl, (azetidiny)(metyl)pyridinyl, (difloazetidiny)-(metyl)pyridinyl, (hydroxy)(metyl)pyridinyl, (metoxy)(metyl)pyridinyl, (metyl)-(trifloetoxyl)pyridinyl, (metyl)(metylamino)pyridinyl, (dimetylamino)(metyl)-pyridinyl, (dimetyl)(oxo)pyridinyl, (difloazetidiny)(metyl)pyrimidinyl và (dimetylamino)(metyl)pyrimidinyl.

Các giá trị minh họa của Z gồm có indanyl, metoxyphenyl và (metoxy)(metyl)phenyl.

Một giá trị cụ thể của Z là metoxyphenyl, đặc biệt là 4-metoxypheyl.

Một giá trị cụ thể khác của Z là (metoxy)(metyl)phenyl, đặc biệt là 4-metoxyl-2-metylphenyl hoặc 4-metoxyl-3-metylphenyl. Theo phương án thứ nhất của giá trị đó, Z là 4-metoxyl-2-metylphenyl. Theo phương án thứ hai của giá trị đó, Z là 4-metoxyl-3-metylphenyl.

Một giá trị cụ thể khác của Z là (metyl)(triflometoxy)phenyl, đặc biệt là 2-metyl-4-

triflometoxyphenyl.

Một giá trị cụ thể khác của Z là indanyl, đặc biệt là indan-5-yl.

Một giá trị cụ thể khác của Z là (difloazetidiny)(metyl)pyridinyl, đặc biệt là 6-(3,3-difloazetid-1-yl)-2-metylpyridin-3-yl.

Một giá trị cụ thể khác của Z là (metoxy)(metyl)pyridinyl, đặc biệt là 6-metox-2-metylpyridin-3-yl.

Một giá trị cụ thể khác của Z là (etyl)(metox)pyridinyl, đặc biệt là 2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl.

Một giá trị cụ thể khác của Z là (etox)(metyl)pyridinyl, đặc biệt là 6-etox-2-metylpyridin-3-yl.

Một giá trị cụ thể khác của Z là dimetoxypyridinyl, đặc biệt là 2,6-dimetoxypyridin-3-yl.

Thông thường, A^1 là hydro, xyano hoặc triflometyl; hoặc A^1 là (C_{1-6}) alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-CO_2R^d$ và $-CONR^bR^c$; hoặc A^1 là (C_{3-7}) cycloalkyl.

Điển hình là A^1 là hydro hoặc xyano; hoặc A^1 là (C_{1-6}) alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ $-OR^a$, $-CO_2R^d$ và $-CONR^bR^c$; hoặc A^1 là (C_{3-7}) cycloalkyl.

Điển hình hơn là A^1 là hydro hoặc triflometyl; hoặc A^1 là (C_{1-6}) alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ flo và $-OR^a$.

Thích hợp là A^1 là hydro; hoặc A^1 là (C_{1-6}) alkyl, được thể tùy ý bởi $-OR^a$.

Thích hợp là A^1 là hydro hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Theo phương án thứ nhất, A^1 là hydro. Theo phương án thứ hai, A^1 là xyano. Theo phương án thứ ba, A^1 là triflometyl. Theo phương án thứ tư, A^1 là (C_{1-6}) alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ flo, $-OR^a$, triflometox, $-NR^bR^c$, $-CO_2R^d$ và $-CONR^bR^c$. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án đó, A^1 là (C_{1-6}) alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ $-OR^a$, $-NR^bR^c$, $-CO_2R^d$ và $-CONR^bR^c$. Theo khía cạnh thứ hai của phương án đó, A^1 là (C_{1-6}) alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ $-OR^a$, $-CO_2R^d$ và $-CONR^bR^c$. Theo khía cạnh thứ ba của phương án đó, A^1 là (C_{1-6}) alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ $-OR^a$ và $-NR^bR^c$. Theo khía cạnh thứ tư của phương án đó, A^1 là (C_{1-6}) alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ flo và $-OR^a$. Theo khía cạnh thứ năm của

phương án đó, A^1 là (C_{1-6}) alkyl không được thế, thường là metyl, etyl, isopropyl hoặc isobutyl, đặc biệt là metyl. Theo khía cạnh thứ sáu của phương án đó, A^1 là (C_{1-6}) alkyl được thế một lần bởi $-OR^a$, $-CO_2R^d$ hoặc $-CONR^bR^c$. Theo khía cạnh thứ bảy của phương án đó, A^1 là (C_{1-6}) alkyl được thế một lần bởi $-OR^a$ hoặc $-NR^bR^c$. Theo khía cạnh thứ tám của phương án đó, A^1 là (C_{1-6}) alkyl được thế hai lần bởi hai phần tử thế được chọn độc lập từ $-OR^a$ và $-NR^bR^c$. Theo khía cạnh thứ chín của phương án đó, A^1 là (C_{1-6}) alkyl được thế ba lần bởi flo. Theo phương án thứ năm, A^1 là (C_{3-7}) xycloalkyl, đặc biệt là xyclopropyl.

Các giá trị chọn lọc của A^1 gồm có hydro, xyano, metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, $-CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CO_2R^d$, $-CH_2CONR^bR^c$ và xyclopropyl. Các giá trị bổ sung gồm có triflometyl và trifloetyl.

Các giá trị đặc trưng của A^1 gồm có hydro, metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, triflometyl, trifloetyl $-CH_2OR^a$ và $-CH_2CH_2OR^a$.

Các giá trị thích hợp của A^1 gồm có hydro, metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, triflometyl, trifloetyl, hydroxymetyl và hydroxyetyl.

Các giá trị minh họa của A^1 gồm có hydro, metyl và $-CH_2OR^a$.

Các giá trị cụ thể của A^1 gồm có hydro, metyl và hydroxymetyl.

Các giá trị thích hợp của A^1 gồm có hydro và metyl.

Theo một phương án cụ thể, A^2 là hydro. Theo một phương án khác, A^2 là (C_{1-6}) alkyl, đặc biệt là metyl.

Các giá trị chọn lọc của A^2 gồm có hydro và metyl.

Thích hợp là R^1 là hydro, halogen, xyano, nitro, hydroxy, triflometyl, triflometoxy, $-OR^a$, $-SO_2R^a$, $-NR^bR^c$, $-CH_2NR^bR^c$, $-NR^cCOR^d$, $-CH_2NR^cCOR^d$, $-NR^cCO_2R^d$, $-NHCONR^bR^c$, $-NR^cSO_2R^c$, $-NHSO_2NR^bR^c$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-CON(OR^a)R^b$ hoặc $-SO_2NR^bR^c$; hoặc R^1 là (C_{1-6}) alkyl, aryl hoặc heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế.

Diễn hình là R^1 là hydro, $-NR^bR^c$ hoặc $-NR^cCOR^d$; hoặc R^1 là (C_{1-6}) alkyl, là nhóm có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế.

Các giá trị đặc trưng của R^1 gồm có xyano, $-OR^a$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$ và $-NR^bR^c$.

Các giá trị thích hợp của R^1 gồm có hydro và $-NR^bR^c$, đặc biệt là $-NR^bR^c$.

Theo phương án thứ nhất, R^1 là hydro. Theo phương án thứ hai, R^1 là xyano. Theo phương án thứ ba, R^1 là $-OR^a$. Theo phương án thứ tư, R^1 là $-SR^a$. Theo phương án thứ năm, R^1 là $-SO_2R^a$. Theo phương án thứ sáu, R^1 là $-NR^bR^c$. Theo phương án thứ bảy, R^1 là $-NR^cCOR^d$. Theo phương án thứ tám, R^1 là (C_{1-6}) alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh

của phương án đó, R^1 là metyl được thế tùy ý.

Các ví dụ về các phần tử thế điển hình trên R^1 gồm có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ halogen, xyano, nitro, (C_{1-6}) alkyl, triflometyl, aryl (C_{1-6}) alkyl, hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, diflometoxy, triflometoxy, aryloxy, (C_{1-4}) alkylendioxy, (C_{1-6}) alkoxy (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylthio, (C_{1-6}) alkylsulfonyl, oxo, amino, (C_{1-6}) alkylamino, di (C_{1-6}) alkylamino, (C_{2-6}) alkylcarbonylamino, (C_{2-6}) alkoxycarbonylamino, aryl (C_{1-6}) alkoxycarbonylamino, (C_{1-6}) alkylaminocarbonylamino, arylaminocarbonylamino, (C_{1-6}) alkylsulfonylamino, formyl, (C_{2-6}) alkylcarbonyl, carboxy, (C_{2-6}) alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, (C_{1-6}) alkylaminocarbonyl, di (C_{1-6}) alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, alkylaminosulfonyl (C_{1-6}) và di (C_{1-6}) alkylaminosulfonyl.

Các ví dụ cụ thể về các phần tử thế điển hình trên R^1 gồm có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ flo, clo, brom, xyano, nitro, metyl, etyl, tert-butyl, triflometyl, benzyl, hydroxy, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, phenoxy, metylenedioxy, etylenedioxy, metoxymetyl, metylthio, metylsulfonyl, oxo, amino, metylamino, dimethylamino, axetylamin, metoxycarbonylamino, etoxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, etylaminocarbonylamino, butylaminocarbonylamino, phenylaminocarbonylamino, metylsulfonylamino, formyl, axetyl, carboxy, metoxycarbonyl, aminocarbonyl, metylaminocarbonyl, dimethylaminocarbonyl, aminosulfonyl, metylaminosulfonyl và dimethylaminosulfonyl.

Thông thường, R^2 là hydro, xyano, hydroxy, triflometyl, $-NR^cCO_2R^d$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$ hoặc $-CON(OR^a)R^b$; hoặc (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) xycloalkyl, aryl, (C_{3-7}) heteroxyccloalkyl, (C_{3-7}) heteroxyccloalkenyl hoặc heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế.

Thích hợp là R^2 là hydro hoặc triflometyl; hoặc R^2 là (C_{1-6}) alkyl, aryl hoặc heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế.

Theo phương án thứ nhất, R^2 là hydro. Theo phương án thứ hai, R^2 là xyano. Theo phương án thứ ba, R^2 là hydroxy. Theo phương án thứ tư, R^2 là triflometyl. Theo phương án thứ năm, R^2 là $-NR^cCO_2R^d$. Theo phương án thứ sáu, R^2 là $-COR^d$. Theo phương án thứ bảy, R^2 là $-CO_2R^d$. Theo phương án thứ tám, R^2 là $-CONR^bR^c$. Theo phương án thứ chín, R^2 là $-CON(OR^a)R^b$. Theo phương án thứ mười, R^2 là (C_{1-6}) alkyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án đó, R^2 là (C_{1-6}) alkyl không được thế. Theo khía cạnh thứ hai của phương án đó, R^2 là (C_{1-6}) alkyl được thế một lần. Theo khía cạnh thứ ba của phương án

đó, R^2 là (C_{1-6}) alkyl được thế hai lần. Theo phương án thứ mười một, R^2 là (C_{3-7}) xycloalkyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án đó, R^2 là (C_{3-7}) xycloalkyl không được thế. Theo khía cạnh thứ hai của phương án đó, R^2 là (C_{3-7}) xycloalkyl được thế một lần. Theo khía cạnh thứ ba của phương án đó, R^2 là (C_{3-7}) xycloalkyl được thế hai lần. Theo phương án thứ mười hai, R^2 là aryl được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án đó, R^2 là aryl không được thế. Theo khía cạnh thứ hai của phương án đó, R^2 là aryl được thế một lần. Theo khía cạnh thứ ba của phương án đó, R^2 là aryl được thế hai lần. Theo phương án thứ mười ba, R^2 là (C_{3-7}) heteroxycloalkyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án đó, R^2 là (C_{3-7}) heteroxycloalkyl không được thế. Theo khía cạnh thứ hai của phương án đó, R^2 là (C_{3-7}) heteroxycloalkyl được thế một lần. Theo khía cạnh thứ ba của phương án đó, R^2 là (C_{3-7}) heteroxycloalkyl được thế hai lần. Theo phương án thứ mười bốn, R^2 là (C_{3-7}) heteroxycloalkenyl được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án đó, R^2 là (C_{3-7}) heteroxycloalkenyl không được thế. Theo khía cạnh thứ hai của phương án đó, R^2 là (C_{3-7}) heteroxycloalkenyl được thế một lần. Theo khía cạnh thứ ba của phương án đó, R^2 là (C_{3-7}) heteroxycloalkenyl được thế hai lần. Theo phương án thứ mười lăm, R^2 là heteroaryl được thế tùy ý. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án đó, R^2 là heteroaryl không được thế. Theo khía cạnh thứ hai của phương án đó, R^2 là heteroaryl được thế một lần. Theo khía cạnh thứ ba của phương án đó, R^2 là heteroaryl được thế hai lần.

Trong trường hợp R^2 là (C_{1-6}) alkyl được thế tùy ý, các giá trị thích hợp gồm có methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl và tert-butyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Các giá trị được lựa chọn gồm có methyl, hydroxymethyl, clopropyl và isobutyl. Các giá trị cụ thể gồm có methyl và isobutyl, đặc biệt là methyl.

Trong trường hợp R^2 là được thế tùy ý (C_{3-7}) xycloalkyl, giá trị thích hợp là xyclohexyl, được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế.

Trong trường hợp R^2 là aryl được thế tùy ý, giá trị thích hợp là phenyl, được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế. Các giá trị được lựa chọn gồm có phenyl, flophenyl, clophenyl và metoxyphenyl.

Trong trường hợp R^2 là (C_{3-7}) heteroxycloalkyl được thế tùy ý, các giá trị đặc trưng gồm có azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny và thiomorpholiny, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế.

Trong trường hợp R^2 là (C_{3-7}) heteroxycloalkenyl được thế tùy ý, giá trị đặc trưng là

oxazolinyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể. Các giá trị thích hợp gồm có oxazolinyl, metyloxazolinyl, isopropyloxazolinyl và dimetyloxazolinyl.

Trong trường hợp R^2 là heteroaryl được thể tùy ý, các giá trị đặc trưng gồm có pyrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, tetrazolyl và triazinyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể. Các giá trị thích hợp gồm có oxadiazolyl và pyridinyl, mỗi trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể. Các giá trị được lựa chọn gồm có metyloxadiazolyl, isopropyloxadiazolyl, tert-butyloxadiazolyl và pyridinyl.

Theo một phương án được lựa chọn, R^2 là hydro, xyano, hydroxy, triflo-metyl, $-NR^cCO_2R^d$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$ hoặc $-CON(OR^a)R^b$; hoặc R^2 là (C_{1-6}) alkyl, xyclohexyl, phenyl, oxazolinyl, oxadiazolyl hoặc pyridinyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể.

Theo một khía cạnh cụ thể của phương án đó, R^2 là hydro hoặc triflo-metyl; hoặc R^2 là (C_{1-6}) alkyl, phenyl hoặc pyridinyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể.

Các ví dụ điển hình về các phần tử thể tùy ý trên R^2 gồm có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ halogen, xyano, nitro, (C_{1-6}) alkyl, triflometyl, hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, diflometoxy, triflometoxy, (C_{1-6}) alkylthio, alkylsulfinyl C_{1-6} , (C_{1-6}) alkylsulfonyl, amino, (C_{1-6}) alkylamino, di (C_{1-6}) alkylamino, (C_{2-6}) alkylcarbonylamino, (C_{2-6}) alkoxycarbonylamino, (C_{1-6}) alkylsulfonylamino, formyl, (C_{2-6}) alkylcarbonyl, carboxy, (C_{2-6}) alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, (C_{1-6}) alkylaminocarbonyl, di (C_{1-6}) alkylaminocarbonyl, aminosulfonyl, (C_{1-6}) alkylaminosulfonyl và di (C_{1-6}) alkylaminosulfonyl.

Các ví dụ thích hợp về các phần tử thể tùy ý trên R^2 gồm có halogen.

Các ví dụ điển hình về các phần tử thể riêng trên R^2 gồm có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ flo, clo, brom, xyano, nitro, metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl, triflometyl, hydroxy, metoxy, isopropoxy, diflometoxy, triflo-metoxyl, metylthio, metylsulfinyl, metylsulfonyl, amino, metylamino, dimetyl-amino, axetyl-amino, metoxycarbonylamino, metylsulfonylamino, formyl, axetyl, carboxy, metoxycarbonyl, aminocarbonyl, metylaminocarbonyl, dimetyl-amino-carbonyl, aminosulfonyl, metylaminosulfonyl và dimetylaminosulfonyl.

Các ví dụ điển hình về các phần tử thể riêng trên R^2 gồm có flo.

Các giá trị đặc trưng của R^2 gồm có hydro, xyano, hydroxy, triflometyl, $-NR^cCO_2R^d$, $-COR^d$, $-CO_2R^d$, $-CONR^bR^c$, $-CON(OR^a)R^b$, metyl, hydroxymetyl, clo-propyl, isobutyl, xyclohexyl, phenyl, flophenyl, clophenyl, metoxyphenyl, oxazoliny, metyloxazoliny, isopropyloxazoliny, dimetyloxazoliny, metyl-oxadiazolyl, isopropyloxadiazolyl, tert-butyloxadiazolyl và pyridiny.

Các giá trị chọn lọc của R^2 gồm có hydro, triflometyl, metyl, flophenyl và pyridiny.

Diễn hình là R^2 là hydro, triflometyl hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Các giá trị minh họa của R^2 gồm có hydro, triflometyl và metyl.

Thích hợp là R^2 là hydro.

Thông thường, R^3 là hydro; hoặc R^3 là (C_{1-6}) alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc hai nguyên tử halogen.

Diễn hình là R^3 là hydro hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Các giá trị thích hợp của R^3 gồm có hydro và metyl.

Theo một phương án, R^3 là hydro. Theo một phương án khác, R^3 là (C_{1-6}) alkyl, đặc biệt là metyl.

Thích hợp là R^4 là hydro hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Các giá trị thích hợp của R^4 gồm có hydro và metyl.

Theo một phương án, R^4 là hydro. Theo một phương án khác, R^4 là (C_{1-6}) alkyl, được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể được chọn độc lập từ $-OR^a$ và $-NR^bR^c$. Theo một khía cạnh của phương án đó, R^4 là (C_{1-6}) alkyl không được thể, đặc biệt là metyl. Theo một khía cạnh khác của phương án đó, R^4 là (C_{1-6}) alkyl được thể một lần bởi $-OR^a$ hoặc $-NR^bR^c$. Theo một khía cạnh khác của phương án đó, R^4 là (C_{1-6}) alkyl được thể hai lần bởi hai phần tử thể được chọn độc lập từ $-OR^a$ và $-NR^bR^c$.

Các ví dụ diễn hình về các phần tử thể thích hợp trên R^a , R^b , R^c , R^d hoặc R^e , hoặc trên gốc dị vòng $-NR^bR^c$, gồm có halogen, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkoxy, diflometoxy, triflometoxy, (C_{1-6}) alkoxy (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylthio, (C_{1-6}) alkylsulfinyl, (C_{1-6}) alkylsulfonyl, hydroxy, hydroxy (C_{1-6}) alkyl, amino (C_{1-6}) alkyl, xyano, triflometyl, oxo, (C_{2-6}) alkylcarbonyl, carboxy, (C_{2-6}) alkoxycarbonyl, (C_{2-6}) alkylcarbonyloxy, amino, (C_{1-6}) alkylamino, di (C_{1-6}) alkylamino, phenylamino, pyridinylamino, (C_{2-6}) alkylcarbonylamino, (C_{2-6}) alkylcarbonylamino (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkoxycarbonylamino, (C_{1-6}) alkylsulfonylamino, aminocarbonyl, (C_{1-6}) alkylaminocarbonyl và di (C_{1-6}) alkylaminocarbonyl.

Các ví dụ diễn hình về các phần tử thể riêng trên R^a , R^b , R^c , R^d hoặc R^e , hoặc trên gốc dị vòng $-NR^bR^c$, gồm có flo, clo, brom, metyl, etyl, isopropyl, metoxy, isopropoxy,

diflometoxy, triflometoxy, metoxymetyl, methylthio, ethylthio, metylsulfinyl, metylsulfonyl, hydroxy, hydroxymetyl, hydroxyetyl, aminometyl, xyano, triflometyl, oxo, axetyl, carboxy, metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, axetoxy, amino, metylamino, etylamino, dimethylamino, phenylamino, pyridinylamino, axetylamino, axetylaminometyl, tert-butoxycarbonylamino, metylsulfonylamino, aminocarbonyl, metylaminocarbonyl và dimetylaminocarbonyl.

Điển hình là R^a là hydro; hoặc R^a là (C_{1-6}) alkyl, aryl (C_{1-6}) alkyl hoặc heteroaryl (C_{1-6}) alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trên đây.

Thích hợp là R^a là (C_{1-6}) alkyl, aryl (C_{1-6}) alkyl hoặc heteroaryl (C_{1-6}) alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trên đây.

Các giá trị thích hợp của R^a gồm có hydro; và metyl, etyl, benzyl hoặc isoindolylpropyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trên đây.

Các giá trị chọn lọc của R^a gồm có metyl, etyl, benzyl và isoindolylpropyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trên đây.

Các ví dụ chọn lọc về các phần tử thế thích hợp trên R^a gồm có (C_{1-6}) alkoxy và oxo.

Các ví dụ chọn lọc về các phần tử thế riêng trên R^a gồm có metoxy và oxo.

Theo một phương án, R^a là hydro. Theo một phương án khác, R^a là (C_{1-6}) alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án đó, R^a lý tưởng là (C_{1-6}) alkyl không được thế, đặc biệt là metyl. Theo một khía cạnh khác của phương án đó, R^a lý tưởng là (C_{1-6}) alkyl được thế, ví dụ như metoxyetyl. Theo một phương án khác, R^a là aryl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án đó, R^a là aryl không được thế, đặc biệt là phenyl. Theo một khía cạnh khác của phương án đó, R^a là aryl được thế một lần, đặc biệt là metylphenyl. Theo một phương án khác, R^a là aryl được thế tùy ý (C_{1-6}) alkyl, lý tưởng là aryl không được thế (C_{1-6}) alkyl, đặc biệt là benzyl. Theo một phương án nữa, R^a là heteroaryl được thế tùy ý. Theo một phương án nữa, R^a là heteroaryl được thế tùy ý (C_{1-6}) alkyl, ví dụ như dioxoisindolylpropyl.

Các giá trị riêng của R^a gồm có metyl, metoxyetyl, benzyl và dioxoisindolylpropyl.

Thích hợp là R^a là hydro hoặc (C_{1-6}) alkyl.

Các giá trị riêng lẻ của R^a gồm có hydro và metyl.

Theo một khía cạnh cụ thể, R^b là hydro hoặc triflometyl; hoặc (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) xycloalkyl, (C_{3-7}) xycloalkyl (C_{1-6}) alkyl, aryl, aryl (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) heteroxycloalkyl, (C_{3-7}) heteroxycloalkyl (C_{1-6}) alkyl, heteroaryl hoặc heteroaryl (C_{1-6}) alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trên đây.

Các giá trị chọn lọc của R^b gồm có hydro; hoặc (C_{1-6}) alkyl, aryl (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) heteroxycloalkyl hoặc (C_{3-7}) heteroxycloalkyl (C_{1-6}) alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trên đây.

Các giá trị đặc trưng của R^b gồm có hydro và (C_{1-6}) alkyl.

Theo minh họa, R^b là hydro hoặc triflometyl; hoặc metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, 2-metylpropyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentylmetyl, xyclohexylmetyl, phenyl, benzyl, phenyletyl, azetidiny, tetrahydrofuryl, tetrahydrothienyl, pyrrolidiny, piperidiny, homopiperidiny, morpholiny, azetidinylmetyl, tetrahydrofurylmetyl, pyrrolidinylmetyl, pyrrolidinyletyl, pyrrolidinylpropyl, thiazolidinylmetyl, imidazolidinyletyl, piperidinylmetyl, piperidinyletyl, tetrahydroquinolinylmetyl, piperazinylpropyl, morpholinylmetyl, morpholinyletyl, morpholinylpropyl, pyridiny, indolylmetyl, pyrazolylmetyl, pyrazolyletyl, imidazolylmetyl, imidazolyletyl, benzimidazolylmetyl, triazolylmetyl, pyridinylmetyl hoặc pyridinyletyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trên đây.

Các giá trị đại diện của R^b gồm có hydro; hoặc metyl, etyl, n-propyl, benzyl, pyrrolidiny hoặc morpholinylpropyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trên đây.

Các ví dụ chọn lọc về các phần tử thể thích hợp trên R^b gồm có (C_{1-6}) alkoxy, (C_{1-6}) alkylthio, alkylsulfinyl C_{1-6} , (C_{1-6}) alkylsulfonyl, hydroxy, xyano, (C_{2-6}) alkoxycarbonyl, di- (C_{1-6}) alkylamino và (C_{2-6}) alkoxycarbonylamino.

Các ví dụ chọn lọc về các phần tử thể riêng trên R^b gồm có metoxy, metylthio, metylsulfinyl, metylsulfonyl, hydroxy, xyano, tert-butoxycarbonyl, dimetylamino và tert-butoxycarbonylamino.

Các giá trị riêng của R^b gồm có hydro, metyl, metoxyetyl, metylthioetyl, metylsulfinyletyl, metylsulfonyletyl, hydroxyetyl, xyanoetyl, dimetylamino-etyl, tert-butoxycarbonylaminoetyl, dihydroxypropyl, benzyl, pyrrolidiny, tert-butoxycarbonylpyrrolidiny và morpholinylpropyl.

Theo một phương án, R^b là hydro. Theo một phương án khác, R^b là (C_{1-6}) alkyl, đặc biệt là methyl.

Các giá trị chọn lọc của R^c gồm có hydro; hoặc (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) cycloalkyl hoặc (C_{3-7}) heterocycloalkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trên đây.

Theo một khía cạnh cụ thể, R^c là hydro, (C_{1-6}) alkyl hoặc (C_{3-7}) cycloalkyl.

Các giá trị đại diện của R^c gồm có hydro; hoặc methyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, tetrahydropyranyl và piperidinyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trên đây.

Các ví dụ chọn lọc về các phần tử thể thích hợp trên R^c gồm có alkylcarbonyl (C_{2-6}) và (C_{2-6}) alkoxycarbonyl.

Các ví dụ chọn lọc về các phần tử thể riêng trên R^c gồm có acetyl và tert-butoxycarbonyl.

Các giá trị riêng của R^c gồm có hydro, methyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, tetrahydropyranyl, acetylpiperidinyl và tert-butoxycarbonylpiperidinyl,

Thích hợp là R^c là hydro hoặc (C_{1-6}) alkyl. Theo một phương án, R^c là hydro. Theo một phương án khác, R^c là (C_{1-6}) alkyl, đặc biệt là methyl hoặc ethyl, đặc biệt là methyl. Theo một phương án nữa, R^c là cycloalkyl C_{3-7} , ví dụ như cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl hoặc cyclohexyl.

Ngoài ra, gốc $-NR^bR^c$ có thể thích hợp là azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, oxazolidin-3-yl, isoxazolidin-2-yl, thiazolidin-3-yl, isothiazolidin-2-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl, homomorpholin-4-yl hoặc homopiperazin-1-yl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thể tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trên đây.

Các ví dụ chọn lọc về các phần tử thể thích hợp trên gốc dị vòng $-NR^bR^c$ gồm có (C_{1-6}) alkyl, sulfonyl (C_{1-6}) alkyl, hydroxy, hydroxy (C_{1-6}) alkyl, amino (C_{1-6}) alkyl, xyano, oxo, (C_{2-6}) alkylcarbonyl, carboxy, (C_{2-6}) alkoxycarbonyl, amino, (C_{2-6}) alkylcarbonyl-amino, (C_{2-6}) alkylcarbonylamino (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkoxycarbonylamino, aminocarbonyl và sulfonylamino (C_{1-6}) alkyl.

Các ví dụ chọn lọc về các phần tử thể riêng trên gốc dị vòng $-NR^bR^c$ gồm có methyl, methylsulfonyl, hydroxy, hydroxymethyl, aminomethyl, xyano, oxo, acetyl, carboxy, etoxycarbonyl, amino, acetilamino, acetilaminomethyl, tert-butoxy-carbonylamino, methylsulfonylamino và aminocarbonyl.

Các giá trị riêng của gốc $-NR^bR^c$ gồm có azetidin-1-yl, hydroxyazetidin-1-yl, hydroxymethylazetidin-1-yl, (hydroxy)(hydroxymethyl)azetidin-1-yl, aminometyl-azetidin-1-yl, xyanoazetidin-1-yl, carboxyazetidin-1-yl, aminoazetidin-1-yl, aminocarbonylazetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, aminomethylpyrrolidin-1-yl, oxopyrrolidin-1-yl, axetylaminomethylpyrrolidin-1-yl, tert-butoxycarbonylaminopyrrolidin-1-yl, oxo-oxazolidin-3-yl, hydroxyisoxazolidin-2-yl, thiazolidin-3-yl, oxothiazolidin-3-yl, dioxo-isothiazolidin-2-yl, piperidin-1-yl, hydroxypiperidin-1-yl, hydroxymethylpiperidin-1-yl, aminopiperidin-1-yl, axetylaminopiperidin-1-yl, tert-butoxycarbonylaminopiperidin-1-yl, methylsulfonylaminopiperidin-1-yl, morpholin-4-yl, piperazin-1-yl, methylpiperazin-1-yl, methylsulfonylpiperazin-1-yl, oxopiperazin-1-yl, axetylpiperazin-1-yl, etoxycarbonylpiperazin-1-yl và oxohomopiperazin-1-yl.

Thích hợp là R^d là hydro; hoặc aryl (C_{1-6})alkyl, hoặc heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phân tử thế như được xác định trên đây.

Các ví dụ chọn lọc về các giá trị thích hợp cho R^d gồm có hydro, methyl, ethyl, isopropyl, 2-methylpropyl, tert-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, phenyl, thiazolidinyl, thienyl, imidazolyl và thiazolyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phân tử thế như được xác định trên đây.

Các ví dụ chọn lọc về các phân tử thế thích hợp trên R^d gồm có halogen, (C_{1-6})alkyl, (C_{1-6})alkoxy, oxo, (C_{2-6})alkylcarbonyloxy và di(C_{1-6})alkylamino.

Các ví dụ chọn lọc về các phân tử thế cụ thể trên R^d gồm có flo, methyl, metoxy, oxo, axetoxyl và dimethylamino.

Theo một phương án, R^d là hydro. Theo một phương án khác, R^d là (C_{1-6})alkyl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án đó, R^d lý tưởng là (C_{1-6})alkyl không được thế, ví dụ như methyl, ethyl, isopropyl, 2-methylpropyl hoặc tert-butyl, đặc biệt là methyl hoặc ethyl, đặc biệt là methyl. Theo một khía cạnh khác của phương án đó, R^d lý tưởng là (C_{1-6})alkyl được thế, ví dụ như methyl được thế hoặc ethyl được thế, gồm có axetoxymethyl, dimethylaminomethyl và trifloethyl. Theo một phương án khác, R^d là aryl được thế tùy ý. Theo một khía cạnh của phương án đó, R^d là aryl không được thế, đặc biệt là phenyl. Theo một khía cạnh khác của phương án đó, R^d là aryl được thế một lần, đặc biệt là methylphenyl. Theo một khía cạnh khác của phương án đó, R^d là aryl được thế hai lần, ví dụ như dimetoxypheyl. Theo một phương án nữa, R^d là heteroaryl được thế tùy ý, ví dụ như thienyl, clothienyl, methylthienyl, methylimidazolyl hoặc thiazolyl. Theo một phương án khác,

R^d là được thể tùy ý (C_{3-7})xycloalkyl, ví dụ như xyclopropyl hoặc xyclobutyl. Theo một phương án nữa, R^d là (C_{3-7})heteroxycloalkyl được thể tùy ý, ví dụ như thiazolidinyl hoặc oxothiazolidinyl.

Các ví dụ chọn lọc về các giá trị riêng cho R^d gồm có hydro, metyl, etyl, axetoxymetyl, dimethylaminometyl, etyl, trifloetyl, isopropyl, 2-metylpropyl, tert-butyl, xyclopropyl, xyclobutyl, phenyl, dimetoxypheyl, thiazolidinyl, oxothiazolidinyl, thienyl, clothienyl, metylthienyl, metylimidazolyl và thiazolyl.

Thích hợp là R^d là hydro hoặc (C_{1-6})alkyl.

Các giá trị riêng lẻ của R^d gồm có hydro và metyl.

Một giá trị cụ thể của R^d là etyl.

R^{12} là hydro, triflometyl hoặc (C_{1-6})alkyl; và

R^{13} là hydro hoặc (C_{1-6})alkyl.

Thích hợp là R^{12} là hydro hoặc (C_{1-6})alkyl.

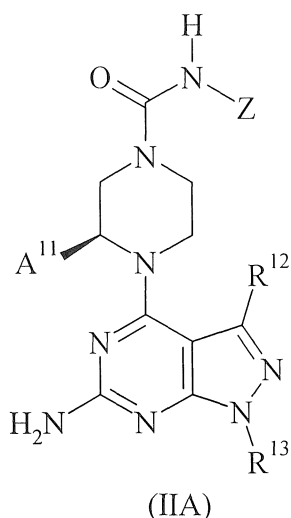
Các giá trị thích hợp của R^{12} gồm có hydro, triflometyl và metyl.

Theo phương án thứ nhất, R^{12} là hydro. Theo phương án thứ hai, R^{12} là triflometyl. Theo phương án thứ ba, R^{12} là (C_{1-6})alkyl, đặc biệt là metyl.

Các giá trị thích hợp của R^{13} gồm có hydro và metyl.

Theo một phương án, R^{13} là hydro. Theo một phương án khác, R^{13} là (C_{1-6})alkyl, đặc biệt là metyl.

Một phân lớp của các hợp chất theo sáng chế được thể hiện bởi các hợp chất có công thức (IIA), và các muối được dụng và các solvat của chúng:



trong đó:

A^{11} là hydro, xyano, (C_{1-6}) alkyl, triflometyl, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CO_2R^d$, $-CH_2CONR^bR^c$ hoặc (C_{3-7}) xycloalkyl; và Z , R^{12} , R^{13} , R^a , R^b , R^c và R^d như được xác định trên đây.

Theo phương án thứ nhất, A^{11} là hydro. Theo phương án thứ hai, A^{11} là xyano. Theo phương án thứ ba, A^{11} là (C_{1-6}) alkyl, thường là metyl, etyl, isopropyl hoặc isobutyl, đặc biệt là metyl hoặc etyl, đặc biệt là metyl. Theo phương án thứ tư, A^{11} là triflometyl. Theo phương án thứ năm, A^{11} là $-CH_2CF_3$. Theo phương án thứ sáu, A^{11} là $-CH_2OR^a$. Theo phương án thứ bảy, A^{11} là $-CH_2CH_2OR^a$. Theo phương án thứ tám, A^{11} là $-CH_2CO_2R^d$. Theo phương án thứ chín, A^{11} là $-CH_2CONR^bR^c$. Theo phương án thứ mười, A^{11} là (C_{3-7}) xycloalkyl, đặc biệt là xyclopropyl.

Thông thường, A^{11} là hydro, xyano, (C_{1-6}) alkyl, $-CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CO_2R^d$, $-CH_2CONR^bR^c$ hoặc (C_{3-7}) xycloalkyl.

Các giá trị chọn lọc của A^{11} gồm có hydro, xyano, metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, $-CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CO_2R^d$, $-CH_2CONR^bR^c$ và xyclopropyl.

Thích hợp là A^{11} là hydro, (C_{1-6}) alkyl, triflometyl, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OR^a$ hoặc $-CH_2CH_2OR^a$.

Các giá trị thích hợp của A^{11} gồm có hydro, metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, triflometyl, $-CH_2CF_3$, hydroxymetyl và hydroxyetyl.

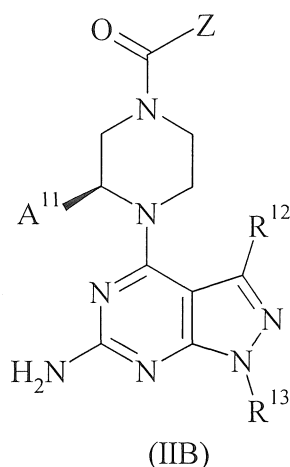
Diễn hình là A^{11} là hydro, (C_{1-6}) alkyl hoặc $-CH_2OR^a$.

Các giá trị cụ thể của A^{11} gồm có hydro, metyl và hydroxymetyl.

Các giá trị thích hợp của A^{11} gồm có hydro và metyl.

Theo một phương án được lựa chọn, A^{11} là metyl, etyl hoặc hydroxyetyl. Theo khía cạnh thứ nhất của phương án đó, A^{11} là metyl. Theo khía cạnh thứ hai của phương án đó, A^{11} là etyl. Theo khía cạnh thứ ba của phương án đó, A^{11} là hydroxyetyl.

Một phân lớp khác của các hợp chất theo sáng chế được thể hiện bởi các hợp chất có công thức (IIB), và các muối được dung và các solvat của chúng:



trong đó Z, A¹¹, R¹² và R¹³ như được xác định trên đây.

Mỗi hợp chất mới riêng theo sáng chế này chứa chế phẩm được mô tả trong các Ví dụ kèm theo, và các muối được dụng và các solvat của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế này có lợi trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các loại bệnh tật khác nhau ở người. Các loại bệnh này gồm có các rối loạn ung thư, tự miễn dịch và viêm nhiễm; các bệnh virus và bệnh sốt rét; và thải ghép tế bào và cơ quan.

Các rối loạn viêm nhiễm và tự miễn dịch gồm có các rối loạn tự miễn dịch toàn thân, các rối loạn nội tiết tự miễn dịch và các rối loạn tự miễn dịch đặc hiệu cơ quan. Các rối loạn tự miễn dịch toàn thân gồm có lupus ban đỏ toàn thân (SLE), bệnh vẩy nến, viêm mạch, viêm đa cơ, bệnh cứng da, đa xơ cứng, viêm cứng khớp đốt sống, viêm thấp khớp và hội chứng Sjögren. Các rối loạn nội tiết tự miễn dịch gồm có viêm tuyến giáp. Các rối loạn tự miễn dịch đặc hiệu cơ quan gồm có bệnh Addison, bệnh tan huyết hoặc bệnh thiếu máu ác tính, viêm thận tiểu cầu (gồm có hội chứng Goodpasture), bệnh Graves, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, bệnh tiểu đường mellitus phụ thuộc insulin, bệnh tiểu đường vị thành niên, viêm màng nhô, bệnh viêm đường ruột (gồm có bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), bệnh da phỏng nắng, bệnh viêm da cơ địa, viêm gan tự miễn, xơ gan mật nguyên phát, viêm thành phế nang tự miễn, viêm tim tự miễn, bệnh nhược cơ và vô sinh tự nhiên.

Các rối loạn ung thư, có thể là cấp tính hoặc mãn tính, gồm có các rối loạn tăng sinh, cụ thể là ung thư, ở động vật, gồm có động vật có vú, cụ thể là con người. Các loại ung thư cụ thể gồm có bệnh máu ác tính (gồm có ung thư bạch cầu và u lympho) và bệnh máu không ác tính (gồm có ung thư khối u rắn, bướu thịt, u màng não, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, u nguyên bào thần kinh, khối u ác tính, ung thư biểu mô dạ dày và ung thư tế bào thận). Ung thư bạch cầu mãn tính có thể là dạng tủy hoặc dạng lympho. Các loại ung thư

bạch cầu gồm có ung thư bạch cầu tế bào T nguyên bào, ung thư bạch cầu mãn tính nguyên bào tủy (chronic myelogenous leukaemia - CML), ung thư bạch cầu bạch huyết bào/dạng lympho (chronic lymphocytic/lymphoid leukaemia - CLL), ung thư bạch cầu tế bào lông, ung thư bạch cầu nguyên bào cấp tính (acute lymphoblastic leukaemia - ALL), ung thư bạch cầu cấp tính nguyên bào tủy (acute myelogenous leukaemia - AML), hội chứng rối loạn sinh tủy, ung thư bạch cầu trung tính mãn tính, ung thư bạch cầu tế bào T nguyên bào cấp tính, u tương bào, ung thư bạch cầu tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, ung thư bạch cầu tế bào vỏ, đa u tủy, ung thư bạch cầu cấp thể mẫu tiểu cầu cấp tính, ung thư bạch cầu dạng tiền tủy bào và bệnh tăng sinh nguyên tủy bào hồng cầu. Các loại u lympho gồm có u lympho ác tính, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho tế bào T nguyên bào lympho, u lympho Burkitt, u lympho thể nang, u lympho MALT1 và u lympho vùng rìa. Các loại bệnh máu không ác tính gồm có ung thư tuyến tiền liệt, phổi, vú, trực tràng, ruột kết, hạch bạch huyết, bàng quang, thận, lá lách, gan, buồng trứng, tử cung, cổ tử cung, não, da, xương, dạ dày và cơ.

Các bệnh virus gồm có các bệnh nhiễm khuẩn gây ra bởi các họ virus khác nhau, gồm có Retroviridae, Flaviviridae, Picornaviridae. Các giống virus khác nhau trong họ Retroviridae gồm có Alpharetrovirus, Betaretrovirus, Gammaretrovirus, Deltaretrovirus, Epsilonretrovirus, Lentivirus và Spumavirus. Các thành viên của giống Lentivirus gồm có virus gây suy giảm miễn dịch ở người 1 (HIV-1) và virus gây suy giảm miễn dịch ở người 2 (HIV-2). Các giống virus khác nhau trong họ Flaviviridae gồm có Flavivirus, Pestivirus, Hepacivirus và virus viêm gan G. Các thành viên của giống Flavivirus gồm có virus bệnh sốt Dengue, virus bệnh sốt vàng, virus viêm não Tây Sông Nin và virus viêm não Nhật Bản. Các thành viên của giống Pestivirus gồm có virus gây bệnh tiêu chảy ở bò (bovine viral diarrhoea virus - BVDV), virus dịch tả heo và virus gây bệnh biên giới 2 (BDV-2). Các thành viên của giống Hepacivirus gồm có virus viêm gan C (HCV). Các thành viên của virus viêm gan G gồm có virus viêm gan G. Các giống khác nhau trong họ Picornaviridae gồm có Aphthovirus, Avihepatovirus, Cardiovirus, Enterovirus, Erbovirus, Hepatovirus, Kobuvirus, Parechovirus, Sapelovirus, Senecavirus, Teschovirus và Tremovirus. Các thành viên của giống Enterovirus gồm có virus gây bệnh viêm tủy xám, virus coxsackie A, virus coxsackie B và rhinovirus.

Thải ghép cơ quan gồm việc thải các cơ quan hoặc tế bào được cấy hoặc ghép (ghép đồng loại và ghép dị loại), gồm có bệnh phản ứng ghép chống chủ. Thuật ngữ “cơ quan” như được sử dụng ở đây nghĩa là tất cả các cơ quan hoặc các bộ phận của các cơ quan ở

động vật có vú, cụ thể là người, gồm có thận, phổi, tủy xương, tóc, giác mạc, mắt (thủy tinh thể), tim, van tim, gan, lá lách, mạch máu, da, cơ, xương, ruột và dạ dày. Thuật ngữ “thải” như được sử dụng ở đây nghĩa là tất cả các phản ứng của cơ thể nhận hoặc cơ thể được cấy mà cuối cùng dẫn đến làm chết tế bào hoặc mô trong cơ quan được cấy, hoặc có ảnh hưởng xấu đến khả năng hoạt động và khả năng sống của cơ quan được cấy hoặc người nhận. Cụ thể, điều này đồng nghĩa với các phản ứng thải cấp tính hoặc mãn tính.

Thải ghép tế bào gồm việc thải cấy tế bào và cấy dị loại. Rào cản chính đối với cấy dị loại chính là ngay cả trước khi các tế bào lympho T (chịu trách nhiệm thải ghép đồng loại) được hoạt hóa, hệ miễn dịch bẩm sinh (đặc biệt là các tế bào lympho B độc lập với T và các đại thực bào) được hoạt hóa. Điều này kích thích hai loại thải cấp tính sớm và nghiêm trọng, được gọi tương ứng là thải siêu cấp tính và thải mạch máu. Các thuốc ức chế miễn dịch thông thường, gồm có cyclosporin A, không hiệu quả trong việc cấy dị loại. Các hợp chất theo sáng chế này không có khả năng bị nhược điểm này. Khả năng của các hợp chất theo sáng chế này trong việc ức chế sự tạo thành kháng thể dị loại độc lập với T cũng như sự hoạt hóa đại thực bào có thể được chứng minh bằng khả năng của chúng trong việc ngăn ngừa việc thải ghép dị loại ở chuột thiếu tế bào T, thiếu tuyến ức được ghép tim của chuột hamster dị loài.

Sáng chế này đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế như được mô tả trên đây, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể có dạng thích hợp sử dụng qua đường miệng, má, ngoài ruột, mũi, cục bộ, mắt hoặc trực tràng hoặc có dạng thích hợp để sử dụng bằng cách hít hoặc bơm vào.

Để sử dụng qua đường miệng, các dược phẩm có thể có dạng, ví dụ như, viên nén, viên thuốc hình thoi hoặc bao con nhộng được điều chế bằng các phương pháp thông thường với các tá dược được dụng, chẳng hạn như các chất liên kết (ví dụ như tinh bột ngô được gelatine hóa sẵn, polyvinylpyrrolidon hoặc hydroxypropyl metyl xeluloza); các chất đệm (ví dụ như lactoza, xeluloza vi kết tinh hoặc canxi hydrophosphat); các chất bôi trơn (ví dụ như magie stearat, tan hoặc silic oxit); các chất rã (ví dụ như tinh bột khoai tây hoặc natri glycollat); hoặc các chất làm ướt (ví dụ như natri lauryl sulfat). Các viên nén có thể được phủ bằng các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật. Các chế phẩm lỏng để sử dụng qua đường miệng có thể có dạng, ví dụ như, dung dịch, sirô hoặc huyền phù, hoặc chúng có thể được là dưới dạng sản phẩm khô để kết hợp với nước hoặc tá dược lỏng thích

hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng này có thể được điều chế bằng cách các phương pháp thông thường với các phụ gia được dùng, chẳng hạn như chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, tá dược không có nước hoặc chất bảo quản. Các chế phẩm cũng có thể chứa muối đệm, chất tạo hương, chất tạo màu hoặc chất đường hóa, khi thích hợp.

Các chế phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế một cách thích hợp để giải phóng có kiểm soát hợp chất hoạt tính.

Để sử dụng qua má, các dược phẩm có thể có dạng viên nén hoặc viên thuốc hình thoi được bào chế theo cách thông thường.

Các hợp chất có công thức (IA) có thể được bào chế để sử dụng ngoài ruột bằng cách truyền hoặc tiêm tĩnh mạch nhanh. Các chế phẩm dùng để tiêm có thể được là dưới dạng liều đơn vị, ví dụ như trong các ống thuốc tiêm thủy tinh hoặc các đồ đựng đa liều, ví dụ như lọ thủy tinh. Dược phẩm để tiêm có thể có các dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong các tá dược lỏng có nước hoặc có dầu, và có thể chứa các chất bào chế, chẳng hạn như các chất tạo huyền phù, làm ổn định, bảo quản và/hoặc phân tán. Ngoài ra, hoạt chất có thể có dạng bột để kết hợp với một tá dược lỏng, ví dụ như nước không có chất gây sốt vô trùng, trước khi sử dụng.

Ngoài các chế phẩm được mô tả trên đây, các hợp chất có công thức (IA) cũng có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm lắng đọng. Các chế phẩm có tác dụng lâu dài như vậy có thể được dùng bằng cách ghép cấy hoặc tiêm trong cơ.

Để sử dụng qua mũi hoặc sử dụng bằng cách hít, các hợp chất theo sáng chế này có thể được vận chuyển một cách thuận lợi dưới dạng phun son khí cho các băng ẩm nén hoặc máy xông khí dung, có sử dụng chất nổ đẩy, ví dụ như diclodi-flometan, flotriclometan, diclotetrafloetan, carbon dioxit hoặc hoặc hỗn hợp các khí khác.

Nếu muốn, các dược phẩm có thể được đưa vào các băng ẩm hoặc thiết bị định lượng mà có thể chứa một hoặc nhiều dạng liều đơn vị chứa hoạt chất. Băng ẩm hoặc thiết bị định lượng có thể đi kèm với các chỉ dẫn sử dụng.

Để sử dụng cục bộ, các hợp chất sử dụng trong sáng chế này có thể được bào chế một cách thuận lợi dưới dạng pomat thích hợp chứa thành phần hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong một hoặc nhiều chất mang được dùng. Các chất mang cụ thể gồm có, ví dụ như, dầu khoáng, dầu mỡ hóa lỏng, propylen glycol, polyoxyetylen, polyoxypropylen, sáp nhũ hóa và nước. Ngoài ra, các hợp chất sử dụng trong sáng chế này có thể được bào chế dưới dạng thuốc xức ngoài da chứa thành phần hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong một hoặc nhiều chất mang được dùng. Các chất mang cụ thể

gồm có, ví dụ như, dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp xetyl este, rượu xetearyl, rượu benzyl, 2-octyldodecanol và nước.

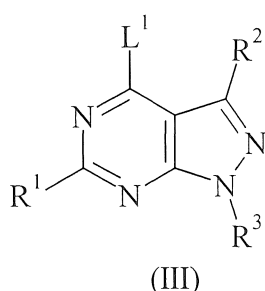
Để sử dụng qua mắt, các hợp chất sử dụng trong sáng chế này có thể được bào chế một cách thuận lợi dưới dạng các huyền phù được tán vụn trong muối vô trùng, được điều chỉnh độ pH, đẳng trương có hoặc không có chất bảo quản, chẳng hạn như chất diệt khuẩn hoặc diệt nấm, ví dụ như phenylmercuric nitrat, benzylalkoni clorua hoặc chlorhexidin axetat. Ngoài ra, để sử dụng qua mắt, các hợp chất có thể được bào chế dưới dạng pomat, chẳng hạn như mỡ bôi trơn.

Để sử dụng qua trực tràng, các hợp chất sử dụng trong sáng chế này có thể được bào chế một cách thuận lợi dưới dạng thuốc đạn. Các hợp chất này có thể được điều chế bằng cách trộn thành phần hoạt tính với một tá dược không gây kích thích thích hợp có dạng rắn ở nhiệt độ phòng nhưng có dạng lỏng ở nhiệt độ của trực tràng và do đó sẽ tan trong trực tràng để giải phóng thành phần hoạt tính. Các vật liệu này gồm có, ví dụ như, bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Lượng hợp chất sử dụng trong sáng chế cần để phòng hoặc điều trị tình trạng bệnh cụ thể sẽ thay đổi tùy thuộc vào hợp chất được chọn và tình trạng của bệnh nhân cần điều trị. Tuy nhiên, nói chung, các liều hàng ngày có thể nằm trong khoảng từ 10 ng/kg đến 1000 mg/kg, thông thường là từ 100 ng/kg đến 100 mg/kg, ví dụ như khoảng 0,01 mg/kg đến 40 mg/kg trọng lượng cơ thể, để dùng qua đường miệng hoặc má, từ khoảng 10 ng/kg đến 50 mg/kg trọng lượng cơ thể để sử dụng ngoài ruột, và từ khoảng 0,05 mg đến khoảng 1000 mg, ví dụ như từ khoảng 0,5 mg đến khoảng 1000 mg, để sử dụng qua mũi hoặc hoặc để sử dụng bằng cách hít hoặc bơm vào.

Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Các hợp chất có công thức (IA) trên đây có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm bước gây phản ứng hợp chất có công thức (III) với hợp chất có công thức (IV):



Q-H

(IV)

trong đó R¹ là -NH₂;

R² và R³ tương ứng là R¹² và R¹³;

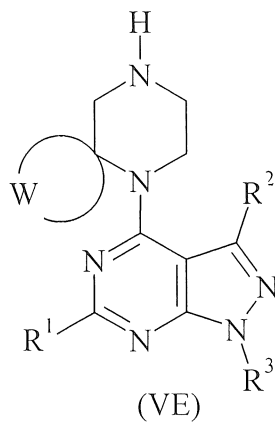
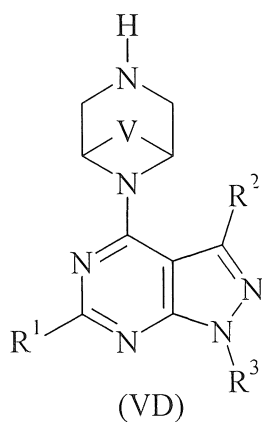
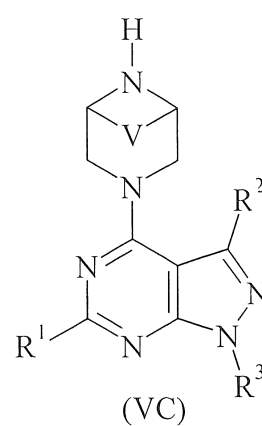
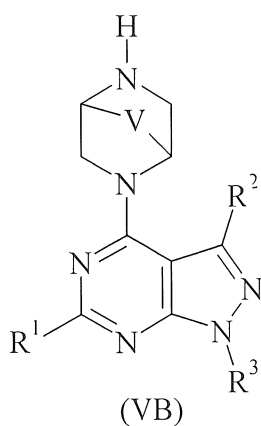
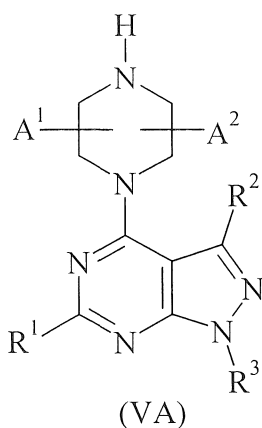
Q, R¹² và R¹³ như được xác định trên đây, và

L¹ là một nhóm rời thích hợp.

Nhóm rời L¹ thường là nguyên tử halogen, ví dụ như clo.

Thông thường, phản ứng sẽ được thực hiện với sự có mặt bazơ, thông thường là amin hữu cơ, chẳng hạn như N,N-diisopropyletylamin. Phản ứng được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ xung quanh hoặc nhiệt độ cao trong một dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi ete vòng chẳng hạn như 1,4-dioxan, hoặc dung môi aprotic lưỡng cực, chẳng hạn như N,N-dimetylformamit, hoặc (C₁₋₆)alkanol, chẳng hạn như n-butanol.

Theo một phương án khác, các hợp chất có công thức (IA) nêu trên trong đó Y là -C(O)-, có thể được điều chế bằng một quy trình bao gồm bước cho hợp chất tương ứng có công thức L²-C(O)-Z phản ứng với hợp chất có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE):



trong đó V, W, Z, A^1 , A^2 , R^1 , R^2 và R^3 như được xác định trên đây, và L^2 là một nhóm rời thích hợp.

Nhóm rời L^2 thường là nguyên tử halogen, ví dụ như clo.

Phản ứng được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ xung quanh trong một dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi ete, chẳng hạn như 1,4-dioxan, hoặc dung môi được clo hóa chẳng hạn như diclo-metan, thường có mặt bazơ. Bazơ thích hợp để sử dụng trong phản ứng có thể là bazơ hữu cơ, chẳng hạn như N,N-diisopropyletylamin, hoặc bazơ vô cơ, chẳng hạn như kali carbonat.

Ngoài ra, nhóm rời L^2 có thể là 2-metyl-3-(triflometylsulfonyl)-1H-imidazol-3-ium-1-yl, trong trường hợp này phản ứng có thể được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ xung quanh trong một dung môi hữu cơ, chẳng hạn như axetonitril.

Theo một phương án khác, các hợp chất có công thức (IA) nêu trên trong đó Y là -C(O)- có thể được điều chế bằng một quy trình bao gồm bước cho hợp chất có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE) như được xác định trên đây phản ứng với hợp chất có công thức Z-CO₂H. Tương tự, các hợp chất có công thức (IA) nêu trên trong đó Y là -C(O)C(O)- có thể được điều chế bằng một quy trình bao gồm bước cho hợp chất có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE) như được xác định trên đây phản ứng với hợp chất có công thức Z-C(O)CO₂H.

Phản ứng được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ xung quanh trong một dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi aprotic lưỡng cực, chẳng hạn như N,N-dimetylformamit, thường có mặt chất phản ứng liên kết hoặc bazơ. Chất phản ứng liên kết thích hợp để sử dụng trong phản ứng có thể là O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU). Bazơ thích hợp để sử dụng trong phản ứng có thể là bazơ hữu cơ, chẳng hạn như N,N-diisopropyl-etylamin.

Theo một phương án khác, các hợp chất có công thức (IA) nêu trên trong đó Y là -C(O)NH- có thể được điều chế bằng một quy trình bao gồm bước cho hợp chất có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE) như được xác định trên đây phản ứng với chất dẫn xuất isoxyanat có công thức Z-N=C=O, trong đó Z là như được xác định trên đây.

Phản ứng được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ như nhiệt độ xung quanh hoặc nhiệt độ xấp xỉ 0°C, trong một dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của các dung môi. Dung môi này hoặc các dung môi này thông thường có thể được chọn, khi thích hợp, từ dung môi ete, chẳng hạn như 1,4-dioxan hoặc tetrahydrofuran, dung môi được clo hóa, chẳng hạn như diclometan, dung môi chứa nitril, chẳng hạn như axetonitril, và dung

môi aprotic lưỡng cực, chẳng hạn như N,N-dimetylformamit. Theo tùy chọn, phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như diisopropylamin, N,N-diisopropyletyl-amin hoặc trietylamin.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (IA) nêu trên trong đó Y là $-C(O)NH-$ có thể được điều chế bằng một quy trình bao gồm bước cho hợp chất có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE) như được xác định trên đây phản ứng với hợp chất có công thức $Z-NH_2$, trong đó Z là như được xác định trên đây, với sự có mặt của triphosgene hoặc 1,1'-carbonyldiimidazol.

Phản ứng được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ xung quanh trong một dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi được clo hóa chẳng hạn như diclometan, hoặc dung môi aprotic lưỡng cực, chẳng hạn như N,N-dimetylformamit, thường có mặt bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như N,N-diisopropyletylamin.

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (IA) nêu trên trong đó Y là $-C(O)NH-$ có thể được điều chế bằng một quy trình hai bước bao gồm: (i) cho hợp chất có công thức $Z-NH_2$, trong đó Z là như được xác định trên đây, phản ứng với phenyl cloformat; và (ii) cho chất thu được bằng cách đó phản ứng với hợp chất có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE) như được xác định trên đây.

Bước (i) của quy trình nêu trên được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ như nhiệt độ xung quanh hoặc nhiệt độ xấp xỉ $0^\circ C$, trong một dung môi thích hợp, ví dụ như xyclic ete dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran, hoặc dung môi được clo hóa chẳng hạn như diclo-metan, hoặc dung môi chứa nitril, chẳng hạn như axetonitril, thường có mặt bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như pyridin hoặc trietylamin. Bước (ii) được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ xung quanh hoặc nhiệt độ cao trong một dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi sulfoxit, chẳng hạn như dimetyl sulfoxit hoặc dung môi chứa nitril, chẳng hạn như axetonitril, thường có mặt bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như N,N-diisopropyletylamin.

Theo một phương án khác, các hợp chất có công thức (IA) nêu trên trong đó Y là $-S(O_2)NH-$ có thể được điều chế bằng một quy trình hai bước bao gồm: (i) cho hợp chất có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE) như được xác định trên đây phản ứng với methyl triflometansulfonat; và (ii) cho chất thu được bằng cách đó phản ứng với hợp chất có công thức $Z-NH_2$, trong đó Z là như được xác định trên đây.

Bước (i) của quy trình nêu trên được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ xấp xỉ $0^\circ C$ trong một dung môi thích hợp, thông thường là dung môi được clo hóa, chẳng hạn như

diclometan. Bước (ii) được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ cao trong một dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi chứa nitril, chẳng hạn như axetonitril.

Theo một phương án nữa, các hợp chất có công thức (IA) nêu trên trong đó Y là một liên kết cộng hóa trị, và Z là (C_{1-6}) alkyl được thế tùy ý, được thế tùy ý (C_{3-7}) xycloalkyl (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) heteroxycloalkyl được thế tùy ý (C_{1-6}) alkyl, aryl được thế tùy ý (C_{1-6}) alkyl hoặc heteroaryl được thế tùy ý (C_{1-6}) alkyl, có thể được điều chế bằng một quy trình bao gồm bước cho hợp chất có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE) như được xác định trên đây phản ứng với hợp chất có công thức Z^1-L^3 , trong đó Z^1 là (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) xycloalkyl (C_{1-6}) alkyl, aryl (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) heteroxycloalkyl- (C_{1-6}) alkyl hoặc heteroaryl (C_{1-6}) alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế, và L^3 là một nhóm rời thích hợp.

Nhóm rời L^3 thường là nguyên tử halogen.

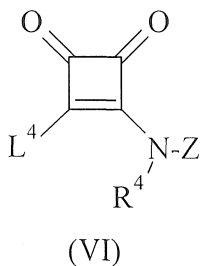
Phản ứng được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ xung quanh trong một dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi aprotic lưỡng cực, chẳng hạn như N,N-dimetylformamit, hoặc dung môi được clo hóa, chẳng hạn như diclometan, thường có mặt bazơ. Bazơ thích hợp để sử dụng trong phản ứng có thể là bazơ hữu cơ, chẳng hạn như trietylamin, hoặc bazơ vô cơ, chẳng hạn như xesi carbonat.

Theo một phương án khác, các hợp chất có công thức (IA) nêu trên trong đó Y là một liên kết cộng hóa trị, và Z là (C_{1-6}) alkyl được thế tùy ý, được thế tùy ý (C_{3-7}) xycloalkyl (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) heteroxycloalkyl được thế tùy ý (C_{1-6}) alkyl, aryl được thế tùy ý (C_{1-6}) alkyl hoặc heteroaryl được thế tùy ý (C_{1-6}) alkyl, có thể được điều chế bằng một quy trình hai bước bao gồm: (i) cho hợp chất có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE) như được xác định trên đây phản ứng với hợp chất có công thức Z^2-CHO , trong đó Z^2-CH_2- tương ứng với một nhóm có công thức Z^1- như được xác định trên đây; và (ii) cho chất thu được bằng cách đó phản ứng với một chất khử.

Các bước (i) và (ii) trong các quy trình nêu trên được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ xung quanh trong một dung môi thích hợp, ví dụ như C_{1-4} alkanol, chẳng hạn như metanol. Thông thường, bước (i) được thực hiện có mặt bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như trietylamin. Chất khử để sử dụng trong bước (ii) có thể thích hợp là kim loại kiềm borohydrit, chẳng hạn như natri borohydrit.

Các hợp chất có công thức (IA) nêu trên trong đó Y là một nhóm liên kết có công thức (Ya) như được xác định trên đây có thể được điều chế bằng một quy trình bao gồm bước cho hợp chất có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE) như được xác định trên

đây phản ứng với hợp chất có công thức (VI):

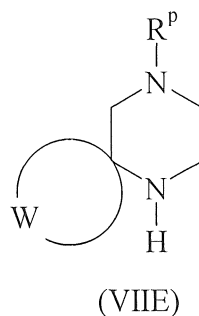
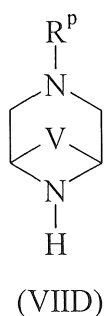
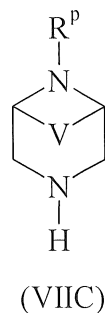
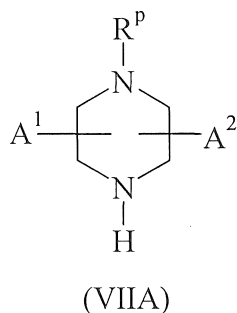


trong đó Z và R⁴ như được xác định trên đây, và L⁴ là một nhóm rời thích hợp.

Nhóm rời L⁴ thông thường là nhóm C₁₋₄ alkoxy, ví dụ như etoxy.

Phản ứng được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ xung quanh trong một dung môi thích hợp, ví dụ như alkanol thấp hơn, chẳng hạn như etanol, thường có mặt bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như triethylamin.

Các chất trung gian có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE) nêu trên có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (III) như được xác định trên đây phản ứng với hợp chất có công thức (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) hoặc (VIIE):



trong đó V, W, A¹ và A² như được xác định trên đây, và R^p là hydro hoặc nhóm bảo vệ N; sau đó, khi cần thiết, loại bỏ nhóm bảo vệ N R^p.

Nhóm bảo vệ N R^p thông thường là tert-butoxycarbonyl (BOC). Ngoài ra, nhóm bảo vệ N R^p thông thường có thể là benzyl.

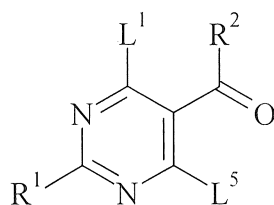
Phản ứng giữa hợp chất (III) và hợp chất (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) hoặc (VIIE) được thực hiện một cách thuận lợi trong các điều kiện tương tự với các điều kiện được mô tả trên đây cho phản ứng giữa các hợp chất (III) và (IV).

Ngoài ra, phản ứng giữa hợp chất (III) và hợp chất (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) hoặc (VIIE) có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp (nhiệt độ xung quanh hoặc nhiệt độ cao) trong một dung môi, chẳng hạn như axetonitril hoặc N,N-dimetylformamit, lý tưởng là với sự có mặt của chất liên kết, chẳng hạn như benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoni hexaflophosphat (BOP) hoặc (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidino-phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), và một bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (DBU).

Trong trường hợp nhóm bảo vệ N R^p là BOC, việc loại bỏ nhóm BOC sau đó thông thường có thể được thực hiện bằng cách xử lý bằng axit, ví dụ như axit vô cơ, chẳng hạn như axit clohydric, hoặc axit hữu cơ, chẳng hạn như axit trifloaxetic. Ngoài ra, nhóm BOC có thể được loại bỏ bằng cách xử lý bằng trimetylsilyl triflometansulfonat và 2,6-lutidin, thông thường là ở nhiệt độ xung quanh trong một dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi được clo hóa, chẳng hạn như diclometan.

Trong trường hợp nhóm bảo vệ N R^p là benzyl, việc loại bỏ nhóm benzyl sau đó thông thường có thể được thực hiện bằng cách xử lý bằng chất xúc tác hydro hóa, chẳng hạn như paladi trên than củi, thích hợp là ở nhiệt độ cao với sự có mặt của amoni format.

Các chất trung gian có công thức (III) nêu trên có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức R³-N(H)NH₂ phản ứng với hợp chất có công thức (VIII):



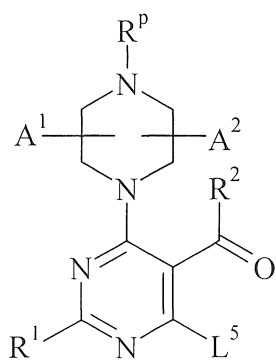
(VIII)

trong đó R¹, R², R³ và L¹ như được xác định trên đây, và L⁵ là một nhóm rời thích hợp.

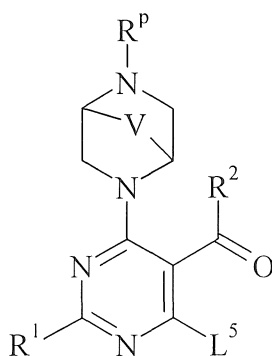
Nhóm rời L⁵ thường là nguyên tử halogen, ví dụ như clo.

Nói chung, phản ứng sẽ được thực hiện có mặt bazơ, thông thường là amin hữu cơ, chẳng hạn như triethylamin. Phản ứng được thực hiện một cách thuận lợi ở nhiệt độ cao hoặc nhiệt độ xung quanh trong một dung môi thích hợp, ví dụ như dung môi ete vòng, chẳng hạn như tetrahydrofuran.

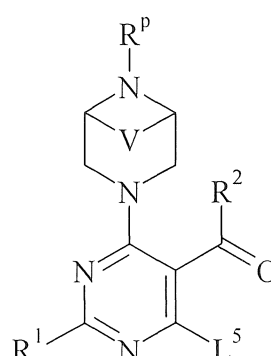
Tương tự, các chất trung gian có công thức (VA), (VB), (VC), (VD) hoặc (VE) nêu trên có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức $R^3-N(H)NH_2$ phản ứng với hợp chất có công thức (IXA), (IXB), (IXC), (IXD) hoặc (IXE):



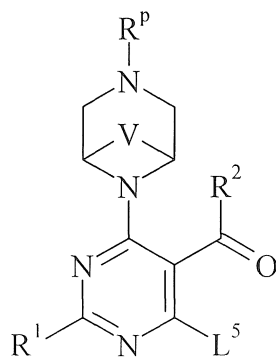
(IXA)



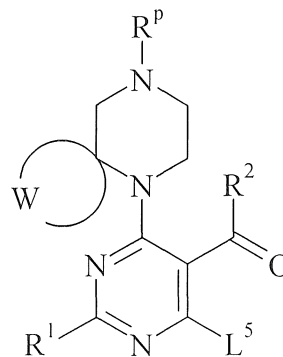
(IXB)



(IXC)



(IXD)



(IXE)

trong đó V, W, A^1 , A^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^p và L^5 như được xác định trên đây; trong các điều kiện tương tự với các điều kiện được mô tả trên đây cho phản ứng giữa $R^3-N(H)NH_2$ và hợp chất (VIII); sau đó, khi cần thiết, loại bỏ nhóm bảo vệ N R^p , như được mô tả trên đây.

Các chất trung gian có công thức (IXA), (IXB), (IXC), (IXD) hoặc (IXE) nêu trên có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) hoặc (VIIE) như được xác định trên đây phản ứng với hợp chất có công thức (VIII) như được xác định trên đây; trong các điều kiện tương tự với các điều kiện được mô tả trên đây cho phản

ứng giữa hợp chất (III) và hợp chất có công thức (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID) hoặc (VIIE).

Trong trường hợp chúng không sẵn có thương mại, các vật liệu khởi đầu có công thức (IV), (VI), (VIIA), (VIIB), (VIIC), (VIID), (VIIE) và (VIII) có thể được điều chế bằng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả trong các ví dụ dưới đây, hoặc bằng các phương pháp tiêu chuẩn đã được biết đến rõ trong lĩnh vực kỹ thuật.

Cần hiểu rằng bất kỳ hợp chất có công thức (IA) nào ban đầu thu được từ quy trình bất kỳ trong số các quy trình nêu trên sau đó có thể, khi thích hợp, được cụ thể hóa thành hợp chất có công thức (IA) nữa bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Thông qua ví dụ, hợp chất có công thức (IA) bao gồm một gốc N-BOC có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng bao gồm một gốc N-H bằng cách xử lý bằng axit, ví dụ như axit vô cơ, chẳng hạn như axit clohydric, hoặc axit hữu cơ, chẳng hạn như axit trifloaxetic.

Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^1 là $-SR^a$ có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^1 là $-SO_2R^a$ bằng cách xử lý bằng chất lán oxi hóa, thông thường là axit 3-cloperoxybenzoic (MCPBA).

Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^1 là $-SO_2R^a$, ví dụ như metylsulfonyl, có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^1 là $-OR^a$ bằng cách xử lý bằng natri salt có công thức $NaOR^a$. Tương tự, hợp chất có công thức (IA) trong đó R^1 là $-SO_2R^a$, ví dụ như metylsulfonyl, có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^1 là xiano bằng cách xử lý bằng muối xyanua, ví dụ như muối xyanua kim loại kiềm, chẳng hạn như natri xyanua. Tương tự, hợp chất có công thức (IA), trong đó R^1 là $-SO_2R^a$, ví dụ như metylsulfonyl, có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^1 là $-NR^bR^c$ bằng cách xử lý bằng amin có công thức $H-NR^bR^c$.

Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^2 là halogen, ví dụ như brom, có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^2 là aryl được thế tùy ý hoặc heteroaryl moiety bằng cách xử lý bằng aryl được thế thích hợp hoặc heteroaryl boronic axit hoặc xyclic este của nó được tạo ra bằng diol hữu cơ, ví dụ như pinacol, 1,3-propanediol hoặc neopentyl glycol. Thông thường, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, ví dụ như tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), hoặc [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), và một bazơ, ví dụ như bazơ vô cơ, chẳng hạn như natri carbonat hoặc kali carbonat, hoặc kali phosphat.

Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^2 là $-CO_2R^d$, trong đó R^d không phải là hydro, có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^2 là carboxy ($-CO_2H$) bằng

cách xử lý bằng một bazơ, thông thường là kim loại kiềm hydroxit, chẳng hạn như natri hydroxit. Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^2 là carboxy ($-\text{CO}_2\text{H}$) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^2 là $-\text{CONR}^b\text{R}^c$ hoặc $-\text{CON}(\text{OR}^a)\text{R}^b$ bằng cách xử lý bằng chất phản ứng thích hợp tương ứng có công thức $\text{H-NR}^b\text{R}^c$ hoặc $\text{H-N}(\text{OR}^a)\text{R}^b$, thường có mặt chất liên kết chẳng hạn như 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (EDC) và một phụ gia, chẳng hạn như 1-hydroxybenzotriazol hydrat (HOBT), theo tùy chọn có mặt bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như N,N-diisopropyletylamin.

Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^2 là carboxy ($-\text{CO}_2\text{H}$) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^2 là $-\text{CONH}_2$ bằng cách xử lý bằng amoni clorua, thường có mặt chất liên kết chẳng hạn như EDC và một phụ gia chẳng hạn như HOBT, thích hợp là có mặt bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như diisopropylamin hoặc N,N-diisopropyletylamin. Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^2 là $-\text{CONH}_2$ có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^2 là xyano ($-\text{CN}$) bằng cách xử lý bằng phosphorus oxyclorua. Ngoài ra, hợp chất có công thức (IA) trong đó R^2 là $-\text{CONH}_2$ có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^2 là xyano trong một quy trình gồm hai bước bao gồm: (i) xử lý bằng xyanuric clorua; và (ii) xử lý chất thu được bằng cách đổ bằng nước.

Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^2 là carboxy ($-\text{CO}_2\text{H}$) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^2 là hydroxymetyl ($-\text{CH}_2\text{OH}$) trong một quy trình gồm hai bước bao gồm: (i) xử lý bằng ethyl clo-format và triethylamin; và (ii) xử lý chất thu được bằng cách đổ bằng chất khử, thông thường là borohydrit kim loại kiềm, chẳng hạn như natri borohydrit.

Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^2 là carboxy ($-\text{CO}_2\text{H}$) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^2 là hydroxy trong một quy trình gồm hai bước bao gồm: (i) xử lý bằng diphenyl phosphoryl azit; và (ii) xử lý chất thu được bằng cách đổ bằng nước.

Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^2 là carboxy ($-\text{CO}_2\text{H}$) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^2 là $-\text{NHCO}_2\text{R}^d$, trong đó R^d không phải là hydro, trong một quy trình gồm hai bước bao gồm: (i) xử lý bằng diphenyl phosphoryl azit; và (ii) xử lý chất thu được bằng cách đổ bằng chất phản ứng thích hợp có công thức $\text{R}^d\text{-OH}$.

Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^2 là carboxy ($-\text{CO}_2\text{H}$) có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^2 là gốc 1,2,4-oxadiazol-5-yl được thế 3 lần trong một quy trình gồm hai bước bao gồm: (i) xử lý bằng chất dẫn xuất N'-hydroxyamidin được thế một cách thích hợp, thường có mặt chất liên kết, chẳng hạn như O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-

N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU), thích hợp là có mặt bazơ, ví dụ như bazơ hữu cơ, chẳng hạn như N,N-diisopropyletylamin; và (ii) xử lý chất thu được bằng cách đó bằng bazơ mạnh, thích hợp là bazơ vô cơ mạnh, ví dụ như tert-butoxit kim loại kiềm, chẳng hạn như kali tert-butoxit.

Hợp chất có công thức (IA) trong đó R^3 là hydro có thể được chuyển hóa thành hợp chất tương ứng trong đó R^3 là (C_{1-6}) alkyl, ví dụ như metyl, bằng cách xử lý bằng (C_{1-6}) alkyl halogenua, ví dụ như iodometan, thường có mặt bazơ, thích hợp là bazơ vô cơ mạnh, ví dụ như natri hydrit.

Trong trường hợp một hỗn hợp các sản phẩm thu được từ bất kỳ quy trình nào được mô tả trên đây để điều chế các hợp chất theo sáng chế, sản phẩm mong muốn có thể được tách từ đó ở một giai đoạn thích hợp bằng các phương pháp thông thường, chẳng hạn như HPLC dùng để điều chế; hoặc sử dụng sắc ký cột, ví dụ như, silic oxit và/hoặc nhôm liên kết với một hệ dung môi thích hợp.

Trong trường hợp các quy trình được mô tả trên đây để điều chế các hợp chất theo sáng chế tạo ra các hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân này có thể được tách bằng các kỹ thuật thông thường. Cụ thể, trong trường hợp muốn thu được isome quang cụ thể của hợp chất có công thức (IA), isome quang này có thể tạo ra từ hỗn hợp các isome quang tương ứng bằng cách sử dụng bất kỳ phương pháp thông thường thích hợp nào để phân giải các isome quang. Do đó, ví dụ như, các chất dẫn xuất epime, ví dụ như các muối, có thể được tạo ra bằng cách cho phản ứng hỗn hợp của các isome quang có công thức (IA), ví dụ như một raxemat, và một hợp chất bất đối xứng thích hợp, ví dụ như bazơ bất đối xứng. Sau đó, các epime có thể được tách bằng bất kỳ biện pháp thuận lợi nào, ví dụ như bằng cách kết tinh, và isome quang mong muốn được tái sinh, ví dụ như bằng cách xử lý bằng axit trong trường hợp epime là muối. Trong một quy trình phân giải khác, raxemat có công thức (IA) có thể được tách bằng cách sử dụng HPLC bất đối xứng. Ngoài ra, nếu muốn, có thể thu được một isome quang cụ thể bằng cách sử dụng một chất trung gian bất đối xứng thích hợp trong một trong số các quy trình được mô tả trên đây. Ngoài ra, có thể thu được một isome quang cụ thể bằng cách thực hiện chuyển hóa sinh hóa enzyme đặc hiệu isome quang, ví dụ như thủy phân este sử dụng một esteraza, và sau đó chỉ lọc sạch axit được thủy phân có isome quang nguyên chất từ chất đối lập este không được cho phản ứng. Phép sắc ký, tái kết tinh và các phương pháp tách thông thường khác cũng có thể được sử dụng với các chất trung gian hoặc các thành phẩm trong trường hợp muốn thu được chất đồng phân hình học cụ thể theo sáng chế.

Trong suốt trình từ bất kỳ trong số các trình từ tổng hợp nêu trên, có thể cần và/hoặc muốn bảo vệ các nhóm phản ứng hoặc nhạy cảm trên phân tử bất kỳ trong số các phân tử có liên quan. Điều này có thể đạt được bằng các nhóm bảo vệ thông thường, chẳng hạn như các nhóm được mô tả trong tài liệu *Protective Groups in Organic Chemistry*, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; và T.W. Greene & P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, tái bản lần thứ 3, năm 1999. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ tại bất kỳ giai đoạn thuận tiện nào sau đó bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa việc điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế này ức chế một cách hiệu nghiệm hoạt tính của PI4KIII β ở người.

Phân tích sự Ức chế Enzym PI4KIII β

Quy trình A

Các hợp chất được phân tích bằng cách sử dụng các chất phản ứng từ Invitrogen và Promega. Các hợp chất được sàng lọc trong 1% DMSO (cuối cùng) là các chất hòa tan tuần tự 3 lần từ nồng độ khởi đầu là 20 μ M. Chất phản ứng 2,5X PI4K β , hỗn hợp 2,5X PI Chất nền Kinaza Lipit/ATP và các hợp chất 5X được điều chế trong 20 mM Tris pH 7,5, 0,5 mM EGTA, 2 mM DTT, 5 mM MgCl₂, 0,4% Triton. Phản ứng Kinaza 25 μ L cuối cùng gồm có: 4 nM PI4K β , 100 μ M PI Chất nền Kinaza Lipit (đều của Invitrogen), và hợp chất. Nồng độ ATP cuối cùng trong phân tích là 10 μ M. Các chất phản ứng phát hiện gồm chất phản ứng ADP-Glo™ và Chất phản ứng Phát hiện ADP-Glo™ (Promega).

Tóm lại, hợp chất được thêm vào PI4K β sau đó là thêm hỗn hợp Chất nền Kinaza Lipit ATP/PI. Hỗn hợp phản ứng được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ phòng. Chất phản ứng ADP-Glo™ được thêm và đĩa được ủ trong 40 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó là thêm Chất phản ứng Phát hiện ADP-Glo™. Đĩa được ủ thêm 120 phút và được đọc trên bộ đọc đĩa phát quang. Dữ liệu được khớp với XLfit từ IDBS sử dụng số mẫu 205.

Quy trình B

Các hợp chất được phân tích bằng cách sử dụng phép phân tích Adapta PI4Kbeta. Các hợp chất được sàng lọc trong 1% DMSO (cuối cùng) là các chất hòa tan tuần tự gấp 3 lần từ nồng độ khởi đầu là 10 μ M. Hỗn hợp 2X PI4KB (PI4K beta)/Chất nền Kinaza Lipit

PI được điều chế trong 50 mM HEPES pH 7,5, 0,1% CHAPS, 1 mM EGTA, 4 mM $MgCl_2$. Phản ứng Kinaza 10 μ L cuối cùng gồm có 7,5-60 ng PI4K β , và 100 μ M PI Chất nền Kinaza Lipit trong 32,5 mM HEPES pH 7,5, 0,05% CHAPS, 0,5 mM EGTA, 2 mM $MgCl_2$. Nồng độ ATP cuối cùng trong phép phân tích là 10 μ M. Hỗn hợp phát hiện gồm có EDTA (30 mM), kháng thể Eu-kháng-ADP (6 nM) và chất chỉ thị ADP. Hỗn hợp phát hiện chứa nồng độ EC60 của chất chỉ thị cho 5-150 μ M ATP.

Tóm lại, ATP được thêm vào hợp chất, sau đó thêm hỗn hợp Chất nền Kinaza Lipit PI4K β /PI. Đã được lắc trong 30 giây để trộn, sau đó được ly tâm nhanh. Hỗn hợp phản ứng được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phát hiện được thêm vào, sau đó đã được lắc và được ly tâm. Đã được ủ trong 60 phút ở nhiệt độ phòng và được đọc trên bộ đọc đĩa huỳnh quang. Dữ liệu được khớp với XLfit từ IDBS sử dụng số mẫu 205.

Khi được thử nghiệm trong phép phân tích trên đây (Quy trình A hoặc Quy trình B), tất cả các hợp chất trong các ví dụ dưới đây được thấy là có các giá trị IC_{50} để ức chế hoạt tính của PI4KIII β ở người là 50 μ M hoặc tốt hơn.

Các hợp chất nhất định theo sáng chế này là các chất ức chế hiệu nghiệm khi được đo trong thử nghiệm MLR được mô tả dưới đây.

Thử nghiệm Phản ứng Tế bào Lympho Hỗn hợp (MLR)

Các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) ở người được tách từ lớp buffy coat (phần máu sau khi cho vào máy ly tâm chứa phần lớn bạch và tiểu cầu), thu được từ những người hiến máu khỏe mạnh bằng phương pháp ly tâm chênh lệch tỷ trọng Ficoll (Lymphoprep, Axis-Shield PoC AS, Oslo, Norway). Các tế bào tại bề mặt chung Ficoll-huyết tương được rửa ba lần và được sử dụng làm các tế bào “Phản ứng”. Các tế bào RPMI 1788 (ATCC, N° CCL-156) được xử lý bằng mitomycin C (Kyowa, Nycomed, Brussels, Bỉ) và được sử dụng làm các tế bào “Kích thích”. Các tế bào Phản ứng ($0,12 \times 10^6$), các tế bào Kích thích ($0,045 \times 10^6$) và các hợp chất (với các nồng độ khác nhau) cùng được nuôi cấy trong 6 ngày trong môi trường RPMI 1640 (BioWhittaker, Lonza, Belgium) được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bê, 100 U/ml Geneticin (Gibco, LifeTechnologies, K). Các tế bào được nuôi cấy theo bộ ba trong các đĩa nuôi cấy màng vi chuẩn độ 96 giếng có đáy phẳng (TTP, Thụy Sĩ). Sau 5 ngày, các tế bào được tạo xung bằng 1 μ Ci methyl- 3 H thymidin (MP Biomedicals, USA), được thu hoạch 18 giờ sau đó trên giấy lọc thủy tinh và được đếm. Các giá trị tăng sinh được biểu hiện là số lượng đến trên phút (counts per minute -

cpm), và được chuyển hóa thành % ức chế trong thử nghiệm MLR tổng (giống nhau nhưng không thêm hợp chất). Giá trị IC_{50} được xác định từ đồ thị có ít nhất bốn điểm, trong đó mỗi điểm được lấy từ giá trị trung bình của 2 cuộc thử nghiệm. Giá trị IC_{50} là nồng độ thấp nhất của hợp chất thử nghiệm (được biểu hiện bằng μM) dẫn đến 50% ức chế MLR.

Các hợp chất nhất định trong các ví dụ dưới đây được thấy là tạo ra các giá trị IC_{50} trong thử nghiệm MLR là 10 μM hoặc tốt hơn.

Các từ viết tắt

THF: tetrahydrofuran	MeOH: metanol
DMF: N,N-dimethylformamit	DMSO: dimetyl sulfoxit
DCM: diclometan	DIPEA: N,N-diisopropyletylamin
TFA: axit trifloaxetic	EtOAc: etyl axetat
MCPBA: axit 3-cloperoxybenzoic	DMAP: 4-(dimetylamino)pyridin
IPA: rượu isopropyl	
IMS: rượu công nghiệp được metyl hóa	
HATU: O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat	
$Pd(dppf)Cl_2$: [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)	
h: giờ	
MS: Phép ghi phổ Khối lượng	M: khối lượng
RT: thời gian lưu trữ	r.t.: nhiệt độ phòng
LCMS: Phép ghi phổ Khối lượng Sắc ký Lỏng	
HPLC: Sắc ký Lỏng Hiệu suất Cao	

Các phương pháp phân tích

Phương pháp 1

Độ pH cao (xấp xỉ độ pH 9,5)

Cột: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 μm

Dung môi A: 10 mM amoni format trong nước + 0,1% dung dịch amoniac

Dung môi B: axetonitril + 5% dung môi A + 0,1% dung dịch amoniac

Chương trình Gradient:

Thời gian	A%	B%
-----------	----	----

0,00	95,0	5,0
1,50	5,0	95,0
2,50	5,0	95,0
3,00	95,0	5,0

Phương pháp 2

Độ pH cao (xấp xỉ độ pH 9,5)

Cột: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 μ m

Dung môi A: 10 mM amoni format trong nước + 0,1% dung dịch amoniac

Dung môi B: axetonitril + 5% dung môi A + 0,1% dung dịch amoniac

Chương trình Gradient:

Thời gian	A%	B%
0,00	95,0	5,0
4,00	5,0	95,0
5,00	5,0	95,0
5,10	95,0	5,0

Phương pháp 3

Độ pH thấp (xấp xỉ độ pH 3)

Cột: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 μ m

Dung môi A: 10 mM amoni format trong nước + 0,1% dung dịch axit fomic

Dung môi B: axetonitril + 5% dung môi A + 0,1% dung dịch axit fomic

Chương trình Gradient:

Thời gian	A%	B%
0,00	95,0	5,0
1,50	5,0	95,0
2,50	5,0	95,0
3,00	95,0	5,0

Phương pháp 4

Độ pH thấp (xấp xỉ độ pH 3)

Cột: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm

Dung môi A: 10 mM amoni format trong nước + 0,1% dung dịch axit fomic

Dung môi B: axetonitril + 5% dung môi A + 0,1% dung dịch axit fomic

Chương trình Gradient:

Thời gian	A%	B%
0,00	95,0	5,0
4,00	5,0	95,0
5,00	5,0	95,0
5,10	95,0	5,0

Phương pháp 5

Độ pH cao (xấp xỉ độ pH 9,5)

Cột: Waters XBridge, C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm

Dung môi A: 10 mM amoni format trong nước + 0,1% dung dịch amoniac

Dung môi B: axetonitril + 5% dung môi A + 0,1% dung dịch amoniac

Chương trình Gradient:

Thời gian	A%	B%
0,00	95,0	5,0
3,00	5,0	95,0
4,00	5,0	95,0
5,00	95,0	5,0

Phương pháp 6

Waters Acquity-SQD

Dung môi A: 10 mM amoni format + 0,1% amoniac

Dung môi B: 95% axetonitril + 5% nước + 0,1% amoniac

Chương trình Gradient:

Thời gian	A%	B%
-----------	----	----

0,00	95,0	5,0
0,50	95,0	5,0
1,75	5,0	95,0
2,00	5,0	95,0
2,25	95,0	5,0

CHẤT TRUNG GIAN 1

6-Amino-4-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Thêm vào huyền phù của 2-amino-4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt (1,92 g, 10 mmol) và triethylamin (1,59 mL, 11,5 mmol) trong một hỗn hợp của THF (40 mL) và H₂O (4 mL) giọt hydrazin (64%, 486 μ L, 10 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy trong 4 giờ, sau đó chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới chân không. Phần còn lại được kết tủa bằng H₂O. Chất kết tủa được rửa bằng H₂O, và được sấy khô dưới chân không để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (1,8 g, định lượng) là chất rắn màu vàng. ¹³C NMR δ (DMSO-d₆, 75 MHz) 161,5 (C-2), 157,5 (C-4), 153,2 (C-7a), 132,7 (C-5), 105,8 (C-4a). MS (m/z) 170 [M+H]⁺.

CHẤT TRUNG GIAN 2

6-Amino-4-(piperazin-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Thêm vào huyền phù của Chất trung gian 1 (169 mg, 1 mmol) và piperazin (86 mg, 1 mmol) trong DMF (4 mL) DIPEA (345 μ L, 2 mmol) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy liên tục qua đêm. Chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần còn lại được kết tủa trong DCM lạnh, để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (240 mg, định lượng) là chất rắn màu vàng. ¹³C NMR δ (DMSO-d₆, 75 MHz) 161,4 (C-2), 158,7 (C-4), 156,9 (C-7a), 133,4 (C-5), 94,3 (C-4a), 42,6 (NCH₂), 42,8 (NCH₂). MS (m/z) 220 [M+H]⁺.

CHẤT TRUNG GIAN 3

6-Amino-4-[2-(S)-metyl-4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin

Thêm vào huyền phù của Chất trung gian 1 (804 mg, 4,74 mmol) và 2-(S)-metyl-4-(tert-butoxycabonyl)piperazin (949 mg, 4,74 mmol) trong DMF (10 mL) DIPEA (1,2 mL,

7,11 mmol) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 100°C trong 36 giờ. Chất dễ bay hơi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần còn lại được kết tủa trong nước, để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (1,2 g, 76%) là chất rắn màu vàng. δ_H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 1,16 (d, J 6 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,01-3,22 (m, 3H), 3,79-3,94 (m, 2H), 4,39-4,77 (m, 2H), 6,03 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 12,58 (s, 1H). MS (m/z) 334 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 4 (PHƯƠNG PHÁP A)

6-Amino-4-[2-(S)-methylpiperazin-1-yl]-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Một dung dịch Chất trung gian 3 (193 mg, 0,58 mmol) trong một hỗn hợp của DCM (3 mL) và axit trifloaxetic (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được làm bay hơi chung với dung dịch NH_3 -MeOH cho khô đi. Hợp chất trung gian nêu trên thu được là sản phẩm thô được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không làm sạch thêm. MS (m/z) 234 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 5

2-Amino-6-clo-4-[2-(S)-methyl-4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]pyrimidin-5-carbaldehyt

Thêm vào huyền phù của 2-amino-4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt (1,92 g, 10 mmol) và DIPEA (3,4 mL, 20 mmol) trong DMF (30 mL) 2-(S)-methyl-4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin (2 g, 10 mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Chất dễ bay hơi được làm bay hơi, và phần còn lại được kết tủa trong nước, để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (3,37 g, 94%) là chất rắn màu vàng. ^{13}C NMR δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 183,5 (CHO), 166,6 (C-6), 162,9 (C-4), 161,2 (C-2), 154,3 (C=O), 103,7 (C-5), 78,9 (OC), 50,6 (NCH), 43,4 (NCH), 27,9 (Me), 14,8 (Me). MS (m/z) 356 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 6

6-Amino-4-[2-(S)-methyl-4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Thêm vào dung dịch Chất trung gian 3 (662 mg, 1,98 mmol) trong DMF khô (10 mL) NaH (96 mg, 2,38 mmol) ở 0°C. Dung dịch thu được được khuấy ở 0°C trong 15 phút, sau đó iodometan (149 μ L, 2,38 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ẩm

dẫn đến nhiệt độ phòng và được khuấy liên tục trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc và làm sạch bằng sắc ký gel silic oxit (DCM:MeOH 50:1) để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (492 mg, 47%) là chất rắn màu trắng. ^{13}C NMR δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 161,1 (C-2), 157,6 (C-4), 156,9 (C-7a), 155,1 (C=O), 132,5 (C-5), 96,1 (C-4a), 80,2 (OC(CH $_3$) $_3$), 48,6 (NCH $_2$), 39,6 (NCH $_2$), 33,5 (NMe), 28,4 (Me), 15,3 (Me). MS (m/z) 348 [M+H] $^+$.

Phương pháp thay thế

Thêm vào dung dịch của Chất trung gian 5 (356 mg, 1 mmol) và triethylamin (166 μL , 1,2 mmol) trong THF (6 mL) ở 0°C methylhydrazin (108 μL , 2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm dần đến nhiệt độ phòng và được khuấy liên tục trong 42 giờ. Chất dễ bay hơi được làm bay hơi, và phần còn lại được làm sạch sắc ký gel silic oxit (DCM:MeOH 50:1), để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (240 mg, 69%) là chất rắn màu trắng.

CHẤT TRUNG GIAN 7

6-Amino-4-[2-(S)-metylpiperazin-1-yl]-1-metylpirazolo[3,4-d]pyrimidin

Được điều chế bằng Phương pháp A sử dụng Chất trung gian 6 (87 mg, 0,25 mmol), TFA (3 mL) và DCM (3 mL). Hợp chất trung gian nêu trên thu được là sản phẩm thô được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không làm sạch thêm. MS (m/z) 248 [M+H] $^+$.

Phương pháp thay thế

Chất trung gian 6 (6,5 g, 19 mmol) trong 4N HCl trong 1,4-dioxan (20 mL) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, sau đó được tán nhỏ bằng dietyl ete, để thu được hợp chất trung gian nêu trên dihydroclorua (5,2 g, 98%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ES+) [M+H] $^+$ 248, RT 1,40 phút (phương pháp 2).

CHẤT TRUNG GIAN 8

1-(2-Amino-4,6-diclopyrimidin-5-yl)etanol

Thêm vào 2-amino-4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt (0,93 g, 4,65 mmol) THF (34 mL) và hỗn hợp được làm mát xuống -78°C trong nitơ. Thêm dần vào hỗn hợp metylmagie clorua (4,8 mL dung dịch 3,0M trong THF). Một tiểu mẫu metylmagie clorua nữa (2,4 mL) được thêm dần và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút trước khi được dập tắt bằng nước (20 mL). Một chất rắn không hoàn toàn được tạo ra. Hỗn hợp được trung hòa và được hòa tan với nước, sau đó được chiết ra bằng EtOAc (100 mL). Chất rắn được loại bỏ, và lớp

nước được chiết thêm (10% MeOH/DCM, 3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được sấy khô trên natri sulfat. Cô đặc trong chân không tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (0,45 g, 46,8%) là chất rắn màu vàng nhạt, được sử dụng dưới dạng thô mà không làm sạch thêm. δ_H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 8,49 (br s, 1H), 7,38 (br s, 2H), 5,21-5,11 (m, 2H), 1,42 (d, J 6,9 Hz, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 9

1-(2-Amino-4,6-diclopyrimidin-5-yl)etanone

Thêm vào Chất trung gian 8 (0,45 g, 2,18 mmol) mangan dioxit (1,90 g, 21,9 mmol) và DCM (50 mL). Hỗn hợp được đun nóng ở 40°C trong 2,5 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng qua đêm. Cho thêm vào hỗn hợp thêm mangan dioxit (2,9 g, 34,2 mmol) và hỗn hợp được đun nóng ở 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc qua xelit. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,29 g, 65,3%) là chất rắn màu vàng nhạt. δ_H (DMSO- d_6) 7,90 (br s, 2H), 3,34 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 10

tert-Butyl (3S)-4-(5-axetyl-2-amino-6-clopyrimidin-4-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxylat

Thêm vào Chất trung gian 9 (0,29 g, 1,42 mmol) 2-(S)-metyl-4-(tert-butoxy-carbonyl)piperazin (0,33 g, 1,6 mmol) và các chất rắn được hòa tan trong 1,4-dioxan (10 mL). Tiếp tục thêm DIPEA (0,3 mL, 2 mmol) và hỗn hợp được đun nóng ở 80°C trong 5 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và dầu vàng được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit [Biotage SNAP 25g, Isolera, rửa giải gradient (100% isohexan đến 50% EtOAc/isohexan)] để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,47 g, 89,9%) là bột màu trắng. LCMS (ES+) 370,2 $[M+H]^+$, RT 1,35 phút (phương pháp 3).

CHẤT TRUNG GIAN 11

tert-Butyl (3S)-4-(6-amino-1,3-dimetylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxylat

Thêm vào Chất trung gian 10 (0,46 g, 1,25 mmol) trong THF (15 mL) metylhydrazin (0,08 mL, 2 mmol) và trietylamin (0,35 mL, 2,5 mmol). Hỗn hợp được đun nóng ở

68°C qua đêm trong khi khuấy với nitơ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Chất rắn trắng nhạt thu được được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit [Biotage SNAP 25g, Isolera, rửa giải gradient (20% EtOAc/isohexan đến 100% EtOAc)], tạo ra hợp chất trung gian nêu trên là chất rắn màu trắng. LCMS (ES+) 362,2 $[M+H]^+$, RT 1,21 phút (phương pháp 3).

CHẤT TRUNG GIAN 12

1,3-Dimetyl-4-[(2S)-2-methylpiperazin-1-yl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin

hydroclorua

Thêm vào Chất trung gian 11 (0,31 g, 0,86 mmol) 4N HCl trong 1,4-dioxan (10 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng. DCM (10 mL) được thêm vào để hỗ trợ khả năng hòa tan. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ trước khi cô đặc trong chân không, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,29 g, 90,51%) là chất rắn màu trắng nhạt. LCMS (ES+) 262,2 $[M+H]^+$, RT 1,04 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 13

4-Clo-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin

Thêm vào huyền phù của 2-amino-4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt (5,35 g, 26,75 mmol) trong THF (60 mL) triethylamin (11,5 mL, 82,5 mmol) và hỗn hợp được làm mát xuống 5°C (bình đá lạnh). Methylhydrazin (1,4 mL, 27 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở 5°C trong 1 giờ, trước khi làm ấm xuống nhiệt độ phòng. Hỗn hợp màu vàng sáng được khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 30 phút trước khi lọc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng diethyl ete sau đó là nước, sau đó được sấy khô, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (4,06 g, 82,6%) là chất rắn màu vàng. δ_H (DMSO- d_6) 7,97 (s, 1H), 7,29 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 14

tert-Butyl (3R)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-

(hydroxymethyl)-piperazin-1-carboxylat

Thêm vào Chất trung gian 13 (3,99 g, 21,7 mmol) tert-butyl (3R)-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-carboxylat (5,21 g, 24 mmol), và hỗn hợp được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (100 mL). Tiếp tục thêm DIPEA (4,6 mL, 26 mmol) và hỗn hợp được đun nóng ở 80°C trong 1 giờ. Thêm tiếp DIPEA (9 mL) và hỗn hợp được đun nóng ở 100°C trong 48

giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong chân không, để thu được một chất rắn màu cam được tán nhỏ bằng nước/ete/diclometan và được lọc. Chất rắn được loại bỏ, và chất lọc được cô đặc trong chân không. Dầu màu cam thu được được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit [Biotage SNAP 200g, Isolera, rửa giải gradient (80% EtOAc/isohexan đến 100% EtOAc; sau đó là 100% DCM đến 20% MeOH/DCM)], để thu được hợp chất trung gian nêu trên (4,51 g, 57,1%) là dầu màu vàng. LCMS (ES+) 364,8 [M+H]⁺, RT 1,20 phút (phương pháp 3).

CHẤT TRUNG GIAN 15

[(2R)-1-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl]metanol hydroclorua

Chất trung gian 14 (0,5 g, 1,38 mmol) được khuấy trong 3 ngày bằng 4N HCl trong 1,4-dioxan (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được nhào trong dietyl ete. Cô đặc thêm trong chân không tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (0,41 g, 99,0%) là bột màu vàng nhạt. LCMS (ES+) 264,8 [M+H]⁺, RT 0,65 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 16

tert-Butyl (3S)-4-[2-amino-6-clo-5-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyrimidin-4-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxylat

Thêm vào Chất trung gian 5 (1,51 g, 4,25 mmol) CsF (0,067 g, 0,44 mmol) và THF (40 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí nitơ trong 2 phút trước khi thêm nhỏ giọt (triflometyl)trimetylsilan (3,8 mL, 25 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, sau đó phản ứng được dập tắt bằng 0,5M axit clohydric (30 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp được phân chia giữa nước (50 mL) và EtOAc (50 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (50 mL) và nước muối (50 mL), sau đó được sấy khô qua natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Dầu màu cam thu được được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit [Biotage SNAP 50g, Isolera, rửa giải gradient (10% EtOAc/isohexan đến 40% EtOAc/isohexan)], để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,75 g, 49,4%) là bột màu vàng. LCMS (ES+) 426,2 [M+H]⁺, RT 1,32 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 17

tert-Butyl (3S)-4-[2-amino-6-clo-5-(2,2,2-trifloaxetyl)pyrimidin-4-yl]-3-methyl-

piperazin-1-carboxylat

Thêm vào Chất trung gian 16 (0,47 g, 1,13 mmol) mangan dioxit (1,03 g, 11,9 mmol) và DCM (25 mL) và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ phòng qua đêm. Cho thêm mangan dioxit (1,57 g, 18 mmol) và hỗn hợp được đun nóng ở 40°C trong 3 giờ trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được lọc qua Xelit, rửa sạch bằng DCM thêm vào. Dung môi được loại bỏ trong chân không, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,39 g, 82,3%). LCMS (ES+) 424,2 [M+H]⁺, RT 2,95 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 18

tert-Butyl (3S)-4-[6-amino-1-metyl-3-(triflometyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxylat

Thêm vào Chất trung gian 17 (0,39 g, 0,93 mmol) được hòa tan trong THF (15 mL) methylhydrazin (0,06 mL, 1 mmol) và triethylamin (0,26 mL, 1,9 mmol). Hỗn hợp được đun nóng ở 68°C trong điều kiện khí nitơ trong 48 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng và được cô đặc trong chân không. Chất rắn màu vàng thu được được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit [Biotage SNAP 25g, Isolera, rửa giải gradien (20% EtOAc/ isohexan đến 100% EtOAc)], để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,15 g, 38,8%) là chất rắn trắng nhạt. LCMS (ES+) 416,2 [M+H]⁺, RT 2,60 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 19

1-Metyl-4-[(2S)-2-methylpiperazin-1-yl]-3-(triflometyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin hydroclorua

Thêm vào Chất trung gian 18 (0,15 g, 0,36 mmol) được hòa tan trong DCM (10 mL) 4N HCl trong 1,4-dioxan (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất kết tủa màu trắng mây hình thành và hỗn hợp được hòa tan với metanol. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,15 g, 99,31%) là gồm trắng nhạt. LCMS (ES+) 316,2 [M+H]⁺, RT 1,77 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 20

tert-Butyl (3R)-4-(2-amino-6-clo-5-formylpyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxylat

2-Amino-4,6-diclopyrimidin-5-carboxaldehyt (17,1 mmol), tert-butyl (3R)-3-

methylpiperazin-1-carboxylat (3,43 g, 17,1 mmol) và DIPEA (2,66 g, 20,6 mmol) được đun nóng trong 1,4-dioxan (200 mL) ở 60°C. Sau 4 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm mát và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng lại thêm 4 giờ ở 80°C, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô đặc trong chân không, và được phân chia giữa diethyl ete và nước. Một chất rắn màu cam mịn được lọc và được tách ra. Nước rửa thải ete được sấy qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không, để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (4 g, 65,6%) là bột màu vàng. LCMS (ES+) 356,2 [M+H]⁺, RT 2,26 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 21

tert-Butyl (3R)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxylat

Chất trung gian 20 (4 g, 11,24 mmol) trong THF (100 mL) được xử lý bằng triethylamin (2,28 g, 22,48 mmol) và methylhydrazin (12,37 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1 giờ, sau đó được làm mát và để qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, và phần còn lại được phân chia giữa DCM và nước. Các pha hữu cơ được tách biệt và được cô đặc trong chân không, để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (3,9 g, 100%) là bột màu vàng. LCMS (ES+) 348,2 [M+H]⁺, RT 1,36 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 22

1-Methyl-4-[(2R)-2-methylpiperazin-1-yl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin hydroclorua

Chất trung gian 21 (4,5 g, 13 mmol) được hòa tan trong 4N HCl trong 1,4-dioxan (20 mL) và được khuấy trong 1 h. MeOH (5 mL) được thêm vào để hỗ trợ khả năng hòa tan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được nghiền nhỏ từ diethyl ete để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (3,5 g, 95%) là bột màu vàng nhạt. LCMS (ES+) 248,3 [M+H]⁺, RT 0,45 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 23

Phenyl N-[6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-yl]carbamate

Thêm vào dung dịch của 6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-amin (WO 2010/139747; 7,2 g, 36 mmol) trong THF (100 mL) ở 0°C (bình đá lạnh) pyridin (3,6 g, 45 mmol), sau đó là giọt phenyl cloformat (38 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3

giờ, sau đó được để ở nhiệt độ phòng qua đêm. Một tiểu mẫu khác của phenyl cloformat (1 mL) và pyridin (1 mL) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, và phần còn lại được phân chia giữa EtOAc và dung dịch HCl 2%. Các lớp hữu cơ được sấy qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không, để thu được một chất rắn sáp trắng nhạt. Lớp axit dạng nước được trung hòa bằng dung dịch natri bicarbonat dạng nước bão hòa, và thu gom một chất rắn bằng cách lọc. Các mẻ chất được tái sinh được kết hợp để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (9,92 g, 86,0%). LCMS (ES+) 320,2 [M+H]⁺, RT 1,34 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 24

Phenyl N-(6-metoxi-2-metylpyridin-3-yl)carbamate

Thêm vào dung dịch của 6-metoxi-2-metylpyridin-3-amin (2,02 g, 13,9 mmol) trong DCM (50 mL) triethylamin (2,3 mL, 17 mmol) và phenyl cloformat (1,9 mL, 15 mmol) và hỗn hợp được khuấy trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ phòng. qua đêm. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat dạng nước bão hòa. Lớp hữu cơ được tách, và được cô đặc trong chân không. Thêm diethyl ete vào dầu nâu thu được. Sau khi thêm isohexan, một chất rắn được kết tủa ra khỏi dung dịch, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (2,79 g, 56,0%) là chất rắn màu hồng nhạt/trắng nhạt. LCMS (ES+) 259,8 [M+H]⁺, RT 1,77 phút.

CHẤT TRUNG GIAN 25

Phenyl N-(4-metoxi-2-metylphenyl)carbamate

Thêm vào dung dịch của 4-metoxi-2-metylanilin (5 g, 36,45 mmol) trong THF (100 mL) ở 0°C (bình đá lạnh) pyridin (45,56 mmol), sau đó là phenyl cloformat (38,27 mmol). Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được phân chia giữa 5% HCl solution và EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa thêm bằng dung dịch HCl 5%, sau đó là dung dịch natri bicarbonat dạng nước bão hòa. Các lớp hữu cơ được sấy qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (7,61 g, 81,1%) là bột màu tím nhạt. δ_H (DMSO-d₆) 9,30 (s, 1H), 7,40 (t, J 7,7 Hz, 2H), 7,30-7,09 (m, 3H), 6,90-6,62 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 26

2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-4-metyl-5-nitropyridin

Thêm vào dung dịch của 2-clo-4-metyl-5-nitropyridin (1 g, 5,7 mmol) trong DMF

(10 mL) Cs_2CO_3 (3,7 g, 11,4 mmol), sau đó là 3,3-difloazetidine (1,4 g, 11,4 mmol), và hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong 3 giờ ở 80°C . Hỗn hợp phản ứng sau đó được hòa tan với EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat dạng nước bão hòa, sau đó được sấy khô qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Chất thô thu được được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (100-200 lỗ sàng, 2-3% MeOH/DCM), để có thể tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (1,1 g, 83,0%) là chất rắn màu nâu nhạt. δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 8,85 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,59 (t, 4H), 2,53 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 27

6-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-4-methylpyridin-3-amin

Thêm vào một dung dịch được khuấy của Chất trung gian 26 (0,28 mmol) trong MeOH (10 mL) Pd/C (50 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí hydro trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua Xelit. Lớp hữu cơ được cô đặc, để có thể tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (0,26 g, 59,0%) là chất rắn trắng nhạt. δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 7,60 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,30 (br s, 2H), 4,20 (t, 4H), 2,05 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 28

tert-Butyl N-(2-clo-4-methylpyrimidin-5-yl)carbamate

Thêm vào dung dịch của 2-clo-4-methylpyrimidin-5-amin (WO 2009/112524; 0,8 g, 5,59 mmol) và triethylamin (2,6 mL, 19,58 mmol) trong DCM (10 mL) di-tert-butyl dicarbonat (22,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được hòa tan với DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat dạng nước bão hòa, sau đó được sấy khô qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Chất thô thu được được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (100-200 lỗ sàng, 40% EtOAc/isohehexan), để có thể tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (0,7 g, 51,0%) là chất nửa rắn. LCMS (ES+) 244,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT 2,15 phút (phương pháp 5).

CHẤT TRUNG GIAN 29

$\text{N}^2, \text{N}^2, 4$ -Trimethylpyrimidin-2,5-diamin hydroclorua

Thêm vào dung dịch của Chất trung gian 28 (0,2 g, 0,8 mmol) trong MeOH (2 mL) dimethylamin trong nước (0,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan với EtOAc, sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô qua natri sulfat, và được cô đặc trong chân không. Chất thô thu được

được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (100-200 lỗ sàng, 2-5% MeOH/DCM). Chất rắn màu trắng thu được được cho vào trong 1,4-dioxan (1 mL), được xử lý bằng 4N HCl trong 1,4-dioxan (2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, sau đó chất thô thu được được tán nhỏ bằng diethyl ete, để có thể tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (0,1 g, 83,0%). LCMS (ES+) 153,00 $[M+H]^+$, RT 0,95 phút (phương pháp 5).

CHẤT TRUNG GIAN 30

2-(3,3-Difloazetidin-1-yl)-4-methylpyrimidin-5-amin hydroclorua

Thêm vào dung dịch của Chất trung gian 28 (0,3 g, 1,23 mmol) trong DMF (5 mL) Cs_2CO_3 (0,8 g, 2,4 mmol) và 3,3-difloazetidin (0,3 g, 2,4 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan với EtOAc, sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat dạng nước bão hòa, được sấy khô qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Chất thô thu được được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (100-200 lỗ sàng, 30% EtOAc/isohehexan). Chất rắn trắng nhạt thu được được cho vào trong 1,4-dioxan (1 mL), được xử lý bằng 4N HCl trong 1,4-dioxan (2 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc, sau đó chất thô thu được được tán nhỏ bằng diethyl ete, để có thể tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (0,12 g, 82,0%). LCMS (ES+) 201,05 $[M+H]^+$, RT 0,96-1,21 phút (phương pháp 5).

CHẤT TRUNG GIAN 31

1-Metyl-6-sulfanyl-5H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on

Thêm vào dung dịch của etyl 5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylat (2,0 g, 11,8 mmol) trong axeton (30 mL) ở nhiệt độ phòng. benzoyl isothioxyanat (1,7 mL, 12,6 mmol). Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy trong 8 giờ, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong axeton (120 mL), MeOH (120 mL) và nước (15 mL), và kali carbonat (3,27 g, 23,6 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được đun nóng dưới bình ngưng hồi lưu có khuấy trong 4 giờ. Dung dịch được cho phép làm mát xuống nhiệt độ phòng và axit axetic băng được thêm cho đến khi toàn bộ kali carbonat được hòa tan. Dung dịch được làm mát đến 0°C và thu được chất kết tủa, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (1,68 g) là chất rắn màu trắng. ^{13}C NMR δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 175,0, 156,2, 144,1, 135,5, 102,0, 35,9. MS (m/z) 183 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 32

1-Metyl-6-(metylsulfanyl)-5H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-on

Dung dịch của Chất trung gian 31 (1,779 g, 9,76 mmol) trong THF (90 mL) được thêm triethylamin (1,630 mL, 11,7 mmol) và iodometan (0,638 mL, 10,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy trong 1 giờ, sau đó được phân chia giữa EtOAc và dung dịch natri bicarbonat dạng nước bão hòa. Lớp hữu cơ được sấy khô qua magie sulfat và được làm bay hơi trong chân không, thu được hợp chất trung gian nêu trên (1,79 g) là chất rắn màu trắng. ^{13}C NMR δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 160,6, 157,9, 151,9, 134,2, 102,8, 33,9, 13,0. MS (m/z) 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 33

tert-Butyl (3S)-3-metyl-4-[1-metyl-6-(metylsulfanyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-carboxylat

Thêm vào Chất trung gian 32 (1,449 g, 7,4 mmol) POCl_3 (15 mL) và N,N-dimetylanilin (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng. Huyền phù tiếp tục được khuấy trong 2 giờ ở 105°C , với thời gian này huyền phù trở thành dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi, sau đó phần còn lại được tách chiết sử dụng EtOAc và nước muối. Dung môi hữu cơ được sấy khô qua magie sulfat và được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong 1,4-dioxan (70 mL), sau đó DIPEA (2,634 mL, 15,9 mmol) và (S)-tert-butyl 3-metylpiperazin-1-carboxylat (1,595 g, 7,9 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 105°C . Dung dịch được làm bay hơi trong chân không, sau đó phần còn lại được làm sạch sắc ký gel silic oxit (10% EtOAc/xyclohexan), để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (1,733 g) là chất rắn màu vàng. ^{13}C NMR δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 167,5, 155,5, 154,6, 133,1, 128,6, 111,1, 79,2 (3C), 48,6, 47,6, 42,9, 42,4, 33,5, 15,1, 13,7. MS (m/z) 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 34

1-Metyl-4-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]-6-(metylsulfanyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin trifloaxetat

Được điều chế bằng Phương pháp A bằng cách xử lý Chất trung gian 33 (50 mg, 0,13 mmol) bằng DCM (1 mL) và TFA (1 mL). Hợp chất trung gian nêu trên thu được là sản phẩm thô được sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà không làm sạch thêm. MS (m/z) 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 35

tert-Butyl (3S)-4-(2-amino-6-clo-5-formylpyrimidin-4-yl)-3-etylpipezazin-1-carboxylat

Thêm vào dung dịch của tert-butyl (3S)-3-etylpipezazin-1-carboxylat (0,5 g, 2,3 mmol) và 2-amino-4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt (0,45 g) trong 1,4-dioxan (8,0 mL) DIPEA (1,2 mL, 7,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120°C qua đêm trong lọ Wheaton bít kín, sau đó được làm mát và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua cuối tuần. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và phần còn lại được phân chia giữa nước và DCM. Các lớp hữu cơ được tách pha và được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (0,85 g, 99%) là thủy tinh màu vàng. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 370, RT 1,81 phút (phương pháp 2).

CHẤT TRUNG GIAN 36

tert-Butyl (3S)-4-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-etylpipezazin-1-carboxylat

Thêm vào dung dịch của Chất trung gian 35 (1,0 g) trong THF (10 mL) trietylamin (0,55 g, 0,75 mL) và metylhydrazin (0,14 g, 0,16 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc trong chân không và được phân chia giữa DCM và nước. Các lớp hữu cơ được tách pha và được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,9 g, 90%) là bột kem màu nhạt. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 362,4, RT 1,50 phút (phương pháp 2).

CHẤT TRUNG GIAN 37

4-[(2S)-2-Etylpipezazin-1-yl]-1-metylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin dihydroclorua

Chất trung gian 36 (0,9 g, 2 mmol) được khuấy trong HCl (4N trong 1,4-dioxan, 10 mL) trong 2 giờ, sau đó được cô đặc trong chân không, để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (0,8 g, định lượng) là bột màu trắng. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 262, RT 0,57 phút (phương pháp 2).

CÁC CHẤT TRUNG GIAN 38 ĐẾN 66

Thêm vào dung dịch được làm mát (bình đá lạnh) của amin xác định (1 mmol) trong THF (50 mL) pyridin (1,1 đương lượng), sau đó là giọt phenyl cloformat (1 đương

lượng). Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng. Khi LCMS xác nhận sự chuyển hóa hoàn toàn amin thành carbamat mong muốn, hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước. Carbamat mong muốn sau đó thu được bằng cách lọc, hoặc tách chiết thành DCM, được tách pha và được cô đặc trong chân không, sau đó được sử dụng mà không làm sạch thêm. Các carbamat được biểu thị được điều chế.

Chất trung gian	Amin	Carbamat	Dữ liệu LCMS		
			Phương pháp	RT	[M+H] ⁺
38	2-Metyl-4-(triflo-metoxi)anilin	Phenyl N-[2-metyl-4-(triflo-metoxi)phenyl]carbamat	2	2,26	312,2
39	2-Flo-4-(triflo-metoxi)anilin	Phenyl N-[2-flo-4-(triflo-metoxi)phenyl]carbamat	1	1,56	316
40	2-Clo-4-(triflo-metoxi)anilin	Phenyl N-[2-clo-4-(triflo-metoxi)phenyl]carbamat	1	1,59	332
41	3-Metoxi-5-(triflo-metyl)anilin	Phenyl N-[3-metoxi-5-(triflo-metyl)phenyl]carbamat	2	2,64	312,2
42	1-Etylindazol-3-amin	Phenyl N-(1-etylindazol-3-yl)-carbamat	1	1,39	282,0
43	6-(Diflometoxi)-2-metylpyridin-3-amin	Phenyl N-[6-(diflometoxi)-2-metylpyridin-3-yl]carbamat	1	0,98	295,2
44	6-Etoxi-5-flo-pyridin-3-amin	Phenyl N-(6-etoxi-5-flopyridin-3-yl)carbamat	1	1,41	277
45	2-Clo-4-flo-5-metylamin	Phenyl N-(2-clo-4-flo-5-metylphenyl)carbamat	2	2,36	280
46	5-Flo-6-metoxi-pyridin-3-amin	Phenyl N-(5-flo-6-metoxi-pyridin-3-yl)carbamat	1	1,39	263
47	6-Etoxi-2-metylpyridin-3-amin	Phenyl N-(6-etoxi-2-metylpyridin-3-yl)carbamat	1	1,45	273
48	1-Metyl-5-(triflo-metyl)indazol-3-	Phenyl N-[1-metyl-5-(triflo-metyl)indazol-3-yl]carbamat	1	1,50	336

	amin				
49	3-Amino-6-flo-1-metylindazol	Phenyl N-(6-flo-1-metylindazol-3-yl)carbamat	1	1,36	286
50	5-Flo-1-metylindazol-3-amin	Phenyl N-(5-flo-1-metylindazol-3-yl)carbamat	1	1,38	286
51	Imidazo[1,2-a]pyridin-8-amin	Phenyl N-(imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)carbamat	1	-	254,1
52	5-Metylisoxazol-3-amin	Phenyl N-(5-metylisoxazol-3-yl)-carbamat	1	-	219,1
53	1,2-Benzoxazol-3-amin	Phenyl N-(1,2-benzoxazol-3-yl)-carbamat	1	1,35	255
54	1-Metylindazol-3-amin	Phenyl N-(1-metylindazol-3-yl)-carbamat	1	1,34	268
55	5-Amino-6-metylpyridin-2-carbonitrile	Phenyl N-(6-xyano-2-metylpyridin-3-yl)carbamat	1	-	253,2
56	2-Metyl-4-(metyl-sulfonyl)anilin	Phenyl N-[2-metyl-4-(metyl-sulfonyl)phenyl]carbamat	1	1,28	306
57	6-(Diflometoxy)-4-metylpyridin-3-amin	Phenyl N-[6-(diflometoxy)-4-metylpyridin-3-yl]carbamat	1	1,42	295
58	6-Metoxi-5-metylpyridin-3-amin	Phenyl N-(6-metoxi-5-metylpyridin-3-yl)carbamat	1	1,38	259
59	6-Metoxi-4-metylpyridin-3-amin	Phenyl N-(6-metoxi-4-metylpyridin-3-yl)carbamat	1	1,30	259
60	5-Metoxi-2-metyl-anilin	Phenyl N-(5-metoxi-2-metylphenyl)carbamat	1	-	258,1
61	3-Clo-4-metylanilin	Phenyl N-(3-clo-4-metylphenyl)-carbamat	1	-	262
62	2,5-Dicloanilin	Phenyl N-(2,5-diclophenyl)-carbamat	1	-	283

63	4-Amino-3-methyl-benzonitril	Phenyl N-(4-cyano-2-methylphenyl)-carbamate	1	1,57	253
64	2,6-Dimethoxypyridin-3-amin	Phenyl N-(2,6-dimethoxypyridin-3-yl)carbamate	1	1,44	275
65	4-Methoxy-3-methyl-anilin	Phenyl N-(4-methoxy-3-methylphenyl)carbamate	1	1,47	258
66	4-(Diflometoxy)-2-metylanilin	Phenyl N-[4-(diflometoxy)-2-methylphenyl]carbamate	1	1,45	294

CHẤT TRUNG GIAN 67

tert-Butyl N-(5-bromo-3-methylpyrazin-2-yl)carbamate

Thêm vào dung dịch của 2-amino-5-bromo-3-methylpyrazine (46,5 g, 247,3 mmol) trong axetonitril (450 mL) và THF (750 mL) DMAP (3 g, 24,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút trước khi thêm di-tert-butyl dicarbonate (242 g, 1112,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được cô đặc trong chân không, sau đó được pha loãng với EtOAc (750 mL) và được rửa bằng nước (500 mL). Các lớp hữu cơ được sấy qua magie sulfat và được cô đặc trong chân không. Nhựa đường đen được làm sạch bằng phép sắc ký nhanh, sử dụng EtOAc 10-15% trong heptan gradient. Chất rắn thu được được tán nhỏ bằng IPA. Chất rắn màu trắng thu được (chất dẫn xuất bis-tert-butoxycarbonyl) được hòa tan trong metanol (3000 mL), sau đó K_2CO_3 (61,25 g, 443 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó ở 60°C trong 1 giờ, sau đó được cho phép làm mát và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong DCM (1000 mL), sau đó được rửa bằng nước (2 x 1000 mL) và nước muối (500 mL). Các lớp hữu cơ được sấy qua magie sulfat, sau đó được cô đặc trong chân không, để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (38 g, 80% nguyên chất do LCMS). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 288,1 và 289,1, RT 1,42 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 68

tert-Butyl N-[5-(dimethylamino)-3-methylpyrazin-2-yl]carbamate

Thêm vào Chất trung gian 67 dimethylamin trong etanol (5,6M, 400 mL). Dung dịch được đun nóng ở 55°C qua đêm trong nồi hơi. Hỗn hợp phản ứng thô được cô đặc trong chân không và được làm sạch bằng phép sắc ký nhanh, sử dụng gradient 20-100% EtOAc

trong heptan, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (14 g) là chất rắn. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 196 (tert-butyl trừ phân đoạn), RT 1,56 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 69

$N^5, N^5, 3$ -Trimethylpyrazine-2,5-diamin

Chất trung gian 68 (7 g, 27,7 mmol) được cho vào trong HCl (3,34M trong 1,4-dioxan, 70 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Chất rắn màu vàng thu được được khuấy trong triethylamin (28 g) trong 4 giờ, sau đó được cô đặc trong chân không. Bột nhão thu được được làm sạch phép sắc ký nhanh, rửa giải với gradien 50% EtOAc trong heptan đến 10% MeOH trong EtOAc, để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (2,1 g, 50%). δ_H ($CDCl_3$) 7,40 (s, 1H), 3,80 (br s, 2H), 3,00 (s, 6H), 2,30 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 70

Phenyl N-[5-(dimethylamino)-3-methylpyrazin-2-yl]carbamate

Thêm vào một dung dịch được làm lạnh (bình đá lạnh) của Chất trung gian 69 (2,1 g, 13,79 mmol) trong axetonitril khô (20 mL) pyridin (1,3 g, 16,54 mmol), sau đó là giọt phenyl cloformat (2,16 g, 13,79 mol). Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm dần xuống nhiệt độ phòng qua 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không onto silic oxit, sau đó được làm sạch bằng phép sắc ký nhanh, rửa giải với gradien 20-60% EtOAc trong heptan, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (3,1 g, 82%) là chất rắn. δ_H ($CDCl_3$) 7,65 (s, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,80 (br s, 1H), 3,05 (s, 6H), 2,42 (s, 3H).

CHẤT TRUNG GIAN 71

2-Etyl-6-metoxi-3-nitropyridin

Thêm vào một dung dịch đã loại khí của 2-clo-6-metoxi-3-nitropyridin (3 g, 15,95 mmol), axit etylboronic (3 g, 47,80 mmol) và K_2CO_3 (6 g, 47,80 mmol) trong 1,4-dioxan (60 mL) $Pd(dppf)Cl_2$ (1 g, 1,59 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ, sau đó được lọc qua Xelit. Chất lọc được cô đặc trong chân không và chất thô được làm sạch sử dụng sắc ký cột (silic oxit 100-200 lỗ sàng; 10% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (1,4 g, 48%). δ_H ($CDCl_3$) 8,20 (d, J 8,1 Hz, 1H), 6,82 (d, J 7,9 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,19 (q, 2H), 1,28 (t, 3H). LCMS: $[M+1]$ 183,20 (độ nguyên chất của LCMS là 95,43%).

CHẤT TRUNG GIAN 72

2-Etyl-6-metoxypyridin-3-amin

Thêm vào dung dịch của Chất trung gian 71 (1,4 g, 7,6 mmol) trong MeOH (25 mL) Pd/C (150 mg). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ dưới môi trường khí hydro (khí cầu), sau đó được lọc qua Xelit. Chất lọc được cô đặc trong chân không. Chất thô được làm sạch sử dụng sắc ký cột (Silic oxit 100-200 lỗ sàng, 20% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,9 g, 77%). δ_H (DMSO- d_6) 6,99 (d, J 8,2 Hz, 1H), 6,38 (d, J 8,2 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,25 (q, 2H), 1,18 (t, 3H). LCMS: [M+1] 153,1 (độ nguyên chất LCMS 99,86%).

CHẤT TRUNG GIAN 73

2-[1-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)piperazin-2-yl]etanol

dihydroclorua

Chất trung gian 13 (2,00 g, 10,9 mmol) và tert-butyl 3-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-carboxylat (10,9 mmol, 2,51 g) trong n-butanol (51 mL) và DIPEA (13,1 mmol, 1,71 g, 2,42 mL) được đun nóng ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được phân chia giữa DCM và nước và được lọc, sau đó các pha hữu cơ được tách biệt và được cô đặc trong chân không. Dầu dư thừa được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (Biotage SNAP 50g, Isolera, rửa giải gradien: 100% DCM đến 35% MeOH/DCM). Dầu sạch thu được được cho vào trong DCM (40 mL) và HCl (4N trong 1,4-dioxan, 8 mL). Dung dịch được khuấy qua đêm, sau đó được cô đặc cho khô đi và được rửa bằng dietyl ete. Chất rắn dính thu được được sấy khô dưới chân không để thu được hợp chất trung gian nêu trên (1,5 g, 39%) bột màu trắng nhạt. LCMS (ES+) [M+H]⁺ 278, RT 2,13 phút (phương pháp 2).

CHẤT TRUNG GIAN 74

2-Amino-4-[(2S,6S)-4-benzyl-2,6-dimetylpiperazin-1-yl]-6-clopyrimidin-5-

carbaldehyt

Thêm vào dung dịch của (3S,5S)-1-benzyl-3,5-dimetylpiperazin (3 g, 15 mmol) và 2-amino-4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt (2,84 g, 14,8 mmol) trong n-butanol (30 mL) DIPEA (31 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 110°C trong 2 giờ, sau đó được làm mát và được phân chia giữa nước và EtOAc. Lớp nước được chiết ra thêm bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được sấy qua magie sulfat, sau đó được cô đặc trong chân không. Dầu màu cam được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh (4:1 heptan:EtOAc) để tạo ra hợp

chất trung gian nêu trên (4,68 g, 89%) là dầu màu vàng. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 360, RT 1,69 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 75

4-[(2S,6S)-4-Benzyl-2,6-dimethylpiperazin-1-yl]-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin

Thêm vào dung dịch của Chất trung gian 74 (4,6 g, 13 mmol) trong THF (43 mL) triethylamin (3,96 g, 5,4 mL, 39 mmol) và methylhydrazin (0,6 g, 0,68 mL, 13 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó được phân chia giữa nước và EtOAc. Lóp nước được chiết ra thêm bằng EtOAc, và các chất chiết hữu cơ kết hợp được cô đặc trong chân không. Dầu màu cam thu được được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh (EtOAc) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (3,37 g, 74%) là bột kem. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 352,3, RT 1,53 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 76

4-[(2S,6S)-2,6-Dimethylpiperazin-1-yl]-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin

Chất trung gian 75 (3,3 g, 9,59 mmol) được hòa tan trong IMS (190 mL). Pd/C (5%, 2,3 g) và amoni format (10 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp được đun nóng ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm mát, sau đó được lọc qua một lớp đệm Xelit, rửa bằng MeOH. Hỗn hợp chất lọc và nước rửa thải được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (2,43 g, 93%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 262, RT 0,99 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 77

4-[4-Benzyl-2-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin

Chất trung gian 13 (2,13 g, 11,62 mmol) và 1-benzyl-3-(2,2,2-trifloetyl)-piperazin (3 g, 11,62 mmol) trong n-butanol (30 mL) và DIPEA (4,5 g, 34,8 mmol) được đun nóng ở 100°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được hòa tan với DCM và được rửa bằng natri bicarbonat, sau đó là nước, sau đó nước muối. Các lớp hữu cơ được sấy qua magie sulfat và được cô đặc trong chân không. Dầu dư thừa được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit, sử dụng gradien 40-100% EtOAc trong heptan, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (3,2 g,

68%) là chất rắn màu vàng. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 406,3, RT 1,61 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 78

1-Metyl-4-[2-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-yl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin dihydroclorua

Chất trung gian 77 (3,2 g, 7,89 mmol) được hòa tan trong IMS (70 mL). Pd/C (5%, 0,83 g) và amoni format (4,97 g) được thêm vào và hỗn hợp được đun nóng ở 85°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm mát, sau đó được lọc qua một lớp đệm Xelit, rửa bằng MeOH. Hỗn hợp chất lọc và nước rửa thải được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch phép sắc ký nhanh, sử dụng gradien từ 100% EtOAc đến 10% MeOH với NH_3 trong EtOAc. Chất rắn thu được được cho vào trong HCl (4N trong 1,4-dioxan, 10 mL) và được khuấy trong 4 giờ. Chất kết tủa thu được bằng cách lọc, sau đó được rửa bằng ete và được sấy khô, để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (1,86 g, 66%) là chất rắn màu trắng. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 316,2, RT 1,06 phút (phương pháp 1).

CHẤT TRUNG GIAN 79

tert-Butyl 4-(2-amino-6-clo-5-formylpyrimidin-4-yl)-3-(triflometyl)piperazin-1-carboxylat

Dung dịch của 3-(triflometyl)piperazin-1-axit carboxylic tert-butyl este (0,79 g) và 2-amino-4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt (0,58 g) trong 1,4-dioxan (5,0 mL) được thêm DIPEA (1,6 mL, 9,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120°C qua đêm trong lọ Wheaton bịt kín, sau đó được cho phép làm mát và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được phân chia giữa DCM và nước. Các pha hữu cơ được tách biệt và được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (1 g, 81%) là chất nửa rắn. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 410, RT 1,82 phút (phương pháp 2).

CHẤT TRUNG GIAN 80

1-Metyl-4-[2-(triflometyl)piperazin-1-yl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin dihydroclorua

Chất trung gian 79 (1 g, 2,44 mmol) trong THF (20 mL) được xử lý bằng trietylamin (0,68 mL, 4,88 mmol) và metylhydrazin (0,12 g, 0,14 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được cô đặc trong chân không và được phân chia giữa DCM và nước. Các lớp hữu cơ được tách pha, sau đó được cô đặc trong chân không. Chất

được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (Biotage SNAP 25g, Isolera, rửa giải gradien: 100% EtOAc đến 20% MeOH/EtOAc). Bột vàng nhạt thu được được hòa tan trong 4N HCl trong 1,4-dioxan (5 mL) và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,35 g, 87%) là chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 302,2, RT 0,7 phút (phương pháp 2).

CHẤT TRUNG GIAN 81

4-[(2S)-2-Isopropylpiperazin-1-yl]-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin dihydroclorua

2-Amino-4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt (2,4 g, 13 mmol) và tert-butyl (3S)-3-isopropylpiperazin-1-carboxylat (2,9 g, 13 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL) được xử lý bằng DIPEA (3,3 g, 5 mL, 25 mmol) và được đun nóng ở 90°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và được cô đặc trong chân không, sau đó được phân chia giữa DCM và nước. Các lớp hữu cơ được tách pha và được cô đặc. Bột vàng thu được được cho vào trong THF (100 mL) với triethylamin (2,7 g, 4 mL, 27 mmol) và methylhydrazin (0,64 g, 0,73 mL, 14 mmol), sau đó được khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được phân chia giữa DCM và nước, sau đó được tách pha. Các lớp hữu cơ được cô đặc thêm trong chân không. Bột còn dư được cho vào trong DCM (100 mL), sau đó 4N HCl trong 1,4-dioxan (20 mL) được thêm và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Dung dịch thu được được cô đặc trong chân không và được tán nhỏ bằng diethyl ete để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (3,8 g, 95%) là bột dính >95% nguyên chất do LCMS. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 276,2, RT 0,72 phút (phương pháp 2).

CHẤT TRUNG GIAN 82

4-[(2S)-2-Isobutylpiperazin-1-yl]-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin dihydroclorua

2-Amino-4,6-diclopyrimidin-5-carbaldehyt (2,3 g, 12 mmol) và tert-butyl (3S)-3-isobutylpiperazin-1-carboxylat (12 mmol, 2,9 g) trong 1,4-dioxan (50 mL) được xử lý bằng DIPEA (3,3 g, 5 mL, 25 mmol) và được đun nóng ở 90°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và được cô đặc trong chân không, sau đó được phân chia giữa DCM và nước. Các lớp hữu cơ được tách pha và được cô đặc. Bột vàng thu được được cho vào trong THF (100 mL) với triethylamin (2,5 g, 4 mL, 25 mmol) và methylhydrazin (0,61 g, 0,70 mL, 13 mmol), sau đó được khuấy trong 72 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô

đặc trong chân không và được phân chia giữa DCM và nước, sau đó được tách pha. Các lớp hữu cơ được cô đặc thêm trong chân không. Bọt còn dư được cho vào trong DCM (100 mL), sau đó 4N HCl trong 1,4-dioxan (20 mL) được thêm và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Dung dịch thu được được cô đặc trong chân không và được tán nhỏ bằng dietyl ete để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (3,6 g, 92%) là bột dính >90% nguyên chất do LCMS. LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 290,2, RT 0,92 phút (phương pháp 2).

CHẤT TRUNG GIAN 83

3-Bromo-4-clo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin

Huyền phù của Chất trung gian 1 (923 mg, 5,44 mmol) và natri axetat (4,13 g, 50,4 mmol) trong một hỗn hợp của axit axetic (50 mL) và nước (10 mL) ở 0°C được thêm giọt brom (2,2 mL, 43,54 mmol). Hỗn hợp phản ứng được cho phép làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy liên tục trong 5,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được kết tủa thành nước. Chất kết tủa thu được bằng cách lọc và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (0,99 g, 73%). ^{13}C NMR δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 161,6 (C-2), 157,9 (C-4), 153,0 (C-7a), 119,5 (C-5), 103,9 (C-4a). MS (m/z) 247, 249 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 84

tert-Butyl (3S)-4-(6-amino-3-bromo-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-piperazin-1-carboxylat

Hỗn hợp của Chất trung gian 83 (1 g, 4,02 mmol), tert-butyl (3S)-3-methyl-piperazin-1-carboxylat (806 mg, 4,02 mmol) và DIPEA (1,4 mL, 8,04 mmol) trong DMF (25 mL) được đun nóng ở 105°C trong 39 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và được làm sạch bằng sắc ký gel silic oxit (DCM/MeOH, 40:1) để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (849 mg, 51%). ^{13}C NMR δ (CDCl $_3$ + CD $_3$ OD, 75 MHz) 161,6 (C-4), 160,2 (C-2), 159,5 (C=O), 156,1 (C-7a), 120,4 (C-5), 97,6 (C-4a), 80,9 [OC(CH $_3$) $_3$], 52,1 (NCH $_2$), 43,2 (NCH $_2$), 28,5 (CH $_3$), 14,9 [(S)-CH $_3$]. MS (m/z) 412, 414 $[M+H]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 85

tert-Butyl (3S)-4-(6-amino-3-bromo-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-piperazin-1-carboxylat

Dung dịch của Chất trung gian 84 (849 mg, 2,06 mmol) trong DMF (10 mL) được thêm NaH (60%, 99 mg, 2,47 mmol) ở 0°C dưới N₂. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng qua 10 phút, sau đó được làm mát đến 0°C. Iodometan (154 µL, 2,47 mmol) được thêm và hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH₄Cl dạng nước lạnh, sau đó được chiết ra bằng DCM hai lần. Pha hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, sau đó được sấy khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký gel silic oxit, rửa giải với DCM/MeOH (80:1), sau đó là DCM/MeOH (40:1), để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (625 mg, 71%). ¹³C NMR δ (CDCl₃, 75 MHz) 160,9 (C-4), 159,8 (C-2), 158,2 (C=O), 155,4 (C-7a), 118,5 (C-5), 98,0 (C-4a), 80,1 [OC(CH₃)₃], 51,8 (NCH₂), 43,0 (NCH₂), 33,8 (NCH₃), 28,5 (CH₃), 14,9 [(S)-CH₃]. MS (m/z) 426, 428 [M+H]⁺.

CHẤT TRUNG GIAN 86

tert-Butyl (3S)-4-[6-amino-3-(4-flophenyl)-1-metylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-metylpiperazin-1-carboxylat

Huyền phù của Chất trung gian 85 (105 mg, 0,246 mmol) trong một hỗn hợp của 1,4-dioxan (1,6 mL) và nước (0,4 mL) được thêm 4-axit flophenylboronic (31 mg, 0,246 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)paladi(0) (15 mg, 0,012 mmol) và K₂CO₃ (102 mg, 0,739 mmol). Hỗn hợp phản ứng được loại khí và được đun nóng ở 110°C trong điều kiện bức xạ vi sóng (150 W) trong 1 giờ trong điều kiện N₂. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được làm sạch bằng sắc ký gel silic oxit, rửa giải với DCM/ MeOH (40:1) sau đó là DCM/MeOH (30:1), để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (83 mg, 79%). MS (m/z) 442 [M+H]⁺.

CHẤT TRUNG GIAN 87

tert-Butyl (3S)-4-[6-amino-1-metyl-3-(pyridin-3-yl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-3-metylpiperazin-1-carboxylat

Huyền phù của Chất trung gian 85 (105 mg, 0,246 mmol) trong một hỗn hợp của 1,4-dioxan (1,6 mL) và nước (0,4 mL) được thêm pyridin-3-axit ylboronic (35 mg, 0,246 mmol), tetrakis(triphenylphosphine)paladi(0) (15 mg, 0,012 mmol) và K₂CO₃ (102 mg, 0,739 mmol). Hỗn hợp phản ứng được loại khí và được đun nóng ở 110°C trong điều kiện bức xạ vi sóng (150 W) trong 1 giờ trong điều kiện N₂. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc

trong chân không và được làm sạch bằng sắc ký gel silic oxit, rửa giải với DCM/ MeOH (60:1), sau đó là DCM/MeOH (40:1), để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (97 mg, 89%). ^{13}C NMR δ (CDCl_3 , 75 MHz) 161,3 (C-4), 160,8 (C-2), 158,5 (C-7a), 155,1 (C=O), 149,6 (py), 149,5 (py), 141,1 (py), 135,2 (py), 130,7 (C-5), 123,5 (py), 95,8 (C-4a), 80,0 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 50,8 (NCH_2), 48,0 (NCH_2), 43,3 (NCH_2), 42,6 (NCH_2), 33,7 (NMe), 28,4 (Me), 14,3 (Me). MS (m/z) 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 88

3-(4-Flophenyl)-1-metyl-4-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin

Hỗn hợp của Chất trung gian 86 (97 mg, 0,22 mmol) trong TFA (4 mL) và DCM (4 mL) được khuấy trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không, sau đó được làm bay hơi chung với dung dịch $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ (7N) cho khô đi, để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên thô, được sử dụng trực tiếp cho giai đoạn tiếp theo mà không làm sạch thêm. MS (m/z) 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

CHẤT TRUNG GIAN 89

1-Metyl-4-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]-3-(pyridin-3-yl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6-amin

Hỗn hợp của Chất trung gian 87 (83 mg, 0,195 mmol) trong TFA (4 mL) và DCM (4 mL) được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không, sau đó được làm bay hơi chung với dung dịch $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ (7N) cho khô đi, để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên thô, được sử dụng trực tiếp cho giai đoạn tiếp theo mà không làm sạch thêm. MS (m/z) 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 1 (PHƯƠNG PHÁP B)

6-Amino-4-{4-[(4-metoxi-2-metylphenyl)carbamyl]piperazin-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Thêm vào huyền phù của Chất trung gian 2 (66 mg, 0,3 mmol) trong DMF (2 mL) ở nhiệt độ phòng. 4-metoxi-2-metylphenyl isoxyanat (40 μL , 0,3 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được làm sạch sắc ký gel silic oxit (DCM:MeOH 20:1; sau đó là DCM:MeOH: $\text{NH}_3\text{-MeOH}$ (7N) 10:1:1%) để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (52 mg, 45%) là chất rắn màu trắng. ^{13}C NMR δ

(DMSO- d_6 , 75 MHz) 161,4 (C-2), 158,6 (C-4), 157,1 (C-7a), 156,6 (C=O), 155,9 (phenyl), 135,3 (phenyl), 133,7 (C-5), 130,6 (phenyl), 127,9 (phenyl), 115,1 (phenyl), 110,9 (phenyl), 94,5 (C-4a), 55,1 (OMe), 44,2 (NCH₂), 43,2 (NCH₂), 18,1 (Me). MS (m/z) 383 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 2

6-Amino-4-{4-[(4-metoxyphenyl)carbamyl]piperazin-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin

Được điều chế bằng Phương pháp B sử dụng Chất trung gian 2 (66 mg, 0,3 mmol) và 4-metoxy-phenyl isoxyanat (40 μ L, 0,3 mmol). Hợp chất trung gian nêu trên (51 mg, 46%) thu được là chất rắn màu trắng. ¹³C NMR δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 161,4 (C-2), 158,6 (C-4), 157,1 (C-7a), 155,3 (C=O), 154,5 (phenyl), 133,7 (C-5), 133,3 (phenyl), 121,7 (phenyl), 113,5 (phenyl), 94,5 (C-4a), 55,1 (OMe), 44,2 (NCH₂), 43,1 (NCH₂). MS (m/z) 369 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 3

6-Amino-4-{4-[(4-metoxy-2-metylphenyl)carbamyl]-2-(S)-metylpiperazin-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Được điều chế bằng Phương pháp B sử dụng Chất trung gian 4 (0,29 mmol) và 4-metoxy-2-metylphenyl isoxyanat (39 μ L, 0,29 mmol). Hợp chất trung gian nêu trên (47 mg, 41%) thu được là chất rắn màu trắng. MS (m/z) 397 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 4

6-Amino-4-{4-[(4-metoxyphenyl)carbamyl]-2-(S)-metylpiperazin-1-yl}-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Được điều chế bằng Phương pháp B sử dụng Chất trung gian 4 (0,29 mmol) và 4-metoxyphenyl isoxyanat (37 μ L, 0,29 mmol). Hợp chất trung gian nêu trên (23 mg, 21%) thu được là chất rắn màu trắng. δ_H (DMSO- d_6 , 300 MHz) 1,23 (s, 3H), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,43 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,96-4,06 (m, 2H), 4,39-4,77 (m, 2H), 6,04 (br, 2H), 6,82 (d, J 7,5 Hz, 2H), 7,33 (d, J 7,5 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 12,61 (s, 1H). MS (m/z) 383 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 5

6-Amino-4-{4-[(4-metoxy-2-metylphenyl)carbamyl]-2-(S)-metylpiperazin-1-yl}-1-

methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Được điều chế bằng Phương pháp B sử dụng Chất trung gian 7 (0,25 mmol) và 4-metoxxy-2-methylphenyl isoxyanat (34 μ L, 0,25 mmol). Hợp chất trung gian nêu trên (100 mg, 97%) thu được là chất rắn màu trắng. ^{13}C NMR δ (DMSO- d_6 , 150 MHz) 161,5 (C-2), 157,0 (C-4), 156,9 (C-7a), 156,7 (C=O), 156,2 (phenyl), 135,6 (phenyl), 132,8 (C-5), 130,7 (phenyl), 128,1 (phenyl), 115,2 (phenyl), 111,1 (phenyl), 94,7 (C-4a), 55,2 (OMe), 47,2 (NCH₂), 43,2 (NCH₂), 33,1 (NMe), 18,1 (Me), 15,3 (Me). MS (m/z) 411 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 6

6-Amino-4-{4-[(4-metoxxyphenyl)carbamy]l}-2-(S)-methylpiperazin-1-yl}-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Được điều chế bằng Phương pháp B sử dụng Chất trung gian 7 (0,31 mmol) và 4-metoxxyphenyl isoxyanat (40 μ L, 0,31 mmol). Hợp chất trung gian nêu trên (131 mg, định lượng) thu được là chất rắn màu trắng. ^{13}C NMR δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 161,0 (C-2), 157,3 (C-4), 156,4 (C-7a), 156,2 (C=O), 156,1 (phenyl), 132,6 (phenyl), 131,9 (C-5), 123,1 (phenyl), 114,1 (phenyl), 95,8 (C-4a), 55,5 (OMe), 49,3 (NCH), 47,0 (NCH), 43,3 (NCH), 39,5 (NCH), 33,6 (NMe), 16,2 (Me). MS (m/z) 397 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 7

6-Amino-4-[4-(indan-5-ylcarbamy]l)-2-(S)-methylpiperazin-1-yl]-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Được điều chế bằng Phương pháp B sử dụng Chất trung gian 7 (0,31 mmol) và 5-indanyl isoxyanat (45 μ L, 0,31 mmol). Hợp chất trung gian nêu trên (130 mg, định lượng) thu được là chất rắn màu trắng. ^{13}C NMR δ (DMSO- d_6 , 75 MHz) 161,1 (C-2), 157,4 (C-4), 156,5 (C-7a), 155,9 (C=O), 145,0 (phenyl), 139,5 (phenyl), 136,9 (phenyl), 132,6 (C-5), 124,3 (phenyl), 119,0 (phenyl), 117,4 (phenyl), 95,9 (C-4a), 49,3 (NCH), 47,1 (NCH), 43,4 (NCH), 39,6 (NCH), 33,6 (NMe), 33,0 (CH₂), 32,2 (CH₂), 25,6 (CH₂), 16,2 (Me). MS (m/z) 407 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 8

6-Amino-4-(4-{[4-(dimethylamino)phenyl]carbamy]l}-2-(S)-methylpiperazin-1-yl)-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin

Được điều chế bằng Phương pháp B sử dụng Chất trung gian 7 (0,2 mmol) và 4-

(dimethylamino)-phenyl isoxyanat (33 μ L, 0,2 mmol). Hợp chất trung gian nêu trên (82 mg, 100%) thu được là chất rắn màu trắng. ^{13}C NMR δ (CDCl_3 + MeOD, 75 MHz) 160,9, 157,4, 156,3, 132,8, 123,3, 113,3, 95,9, 49,4, 47,1, 43,4, 41,3, 39,7, 33,7, 16,3. MS (m/z) 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 9 (PHƯƠNG PHÁP C)

(3S)-4-(6-amino-1,3-dimethylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamit

Chất trung gian 12 (0,1 g, 0,27 mmol) và Chất trung gian 23 (0,1 g, 0,32 mmol) được thêm axetonitril (5 mL) và DIPEA (0,21 mL, 1,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong điều kiện khí nitơ trong 2,5 giờ, sau đó được cô đặc trong chân không để thu được dầu màu nâu. Chất thô được làm sạch bởi HPLC được chuẩn bị sẵn để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (0,073 g, 54,0%) là chất rắn được sấy đông lạnh màu trắng. δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 7,99 (s, 1H), 7,28 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,26 (t, J 12,7 Hz, 4H), 4,04 (d, J 12,4 Hz, 1H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,36-3,22 (m, 2H), 3,14 (dd, J 13,2, 3,5 Hz, 1H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,17 (d, J 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES-) 485 $[\text{M}-\text{H}]^-$, RT 1,57 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 10

(3S)-4-(6-amino-1,3-dimethylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(4-metoxi-2-methylphenyl)-3-methylpiperazin-1-carboxamit

Được điều chế bằng Phương pháp C sử dụng Chất trung gian 12 (0,26 mmol) và Chất trung gian 25 (0,37 mmol) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,072 g, 63,9%) là chất rắn được sấy đông lạnh màu trắng. δ_{H} ($\text{DMSO}-d_6$) 7,90 (s, 1H), 6,96 (d, J 8,8 Hz, 1H), 6,71 (d, J 3,0 Hz, 1H), 6,63 (dd, J 8,6, 3,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,54-4,41 (m, 1H), 4,04 (d, J 12,9 Hz, 1H), 3,94-3,80 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,36-3,19 (m, 1H), 3,13 (dd, J 13,0, 3,2 Hz, 1H), 3,03-2,90 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,17 (d, J 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) 425,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT 1,36 phút (phương pháp 4).

VÍ DỤ 11

(3S)-4-(6-amino-1,3-dimethylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(6-metoxi-2-methylpyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamit

Được điều chế bằng Phương pháp C sử dụng Chất trung gian 12 (0,24 mmol) và

Chất trung gian 24 (0,34 mmol) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,064 g, 63,6%) là chất rắn được sấy đông lạnh màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,05 (s, 1H), 7,36 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,05 (br d, J 13,0 Hz, 1H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,15 (dd, J 13,2, 3,4 Hz, 1H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,17 (d, J 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES-) 424,0 [M-H]⁻, RT 1,35 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 12

(3R)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-yl]-3-(hydroxymethyl)piperazin-1-carboxamit

Được điều chế bằng Phương pháp C sử dụng Chất trung gian 15 (0,54 mmol) và Chất trung gian 23 (0,54 mmol) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,021 g, 8%) là chất rắn màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,02 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,37 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,39 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,01 (br s, 1H), 4,70-4,35 (br s, 2H), 4,32 (t, J 12,7 Hz, 4H), 4,17 (d, J 13,2 Hz, 1H), 4,01-3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,39-3,02 (m, 3H), 2,21 (s, 3H). LCMS (ES-) 487 [M-H]⁻, RT 1,29 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 13

(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamit

Được điều chế bằng Phương pháp C sử dụng Chất trung gian 7 (0,29 mmol) và Chất trung gian 23 (0,34 mmol) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,084 g, 61,5%) là chất rắn được sấy đông lạnh màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,01 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,29 (d, J 8,4 Hz, 1H), 6,33 (d, J 8,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,86-4,56 (s, 1H), 4,26 (t, J 12,7 Hz, 4H), 4,50-4,20 (br s, 1H), 4,02 (d, J 2,1 Hz, 1H), 3,90 (d, J 13,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,42-3,15 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,17 (d, J 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES-) 471 [M-H]⁻, RT 1,42 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 14

(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(6-metoxi-2-methylpyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamit

Được điều chế bằng Phương pháp C sử dụng Chất trung gian 7 (0,28 mmol) và Chất trung gian 24 (0,36 mmol) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,072 g, 60,7%) là

chất rắn được sấy đông lạnh màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,08 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,36 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 2H), 4,94-4,52 (s, 1H), 4,52-4,17 (s, 1H), 4,03 (d, J 12,5 Hz, 1H), 3,91 (d, J 13,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,46-3,15 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,17 (d, J 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES-) 410 $[M-H]^-$, RT 1,23 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 15 (PHƯƠNG PHÁP D)

(3R)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(4-methoxy-2-methylphenyl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid

Chất trung gian 22 (3,5 g, 12 mmol) và DIPEA (25 mmol) được khuấy trong DCM (150 mL) ở 0°C (bình đá lạnh) trong 30 phút với 4-methoxy-2-methylphenyl isoxyanat (12 mmol). Sau 30 phút, nước được thêm và hỗn hợp được axit hóa bằng dung dịch HCl dạng nước 10%. Lớp nước được chiết ra thêm bằng DCM, sau đó trung hòa với dung dịch natri bicarbonat dạng nước bão hòa. Lớp nước được trung hòa được chiết ra bằng DCM, sau đó pha hữu cơ được tách và được cô đặc trong chân không. Chất rắn thô được tái sinh được tán nhỏ bằng ete, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (1,68 g, 33%) là bột mịn. δ_H (DMSO- d_6) 8,01 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,03 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J 2,9 Hz, 1H), 6,70 (dd, J 8,6, 2,9 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,80-4,20 (m, 2H), 4,09 (d, J 12,6 Hz, 1H), 3,97 (d, J 13,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,41-3,01 (m, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,23 (d, J 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) 411 $[M+H]^+$, RT 1,45 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 16 (PHƯƠNG PHÁP E)

(3S)-4-[6-amino-1-methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-N-[6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid

Chất trung gian 19 (0,05 g, 0,12 mmol) và Chất trung gian 23 (0,05 g, 0,160 mmol) được thêm axetonitril (5 mL) và DIPEA (0,1 mL, 0,6 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí nitơ qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được dầu màu nâu được làm sạch HPLC được chuẩn bị sẵn, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,033 g, 49,4%) là chất rắn màu trắng được sấy đông lạnh. δ_H (DMSO- d_6) 8,06 (s, 1H), 7,35 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 2H), 6,39 (d, J 8,6 Hz, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,33 (t, J 12,5 Hz, 4H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,07-2,96 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,20 (d, J 6,5 Hz, 3H). LCMS (ES+) 541,8 $[M+H]^+$, RT 1,61 phút (phương pháp 4).

VÍ DỤ 17

(3S)-4-[6-amino-1-metyl-3-(triflometyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-N-(6-metoxi-2-metylpyridin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit

Được điều chế bằng Phương pháp E sử dụng Chất trung gian 19 (0,12 mmol) và Chất trung gian 24 (0,17 mmol) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,023 g, 39,4%) là chất rắn được sấy đông lạnh màu trắng nhạt. δ_H (DMSO- d_6) 8,12 (s, 1H), 7,42 (d, J 8,4 Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 6,60 (d, J 8,6 Hz, 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,49-3,35 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,24 (dd, J 13,0, 3,2 Hz, 1H), 3,09-2,97 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,21 (d, J 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) 480,8 $[M+H]^+$, RT 1,76 phút (phương pháp 4).

VÍ DỤ 18

(3S)-4-[6-amino-1-metyl-3-(triflometyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-N-(4-metoxi-2-metylphenyl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit

Được điều chế bằng Phương pháp E sử dụng Chất trung gian 19 (0,12 mmol) và Chất trung gian 25 (0,17 mmol) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,021 g, 37,5%) là chất rắn được sấy đông lạnh màu trắng nhạt. δ_H (DMSO- d_6) 7,97 (s, 1H), 7,02 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,79-6,67 (m, 4H), 4,51-4,39 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 1H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,47-3,34 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,20 (d, J 6,7 Hz, 3H). LCMS (ES+) 479,8 $[M+H]^+$, RT 2,06 phút (phương pháp 4).

CÁC VÍ DỤ 19 ĐẾN 30 (PHƯƠNG PHÁP F)

Dung dịch của amin thích hợp (0,29 mmol) trong DMF (2 mL) được thêm DIPEA (0,30 mmol) và 1,1'-carbonyldiimidazol (0,41 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch của Chất trung gian 7 (0,28 mmol) và DIPEA (0,30 mmol) trong DMF (1mL) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong lên đến 16 giờ. Diễn tiến của phản ứng được theo dõi bởi LCMS. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được hòa tan với nước và được chiết ra bằng EtOAc. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sau đó là nước, và được sấy khô qua natri sulfat. Lóp hữu cơ được cô đặc trong chân không và chất thô thu được được làm sạch bằng phép sắc ký cột (silic oxit gel 100-200 lỗ sàng, 10% MeOH/DCM), hoặc HPLC được chuẩn bị sẵn ngược pha, để có thể tạo ra hợp chất

trung gian nêu trên.

Ví dụ	Tên	Dữ liệu LCMS		
		Phương pháp	RT	[M+H] ⁺
19	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamit	2	1,56	407,8
20	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(1H-indazol-7-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamit	2	1,33	407,8
21	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamit	2	1,53	425,8
22	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(1H-indol-7-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamit	2	1,55	406,8
23	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(1H-indol-4-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamit	2	1,29	406,8
24	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-N-(2-methyl-1H-benzimidazol-4-yl)piperazin-1-carboxamit	2	1,25	421,8
25	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-N-(1-methylindazol-7-yl)piperazin-1-carboxamit	2	1,26	421,8
26	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-N-(4-methyl-1H-indazol-7-yl)piperazin-1-carboxamit	2	1,49	421,8
27	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(6-hydroxy-2-methylpyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamit	2	0,85	398,8
28	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-N-[2-methyl-6-(2,2,2-trifloetoxy)pyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxamit	2	1,86	480,8

29	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(1,2-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid	2	0,95	412,8
30	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-N-[2-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxamid	2	1,14	411,8

CÁC VÍ DỤ 31 ĐẾN 37 (PHƯƠNG PHÁP G)

Dung dịch của amin được biểu thị (0,57 mmol) trong THF (10 mL) ở 0°C được thêm pyridin (0,75 mmol), sau đó là phenyl cloformat (0,69 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan với EtOAc, sau đó được rửa bằng dung dịch natri bicarbonat dạng nước bão hòa, nước và nước muối. Lớp hữu cơ được cô đặc trong chân không. Dung dịch của chất thu được (0,53 mmol) và Chất trung gian 7 (0,35 mmol) trong DMSO (2 mL) được thêm DIPEA (1,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 60°C trong 3 giờ. Sau khoảng thời gian này, hỗn hợp phản ứng được hòa tan với EtOAc, sau đó lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô qua natri sulfat, và được cô đặc trong chân không. Chất thô thu được được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (100-200 lỗ sàng, 5% MeOH/DCM), để có thể tạo ra hợp chất trung gian nêu trên là chất rắn trắng nhạt.

Ví dụ	Amin	Tên	Dữ liệu LCMS		
			Phương pháp	RT	[M+H] ⁺
31	Chất trung gian 30	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-methyl-pyrimidin-5-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid	5	1,57	473,3
32	4-(Diflo-metoxi)-2-metylanilin	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[4-(diflo-metoxi)-2-methylphenyl]-3-methyl-piperazin-	5	1,89	447,3

		1-carboxamit			
33	Chất trung gian 29	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[2-(dimethyl-amino)-4-methylpyrimidin-5-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamit	5	1,54	426,3
34	6-(Azetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-amin (WO 2010/139747)	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[6-(azetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamit	5	1,37	436,5
35	Chất trung gian 27	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamit	5	1,57	473,3
36	N ² ,N ² ,6-Trimethyl-pyridin-2,5-diamin (WO 2010/139747)	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[6-(dimethyl-amino)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamit	5	1,45	425,3
37	N ² ,N ² ,4-Trimethyl-pyridin-2,5-diamin (WO 2009/093747)	(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[6-(dimethyl-amino)-4-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamit	5	1,43	425,3

CÁC VÍ DỤ 38 ĐẾN 40

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng Phương pháp G, sử dụng Chất trung gian

12.

Ví dụ	Amin	Tên	Dữ liệu LCMS		
			Phương pháp	RT	[M+H] ⁺
38	6-(Azetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-amin (WO 2010/139747)	(3S)-4-(6-amino-1,3-dimethylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[6-(azetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamit	5	1,47	451,3
39	N ² ,N ² ,4-Trimethylpyridin-2,5-diamin (WO 2009/093747)	(3S)-4-(6-amino-1,3-dimethylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[6-(dimethylamino)-4-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamit	5	1,53	439,4
40	N ² ,N ² ,6-Trimethylpyridin-2,5-diamin (WO 2010/139747)	(3S)-4-(6-amino-1,3-dimethylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[6-(dimethylamino)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamit	5	1,55	439,4

VÍ DỤ 41 (PHƯƠNG PHÁP H)

(3S)-4-(6-amino-1,3-dimethylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(4-metoxyphenyl)-3-methylpiperazin-1-carboxamit

Một dung dịch được khuấy của Chất trung gian 12 (50 mg, 0,18 mmol) trong DMF (2 mL), được duy trì ở 0°C, được thêm DIPEA (1,14 mmol), sau đó là 4-metoxyphenyl isoxyanat (0,38 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được hòa tan với nước và được chiết ra bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Chất thô thu được được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (100-200 lỗ sàng, 10% MeOH/DCM), để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,07 g, 94%) là chất

rắn màu trắng. LCMS (ES+) 411,3 [M+H]⁺, RT 1,60 phút (phương pháp 5).

CÁC VÍ DỤ 42 ĐẾN 44 (PHƯƠNG PHÁP I)

Chất trung gian 7 (0,05 g, 0,14 mmol) được thêm HATU (0,11 g, 0,28 mmol) và axit carboxylic thích hợp (0,18 mmol). Hỗn hợp được hòa tan trong DMF (5 mL) và DIPEA (0,11 mL, 0,64 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Phần còn lại được cô đặc trong chân không và được làm sạch bằng HPLC được chuẩn bị sẵn, để thu được hợp chất trung gian nêu trên là chất rắn trắng nhạt.

Ví dụ	Axit	Tên	Dữ liệu LCMS		
			Phương pháp	RT	[M+H] ⁺
42	2,3-Dihydro-1-benzofuran-2-axit carboxylic	[(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-yl](2,3-dihydrobenzo-furan-2-yl)metanon	2	2,03	394,8
43	2-Oxo-2-phenyl-axit axetic	1-[(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-yl]-2-phenylethane-1,2-dion	2	1,57	380,8
44	5-Metoxybenzo-furan-2-axit carboxylic	[(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methylpiperazin-1-yl](5-metoxybenzofuran-2-yl)metanon	2	1,78	422,8

VÍ DỤ 45

(3S)-N-(4-Metoxi-2-metylphenyl)-3-metyl-4-[1-metyl-6-(metylsulfanyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-carboxamit

Dung dịch của Chất trung gian 34 trong DCM (3 mL) ở nhiệt độ phòng được thêm DIPEA (218 μ L, 1,3 mmol) và 4-metoxi-2-metylphenyl isoxyanat (19 μ L, 0,14 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký gel silic oxit (gradient 70% EtOAc/xyclohexan đến 90% EtOAc/xyclohexan), để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (51 mg, 87%) là chất rắn màu trắng. MS (m/z) 442 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 46

(3S)-N-(Indan-5-yl)-3-metyl-4-[1-metyl-6-(metylsulfonyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]piperazin-1-carboxamit

Chất trung gian 34 được hòa tan trong DCM (15 mL), sau đó DIPEA (873 μ L, 5,3 mmol) và 5-isoxyanato-2,3-dihydro-1H-indene (80 μ L, 0,55 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong DCM (3 mL), sau đó là MCPBA (70%; 267 mg, 1,1 mmol) được thêm ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch được thêm dung dịch nước bão hòa của Na_2SO_3 (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa DCM và 2N dung dịch nước NaOH. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô qua magie sulfat và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký gel silic oxit (gradient 70% EtOAc/xyclohexan đến 90% EtOAc/xyclohexan), để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (201 mg, 81%) là chất rắn màu trắng. MS (m/z) 470 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 47

(3S)-N-(Indan-5-yl)-4-(6-metoxi-1-metylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit

Dung dịch của VÍ DỤ 46 (50 mg, 0,11 mmol) trong MeOH (2 mL) được thêm natri metoxit (30 wt %; 18 μ L, 1,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở 60°C, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký gel silic oxit (gradient 60% EtOAc/xyclohexan đến 80% EtOAc/xyclohexan), để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (25 mg, 56%) là chất rắn màu trắng. MS (m/z) 422 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 48

(3S)-4-(6-Xyano-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(indan-5-yl)-3-methyl-piperazin-1-carboxamit

Dung dịch của VÍ DỤ 46 (50 mg, 0,11 mmol) trong DMF (2 mL) được thêm natri xyanua (5 mg, 1,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 60°C, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký gel silic oxit (gradient 70% EtOAc/xyclohexan đến 90% EtOAc/xyclohexan), để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (17 mg, 38%) là chất rắn màu trắng. MS (m/z) 417 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 49

(3S)-4-[6-(2-Hydroxyethylamino)-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-N-(4-metoxi-2-methylphenyl)-3-methylpiperazin-1-carboxamit

Dung dịch của Chất trung gian 33 (100 mg, 0,26 mmol) trong DCM (4 mL) ở 0°C được thêm MCPBA (70%; 133 mg, 0,54 mmol). Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, sau đó là dung dịch nước bão hòa của Na₂SO₃ (4 mL) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa DCM và 2N dung dịch nước NaOH. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô qua magie sulfat và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong 1,4-dioxan (2 mL) và H₂O (2 mL), sau đó là 2-aminoetanol (79 µL, 1,3 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy liên tục trong bình chứa bịt kín trong 24 h ở 100°C. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong DCM (2 mL) và TFA (2 mL). Sau 1 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Chất thô thu được được hòa tan trong DCM (4 mL) và DIPEA (437 µL, 2,6 mmol), sau đó là 4-metoxi-2-methylphenyl isoxyanat (37 µL, 0,28 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký gel silic oxit (gradient 4% 7N NH₃ trong MeOH/EtOAc đến 6% 7N NH₃ trong MeOH/EtOAc) để tạo ra hợp chất trung gian nêu trên (29 mg, 24%) là chất rắn màu trắng. MS (m/z) 455 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 50 (PHƯƠNG PHÁP J)

(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-N-[2-metyl-4-(triflometoxi)phenyl]piperazin-1-carboxamit

Chất trung gian 7 (2,38 g, 7,43 mmol) và Chất trung gian 38 (2,31 g, 7,42 mmol)

được hút thấm trong axetonitril (150 mL) và DIPEA (2,91 g, 4,0 mL, 22,3 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, sau đó được cô đặc trong chân không và được phân chia giữa DCM và nước. Các lớp hữu cơ được tách pha và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (Biotage SNAP 100g, Isolera, rửa giải gradien: 100% EtOAc đến 20% MeOH/EtOAc) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (2,35 g, 68,2%) là chất rắn màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,19 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,28 (d, J 6,6 Hz, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 465,8, RT 1,96 phút (phương pháp 2).

CÁC VÍ DỤ 51 ĐẾN 75

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng Phương pháp J sử dụng Chất trung gian 7 và chất trung gian carbamat được biểu thị.

Ví dụ	Chất trung gian	Tên	Dữ liệu LCMS		
			Phương pháp	RT	$[M+H]^+$
51	39	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[2-flo-4-(triflometoxy)-phenyl]-3-metylpiperazin-1-carboxamit	4	1,67	469
52	40	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[2-clo-4-(triflometoxy)-phenyl]-3-metylpiperazin-1-carboxamit	4	1,79	485,6
53	41	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[3-metoxi-5-(triflometyl)-phenyl]-3-metylpiperazin-1-carboxamit	4	1,73	465,8
54	42	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(1-etyl-1H-indazol-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,51	435,8
55	43	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[6-(diflometoxy)-2-metyl-pyridin-3-yl]-3-metylpiperazin-1-carboxamit	2	1,60	448

56	44	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-etoxy-5-flopyridin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit	2	1,57	430,8
57	45	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(2-clo-4-flo-5-metylphenyl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit	2	1,75	433,9
58	46	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit	2	1,42	416,8
59	47	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-etoxy-2-metylpyridin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit	2	1,39	426,8
60	48	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-N-[1-metyl-5-(triflo-metyl)-1H-indazol-3-yl]piperazin-1-carboxamit	2	1,80	449,7
61	49	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-flo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit	2	1,49	439,8
62	50	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(5-flo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit	2	1,47	439,8
63	51	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit	2	1,13	407,44
64	52	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-piperazin-1-carboxamit	2	1,10	372,4
65	53	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(1,2-benzoxazol-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,20	408,43
66	54	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-	2	1,16	421,47

		pyrimidin-4-yl)-3-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-carboxamit			
67	55	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-xyano-2-metylpyridin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,13	407,44
68	56	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-N-[2-metyl-4-(metyl-sulfonyl)phenyl]piperazin-1-carboxamit	2	1,11	459,84
69	57	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[6-(diflometoxy)-4-metylpyridin-3-yl]-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,24	448,44
70	58	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-metoxo-5-metylpyridin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,18	412,46
71	59	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-metoxo-4-metylpyridin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,11	412,46
72	60	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(5-metoxo-2-metylphenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,21	411,47
73	61	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(3-clo-4-metylphenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,35	415,89
74	62	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(2,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,36	436,31
75	63	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,19	406,46

VÍ DỤ 76

(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-N-(6-methoxy-2-methylpyridin-3-yl)piperazin-1-carboxamid

Chất trung gian 37 (0,4 g, 1 mmol) trong axetonitril (10 mL) và DIPEA (0,5 g, 0,7 mL, 4 mmol) được xử lý bằng Chất trung gian 24 (0,3 g, 1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được phân chia giữa nước và DCM. Các lớp hữu cơ được tách pha, và chất rắn dư thừa được tán nhỏ bằng diethyl ete, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,408 g, 80%) là bột màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,15 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,42 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,15 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,66 (t, J 7,3 Hz, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 426, RT 1,38 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 77

(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(6-etoxy-2-methylpyridin-3-yl)-3-ethylpiperazin-1-carboxamid

Chất trung gian 37 (0,043 g, 0,16 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 mL) và Chất trung gian 47 (45 mg, 0,16 mmol) được thêm, sau đó là DIPEA (0,042 g, 0,33 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 1 giờ, sau đó được cô đặc. Phần còn lại được làm sạch HPLC ở pH mức cơ bản để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,035 g, 48,6%) là chất rắn màu trắng được sấy đông lạnh. δ_H (DMSO- d_6) 8,14 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,41 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,28 (q, J 7,0 Hz, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,15 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,31 (m, 3H), 0,90 (m, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 440,5, RT 1,52 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 78

(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(2,6-dimethoxypyridin-3-yl)-3-ethylpiperazin-1-carboxamid

Chất trung gian 37 (0,20 g, 0,60 mmol) và Chất trung gian 64 (0,16 g, 0,58 mmol) trong axetonitril (20 mL) được xử lý bằng DIPEA (0,2 g, 0,3 mL, 2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua cuối tuần ở nhiệt độ phòng, sau đó được cô đặc trong chân không và được phân chia giữa DCM và nước. Các lớp hữu cơ được tách pha và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (Biotage

SNAP 50g, Isolera, rửa giải gradien: 100% EtOAc đến 30% MeOH/EtOAc) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,099 g, 37%) là chất rắn màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 7,91 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,63 (d, J 8,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J 8,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,86 (d, J 11,9 Hz, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,10 (m, 3H), 1,68 (m, 2H), 0,88 (t, J 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 442,5, RT 1,63 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 79

(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-N-(4-methoxy-2-methylphenyl)piperazin-1-carboxamit

Chất trung gian 37 (0,20 g, 0,60 mmol) và Chất trung gian 25 (0,15 g, 0,58 mmol) trong axetonitril (8 mL) với DIPEA (0,23 g, 1,8 mmol) được đun nóng ở 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Bột nhào được tạo thành, được thêm nước. Chất rắn thu được bằng cách lọc, và được rửa thêm bằng nước, sau đó bằng diethyl ete, để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,119 g, 47%) là bột màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,00 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,02 (d, J 8,6 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,70 (dd, J 8,5, 2,9 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,65 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,71 (m, 6H), 3,12 (m, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 0,89 (t, J 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 425,8, RT 1,55 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 80

(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-[6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-yl]-3-ethylpiperazin-1-carboxamit

Chất trung gian 37 (0,20 g, 0,60 mmol) và Chất trung gian 23 (0,19 g, 0,60 mmol) trong axetonitril (8 mL) được xử lý bằng DIPEA (0,23 g, 1,8 mmol) và được khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được cô đặc trong chân không, và được phân chia giữa DCM và nước. Các lớp hữu cơ được tách pha và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (Biotage SNAP 50g, Isolera, rửa giải gradien: 100% EtOAc đến 40% MeOH/EtOAc) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,15 g, 52%) là chất rắn màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,08 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,34 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,38 (d, J 8,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 4,50 (br s, 2H), 4,32 (t, J 12,5 Hz, 4H), 4,03 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,20 (m, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 0,82 (t, J 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 487,8, RT 1,61 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 81

(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-N-[2-methyl-4-(triflometoxy)phenyl]piperazin-1-carboxamid

Chất trung gian 37 (0,15 g, 0,45 mmol) và Chất trung gian 38 (0,14 g, 0,45 mmol) trong axetonitril (20 mL) với DIPEA (0,18 g, 0,25 mL, 1,4 mmol) được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không và được phân chia giữa DCM và nước. Các lớp hữu cơ được tách pha và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (Biotage SNAP 50g, Isolera, rửa giải gradien: 100% EtOAc đến 20% MeOH/EtOAc) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,038 g, 18%) là chất rắn màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,22 (dd, J 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,19 (s, 2H), 4,64 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,16 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,61 (m, 2H), 0,91 (t, J 7,0 Hz, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 479,8, RT 2,07 phút (phương pháp 2).

VÍ DỤ 82

(3S)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-N-(4-metoxi-3-methylphenyl)piperazin-1-carboxamid

Chất trung gian 37 (0,05 g, 0,1679 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 mL) và Chất trung gian 65 (0,047 g, 0,1847 mmol) được thêm, sau đó là DIPEA (0,065 g, 0,50 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 1 giờ, sau đó được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (Biotage SNAP 50g, Isolera, rửa giải gradien: 100% DCM đến 7% MeOH/DCM) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,071 g, định lượng) là chất rắn màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,56 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,73 (m, 6H), 3,11 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 0,87 (t, J 7,4 Hz, 3H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 425,8, RT 1,48 phút (phương pháp 4).

CÁC VÍ DỤ 83 ĐẾN 100

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng Phương pháp J sử dụng Chất trung gian 37 và chất trung gian carbamat được biểu thị.

Ví dụ	Chất trung gian	Tên	Dữ liệu LCMS		
			Phương pháp	RT	[M+H] ⁺
83	53	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(1,2-benzoxazol-3-yl)-3-etyl-piperazin-1-carboxamit	6	1,26	422,4
84	54	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-N-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)-piperazin-1-carboxamit	6	1,22	435,5
85	57	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[6-(diflometoxy)-4-metyl-pyridin-3-yl]-3-etyl-piperazin-1-carboxamit	6	1,29	462,4
86	58	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-N-(6-metoxi-5-metyl-pyridin-3-yl)piperazin-1-carboxamit	6	1,23	426,47
87	56	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-N-[2-metyl-4-(metyl-sulfonyl)phenyl]piperazin-1-carboxamit	6	1,15	473,5
88	59	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-N-(6-metoxi-4-metyl-pyridin-3-yl)piperazin-1-carboxamit	6	1,15	426,5
89	48	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-N-[1-metyl-5-(triflo-metyl)-1H-indazol-3-yl]piperazin-1-carboxamit	6	1,35	503,5
90	49	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-N-(6-flo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-carboxamit	6	1,23	453,5
91	50	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-N-(5-flo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-carboxamit	6	1,23	453,5
92	43	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-	6	1,29	462,5

		pyrimidin-4-yl)-N-[6-(diflometoxy)-2-metyl-pyridin-3-yl]-3-ethylpiperazin-1-carboxamit			
93	51	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-N-(imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)piperazin-1-carboxamit	6	1,18	421,5
94	44	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-etoxy-5-flopyridin-3-yl)-3-ethylpiperazin-1-carboxamit	6	1,29	444,4
95	45	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(2-clo-4-flo-5-metylphenyl)-3-ethylpiperazin-1-carboxamit	6	1,39	447,9
96	46	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-N-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)piperazin-1-carboxamit	6	1,25	430,4
97	55	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-xyano-2-metylpyridin-3-yl)-3-ethylpiperazin-1-carboxamit	6	1,19	421,5
98	63	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-ethyl-piperazin-1-carboxamit	6	1,24	420,5
99	66	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[4-(diflometoxy)-2-metylphenyl]-3-ethylpiperazin-1-carboxamit	6	1,31	461,5
100	71	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[5-(dimetyl-amino)-3-metylpyrazin-2-yl]-3-ethylpiperazin-1-carboxamit	6	1,17	440,5

CÁC VÍ DỤ 101 ĐẾN 106

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng Phương pháp F sử dụng Chất trung gian 7 và amin thích hợp.

Ví dụ	Tên	Dữ liệu LCMS		
		Phương pháp	RT	[M+H] ⁺
101	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-metyl-N-(1-metyl-1H-indazol-4-yl)-piperazin-1-carboxamit	4	1,25	421,8
102	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(2-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,57	412,5
103	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-metyl-N-(1-metyl-1H-indol-4-yl)piperazin-1-carboxamit	2	1,53	420,8
104	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-metyl-N-(1-metyl-1H-benzotriazol-4-yl)piperazin-1-carboxamit	2	1,35	422,8
105	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(imidazo[1,2-a]pyridin-5-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,02	407,44
106	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-N-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	2	1,03	407,44

CÁC VÍ DỤ 107 ĐẾN 119

Các hợp chất dưới đây được điều chế bằng Phương pháp G sử dụng chất trung gian piperazin đã nêu và amin thích hợp.

Amin được sử dụng cho các ví dụ 112 và 118 là Chất trung gian 72. Amin được sử dụng cho ví dụ 113 là Chất trung gian 69.

Ví dụ	Chất trung gian	Tên	Dữ liệu LCMS		
			Phương pháp	RT	[M+H] ⁺
107	7	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-	6	1,10	422,4

		d]-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazolo-[4,3-c]pyridin-4-yl)piperazin-1-carboxamit			
108	7	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(3-clo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit	6	1,11	432,8
109	7	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(2-clo-4-metoxyphenyl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit	6	1,20	431,8
110	7	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[6-metoxy-2-(triflometyl)-pyridin-3-yl]-3-metylpiperazin-1-carboxamit	6	1,25	466,4
111	7	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-flo-1-metyl-1H-indazol-4-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit	6	1,19	439,4
112	7	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-3-metylpiperazin-1-carboxamit	6	1,18	426,5
113	7	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[5-(dimetyl-amino)-3-metylpyrazin-2-yl]-3-metylpiperazin-1-carboxamit	6	1,10	426,5
114	37	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-N-(1-metyl-1H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-yl)piperazin-1-carboxamit	6	1,53	460,4
115	37	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(2-clo-4-	6	1,25	445,9

		metoxyphenyl)-3-ethylpiperazin-1-carboxamit			
116	37	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-N-(6-flo-1-metyl-1H-indazol-4-yl)piperazin-1-carboxamit	6	1,24	453,5
117	37	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-N-[6-metoxi-2-(triflo-metyl)pyridin-3-yl]piperazin-1-carboxamit	6	1,3	480,5
118	37	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-N-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)piperazin-1-carboxamit	6	1,23	440,5
119	12	(3S)-4-(6-amino-1,3-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[2-(dimetyl-amino)-4-metyl-pyrimidin-5-yl]-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	6	1,13	440,5

VÍ DỤ 120

4-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-(2-hydroxyetyl)-N-[2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl]piperazin-1-carboxamit

Chất trung gian 73 (0,17 g, 0,49 mmol) và Chất trung gian 38 (0,15 g, 0,48 mmol) trong axetonitril (10 mL) và DIPEA (0,19 g, 0,26 mL, 1,5 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, sau đó được phân chia giữa DCM và nước. Các lớp hữu cơ được tách pha và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (Biotage SNAP 50g, Isolera, rửa giải gradien: 100% EtOAc đến 20% MeOH/EtOAc) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,12 g, 50%) là chất rắn màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,23 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,19 (d, J 0,2 Hz, 2H), 4,75 (m, 3H), 4,09 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,15 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,81 (m, 2H). LCMS (ES+) $[M+H]^+$ 495,8, RT 1,76 phút (phương pháp 4).

VÍ DỤ 121

(3R)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl)-3-(hydroxymetyl)-N-[2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl]piperazin-1-carboxamit

Chất trung gian 15 (0,20 g, 0,59 mmol) và Chất trung gian 38 (0,19 g, 0,61 mmol) trong axetonitril (10 mL) và DIPEA (0,23 g, 0,32 mL, 1,8 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng cho 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không, sau đó được phân chia giữa DCM và nước. Các lớp hữu cơ được tách pha và được cô đặc trong chân không. Phần còn lại được làm sạch sắc ký cột bay hơi nhanh trên silic oxit (Biotage SNAP 50g, Isolera, rửa giải gradien: 100% EtOAc đến 30% MeOH/EtOAc) để thu được hợp chất trung gian nêu trên (0,09 g, 33%) là chất rắn màu trắng. δ_H (DMSO- d_6) 8,12 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (d, J 8,7 Hz, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,18 (s, 2H), 5,07 (br s, 1H), 4,49 (br s, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,61 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,21 (s, 3H). LCMS (ES+) $[M-H]^+$ 479,0, RT 1,55 phút (phương pháp 4).

CÁC VÍ DỤ 122 ĐẾN 138

Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng Phương pháp J sử dụng các chất trung gian carbamat và piperazin được biểu thị.

Ví dụ	Chất trung gian	Tên	Dữ liệu LCMS		
			Phương pháp	RT	$[M+H]^+$
122	24 & 81	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-metoxi-2-metylpyridin-3-yl)-3-(propan-2-yl)piperazin-1-carboxamit	6	1,21	440,5
123	24 & 82	(3S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-metoxi-2-metylpyridin-3-yl)-3-(2-metylpropyl)piperazin-1-carboxamit	6	1,28	454,5
124	24 & 78	4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-metoxi-2-metylpyridin-3-yl)-3-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-carboxamit	6	1,21	480,5
125	51 & 78	4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(imidazo[1,2-a]pyridin-	6	1,23	575,4

		8-yl)-3-(2,2,2-trifloetyl)piperazin-1-carboxamit			
126	42 & 76	(3S,5S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(1-etyl-1H-indazol-3-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-carboxamit	6	1,25	449,5
127	54 & 76	(3S,5S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3,5-dimetyl-N-(1-metyl-1H-indazol-3-yl)piperazin-1-carboxamit	6	1,2	435,5
128	70 & 76	(3S,5S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[5-(dimethylamino)-3-metylpyrazin-2-yl]-3,5-dimethylpiperazin-1-carboxamit	6	1,14	440,5
129	51 & 76	(3S,5S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(imidazo[1,2-a]pyridin-8-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-carboxamit	6	1,17	421,5
130	38 & 76	(3S,5S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-3,5-dimetyl-N-[2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl]piperazin-1-carboxamit	6	1,39	479,5
131	24 & 76	(3S,5S)-4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-metoxo-2-metylpyridin-3-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-carboxamit	6	1,13	426,5
132	24 & 80	4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-metoxo-2-metylpyridin-3-yl)-3-(triflometyl)piperazin-1-carboxamit	6	1,18	466,4
133	25 & 80	4-(6-amino-1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-	6	1,25	465,4

		pyrimidin-4-yl)-N-(4-metoxo-2-methylphenyl)-3-(triflometyl)piperazin-1-carboxamit			
134	49 & 12	(3S)-4-(6-amino-1,3-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(6-flo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	6	1,22	453,5
135	50 & 12	(3S)-4-(6-amino-1,3-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-(5-flo-1-metyl-1H-indazol-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	6	1,22	453,5
136	43 & 12	(3S)-4-(6-amino-1,3-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[6-(diflometoxy)-2-metyl-pyridin-3-yl]-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	6	1,28	462,4
137	70 & 12	(3S)-4-(6-amino-1,3-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[5-(dimetyl-amino)-3-metyl-pyrazin-2-yl]-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	6	1,14	439,5
138	66 & 12	(3S)-4-(6-amino-1,3-dimetyl-1H-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin-4-yl)-N-[4-(diflometoxy)-2-metylphenyl]-3-metyl-piperazin-1-carboxamit	6	1,28	460,5

VÍ DỤ 139

(3S)-4-[6-Amino-3-(4-flophenyl)-1-metylpyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-N-(4-metoxo-2-metylphenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit

Được điều chế bằng Phương pháp B sử dụng Chất trung gian 88 (0,22 mmol) và 2-metyl-4-metoxophenyl isoxyanat (36 μ L, 0,26 mmol). Hợp chất trung gian nêu trên (107 mg, 96%) thu được là chất rắn màu trắng. ^{13}C NMR δ (CDCl_3 , 75 MHz) 161,2 (d, $J_{\text{F,C}}$ 246,7 Hz, phenyl), 161,1 (C-4), 160,7 (C-2), 158,3 (C-7a), 157,1 (C=O), 156,3 (phenyl), 143,4

(phenyl), 133,9 (phenyl), 130,8 (C-5), 130,1 (d, $J_{F,C}$ 8,0 Hz, phenyl), 129,6 (phenyl), 126,7 (phenyl), 115,8 (d, $J_{F,C}$ 6,9 Hz, phenyl), 115,6 (phenyl), 111,6 (phenyl), 95,6 (C-4a), 55,4 (OCH₃), 50,3 (NCH₂), 47,8 (NCH₂), 43,6 (NCH₂), 43,4 (NCH₂), 33,6 (NCH₃), 18,2 (Me), 14,7 (Me). MS (m/z) 505 [M+H]⁺.

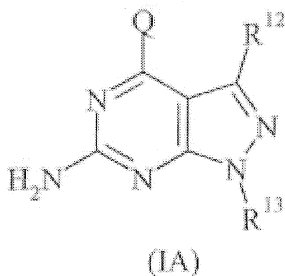
VÍ DỤ 140

(3S)-4-[6-amino-1-metyl-3-(pyridin-3-yl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-yl]-N-(4-metoxi-2-metylphenyl)-3-metylpipezazin-1-carboxamit

Được điều chế bằng Phương pháp B sử dụng Chất trung gian 89 (0,195 mmol) và 2-metyl-4-metoxiphenyl isoxyanat (36 μ L, 0,26 mmol). Hợp chất trung gian nêu trên (78 mg, 82%) thu được là chất rắn màu trắng. ¹³C NMR δ (CDCl₃, 75 MHz) 161,1 (C-4), 160,9 (C-2), 158,5 (C-7a), 157,1 (C=O), 156,3 (phenyl), 149,5 (py), 149,4 (py), 141,0 (py), 135,2 (py), 133,9 (phenyl), 130,7 (C-5), 129,6 (phenyl), 126,7 (phenyl), 123,6 (py), 115,8 (phenyl), 111,6 (phenyl), 95,8 (C-4a), 55,4 (OMe), 50,6 (NCH₂), 47,7 (NCH₂), 43,5 (NCH₂), 33,7 (NCH₃), 18,2 (Me), 14,7 (Me). MS (m/z) 488 [M+H]⁺.

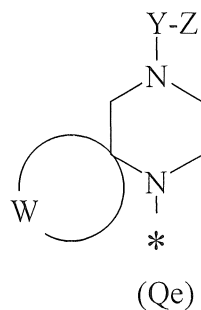
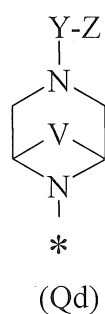
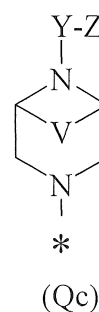
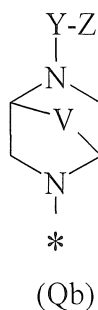
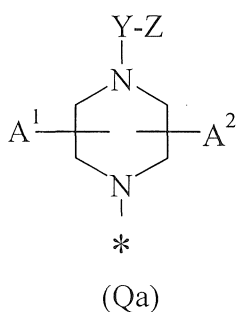
Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (IA) hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó:



trong đó:

Q là nhóm có công thức (Qa), (Qb), (Qc), (Qd) hoặc (Qe):



trong đó dấu hoa thị (*) là điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử;

V là $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^4)\text{CH}_2-$;

W là gốc của nhóm $(\text{C}_{3-7})\text{xycloalkyl}$ hoặc $(\text{C}_{3-7})\text{heteroxycloalkyl}$;

Y là nhóm liên kết được chọn từ $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$ và $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-$;

Z là hydro; hoặc Z là $(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, $(\text{C}_{2-6})\text{alkenyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{xycloalkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{xycloalkyl}(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{heteroxycloalkyl}$, $(\text{C}_{3-7})\text{heteroxycloalkyl}(\text{C}_{1-6})\text{alkyl}$, aryl,

aryl(C₁₋₆)alkyl, heteroaryl hoặc heteroaryl(C₁₋₆)alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một, hai hoặc ba phần tử thế được chọn độc lập từ halogen, xyano, nitro, (C₁₋₆)alkyl, triflometyl, xyano-(C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl, halo(C₃₋₇)heteroxycloalkyl, (C₁₋₆)alkyl(C₃₋₇)heteroxycloalkyl, (C₂₋₆)alkoxycarbonyl(C₃₋₇)heteroxycloalkyl, dihalo(C₃₋₇)heteroxycloalkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl(C₁₋₆)alkyl, (C₁₋₆)alkyl(C₃₋₇)heteroxycloalkyl(C₁₋₆)alkyl, heteroaryl, hydroxy, oxo, (C₁₋₆)alkoxy, diflometoxy, triflometoxy, (C₃₋₇)heteroxycloalkoxy, (C₂₋₆)alkoxycarbonyl(C₃₋₇)heteroxycloalkoxy, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl(C₁₋₆)alkoxy, aryloxy, haloaryloxy, (C₁₋₆)alkoxyaryloxy, (C₁₋₃)alkylendioxy, dihalo(C₁₋₃)alkylendioxy, arylcarbonyloxy, (C₁₋₆)alkylthio, (C₁₋₆)alkylsulfinyl, (C₁₋₆)alkylsulfonyl, amino, (C₁₋₆)alkylamino, di(C₁₋₆)alkylamino, di(C₁₋₆)alkylamino(C₁₋₆)alkyl, arylamino, (C₂₋₆)alkylcarbonylamino, (C₂₋₆)alkoxycarbonylamino, (C₁₋₆)alkylsulfonylamino, formyl, (C₂₋₆)alkylcarbonyl, (C₃₋₆)xycloalkylcarbonyl, (C₃₋₆)heteroxycloalkylcarbonyl, carboxy, (C₂₋₆)alkoxycarbonyl, aryloxy carbonyl, aminocarbonyl, (C₁₋₆)alkylaminocarbonyl, di(C₁₋₆)alkyl-aminocarbonyl, aminosulfonyl, (C₁₋₆)alkylaminosulfonyl và di(C₁₋₆)alkylaminosulfonyl;

A¹ là hydro, xyano hoặc triflometyl; hoặc A¹ là (C₁₋₆)alkyl, được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ flo, -OR^a, triflometoxy, -NR^bR^c, -CO₂R^d và -CONR^bR^c; hoặc A¹ là (C₃₋₇)xycloalkyl;

A² là hydro hoặc (C₁₋₆)alkyl;

R¹² là hydro, triflometyl hoặc (C₁₋₆)alkyl;

R¹³ là hydro hoặc (C₁₋₆)alkyl;

R⁴ là hydro; hoặc R⁴ là (C₁₋₆)alkyl, được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế được chọn độc lập từ -OR^a và -NR^bR^c;

R^a là hydro; hoặc R^a là (C₁₋₆)alkyl, aryl, aryl(C₁₋₆)alkyl, heteroaryl hoặc heteroaryl(C₁₋₆)alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế;

R^b và R^c độc lập là hydro hoặc triflometyl; hoặc (C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)xycloalkyl, (C₃₋₇)xycloalkyl(C₁₋₆)alkyl, aryl, aryl(C₁₋₆)alkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl(C₁₋₆)alkyl, heteroaryl hoặc heteroaryl(C₁₋₆)alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế; hoặc

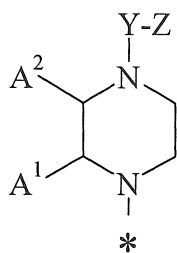
R^b và R^c, khi kết hợp cùng với nguyên tử nitơ mà cả hai được gắn vào, là azetidin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, oxazolidin-3-yl, isoxazolidin-2-yl, thiazolidin-3-yl, isothiazolidin-2-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, thiomorpholin-4-yl, piperazin-1-yl, homopiperidin-1-yl,

homomorpholin-4-yl hoặc homopiperazin-1-yl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế;

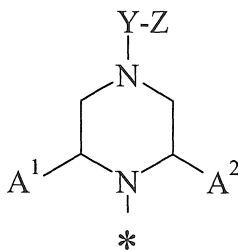
R^d là hydro; hoặc (C_{1-6}) alkyl, (C_{3-7}) cycloalkyl, aryl, (C_{3-7}) heterocycloalkyl hoặc heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều phần tử thế; và

Các phần tử thế tùy chọn trên R^a , R^b , R^c , R^d hoặc R^e , hoặc trên gốc dị vòng $-NR^bR^c$, độc lập được chọn từ halogen, (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkoxy, diflometoxy, triflometoxy, (C_{1-6}) alkoxy (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) alkylthio, (C_{1-6}) alkyl sulfinyl, (C_{1-6}) alkylsulfonyl, hydroxy, hydroxy (C_{1-6}) alkyl, amino (C_{1-6}) alkyl, xyano, triflometyl, oxo, (C_{2-6}) alkylcarbonyl, carboxy, (C_{2-6}) alkoxycarbonyl, (C_{2-6}) alkylcarbonyloxy, amino, (C_{1-6}) alkylamino, di (C_{1-6}) alkylamino, phenylamino, pyridinylamino, (C_{2-6}) alkylcarbonylamino, (C_{2-6}) alkylcarbonylamino (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkoxycarbonylamino, (C_{1-6}) alkylsulfonylamino, aminocarbonyl, (C_{1-6}) alkylaminocarbonyl và di (C_{1-6}) alkylaminocarbonyl.

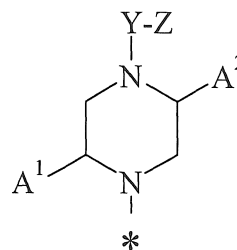
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Q là nhóm có công thức (Qa-1), (Qa-2) hoặc (Qa-3):



(Qa-1)



(Qa-2)

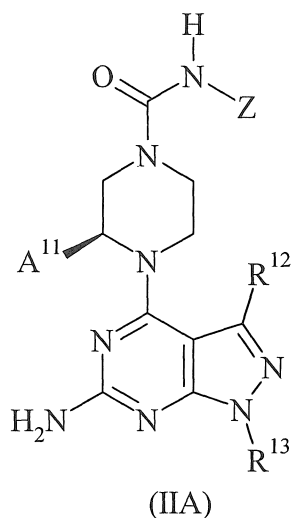


(Qa-3)

trong đó dấu hoa thị (*) là điểm gắn kết với phần còn lại của phân tử; và

Y, Z, A^1 và A^2 như được xác định trong điểm 1.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2 có công thức (IIA), hoặc muối được dung hoặc solvat của hợp chất này:

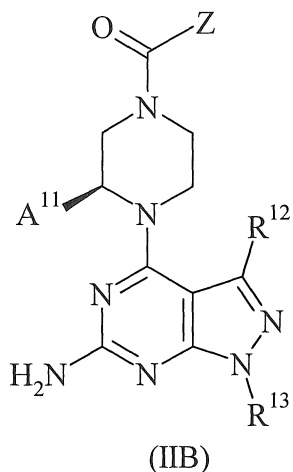


trong đó:

A^{11} là hydro, xyano, (C_{1-6}) alkyl, triflometyl, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OR^a$, $-CH_2CH_2OR^a$, $-CH_2CO_2R^d$, $-CH_2CONR^bR^c$ hoặc (C_{3-7}) xycloalkyl; và

Z , R^{12} , R^{13} , R^a , R^b , R^c và R^d như được xác định trong điểm 1.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2 có công thức (IIB), hoặc muối được dụng hoặc solvat của hợp chất này:



trong đó Z , R^{12} và R^{13} như được xác định trong điểm 1; và

A^{11} như được xác định trong điểm 3.

5. Hợp chất theo điểm 3 hoặc điểm 4, trong đó A^{11} là metyl, etyl, hydroxymetyl hoặc hydroxyetyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó Z là (C_{3-7}) xycloalkyl, (C_{3-7}) heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, bất kỳ nhóm nào trong số các nhóm này có thể được thế tùy ý bởi một, hai hoặc ba phân tử thế được chọn độc lập từ halogen, xyano, $(C_1-$

₆)alkyl, triflometyl, (C₃₋₇)heteroxycloalkyl, dihalo(C₃₋₇)-heteroxycloalkyl, hydroxy, oxo, (C₁₋₆)alkoxy, diflometoxy, triflometoxy, trifloetoxy, (C₁₋₆)alkylsulfonyl, (C₁₋₆)alkylamino và di(C₁₋₆)alkylamino.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó Z là (metoxy)(metyl)-phenyl, (metyl)(triflometoxy)phenyl, (metoxy)(metyl)pyridinyl, (etyl)(metoxy)pyridinyl, (etoxy)(metyl)pyridinyl hoặc dimetoxypyridinyl.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R¹² là hydro hoặc metyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R¹³ là hydro hoặc metyl.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn trong số các hợp chất sau đây:

6-Amino-4-{4-[(4-metoxi-2-metylphenyl)carbamyl]piperazin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-Amino-4-{4-[(4-metoxi-phenyl)carbamyl]piperazin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin;

6-Amino-4-{4-[(4-metoxi-2-metylphenyl)carbamyl]-2-(*S*)-metyl-piperazin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-Amino-4-{4-[(4-metoxi-phenyl)carbamyl]-2-(*S*)-metyl-piperazin-1-yl}-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-Amino-4-{4-[(4-metoxi-2-metylphenyl)carbamyl]-2-(*S*)-metyl-piperazin-1-yl}-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-Amino-4-{4-[(4-metoxi-phenyl)carbamyl]-2-(*S*)-metyl-piperazin-1-yl}-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-Amino-4-[4-(indan-5-ylcarbamyl)-2-(*S*)-metyl-piperazin-1-yl]-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

6-Amino-4-(4-{4-(dimetyl-amino)phenyl}carbamyl)-2-(*S*)-metyl-piperazin-1-yl)-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin;

(3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimetylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-metylpyridin-3-yl]-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimetylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(4-metoxi-2-metylphenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimetylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-metoxi-2-metylpyridin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;

(3*R*)-4-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-metylpyridin-3-yl]-3-(hydroxymetyl)-piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-

methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-methoxy-2-methylpyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*R*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(4-methoxy-2-methylphenyl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-[6-amino-1-methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-*N*-[6-(3,3-difluoroazetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-[6-amino-1-methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-*N*-(6-methoxy-2-methylpyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-[6-amino-1-methyl-3-(trifluoromethyl)pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl]-*N*-(4-methoxy-2-methylphenyl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(1*H*-indazol-7-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(1*H*-indol-7-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(1*H*-indol-4-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-*N*-(2-methyl-1*H*-benzimidazol-4-yl)piperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-*N*-(1-methylindazol-7-yl)piperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-*N*-(4-methyl-1*H*-indazol-7-yl)piperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-hydroxy-2-methylpyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-*N*-[2-methyl-6-(2,2,2-trifluoroethoxy)pyridin-3-yl]piperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(1,2-dimethyl-6-oxopyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-*N*-[2-methyl-6-(methylamino)pyridin-3-yl]-piperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[2-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-methyl-pyrimidin-5-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[4-(diflo-metoxi)-2-methylphenyl]-3-methyl-piperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[2-(dimethyl-amino)-4-methylpyrimidin-5-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(azetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methyl-piperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-4-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(dimethyl-amino)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(dimethyl-amino)-4-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimethyl-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(azetidin-1-yl)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimethyl-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(dimethylamino)-4-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimethyl-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(dimethylamino)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimethylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(4-metoxyphenyl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;
 [(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-piperazin-1-yl](2,3-dihydrobenzo-furan-2-yl)metanon;
 1-[(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-piperazin-1-yl]-2-phenylethane-1,2-dion;
 [(3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo-[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-piperazin-1-yl](5-metoxybenzofuran-2-yl)metanon;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-methyl-*N*-[2-methyl-4-(triflometoxy)phenyl]piperazin-1-carboxamid;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[2-flo-4-(triflometoxy)-

phenyl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[2-clo-4-(triflometoxy)-phenyl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[3-metoxo-5-(triflometyl)-phenyl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(1-etyl-1*H*-indazol-3-yl)-3-methyl-piperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(diflometoxy)-2-metylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-etoxo-5-flopyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(2-clo-4-flo-5-metylphenyl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(5-flo-6-metoxypyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-etoxo-2-metylpyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-*N*-[1-metyl-5-(triflometyl)-1*H*-indazol-3-yl]piperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(5-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-*N*-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-piperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(1,2-benzoxazol-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-*N*-(1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)piperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-xyano-2-metylpyridin-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-*N*-[2-metyl-4-(metyl-sulfonyl)phenyl]piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(diflometoxy)-4-metylpyridin-3-yl]-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-metoxoy-5-metylpyridin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-metoxoy-4-metylpyridin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(5-metoxoy-2-metylphenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(3-clo-4-metylphenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(2,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-etyl-*N*-(6-metoxoy-2-metylpyridin-3-yl)piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-etoxoy-2-metylpyridin-3-yl)-3-etyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(2,6-dimetoxypyridin-3-yl)-3-etyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-etyl-*N*-(4-metoxoy-2-metylphenyl)piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-metylpyridin-3-yl]-3-etyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-etyl-*N*-[2-metyl-4-(triflometoxy)phenyl]piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-etyl-*N*-(4-metoxoy-3-metylphenyl)piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(1,2-benzoxazol-3-yl)-3-etyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-*N*-(1-metyl-1*H*-

indazol-3-yl)-piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(diflometoxy)-4-metylpyridin-3-yl]-3-ethylpiperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-*N*-(6-metoxo-5-metylpyridin-3-yl)piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-*N*-[2-metyl-4-(metyl-sulfonyl)phenyl]piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-*N*-(6-metoxo-4-metylpyridin-3-yl)piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-*N*-[1-metyl-5-(triflo-metyl)-1*H*-indazol-3-yl]piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-*N*-(6-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-*N*-(5-flo-1-metyl-1*H*-indazol-3-yl)piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(diflometoxy)-2-metylpyridin-3-yl]-3-ethylpiperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-*N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-etoxo-5-flopyridin-3-yl)-3-ethylpiperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(2-clo-4-flo-5-metylphenyl)-3-ethylpiperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-*N*-(5-flo-6-metoxo-pyridin-3-yl)piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-xyano-2-metylpyridin-3-yl)-3-ethylpiperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(4-xyano-2-metylphenyl)-3-ethylpiperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[4-(diflometoxy)-2-metylphenyl]-3-ethylpiperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[5-(dimetylamino)-3-metylpyrazin-2-yl]-3-ethylpiperazin-1-carboxamit;

- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-metyl-*N*-(1-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(2-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-metyl-*N*-(1-metyl-1*H*-indol-4-yl)piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-metyl-*N*-(1-metyl-1*H*-benzotriazol-4-yl)piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-5-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-*N*-(1-metyl-1*H*-pyrazolo-[4,3-*c*]pyridin-4-yl)piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(3-clo-5-metoxypyridin-2-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(2-clo-4-metoxyphenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-metoxi-2-(triflometyl)-pyridin-3-yl]-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-flo-1-metyl-1*H*-indazol-4-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(2-etyl-6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[5-(dimetyl-amino)-3-metylpyrazin-2-yl]-3-metyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-*N*-(1-metyl-1*H*-pyrazolo[4,3-*c*]pyridin-4-yl)piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(2-clo-4-metoxyphenyl)-3-etyl-piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-*N*-(6-flo-1-metyl-1*H*-indazol-4-yl)piperazin-1-carboxamit;
- (3*S*)-4-(6-amino-1-metyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-etyl-*N*-[6-metoxi-2-(triflo-

methylpyridin-3-yl]piperazin-1-carboxamit;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3-ethyl-*N*-(2-ethyl-6-methoxypyridin-3-yl)piperazin-1-carboxamit;
 (3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[2-(dimethylamino)-4-methylpyrimidin-5-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamit;
 4-(6-amino-1-methylpyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-(2-hydroxyethyl)-*N*-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]piperazin-1-carboxamit;
 (3*R*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidin-4-yl)-3-(hydroxymethyl)-*N*-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]piperazin-1-carboxamit;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-methoxy-2-methylpyridin-3-yl)-3-(propan-2-yl)piperazin-1-carboxamit;
 (3*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-methoxy-2-methylpyridin-3-yl)-3-(2-methylpropyl)piperazin-1-carboxamit;
 4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-methoxy-2-methylpyridin-3-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-carboxamit;
 4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)piperazin-1-carboxamit;
 (3*S*,5*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(1-ethyl-1*H*-indazol-3-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-carboxamit;
 (3*S*,5*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3,5-dimethyl-*N*-(1-methyl-1*H*-indazol-3-yl)piperazin-1-carboxamit;
 (3*S*,5*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[5-(dimethylamino)-3-methylpyrazin-2-yl]-3,5-dimethylpiperazin-1-carboxamit;
 (3*S*,5*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-8-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-carboxamit;
 (3*S*,5*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-3,5-dimethyl-*N*-[2-methyl-4-(trifluoromethoxy)phenyl]piperazin-1-carboxamit;
 (3*S*,5*S*)-4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-methoxy-2-methylpyridin-3-yl)-3,5-dimethylpiperazin-1-carboxamit;
 4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-methoxy-2-methylpyridin-3-yl)-3-(trifluoromethyl)piperazin-1-carboxamit;
 4-(6-amino-1-methyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(4-methoxy-2-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)piperazin-1-carboxamit;

(3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(6-fluoro-1-methyl-1*H*-indazol-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-(5-fluoro-1-methyl-1*H*-indazol-3-yl)-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[6-(difluoromethoxy)-2-methylpyridin-3-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid;

(3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[5-(dimethylamino)-3-methylpyrazin-2-yl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid; và

(3*S*)-4-(6-amino-1,3-dimethyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]-pyrimidin-4-yl)-*N*-[4-(difluoromethoxy)-2-methylphenyl]-3-methylpiperazin-1-carboxamid.

11. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (IA) theo điểm 1, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của hợp chất này, kết hợp với chất mang dược dụng.