



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

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

(11)



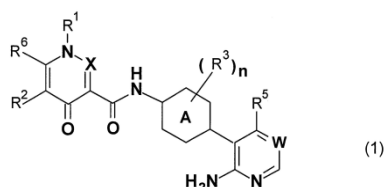
1-0026675

(51)⁷ C07D 213/82; A61K 31/4545; A61K 31/501; A61K 31/5377; A61P 35/00; C07D 471/08; C07D 401/14; C07D 405/14; C07D 413/14; A61K 31/444; A61P 43/00 (13) B

- (21) 1-2014-02813 (22) 30/01/2013
(86) PCT/JP2013/052111 30/01/2013 (87) WO 2013/115280 A1 08/08/2013
(30) 2012-017971 31/01/2012 JP; 61/746039 26/12/2012 US
(45) 25/12/2020 393 (43) 25/11/2014 320A
(73) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan
(72) OHKI, Hitoshi (JP); OTA, Masahiro (JP); TAKEUCHI, Kosuke (JP); WATANABE, Hideaki (JP); YAMAGUCHI, Akitake (JP); SHIBATA, Yoshihiro (JP); TOMINAGA, Yuichi (JP); JIMBO, Takeshi (JP); KOBAYASHI, Keijiro (JP); KOBAYASHI, Katsuhiko (JP); FUKATSU, Daisuke (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYRIDON CÓ HOẠT TÍNH ỨC CHẾ AXL, TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất hoặc muối của nó, hoặc tinh thể của nó, mà ức chế Axl và hữu ích để điều trị các bệnh do chứng tăng năng Axl gây ra, các bệnh có liên quan đến chứng tăng năng Axl và/hoặc các bệnh đi kèm với chứng tăng năng Axl. Hợp chất pyridon có công thức (1) có các phần tử thế hoặc muối của chúng, hoặc tinh thể của chúng (trong đó R¹, R², R³, R⁵, R⁶, A, W, X và n là như được định nghĩa trong bản mô tả).



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridon hoặc muối của nó, hoặc tinh thể của nó, mà có hoạt tính ức chế Axl. Sáng chế cũng đề cập đến tinh thể của hợp chất này và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axl là tyrosin kinaza thụ thể của họ tyrosin kinaza thụ thể Tyro3-Axl-Mer (TAM), mà có protein của gen đặc hiệu kìm hãm sự phát triển (growth arrest-specific gene 6- Gas6) làm phối tử, và ban đầu được xác định là gen biến đổi ở bệnh bạch cầu tuỷ xương mạn tính (tài liệu phi sáng chế 1).

Đường truyền tín hiệu Gas6/Axl đã được báo cáo để điều chỉnh các đáp ứng tế bào như tỷ lệ sống của tế bào, phân chia tế bào, tự tiêu, di chuyển tế bào, sự hình thành mạch, sự kết tụ tiểu huyết cầu và sự biệt hóa tế bào NK (tài liệu phi sáng chế 2), và cũng thường được báo cáo là được biểu hiện quá mức trong các mô ung thư như các mô ung thư ruột kết nguyên phát (tài liệu phi sáng chế 3), ung thư dạ dày (tài liệu phi sáng chế 4), ung thư thực quản (tài liệu phi sáng chế 5), khối u ác tính (tài liệu phi sáng chế 6), ung thư buồng trứng (tài liệu phi sáng chế 7), ung thư thận (tài liệu phi sáng chế 8), ung thư niêm mạc tử cung (tài liệu phi sáng chế 9) và ung thư tuyến giáp (tài liệu phi sáng chế 10). Cũng đã được chứng minh là sự có mặt của Axl phần lớn có liên quan đến tình trạng bạch huyết và giai đoạn trong bệnh ung thư phổi và sự biểu hiện ER đối với bệnh ung thư vú (tài liệu phi sáng chế 11).

Cũng đã được chứng minh là Axl có vai trò trong miễn dịch (tài liệu phi sáng chế 12), chức năng tiểu huyết cầu (tài liệu phi sáng chế 13), việc tạo tinh trùng (tài liệu phi sáng chế 14), vôi hoá mạch (tài liệu phi sáng chế 15), sự phát triển tế bào cơ trơn mạch do thrombin gây ra (VSMC) (tài liệu phi sáng chế 16), và các loại bệnh về thận như viêm thận tiểu cầu cấp tính và mãn tính, bệnh thận

liên quan đến tiểu đường và thải loại mô ghép cùng loại mãn tính (tài liệu phi sáng chế 17). Các chất ức chế Axl được mong đợi là hữu ích không chỉ trong việc điều trị bệnh ung thư (kể cả các khối u rắn như ung thư biểu mô và xa-côm, bệnh bạch cầu, và lymphô ác tính) mà còn điều trị nhiều bệnh như các bệnh về mạch (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh huyết khối, bệnh xơ vữa động mạch và bệnh tái phát hẹp van tim), các bệnh về thận (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm thận tiểu cầu cấp tính và mãn tính, bệnh thận liên quan đến tiểu đường và thải loại mô ghép), và các bệnh có loạn hình thành mạch đáng kể (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh như bệnh vồng mạc do tiểu đường, bệnh vồng mạc, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp mãn tính tăng dần, chứng vữa động mạch, xacôm Kaposi và u mạch).

Các hợp chất được báo cáo là ức chế Axl bao gồm các hợp chất có cấu trúc sulfonamit (tài liệu sáng chế 3), hợp chất có cấu trúc pyrolopyrimidin (tài liệu sáng chế 4, tài liệu sáng chế 5), hợp chất có các cấu trúc pyridin và pyrazin (tài liệu sáng chế 6), hợp chất có cấu trúc pyrazin (tài liệu sáng chế 7), hợp chất có cấu trúc pyrazinylbenzimidazol (tài liệu sáng chế 8), hợp chất có cấu trúc indolinon (tài liệu sáng chế 9), hợp chất có cấu trúc triazolopyridin và triazolopyrimidin (tài liệu sáng chế 10), hợp chất có cấu trúc imidazol (tài liệu sáng chế 11), hợp chất có cấu trúc triazol (tài liệu sáng chế 12, tài liệu sáng chế 13, tài liệu sáng chế 14, tài liệu sáng chế 15, tài liệu sáng chế 16, tài liệu sáng chế 17, tài liệu sáng chế 20, tài liệu sáng chế 24, tài liệu sáng chế 25, tài liệu sáng chế 26, tài liệu sáng chế 27, tài liệu sáng chế 28), hợp chất có cấu trúc pyrimidindiamin (tài liệu sáng chế 18), hợp chất có cấu trúc pyrimidin (tài liệu sáng chế 19, tài liệu phi sáng chế 18, tài liệu phi sáng chế 22), hợp chất có cấu trúc quinolinyloxyphenylsulfonamit (tài liệu sáng chế 21), hợp chất có cấu trúc quinolin (tài liệu sáng chế 22, tài liệu sáng chế 30, tài liệu phi sáng chế 21), hợp chất có cấu trúc pyridin (tài liệu sáng chế 23, tài liệu phi sáng chế 19), hợp chất có cấu trúc urê (tài liệu sáng chế 29), hợp chất có cấu trúc arylamit 2,4 được thế (tài liệu phi sáng chế 20), hợp chất có cấu trúc secosteroid (tài liệu phi sáng chế 23), hợp chất có cấu trúc pyrimidin hai vòng (tài liệu sáng chế 31, tài liệu sáng

ché 32) và hợp chất có cấu trúc aminopyrazin và aminopyridin (tài liệu sáng chế 33).

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2008/025820

Tài liệu sáng chế 2: WO 2008/074997

Tài liệu sáng chế 3: WO 2008/128072

Tài liệu sáng chế 4: Công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ số 20100204221

Tài liệu sáng chế 5: WO 2010/090764

Tài liệu sáng chế 6: WO 2009/053737

Tài liệu sáng chế 7: WO 2009/007390

Tài liệu sáng chế 8: WO 2009/024825

Tài liệu sáng chế 9: WO 2007/057399

Tài liệu sáng chế 10: WO 2009/047514

Tài liệu sáng chế 11: WO 2009/058801

Tài liệu sáng chế 12: WO 2008/083367

Tài liệu sáng chế 13: WO 2008/083353

Tài liệu sáng chế 14: WO 2010/005879

Tài liệu sáng chế 15: WO 2008/083357

Tài liệu sáng chế 16: WO 2008/083356

Tài liệu sáng chế 17: WO 2008/083354

Tài liệu sáng chế 18: WO 2008/045978

Tài liệu sáng chế 19: WO 2007/070872

Tài liệu sáng chế 20: WO 2007/030680

Tài liệu sáng chế 21: WO 2011/045084

Tài liệu sáng chế 22: WO 2009/127417

Tài liệu sáng chế 23: WO 2007/066187

Tài liệu sáng chế 24: WO 2009/054864

Tài liệu sáng chế 25: WO 2010/005876

Tài liệu sáng chế 26: WO 2009/054864

Tài liệu sáng chế 27: Công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ số 20090111816

Tài liệu sáng chế 28: Công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ số 20100168416

Tài liệu sáng chế 29: WO 2009/138799

Tài liệu sáng chế 30: Công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ số 20090274693

Tài liệu sáng chế 31: Công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ số 20100069369

Tài liệu sáng chế 32: Công bố đơn sáng chế Hoa Kỳ số 20070142402

Tài liệu sáng chế 33: WO 2012/121939

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: O'Bryan et al., Mol. Cell. Biol., 1991, 11, 5031

Tài liệu phi sáng chế 2: Rachel MA Linger et al., Expert Opin. Ther. Targets 2010 14, 1073

Tài liệu phi sáng chế 3: Craven et al., Int. J. Cancer., 1995, 60, 791

Tài liệu phi sáng chế 4: Sawabu et al., Mol. Carcinog., 2007, 46, 155)

Tài liệu phi sáng chế 5: Nemoto et al., Pathobiology, 1997, 65, 195

Tài liệu phi sáng chế 6: Quong et al., Khối u ác tính Res., 1994, 4, 313

Tài liệu phi sáng chế 7: Sun et al., Oncology, 2004, 66, 450

Tài liệu phi sáng chế 8: Chung et al., DNA Cell Biol., 2003, 22, 533

Tài liệu phi sáng chế 9: Sun et al., Ann. Oncol., 2003, 14, 898

- Tài liệu phi sáng chế 10: Ito et al., Thyroid, 1999, 9, 563
- Tài liệu phi sáng chế 11: Berclaz et al., Ann. Oncol., 2001, 12, 819
- Tài liệu phi sáng chế 12: Lu et al., Science, 2001, 293, 306
- Tài liệu phi sáng chế 13: Angelillo-Scherrer et al., Nat. Med., 2001, 7, 215
- Tài liệu phi sáng chế 14: Lu et al., Nature, 1999, 398, 723
- Tài liệu phi sáng chế 15: Son et al., Eur. J. Pharmacol., 2007, 556, 1
- Tài liệu phi sáng chế 16: Nakano et al., J. Biol. Chem., 1995, 270, 5702
- Tài liệu phi sáng chế 17: Yanagita et al., J. Clin. Invest., 2002, 110, 239
- Tài liệu phi sáng chế 18: Alexlà Mollard et al., Med. Chem. Lett., 2011, 2, 907
- Tài liệu phi sáng chế 19: Gretchen M. Schroeder et al., J. Med. Chem., 2009, 52, 1251
- Tài liệu phi sáng chế 20: Carl R. Illig et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2008, 18, 1642
- Tài liệu phi sáng chế 21: Yi-Xiang Zhang et al., Cancer Res., 2008, 68, 1905
- Tài liệu phi sáng chế 22: D Mahadevan et al., Oncogene, 2007, 26, 3909
- Tài liệu phi sáng chế 23: Daowan Lai et al., Bioorg. Med. Chem., 2011, 19, 6873

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

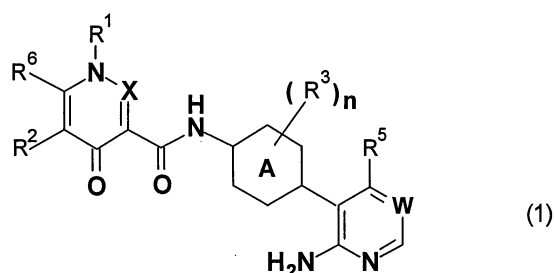
Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất ức chế Axl mới hoặc muối của chúng, hoặc tinh thể của chúng. Sáng chế cũng đề xuất thuốc điều trị bệnh do chúng tăng năng Axl gây ra, bệnh liên quan đến chúng tăng năng Axl và/hoặc bệnh đi kèm với chúng tăng năng Axl, ví dụ, thuốc chống ung thư, chứa các hợp chất ức chế Axl này hoặc muối của chúng, hoặc tinh thể của chúng.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã nghiên cứu chuyên sâu và đã phát hiện thấy rằng hợp chất có cấu trúc có công thức chung (1) dưới đây hoặc muối của nó, hoặc tinh thể của nó, có hoạt tính ức chế Axl cao. Phát hiện này đã hoàn thành sáng chế.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến các đối tượng như nêu trong các mục từ [1] đến [50] dưới đây.

[1] Hợp chất có công thức chung (1):



[trong đó trong công thức (1),

A là nhóm phenylen hoặc nhóm heteroarylen có 6 cạnh, trong đó nhóm amino liên kết với A và dị vòng chứa nitơ là ở vị trí para so với nhau,

R¹ là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1, nhóm aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2, nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2, hoặc nguyên tử hydro,

R² là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1, nhóm C₁-C₆ alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, -CONR^AR^B (trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl), nhóm xycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế

được chọn từ nhóm 2, nhóm phenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2, nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2, hoặc nguyên tử hydro,

R^3 là phần tử thế trên A (trong đó n là một số nguyên từ 0 đến 4, và mỗi R^3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau khi n là hai hoặc nhiều hơn), và là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1, nhóm C_1-C_6 alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkylthio mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nguyên tử halogen, hoặc nhóm hydroxyl,

R^5 là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1, $-OR^C$ (trong đó R^C là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkoxy, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro), nhóm C_1-C_6 alkylthio mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro,

R^6 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1,

W là $C-R^4$ hoặc nguyên tử nitơ (trong đó R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1, nhóm C_1-C_6 alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm heteroxycloalkyl, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm xycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm xycloalkenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm heteroxycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm heteroxycloalkenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm

3, nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử hydro), và

X là CH hoặc nguyên tử nitơ]

hoặc muối của nó.

Nhóm 1:

nguyên tử halogen,

$-NR^A R^B$ và $-CONR^A R^B$ (trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkoxy và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy và nhóm hydroxyl),

$-OR^C$ (trong đó R^C là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkoxy, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro),

nhóm aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm oxo và nguyên tử halogen,

nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen,

nhóm xycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen, và

nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen

Nhóm 2: nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen

Nhóm 3: nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1, nhóm C₁-C₆ axyl,

nhóm C₁-C₆ alkylthio mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl,

-CONR^AR^B (trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl),

-OR^C (trong đó R^C là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkoxy, nguyên tử halogen, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh và nhóm hydroxyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro), và

nhóm heteroxycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 2

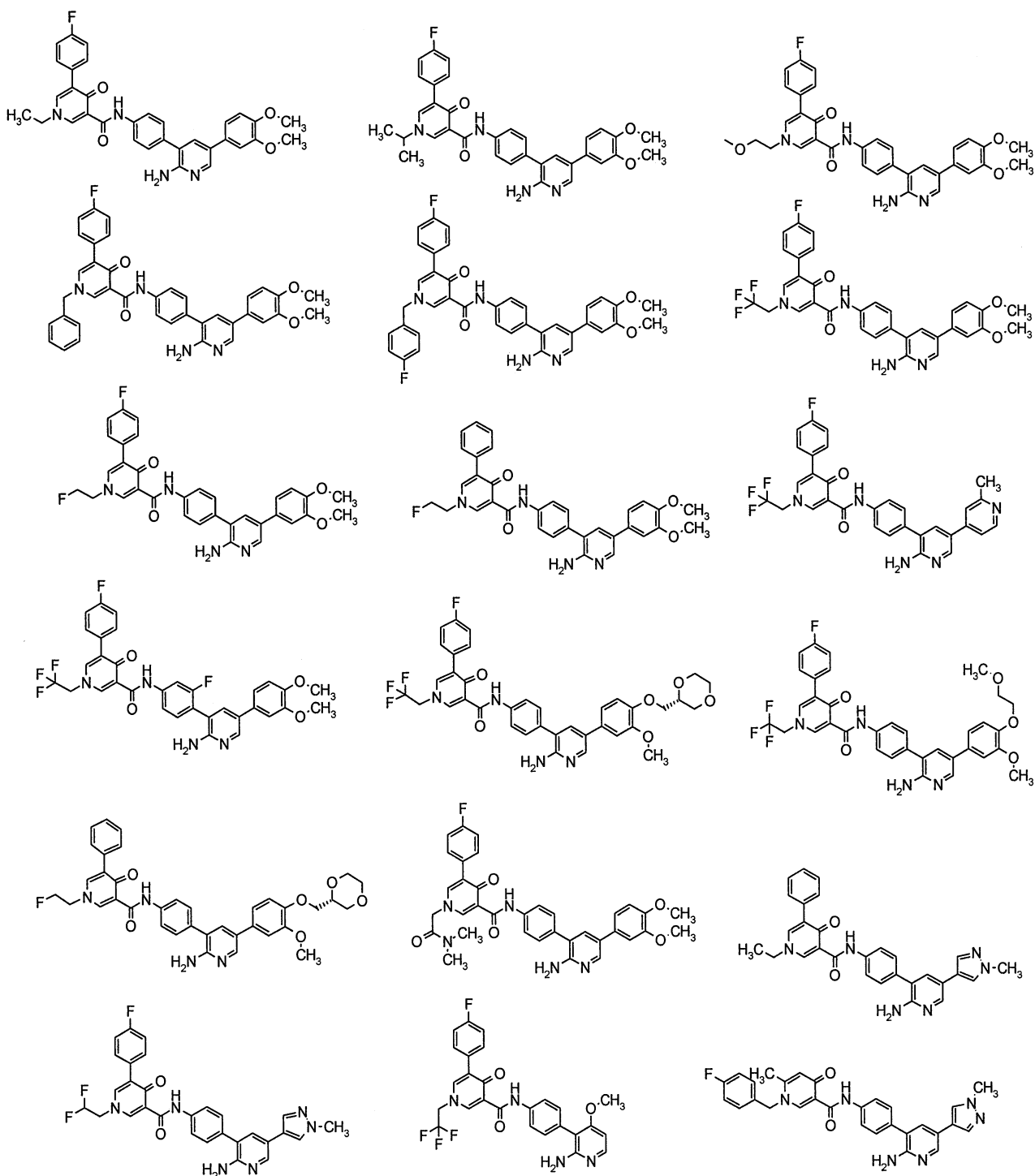
[2] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1], trong đó A là nhóm phenylen.

[3] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục [1] hoặc [2], trong đó W là C-R⁴.

[4] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ từ [1] đến [3], trong đó n là 0.

[5] Hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ từ [1] đến [4], trong đó R⁵ là nguyên tử hydro.

[6] Hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm dưới đây, hoặc muối của nó.



[7] N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hoặc muối của nó.

[8] N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua.

[9] Tinh thể của hợp chất N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua.

[10] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.1 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[11] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.2 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[12] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.3 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[13] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.4 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[14] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.5 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[15] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.6 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[16] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.7 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[17] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.8 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ K α đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[18] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.9 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ K α đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[19] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.10 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ K α đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[20] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.11 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ K α đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[21] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.12 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ K α đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[22] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.13 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ K α đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[23] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.14 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ K α đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[24] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.15 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ K α đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[25] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở Fig.16 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ K α đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[26] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 7,44, 10,00, 13,48, 14,86, 16,10, 19,30, 20,30, 22,62, 23,02, 23,70, 24,54, 25,92 và 28,46 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[27] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 4,32, 9,10, 15,52, 18,32, 18,54, 19,22, 20,54, 20,70, 23,54, 24,14, 25,34 và 27,02 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[28] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 13,86, 15,04, 19,76, 20,58, 22,26, 22,58, 23,82, 24,10, 24,36 và 24,88 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[29] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 5,34, 7,22, 8,20, 11,68, 14,54, 15,74, 17,54, 23,24, 23,72, 25,12 và 26,16 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[30] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 11,02, 11,86, 15,56, 18,20, 22,12, 24,70, 25,80, 26,04, 26,26 và 28,62 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[31] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 3,58, 4,56, 6,60, 6,72, 7,20, 9,62, 10,28, 13,06 và 24,52 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[32] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 7,78, 8,14, 8,88, 12,54, 15,68, 16,36, 18,76, 19,34, 20,08, 22,36, 24,66, 25,74, 26,70 và 28,02 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[33] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 5,78, 8,90, 13,66, 14,42, 16,84, 17,56, 19,26, 20,74, 22,42, 24,66, 25,12, 25,60 và 26,96 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[34] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 11,12, 14,82, 18,86, 20,32, 20,66, 21,64, 22,36, 22,68, 23,00, 24,10, 25,26 và 27,00 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[35] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 7,80, 12,18, 12,78, 16,20, 16,82, 19,20, 19,66, 20,20, 21,20, 24,52, 25,68 và 26,78 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[36] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 2,80, 6,86, 7,88, 11,60, 13,68, 14,86, 17,40, 22,40, 23,78 và 25,74 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[37] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 5,32, 7,98, 10,68, 11,70, 14,84, 16,02, 19,78, 21,76, 23,08, 25,30 và 25,68 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[38] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 8,10, 10,60, 12,06, 14,16, 14,58, 15,60, 18,16, 20,72, 20,94, 22,86, 23,90, 24,32 và 27,14 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[39] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 3,60, 6,22, 9,56, 10,42, 14,04, 14,66, 15,30, 16,40, 19,52, 22,12 và 26,42 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[40] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 5,46, 7,98, 9,54, 11,00, 14,00, 15,36, 16,56, 22,00, 23,54, 24,00 và 26,56 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ K α đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[41] Tinh thể theo mục [9], tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là 5,64, 6,92, 8,06, 11,32, 14,40, 16,18, 17,04, 21,84, 22,50, 23,82 và 24,28 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ K α đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

[42] Chất ức chế Axl chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc tinh thể của nó.

[43] Thuốc chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc tinh thể của nó làm thành phần hoạt tính.

[44] Thuốc điều trị bệnh do chứng tăng năng kinaza Axl gây ra, bệnh có liên quan đến chứng tăng năng kinaza Axl và/hoặc bệnh đi kèm với chứng tăng năng kinaza Axl, chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc tinh thể của nó làm thành phần hoạt tính.

[45] Thuốc điều trị bệnh tăng sinh cao, chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc tinh thể của nó làm thành phần hoạt tính.

[46] Thuốc điều trị bệnh ung thư, chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc tinh thể của nó làm thành phần hoạt tính.

[47] Thuốc phòng bệnh ung thư di căn, chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc tinh thể của nó làm thành phần hoạt tính.

[48] Thuốc để chống lại sự kháng thuốc, chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc tinh thể của nó làm thành phần hoạt tính.

[49] Thuốc theo mục [46] hoặc [47], trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư niêm mạc tử cung, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư biểu mô tế bào hình vảy, bệnh bạch cầu, xa cột xương, khối u ác tính, u nguyên bào đệm, u nguyên bào thần kinh và bệnh ung thư tuyến tụy.

[50] Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], hoặc tinh thể của nó, và chất mang dược dụng.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất pyridon mới có công thức (1) nêu trên có hoạt tính ức chế Axl. Các hợp chất mới này là hữu ích để làm thuốc điều trị các bệnh do chứng tăng năng Axl gây ra, các bệnh có liên quan đến chứng tăng năng Axl và/hoặc các bệnh đi kèm với chứng tăng năng Axl, ví dụ, các thuốc chống bệnh ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 90, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.2 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 91, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.3 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 92, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.4 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 93, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.5 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 94, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.6 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 95, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.7 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 96, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.8 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 97, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.9 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 98, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.10 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 99, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.11 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 100, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.12 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 101, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.13 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 102, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.14 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 103, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ;

FIG.15 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 104, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ ; and

FIG.16 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của các tinh thể thu được ở ví dụ 105, trong đó trục tung là cường độ nhiễu xạ tính theo số lượng nhiễu xạ trên giây (cps), và trục hoành là các trị số của các góc nhiễu xạ 2θ .

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, Axl đề cập đến protein được mã hóa bằng gen Axl. "Axl" bao gồm các protein Axl được mã hoá bởi gen Axl có chiều dài đầy đủ hoặc các protein Axl được mã hoá bởi các đột biến gen Axl (bao gồm đột biến mất đoạn, đột biến thay thế hoặc đột biến thêm đoạn). Theo sáng chế, "Axl" đề cập đến các chất đồng chức năng thu được từ các loài động vật khác nhau.

Theo sáng chế, "chất ức chế Axl" đề cập đến chất ức chế các chức năng của Axl dưới dạng tyrosin kinaza.

Theo sáng chế, thuật ngữ "khối u" và "bệnh ung thư" có thể được sử dụng hoán đổi cho nhau. Theo sáng chế, khối u, khối u ác tính, bệnh ung thư, bệnh ung thư ác tính, bệnh ung thư biểu mô, xa-côm và tương tự có thể được gọi chung là "khối u" hoặc "bệnh ung thư."

Theo sáng chế,

"C₁-C₆ alkyl" chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm "C₁-C₆ alkyl" bao gồm nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl và nhóm tert-butyl.

Nhóm "C₁-C₆ alkoxy" chỉ nhóm alkoxy có nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm "C₁-C₆ alkoxy"

bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propoxy, nhóm isopropoxy và nhóm butoxy.

Các ví dụ về "nguyên tử halogen" bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom và nguyên tử iot.

"Nhóm oxo" chỉ nhóm được thể hiện bằng " $=O$ " trừ khi có quy định khác.

"Nhóm xycloalkyl" chỉ nhóm alkyl vòng có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trừ khi có quy định khác. Các ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl và nhóm xyclohexyl.

"Nhóm heteroxycloalkyl" chỉ nhóm dị vòng no hoá trị 1 và bao gồm nhóm dị vòng no có nguyên tử nitơ trong vòng và nhóm dị vòng no có nguyên tử oxy trong vòng. Các ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm hoá trị 1 được dẫn xuất từ pyrrolidin, imidazolin, piperidin, piperazin, azetidin, morpholin, dioxan, oxetan, tetrahydropyran và quinuclidin.

"Nhóm xycloalkenyl" bao gồm "nhóm xycloalkyl" nêu trên có một hoặc nhiều liên kết không no như các liên kết đôi chẳng hạn. Các ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm xyclopentenyl và nhóm xyclohexenyl.

"Nhóm heteroxycloalkenyl" bao gồm "nhóm heteroxycloalkyl" nêu trên có một hoặc nhiều liên kết không no như các liên kết đôi chẳng hạn. Các ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm tetrahydropyridinyl và nhóm dihydropyranlyl.

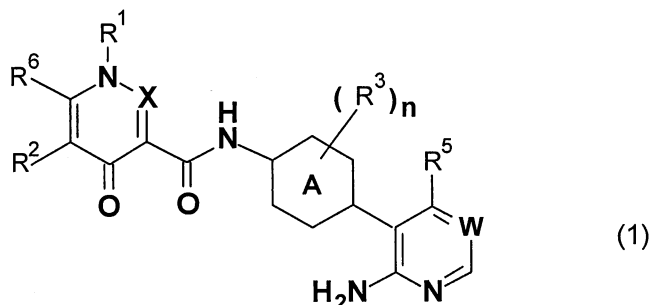
"Nhóm aryl" chỉ phần tử thế hoá trị 1 được dẫn xuất từ hydrocacbon thơm. Các ví dụ về nhóm aryl bao gồm nhóm phenyl, nhóm indenyl, nhóm naphthyl, nhóm fluorenyl, nhóm anthranyl, và nhóm phenanthrenyl.

"Nhóm heteroaryl" chỉ nhóm dị vòng thơm hóa trị 1. Các ví dụ về nhóm này bao gồm nhóm pyrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm thiophenyl, nhóm thiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm pyridinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm benzimidazolyl, nhóm benzotriazolyl, nhóm benzofuranyl, nhóm benzothiophenyl, nhóm quinolyl, nhóm carbazolyl, và nhóm dibenzofuranyl.

"Nhóm heteroarylen" chỉ nhóm dị vòng thơm hoá trị hai. Các ví dụ về nhóm này bao gồm các nhóm hoá trị hai được dẫn xuất từ pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin và triazin.

Mỗi phần tử thể trong công thức (1) sẽ được mô tả dưới đây.

Trong công thức chung (1) dưới đây:



A là nhóm phenylen hoặc nhóm heteroarylen có 6 cạnh. Nhóm amino liên kết với vòng A và dị vòng chứa nitơ là ở vị trí para so với nhau.

Khi A là nhóm heteroarylen, tốt hơn là A là nhóm chứa nguyên tử nitơ, và đặc biệt được ưu tiên nếu là nhóm được dẫn xuất từ pyridin. Vị trí của nguyên tử không phải nguyên tử cacbon trong vòng A là không bị giới hạn cụ thể.

A tốt hơn là nhóm phenylen.

R¹ là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên, nhóm aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 2 nêu trên, nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 2 nêu trên, hoặc nguyên tử hydro.

Ở đây, khi R¹ là "nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên", nhóm C₁-C₆ alkyl tốt hơn là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm isopropyl, nhóm butyl hoặc nhóm isobutyl.

Nguyên tử halogen dưới dạng phần tử thể cho nhóm C₁-C₆ alkyl tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom. Nhóm C₁-C₆ alkyl có thể được thế bằng nhiều nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, và số lượng phần tử thể tốt hơn là 1 đến 3 nếu nó được thế bằng (các) nguyên tử halogen.

$-NR^A R^B$ và $-CONR^A R^B$ dưới dạng các phần tử thế cho nhóm C_1-C_6 alkyl (trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkoxy và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy và nhóm hydroxyl) tốt hơn là nhóm amino mà có thể được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkoxy và nhóm hydroxyl, hoặc nhóm carbamoyl mà có thể được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkoxy và nhóm hydroxyl, tốt hơn là nhóm amino mà có thể được thế bằng nhóm (các) C_1-C_6 alkyl, hoặc nhóm carbamoyl mà có thể được thế bằng nhóm (các) C_1-C_6 alkyl, tốt hơn nữa là nhóm amino mà có thể được thế bằng (các) nhóm C_1-C_3 alkyl, hoặc nhóm carbamoyl mà có thể được thế bằng (các) nhóm C_1-C_3 alkyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm amino, nhóm carbamoyl, nhóm monomethylamino, nhóm dimethylamino, nhóm monomethylcarbamoyl, nhóm dimethylcarbamoyl, nhóm monoethylamino, nhóm diethylamino, nhóm metyletylamino, nhóm monoethylcarbamoyl, nhóm diethylcarbamoyl hoặc nhóm metyletylcarbamoyl.

Trong $-OR^C$ dưới dạng phần tử thế cho nhóm C_1-C_6 alkyl (trong đó R^C là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkoxy, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro), R^C tốt hơn là nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh hoặc nguyên tử hydro, và R^C tốt hơn là nhóm C_1-C_3 alkyl, nhóm tetrahydropyranyl hoặc nguyên tử hydro.

"Nhóm aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm oxo và nguyên tử

halogen" dưới dạng phần tử thế cho nhóm C₁-C₆ alkyl tốt hơn là nhóm phenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo và nguyên tử halogen, tốt hơn là nhóm phenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ 1 đến 3 nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₃ alkoxy, nhóm oxo và 1 đến 3 nguyên tử halogen, và tốt hơn nữa là nhóm phenyl không được thế hoặc được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁-C₃ alkoxy.

"Nhóm heteroaryl" trong "nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen" dưới dạng phần tử thế cho nhóm C₁-C₆ alkyl tốt hơn là nhóm heteroaryl chứa nguyên tử nitơ. "Nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen" tốt hơn là nhóm pyridinyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen, nhóm pyrimidinyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen, nhóm pyrazinyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen, nhóm pyridazinyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen.

halogen, hoặc nhóm thiophenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen, và đặc biệt tốt hơn là nhóm pyridinyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen. Vị trí mà ở đó mỗi nhóm heteroaryl được liên kết với nhóm C₁-C₆ alkyl không bị giới hạn, nhưng nhóm pyridinyl tốt hơn là được liên kết ở vị trí 2, nhóm pyrimidinyl tốt hơn là được liên kết ở vị trí 2, nhóm pyrazinyl tốt hơn là được liên kết ở vị trí 2, nhóm pyridazinyl tốt hơn là được liên kết ở vị trí 3, và nhóm thiophenyl tốt hơn là được liên kết ở vị trí 2. "Nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen" dưới dạng phần tử thể cho nhóm C₁-C₆ alkyl đặc biệt tốt hơn là nhóm pyridinyl không được thế, nhóm pyridinyl được thế bằng nhóm C₁-C₃ alkoxy, hoặc nhóm pyridinyl được thế bằng nguyên tử halogen.

"Nhóm xycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen" dưới dạng phần tử thể cho nhóm C₁-C₆ alkyl tốt hơn là nhóm xycloalkyl không được thế có ba đến bảy cạnh hoặc nhóm xycloalkyl có ba đến bảy cạnh được thế bằng nhiều nguyên tử halogen, và tốt hơn là nhóm xycloalkyl không được thế có ba đến bảy cạnh.

"Nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen" dưới dạng phần tử thể cho nhóm C₁-C₆ alkyl tốt hơn là nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh không

được thế hoặc được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc nhóm oxo. Ở đây "nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh" tốt hơn là nhóm tetrahydropyranyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm imidazolidinyl, nhóm pyrazolidinyl, nhóm piperidino, nhóm morpholino, nhóm dioxanyl hoặc nhóm oxetanyl, và tốt hơn là nhóm pyrrolidinyl, nhóm tetrahydropyranyl hoặc nhóm dioxanyl. Vị trí mà ở đó mỗi nhóm heteroxycloalkyl được liên kết với nhóm C_1-C_6 alkyl không bị giới hạn, nhưng nhóm dioxanyl tốt hơn là được liên kết ở vị trí 2, nhóm tetrahydrofuranyl tốt hơn là được liên kết ở vị trí 2, và nhóm pyrrolidinyl tốt hơn là được liên kết ở vị trí 2.

Khi R^1 là "nhóm aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2 nêu trên", "nhóm aryl" tốt hơn là nhóm phenyl. Phần tử thế cho nhóm phenyl tốt hơn là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo, nguyên tử clo và nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm hydroxyl, nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo. Khi R^1 là "nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2 nêu trên", "nhóm heteroaryl" tốt hơn là nhóm heteroaryl chứa nguyên tử nitơ, tốt hơn là nhóm pyridinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyridazinyl hoặc nhóm pyrazinyl, và đặc biệt tốt hơn là nhóm pyridinyl. Phần tử thế cho nhóm heteroaryl tốt hơn là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử flo, nguyên tử clo và nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm hydroxyl, nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

R^1 đặc biệt tốt hơn là nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm metoxyetyl, nhóm etoxyetyl, nhóm benzyl, hoặc nhóm benzyl có vòng benzen được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen. Ở đây nguyên tử halogen tốt hơn là nhóm nguyên tử flo.

R^2 là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1 nêu trên, nhóm C_1-C_6 alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, $-CONR^A R^B$ (trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử

thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl), nhóm xycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 2 nêu trên, nhóm phenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 2 nêu trên, nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 2 nêu trên, hoặc nguyên tử hydro.

Khi R² là “nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên”, các ví dụ được ưu tiên của nó là giống với các ví dụ của “nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên” trong R¹ nêu trên. Khi R² là “nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên”, tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkyl không được thế.

Khi R² là “nhóm C₁-C₆ alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl”, tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkoxy không được thế, và tốt hơn là nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy.

Khi R² là “-CONR^AR^B (trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl)”, tốt hơn là mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C₁-C₆ alkyl không được thế hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có ba đến sáu cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl,

nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl. Ở đây "nhóm heteroxycloalkyl có ba đến sáu cạnh" tốt hơn là nhóm pyrrolidiny, nhóm morpholino hoặc nhóm azetidiny.

Khi R² là “nhóm xycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2 nêu trên”, "nhóm xycloalkyl" tốt hơn là nhóm xyclopropyl hoặc nhóm xyclohexyl. Ở đây R² tốt hơn là nhóm xyclohexyl không được thế.

Khi R² là “nhóm phenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2 nêu trên”, phần tử thế cho nhóm phenyl tốt hơn là 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl, nguyên tử flo, nguyên tử clo và nguyên tử brom.

Khi R² là “nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2 nêu trên”, “nhóm heteroaryl” tốt hơn là nhóm pyridiny, nhóm pyrimidiny, nhóm pyraziny, nhóm pyridaziny, nhóm thiophenyl, nhóm furanyl hoặc nhóm oxadiazoly, và tốt hơn là nhóm pyridiny, nhóm thiophenyl hoặc nhóm oxadiazoly. Phần tử thế cho nhóm heteroaryl tốt hơn là 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl, nguyên tử flo, nguyên tử clo và nguyên tử brom.

R² tốt hơn là nhóm phenyl được thế bằng 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và nguyên tử halogen, nhóm phenyl không được thế, nguyên tử hydro, nhóm metyl hoặc nhóm metoxy. Tốt hơn là nhóm phenyl không được thế hoặc nhóm phenyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử flo.

R³ là phần tử thế trên A (trong đó n là một số nguyên từ 0 đến 4, và mỗi R³ có thể là giống nhau hoặc khác nhau khi n là hai hoặc nhiều hơn), và là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1, nhóm C₁-C₆ alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkylthio mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nguyên tử halogen, hoặc nhóm hydroxyl.

Khi R³ là “nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1 nêu trên”, các ví dụ được ưu tiên của nó giống với các ví dụ của “nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn

từ nhóm 1 nêu trên" trong R^1 nêu trên. Khi R^3 là “nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên”, tốt hơn là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nhóm hydroxyl, và tốt hơn là nhóm C_1-C_6 alkyl không được thể.

Khi R^3 là “nhóm C_1-C_6 alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl”, tốt hơn là nhóm C_1-C_3 alkoxy mà có thể được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nhóm hydroxyl, và tốt hơn là nhóm C_1-C_3 alkoxy không được thể.

Khi R^3 là “nhóm C_1-C_6 alkylthio mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl”, tốt hơn là nhóm C_1-C_3 alkylthio mà có thể được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nhóm hydroxyl, và tốt hơn là nhóm C_1-C_3 alkylthio không được thể.

Khi R^3 là “nguyên tử halogen”, tốt hơn là nhóm nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom.

Ở R^3 , n tốt hơn là từ 0 đến 3, n tốt hơn là 0 hoặc 1, và n tốt hơn nữa là 0. Khi n là từ 1 đến 3, R^3 tốt hơn nữa là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy.

R^5 là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1, $-OR^C$ (trong đó R^C là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkoxy, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro), nhóm C_1-C_6 alkylthio mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro.

Khi R^5 là “nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên”, các ví dụ được ưu tiên của nó giống với các ví

dụ của “nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên” trong R¹ nêu trên. Tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkyl không được thể hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkyl không được thể.

Khi R⁵ là “-OR^C (trong đó R^C là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkoxy, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro)”, tốt hơn là nguyên tử hydro, nhóm C₁-C₆ alkoxy hoặc nhóm C₁-C₆ alkoxy được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkoxy không được thể.

Khi R⁵ là “nhóm C₁-C₆ alkylthio mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl”, tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkylthio không được thể.

R⁵ tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy hoặc nguyên tử hydro, và tốt hơn là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm triflometoxy, nhóm diflometoxy hoặc nguyên tử hydro.

R⁶ là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1.

Khi R⁶ là “nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên”, các ví dụ được ưu tiên của nó giống với các ví dụ của “nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên” trong R¹ nêu trên. Tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkyl không được thể hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl được thể bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkyl không được thể.

R⁶ tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkyl hoặc nguyên tử hydro, và tốt hơn là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm butyl hoặc nguyên tử hydro.

W là $C-R^4$ hoặc nguyên tử nitơ, trong đó R^4 là nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1 nêu trên, nhóm C_1-C_6 alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm heteroxycloalkyl, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm xycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3 nêu trên, nhóm xycloalkenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm heteroxycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm heteroxycloalkenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử hydro.

Khi R^4 là “nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1 nêu trên”, các ví dụ được ưu tiên của nó giống với các ví dụ của “nhóm C_1-C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1 nêu trên” trong R^1 nêu trên. Tốt hơn là nhóm C_1-C_6 alkyl không được thế hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và tốt hơn là nhóm C_1-C_6 alkyl không được thế.

Khi R^4 là “nhóm C_1-C_6 alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm heteroxycloalkyl, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl”, tốt hơn là nhóm C_1-C_6 alkoxy không được thế hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen, và tốt hơn là nhóm C_1-C_6 alkoxy không được thế.

Khi R^4 là “nhóm xycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3 nêu trên”, “nhóm xycloalkyl” tốt hơn là nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl hoặc nhóm xyclohexyl. Khi R^4 là “nhóm xycloalkenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3 nêu trên”, “nhóm xycloalkenyl” tốt hơn là nhóm xyclopentenyl hoặc nhóm xyclohexenyl. Khi R^4 là “nhóm heteroxycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3 nêu trên”, “nhóm heteroxycloalkyl” tốt hơn là

nhóm azetidinyl, nhóm pyrrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl hoặc nhóm morpholinyl. Khi R^4 là “nhóm heteroxycloalkenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 3 nêu trên”, “nhóm heteroxycloalkenyl” tốt hơn là nhóm tetrahydropyridyl hoặc nhóm dihydropyranyl. Khi R^4 là “nhóm aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 3 nêu trên”, nhóm aryl tốt hơn là nhóm phenyl. Khi R^4 là “nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 3 nêu trên”, “nhóm heteroaryl” tốt hơn là nhóm pyridinyl, nhóm pyrazinyl, nhóm pyrimidinyl, nhóm pyrrolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm imidazolyl, nhóm thiophenyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm furanyl, nhóm oxazolyl hoặc nhóm triazolyl.

Số lượng phần tử thể cho nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkenyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl tốt hơn là từ 0 đến 3.

Khi phần tử thể cho nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkenyl, nhóm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl hoặc nhóm heteroaryl là “nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên”, các ví dụ được ưu tiên của nó giống với các ví dụ của “nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1 nêu trên” trong R^1 nêu trên. Nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế bằng $-OR^C$ (trong đó R^C là nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro) hoặc nhóm heteroxycloalkyl mà có thể có một phần tử thể được ưu tiên hơn, và nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl không được thế hoặc nhóm C_1 - C_6 alkoxy, hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl không được thế được ưu tiên hơn.

Khi phần tử thể cho nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl, nhóm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl hoặc nhóm heteroaryl là “nhóm C_1 - C_6 axyl”, tốt hơn là nhóm axetyl. Khi phần tử thể là “nhóm C_1 - C_6 alkylthio mà

có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl”, tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkylthio không được thể. Khi phần tử thể là “-CONR^AR^B (trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl)”, được ưu tiên là mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C₁-C₆ alkyl không được thể hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có ba đến sáu cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl. Ở đây "nhóm heteroxycloalkyl có ba đến sáu cạnh" tốt hơn là nhóm pyrrolidinyl, nhóm morpholino, nhóm azetidinyl hoặc nhóm piperidinyl.

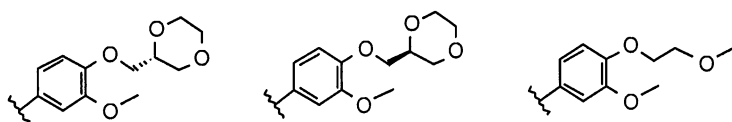
Khi phần tử thể cho nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl, nhóm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl hoặc nhóm heteroaryl là “-OR^C (trong đó R^C là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkoxy, nguyên tử halogen, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh và nhóm hydroxyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro)”, "R^C" tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkoxy, nguyên tử halogen, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro, và tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkyl không được thể hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl được thể bằng nhóm C₁-C₆ alkoxy hoặc nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh. Ở đây nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh tốt hơn là nhóm pyrrolidyl, nhóm imidazolidinyl, nhóm pyrazolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm dioxanyl hoặc nhóm tetrahydrofuranyl. "R^C" đặc biệt tốt hơn là nhóm metyl, nhóm etyl,

nhóm methyl được thế bằng nhóm dioxanyl, hoặc nhóm ethyl được thế bằng nhóm methoxy.

Khi phần tử thế cho nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl, nhóm heteroxycloalkyl, heteroxycloalkenyl, aryl hoặc nhóm heteroaryl là “nhóm heteroxycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2”, tốt hơn là nhóm heteroxycloalkyl mà có thể được thế bằng nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl hoặc nguyên tử halogen, và tốt hơn là nhóm heteroxycloalkyl được thế bằng nhóm C₁-C₆ alkyl, nguyên tử halogen hoặc nhóm oxo, hoặc nhóm heteroxycloalkyl không được thế.

Khi R⁴ là “nguyên tử halogen”, tốt hơn là nhóm nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom.

R⁴ tốt hơn là nhóm phenyl được thế bằng 1 đến 3 nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm heteroaryl có năm hoặc sáu cạnh chứa nhóm nitơ được thế bằng 1 đến 3 nhóm C₁-C₆ alkyl, hoặc nhóm được thể hiện bằng bất kỳ công thức dưới đây.

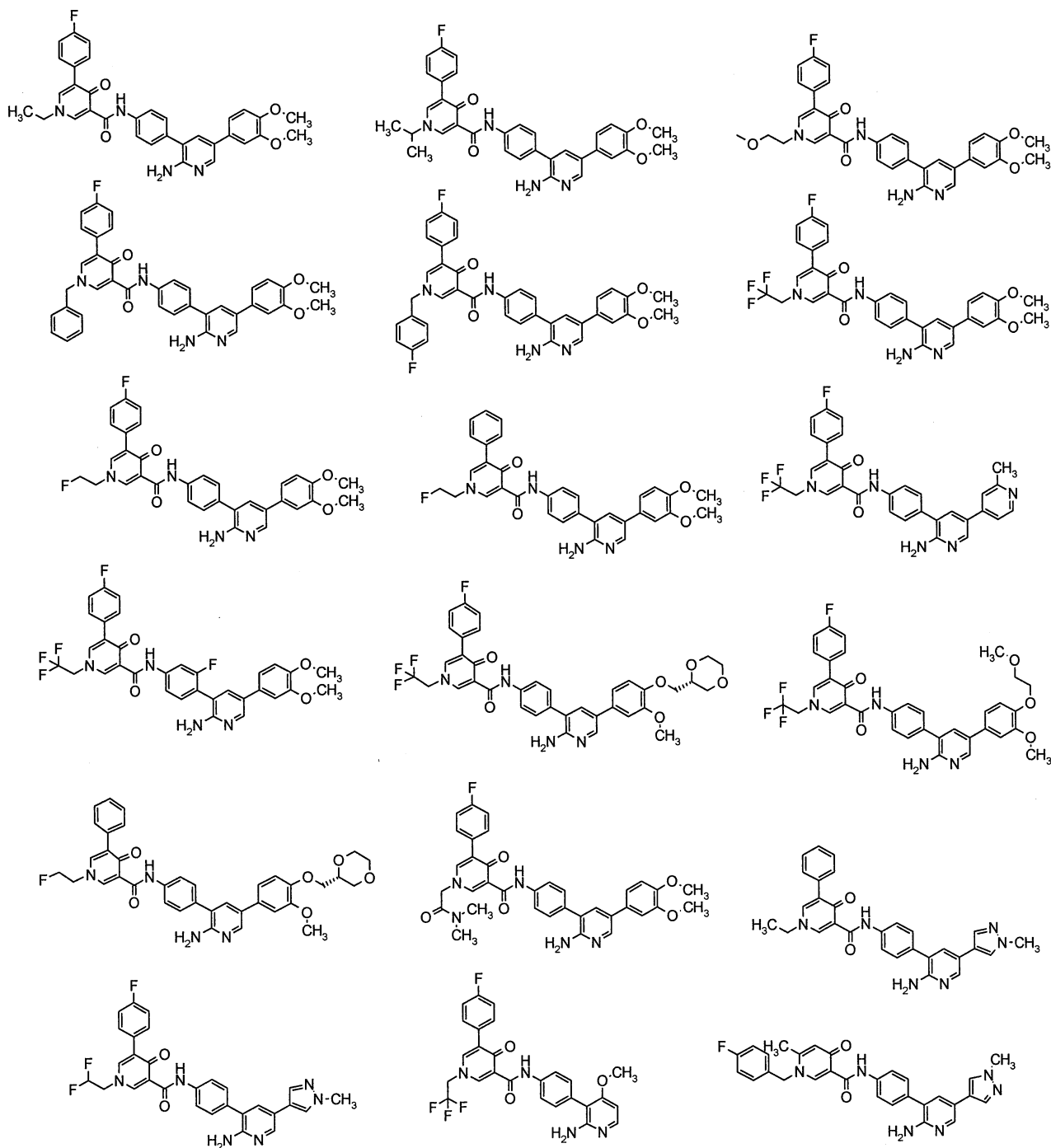


Ở đây, nhóm heteroaryl chứa nitơ tốt hơn là nhóm pyridyl hoặc nhóm pyrazolyl.

W tốt hơn là C-R⁴.

X là CH hoặc nguyên tử nitơ và tốt hơn là CH.

Ngoài ra, hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế tốt hơn là một hợp chất được chọn từ nhóm dưới đây.



Các hợp chất có công thức (1) theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân phi đối ảnh, hoặc các chất đồng phân quang được tạo ra từ các nguyên tử cacbon không đối xứng. Các chất đồng phân phi đối ảnh và các chất đồng phân quang này và các hỗn hợp của chúng đều được bao hàm bởi sáng chế.

Khi các hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế có nhóm bazơ như nhóm amino, chúng có thể được chuyển hoá thành các muối được dụng nếu muốn. Các ví dụ về các muối này bao gồm các muối của axit halohyric như các

hydroclorua và các hydroiodua; các muối của axit vô cơ như nitrat, perchlorat, sulfat và phosphat; các alkansulfonat thấp như metansulfonat, triflometansulfonat và etansulfonat; các arylsulfonat như benzensulfonat và p-toluensulfonat; các muối của axit hữu cơ như format, axetat, malat, fumarat, suxinat, xitrat, tartrat, oxalat và maleat; và các muối của amino axit như ornithinat, glutamat và aspartat. Các muối của axit halohydric và muối của axit hữu cơ được ưu tiên.

Khi các hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế có nhóm axit như nhóm carboxy, các muối cộng bazơ thông thường có thể được tạo ra. Các ví dụ về các muối được dụng bao gồm các muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali và muối lithi; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magiê; các muối vô cơ như muối amoni; và các muối amin hữu cơ như muối dibenzylamin, muối morpholin, muối của phenylglyxin alkyl este, muối etylendiamin, muối N-metylglucamin, muối diethylamin, muối triethylamin, muối xyclohexylamin, muối dixyclohexylamin, muối N,N'-dibenzyletylendiamin, muối dietanolamin, muối N-benzyl-N-(2-phenyletoxy)amin, muối piperazin, muối tetrametylamoni và muối tris(hydroxymetyl)aminometan.

Các hợp chất có công thức chung (1) hoặc muối của chúng theo sáng chế cũng có thể tồn tại dưới các dạng tự do hoặc các solvat. Chúng cũng có thể tồn tại dưới dạng các solvat do hấp thụ độ ẩm trong không khí. Các solvat là không bị giới hạn cụ thể miễn là được dụng, nhưng các hydrat (như các monohidrat hoặc các dihydrat) và các etanolat là được đặc biệt ưu tiên. Khi nguyên tử nitơ có mặt trong các hợp chất theo sáng chế có công thức chung (1), các N-oxit có thể được tạo ra. Các solvat và các N-oxit này cũng bao hàm trong phạm vi sáng chế.

Các hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân khác nhau bao gồm các chất đồng phân hình học như các chất đồng phân cis và trans, các chất hỗn biến, hoặc các chất đồng phân quang như các chất đồng phân d- và l- tùy thuộc vào các loại và các hỗn hợp của

các phần tử thể. Các hợp chất theo sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân và các chất đồng phân lập thể, và hỗn hợp theo các tỷ lệ bất kỳ của các chất đồng phân này và các chất đồng phân lập thể, trừ khi có quy định khác.

Các hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế cũng có thể chứa các tỷ lệ không tự nhiên của các chất đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều nguyên tử mà tạo thành các hợp chất này. Các ví dụ về các chất đồng vị nguyên tử bao gồm đơ-tơ-ri (^2H), triti (^3H), iodin-125 (^{125}I) và cacbon-14 (^{14}C). Các hợp chất này là hữu ích làm thuốc phòng hoặc điều trị bệnh, chất phản ứng dùng trong nghiên cứu, và thuốc chẩn đoán như thuốc chẩn đoán hình ảnh *in vivo*. Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất có công thức chung (1), bất kể có phóng xạ hay không, đều được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế cũng bao hàm các hợp chất mà được chuyển hoá thành các hợp chất (1) mà là các thành phần hoạt tính của dược phẩm theo sáng chế bằng cách phản ứng với enzym, axit gastric hoặc tương tự dưới các điều kiện sinh lý *in vivo*, cụ thể là, "các hợp chất tiền dược chất dược dụng" mà được oxy hóa, khử hoặc thủy phân bằng enzym và vì thế chuyển hoá thành các hợp chất (1), hoặc hydro hoá bằng axit gastric hoặc tương tự và vì thế chuyển hoá thành các hợp chất (1), chẳng hạn.

Các ví dụ về các tiền dược chất của các hợp chất (1) trong đó có mặt nhóm amino bao gồm các hợp chất trong đó nhóm amino được axyl hoá, alkyl hoá hoặc phosphoryl hoá (ví dụ, các hợp chất trong đó nhóm amino được eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa hoặc tert-butyl hóa). Các ví dụ về tiền dược chất của các hợp chất (1) trong đó nhóm hydroxyl có mặt bao gồm các hợp chất trong đó nhóm hydroxyl được axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc borat hóa (ví dụ, các hợp chất trong đó nhóm hydroxyl được axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, suxinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa hoặc dimethylaminomethylcarbonyl hóa). Các ví dụ về tiền dược chất của các hợp chất

(1) trong đó nhóm carboxy có mặt bao gồm các hợp chất trong đó nhóm carboxy được este hoá hoặc amit hóa (ví dụ, các hợp chất trong đó nhóm carboxy được ethyl este hóa, phenyl este hóa, carboxymethyl este hóa, dimethylaminomethyl este hóa, pivaloyloxymethyl este hóa, etoxycarbonyloxyethyl este hóa, amit hóa hoặc methylamit hóa).

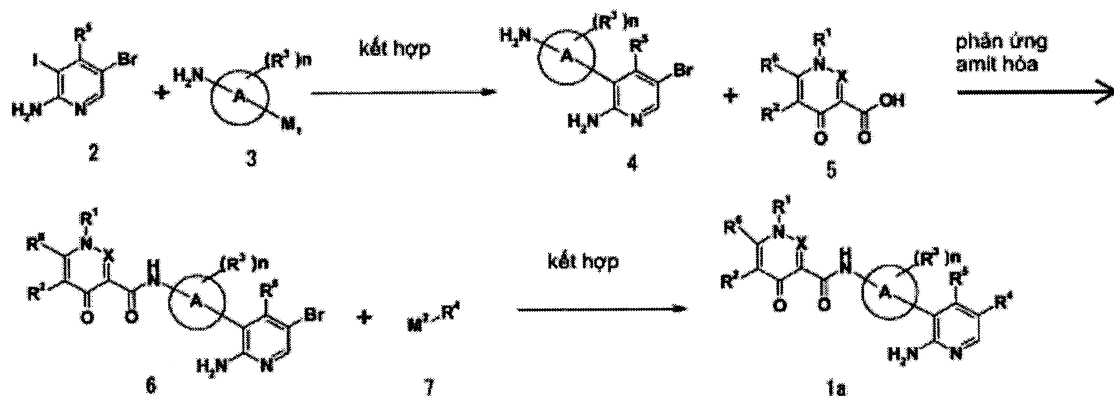
Các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ các hợp chất (1) bằng các phương pháp đã biết. Các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các tiền dược chất được chuyển hoá thành các hợp chất (1) dưới các điều kiện sinh lý như được mô tả trong ấn phẩm "Iyakuhin No Kaihatsu" [Development of Pharmaceuticals], Vol. 7, Bunshi Sekkei [Molecular Design], Hirokawa Shoten, 1990, pp. 163-198.

Tiếp theo, các quy trình điều chế đại diện cho các hợp chất có công thức chung (1) sẽ được mô tả. Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các quy trình điều chế khác nhau. Các quy trình điều chế được minh hoạ dưới đây chỉ là các ví dụ, và sáng chế không được hiểu là bị giới hạn ở đó. Các phản ứng có thể được thực hiện với phần tử thế được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp khi cần thiết, và loại nhóm bảo vệ là không bị giới hạn cụ thể.

[Trong công thức này, A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^A , R^B , W và X là như được mô tả trên đây, mỗi M^1 đến M^4 là axit boronic hoặc boronat este, nhóm alkyl thiếc hoặc tương tự, và mỗi L^1 đến L^3 là nguyên tử halogen hoặc tương tự.]

Hợp chất 1a được minh hoạ dưới đây, mà là hợp chất có công thức (1), có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng dưới đây, chẳng hạn.

Quy trình điều chế 1



(1) Chuyển hóa hợp chất 2 thành hợp chất 4

Hợp chất 2 được chuyển hóa thành hợp chất 4 bằng phản ứng kết hợp hợp chất 2 với hợp chất có cấu trúc một phần chứa A (như hợp chất 3 chẳng hạn) bằng cách sử dụng kỹ thuật hoá hữu cơ đã biết.

Phản ứng được thực hiện bằng cách bổ sung bazơ hữu cơ hoặc vô cơ (như natri cacbonat, kali cacbonat, trikali phosphat hoặc diisopropyletylamin chẳng hạn), phối tử (như triphenylphosphin chẳng hạn) và chất phụ gia thúc đẩy phản ứng đã biết (như lithi clorua hoặc đồng iodua chẳng hạn) khi cần thiết dưới sự có mặt của dẫn xuất thích hợp của axit boronic hữu cơ, thiếc hữu cơ, kẽm hữu cơ hoặc magiê hữu cơ hoặc tương tự (như hợp chất 3 chẳng hạn) và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp (như hợp chất paladin chẳng hạn) vào hợp chất 2.

Phản ứng kết hợp nêu trên được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, toluen, 1,4-dioxan hoặc nước chẳng hạn) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng ở nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ 0°C đến 300°C , và tốt hơn là nhiệt độ trong phòng đến 200°C (nhiệt độ tối ưu là từ 80°C đến 100°C). Phản ứng nêu trên cũng có thể được thực hiện bằng cách xử lý trong ống được gắn xi hoặc dưới bức xạ vi sóng. Tốt hơn là sử dụng axit boronic hữu cơ hoặc tương tự và bazơ với lượng từ một đến lượng dư đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là sử dụng axit boronic hữu cơ hoặc tương tự với lượng từ 1 đến 1,5 đương lượng phân tử gam và tốt hơn là sử dụng bazơ với

lượng từ 1 đến 5 đương lượng phân tử gam, tính theo hợp chất 2. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 phút đến 60 giờ, và tốt hơn là từ 5 phút đến 24 giờ.

(2) Chuyển hóa hợp chất 4 thành hợp chất 6

Hợp chất 4 được chuyển hóa thành hợp chất 6 bằng phản ứng amit hoá hợp chất 4 bằng cách sử dụng kỹ thuật hoá hữu cơ đã biết. Phản ứng được thực hiện bằng cách phản ứng với hợp chất axit carboxylic 5 được tổng hợp riêng trong dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như benzen, toluen, dietyl ête, diclometan, tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng ở -30°C đến điểm sôi của dung môi được dùng cho phản ứng, và tốt hơn là từ 0°C đến 50°C , dưới sự có mặt của tác nhân ngưng tụ thích hợp như N,N-dicyclohexylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide, dietyl xyanophosphat, (1-cyano-2-etoxy-2-oxoethylideneaminoxy)dimethylamino-morpholino-cacbeni hexaflophosphat (COMU) hoặc N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uron hexaflophosphat (HATU).

Có thể sử dụng tác nhân ngưng tụ với lượng dư đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng phân tử gam, tính theo hợp chất 4. Phản ứng cũng có thể được thực hiện bằng cách bổ sung bazơ (như trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin hoặc 4-dimethylaminopyridin) khi cần thiết. Bazơ có thể được sử dụng với lượng có tác dụng xúc tác hoặc với lượng dư.

Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 10 phút đến 72 giờ, và tốt hơn là từ 30 phút đến 24 giờ. Phản ứng được thực hiện bằng cách sử dụng chất phụ gia phản ứng đã biết (như 1-hydroxybenzotriazol hoặc 1-hydroxy-7-azabenzotriazol) khi cần thiết. Chất xúc tác thúc đẩy phản ứng có thể được sử dụng với lượng từ lượng có tác dụng xúc tác đến lượng dư.

Phản ứng cũng có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất 4 phản ứng với halogenua của axit carboxylic thu được từ hợp chất axit carboxylic 5 trong dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như benzen,

toluen, dietyl ête, diclometan, tetrahydrofuran hoặc N,N-dimetylformamit) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng ở -30°C đến điểm sôi của dung môi được dùng cho phản ứng, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C , dưới sự có mặt của bazơ thích hợp (như trietylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin hoặc 4-dimetylaminopyridin). Bazơ có thể được sử dụng với lượng có tác dụng xúc tác hoặc với lượng dư.

Thời gian phản ứng tốt hơn là 10 phút đến 72 giờ, và tốt hơn là 30 phút đến 24 giờ.

Theo cách khác, phản ứng có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất 4 phản ứng với hợp chất axit carboxylic 5 trong dung môi axit (như axit polyphosphoric) ở 0°C đến điểm sôi của dung môi được dùng cho phản ứng, và tốt hơn là từ 10°C đến 120°C . Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 10 phút đến 72 giờ, và tốt hơn là từ 30 phút đến 24 giờ.

(3) Chuyển hóa hợp chất 6 thành hợp chất 1a

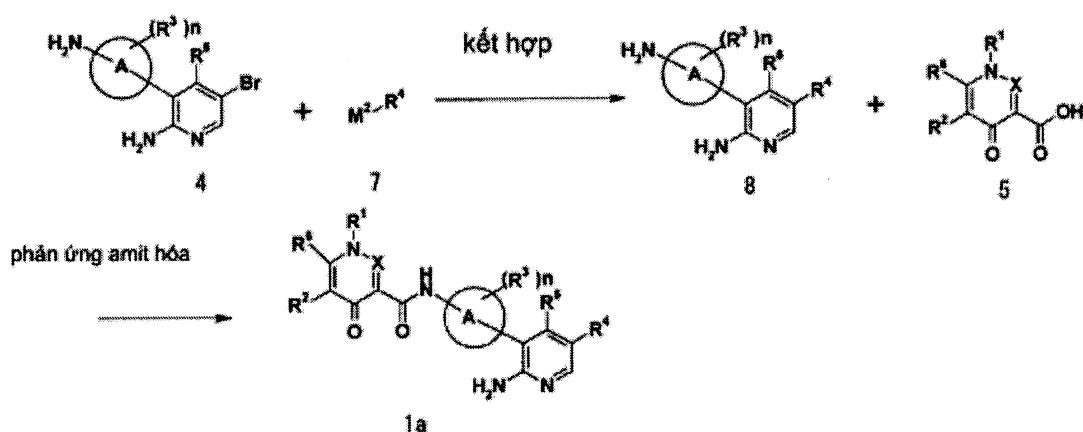
Hợp chất 6 được chuyển hóa thành hợp chất 1a bằng phản ứng kết hợp hợp chất 6 với hợp chất có cấu trúc một phần chứa R^4 (như hợp chất 7) bằng cách sử dụng kỹ thuật hoá hữu cơ đã biết. Phản ứng kết hợp thông thường tương tự với phản ứng kết hợp được mô tả ở (1) có thể được sử dụng.

Ví dụ, phản ứng được thực hiện bằng cách bổ sung bazơ hữu cơ hoặc vô cơ vào hợp chất 6 (như natri cacbonat, kali cacbonat, trikali phosphat hoặc diisopropyletylamin), phối tử (như triphenylphosphin) và chất phụ gia thúc đẩy phản ứng đã biết (như lithi clorua hoặc ioda đồng) khi cần thiết dưới sự có mặt của axit boronic hữu cơ thích hợp, thiếc hữu cơ, kẽm hữu cơ hoặc dẫn xuất magiê hữu cơ hoặc tương tự (như hợp chất 7) và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp (như hợp chất paladi).

Phản ứng kết hợp nêu trên được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, toluen, 1,4-dioxan hoặc nước) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng ở nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ 0°C đến 300°C , và tốt

hơn là nhiệt độ trong phòng đến 200°C (nhiệt độ tối ưu là 80°C đến 120°C). Phản ứng nêu trên cũng có thể được thực hiện bằng cách xử lý trong ống được gắn xi hoặc dưới bức xạ vi sóng. Có thể sử dụng axit boronic hữu cơ hoặc tương tự và bazơ với lượng từ một đến lượng dư đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng phân tử gam, tính theo hợp chất 6. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 phút đến 60 giờ, và tốt hơn là từ 5 phút đến 24 giờ.

Quy trình điều chế 2



Hợp chất 1a cũng có thể thu được bằng cách thực hiện phản ứng amit hoá (2) và phản ứng kết hợp (3) theo thứ tự ngược lại với hợp chất 4 của quy trình điều chế 1 nêu trên.

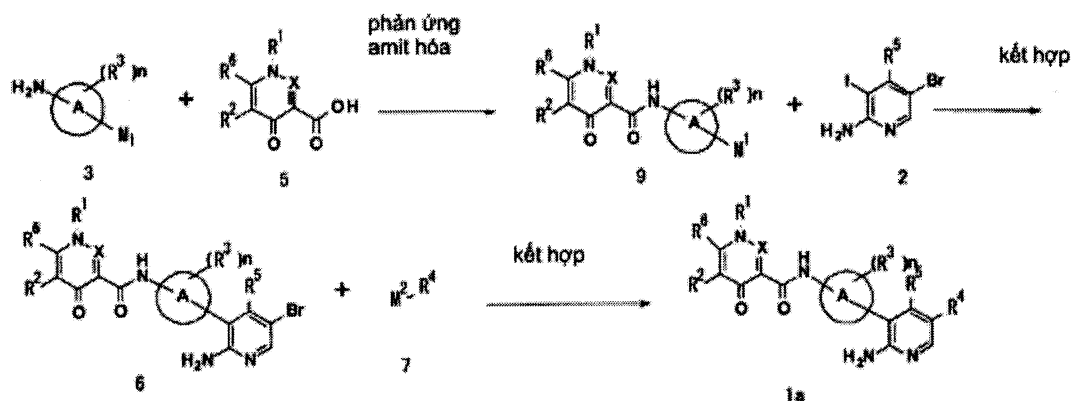
(1) Chuyển hóa hợp chất 4 thành hợp chất 8

Hợp chất 4 có thể được chuyển hoá thành hợp chất 8 bằng phản ứng kết hợp thông thường tương tự với phương pháp được mô tả ở (1) của quy trình điều chế 1 nêu trên.

(2) Chuyển hóa hợp chất 8 thành hợp chất 1a

Các hợp chất 8 và 5 có thể được chuyển hoá thành hợp chất 1a bằng phản ứng amit hoá thông thường tương tự với phương pháp được mô tả ở quy trình điều chế 1 nêu trên.

Quy trình điều chế 3



Hợp chất 1a cũng có thể thu được bằng cách tổng hợp hợp chất 9 trước có cấu trúc một phần chứa A và sau đó thực hiện phản ứng kết hợp giữa hợp chất 9 với hợp chất 2.

(1) Chuyển hóa hợp chất 3 thành hợp chất 9

Các hợp chất 3 và 5 được chuyển hoá thành hợp chất 9 bằng phản ứng amit hoá hợp chất 3 bằng cách sử dụng kỹ thuật hoá hữu cơ đã biết. Các chi tiết của phản ứng này là tương tự với các chi tiết của phương pháp (2) được mô tả ở quy trình điều chế 1 (phản ứng amit hoá thông thường).

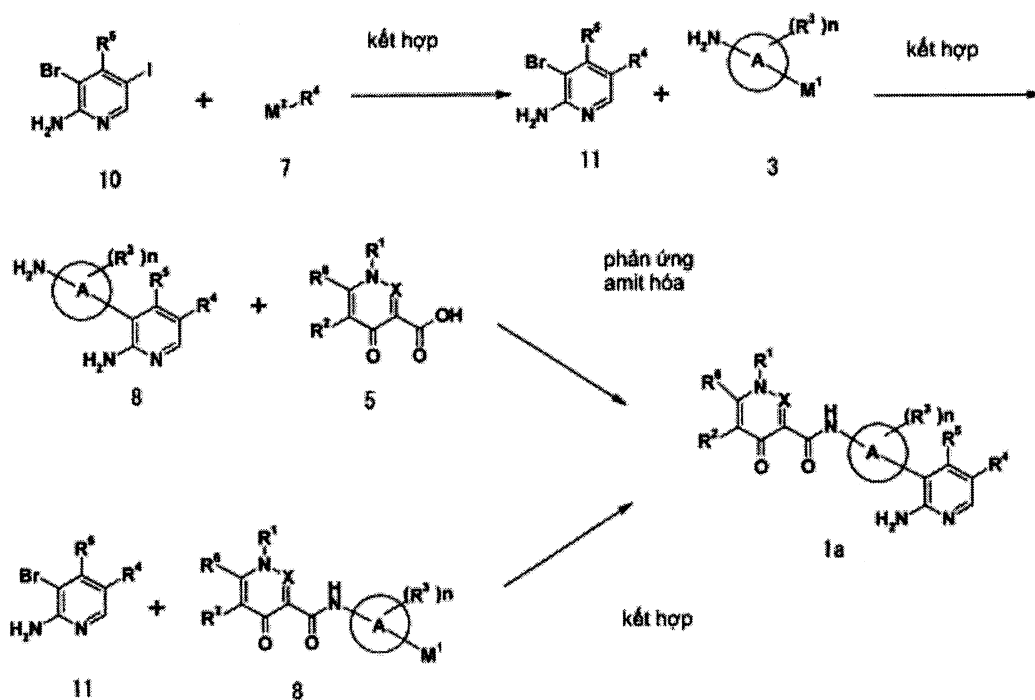
(2) Chuyển hóa hợp chất 9 thành hợp chất 6

Các hợp chất 2 và 9 được chuyển hoá thành hợp chất 6 bằng phản ứng kết hợp hợp chất 2 với hợp chất 9 có cấu trúc một phần chứa A sử dụng phản ứng hoá hữu cơ đã biết. Các chi tiết của phản ứng này là tương tự với các chi tiết của phương pháp (1) được mô tả ở quy trình điều chế 1 (phản ứng kết hợp thông thường).

(3) Chuyển hóa hợp chất 6 thành hợp chất 1a

Việc chuyển hóa hợp chất 6 thành hợp chất 1a là như được minh họa trong quy trình điều chế 1.

Quy trình điều chế 4

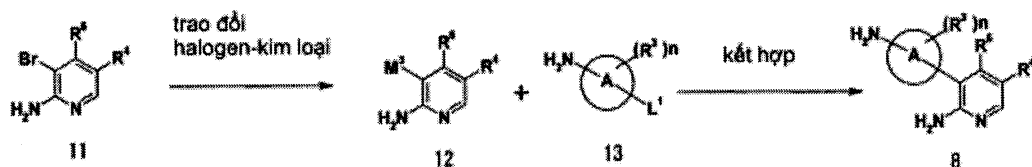


Hợp chất 1a cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất 10.

Các chi tiết của phản ứng này là tương tự với các chi tiết của quy trình điều chế 1 và 2, và các hợp chất 3 và 7 có thể được sử dụng theo thứ tự ngược lại ở các bước này.

Hợp chất 8 của quy trình điều chế 4 cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau đây chẳng hạn.

Quy trình điều chế 5



(1) Chuyển hóa hợp chất 11 thành hợp chất 12

Hợp chất 11 được chuyển hóa thành hợp chất 12 bằng cách cho hợp chất 11 tham gia phản ứng trao đổi halogen-kim loại bằng cách sử dụng kỹ thuật hoá hữu cơ đã biết. Phản ứng này được thực hiện bằng cách, ví dụ, cho bazơ hữu cơ hoặc vô cơ (như kali axetat, natri cacbonat hoặc diisopropyletylamin), phối tử

(như triphenylphosphin) và chất phụ gia thúc đẩy phản ứng đã biết (như lithi clorua hoặc iodua đồng) khi cần thiết dưới sự có mặt của diboronat este thích hợp, hợp chất alkyl thiếc hoặc tương tự và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp (như hợp chất paladi) vào hợp chất 11.

Phản ứng kết hợp nêu trên được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, toluen, 1,4-dioxan hoặc nước) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng ở nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ 0°C đến 300°C, và tốt hơn là nhiệt độ trong phòng đến 200°C. Phản ứng nêu trên cũng có thể được thực hiện bằng cách xử lý trong ống được gắn xi hoặc dưới bức xạ vi sóng. Có thể sử dụng diboronat este hoặc tương tự và bazơ với lượng từ một đến lượng dư đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng phân tử gam, tính theo hợp chất 11. Thời gian phản ứng tốt hơn là 1 phút đến 60 giờ, và tốt hơn là từ 5 phút đến 24 giờ.

(2) Chuyển hóa hợp chất 12 thành hợp chất 8

Hợp chất 12 được chuyển hóa thành hợp chất 8 bằng phản ứng kết hợp hợp chất 12 với hợp chất 13 bằng cách sử dụng kỹ thuật hoá hữu cơ đã biết.

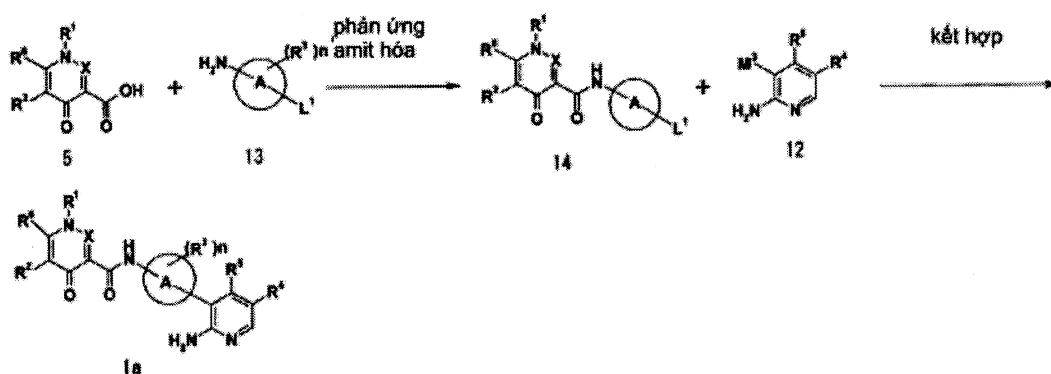
Phản ứng được thực hiện bằng cách, ví dụ, thêm bazơ hữu cơ hoặc vô cơ (như natri cacbonat, kali cacbonat, trikali phosphat hoặc diisopropyletylamin), phối tử (như triphenylphosphin) và chất phụ gia thúc đẩy phản ứng đã biết (như lithi clorua hoặc iodua đồng) khi cần thiết dưới sự có mặt của hợp chất 13 và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp (như hợp chất paladi) vào hợp chất 12.

Phản ứng kết hợp nêu trên được thực hiện bằng cách sử dụng dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, toluen, 1,4-dioxan hoặc nước) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng ở nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ 0°C đến 300°C, và tốt hơn là nhiệt độ trong phòng đến 200°C (nhiệt độ tối ưu là từ 80°C đến 100°C). Phản ứng nêu trên cũng có thể được thực hiện bằng cách xử lý trong ống được

gắn xi hoặc dưới bức xạ vi sóng. Có thể sử dụng hợp chất 13 và bazơ với lượng từ một đến lượng dư đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng phân tử gam, tính theo hợp chất 12. Thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 phút đến 60 giờ, và tốt hơn là từ 5 phút đến 24 giờ.

Hợp chất 1 cũng có thể được điều chế từ hợp chất 14 mà có thể được tổng hợp từ các hợp chất 5 và 13 và hợp chất 12 nêu trên.

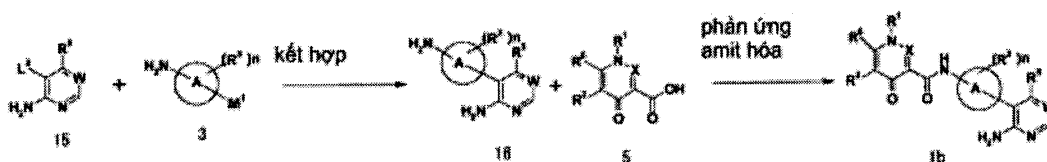
Quy trình điều chế 6



Các chi tiết của phản ứng này là tương tự với các chi tiết của quy trình điều chế 5.

Hợp chất 1b mà là hợp chất có công thức (1), trong đó W là N hoặc CH, có thể được điều chế theo quy trình điều chế 7 dưới đây.

Quy trình điều chế 7

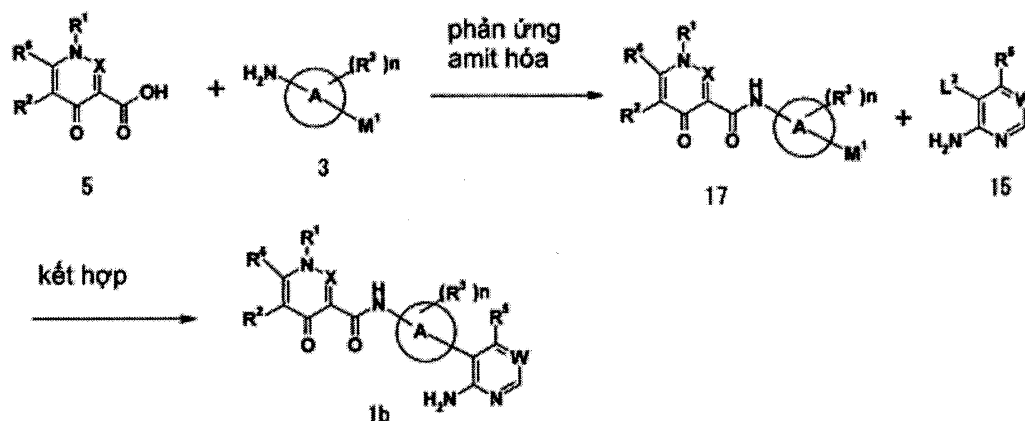


Hợp chất 15 có thể được chuyển hoá thành hợp chất 16 theo quy trình tương tự với phản ứng kết hợp thông thường được mô tả ở quy trình điều chế 1.

Hợp chất 16 có thể được chuyển hoá thành hợp chất 1b bằng quy trình tương tự với phản ứng amit hoá thông thường được mô tả ở quy trình điều chế 1.

Quy trình điều chế 8

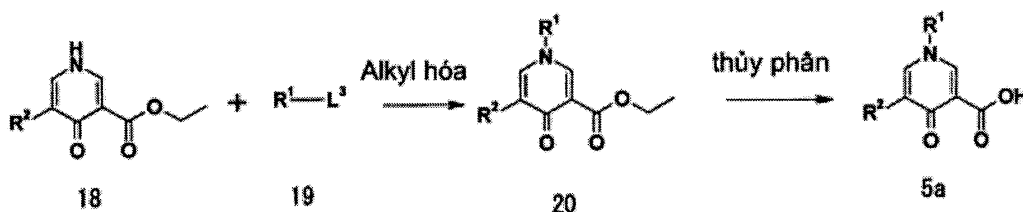
Hợp chất 1b cũng có thể được điều chế như ở quy trình điều chế 8 trong đó các phản ứng trong quy trình điều chế 7 được thực hiện theo thứ tự ngược lại.



Các chi tiết của phản ứng này là tương tự với các chi tiết của phương pháp được mô tả ở quy trình điều chế 7.

Quy trình điều chế 9

Hợp chất 5a được minh họa dưới đây, mà là hợp chất 5, có thể được điều chế bằng cách sử dụng chất trung gian 18 mà có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp theo phương pháp đã biết hoặc tham khảo ví dụ đã được báo cáo trước đây trong ấn phẩm: J. Heterocyclic Chem. 1980, 17, 359, Chem. Pharm. Bull. 1995, 43, 450 hoặc tương tự. Sau đây, L^3 là nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy hoặc tương tự.



(1) Chuyển hóa hợp chất 18 thành hợp chất 20

Hợp chất 18 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 20 bằng cách cho hợp chất 18 vào phản ứng alkyl hoá bằng cách sử dụng kỹ thuật hoá hữu cơ đã biết. Ví dụ, phản ứng này được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất 18 bằng hợp chất

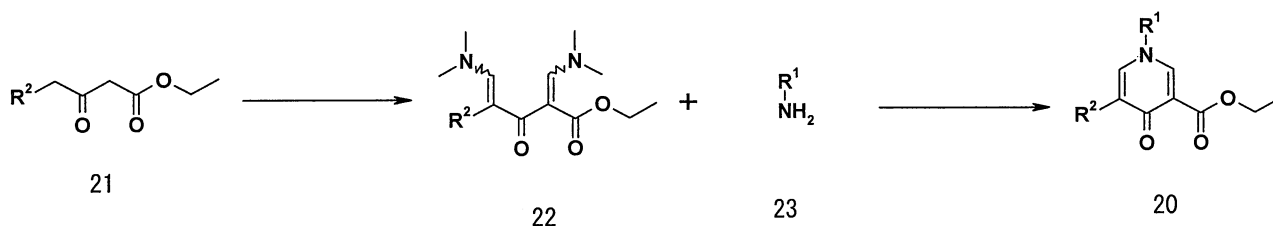
19 có cấu trúc một phần chứa R^1 (như hợp chất alkyl halogenua, hợp chất metansulfonyloxyalkyl, hợp chất triflometansulfonyloxyalkyl hoặc hợp chất p-toluensulfonyloxyalkyl) trong dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit hoặc axetonitril) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng dưới sự có mặt của bazơ hữu cơ hoặc vô cơ (như kali cacbonat, xesi cacbonat, kali tert-butoxit hoặc trietylamin) ở 0°C đến 300°C , và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C . Có thể sử dụng hợp chất 19 và bazơ với lượng từ một đến lượng dư đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng phân tử gam, tính theo hợp chất 18. Thời gian phản ứng tốt hơn là 1 phút đến 72 giờ, và tốt hơn là 5 phút đến 24 giờ.

(2) Chuyển hóa hợp chất 20 thành hợp chất 5a

Hợp chất 20 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 5a bằng phản ứng thủy phân thông thường. Ví dụ, phản ứng được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất 20 bằng axit thích hợp (như axit sulfuric hoặc axit clohydric) hoặc kiềm (như natri hydroxit hoặc kali cacbonat) trong dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như etanol, propanol hoặc nước) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng ở nhiệt độ phản ứng từ 0°C đến 200°C , và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C . Sử dụng axit hoặc kiềm thích hợp với lượng từ một đến lượng dư đương lượng phân tử gam tính theo hợp chất 20. Thời gian phản ứng tốt hơn là 1 phút đến 72 giờ, và tốt hơn là 5 phút đến 24 giờ.

Quy trình điều chế 10

Hợp chất 20 trong quy trình điều chế 9 cũng có thể được điều chế từ este của hợp chất 21 mà có thể được tổng hợp bằng cách tham khảo ấn phẩm: J. Org. Chem. 1988, 53, 873 hoặc tương tự.



(1) Chuyển hóa hợp chất 21 thành hợp chất 22

Hợp chất 21 được chuyển hóa thành hợp chất 22 bằng cách xử lý hợp chất 21 có cấu trúc một phần chứa R^2 bằng N,N-dimetylformamit dimethylaxetal mà không có dung môi hoặc trong dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như toluen, xylen, diclometan, etanol, N,N-dimetylformamit hoặc etyl axetat) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng ở 0°C đến 300°C , và tốt hơn là từ 0°C đến 130°C . Có thể sử dụng N,N-dimetylformamit dimethylaxetal với lượng từ hai đến lượng dư đương lượng phân tử gam tính theo hợp chất 21. Thời gian phản ứng tốt hơn là 1 phút đến 72 giờ, và tốt hơn là 5 phút đến 24 giờ.

(2) Chuyển hóa hợp chất 22 thành hợp chất 20

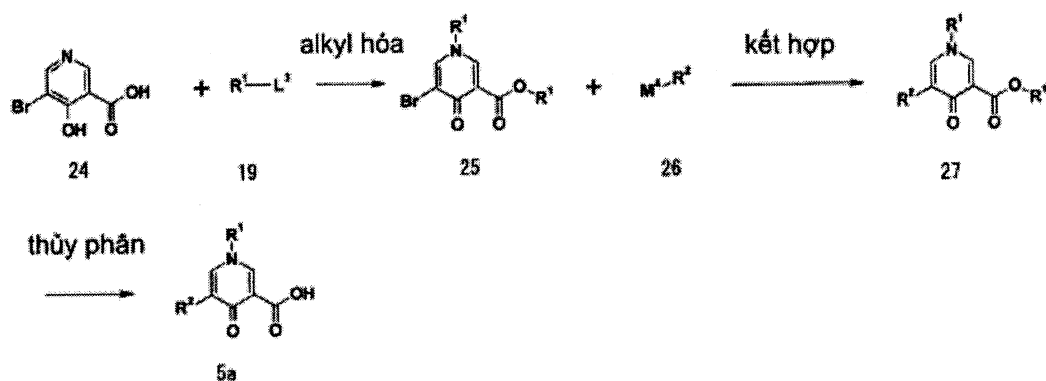
Hợp chất 22 được chuyển hóa thành hợp chất 20 bằng cách xử lý hợp chất 22 bằng hợp chất 23 có cấu trúc một phần chứa R^1 trong dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng đến phản ứng (như toluen, etyl axetat, etanol hoặc 1,4-dioxan) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng ở 0°C đến 300°C , và tốt hơn là từ 0°C đến 130°C . Phản ứng nêu trên được thực hiện bằng cách bổ sung bazơ hữu cơ hoặc vô cơ (như kali cacbonat, xesi cacbonat, kali tert-butoxit hoặc trietylamin) hoặc axit (như axit axetic, hydrogen clorua, hydrogen bromua hoặc axit sulfuric) khi cần thiết. Có thể sử dụng hợp chất 23, bazơ hoặc axit với lượng từ một đến lượng dư đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng phân tử gam, tính theo hợp chất 22. Thời gian phản ứng tốt hơn là 1 phút đến 72 giờ, và tốt hơn là 5 phút đến 24 giờ.

Trong quy trình điều chế 10, có thể sử dụng orthoformat (như etyl orthoformat) thay cho N,N-dimetylformamit dimethylaxetal.

Trong quy trình điều chế 10, cũng có thể sử dụng muối của hợp chất 23 có cấu trúc một phần chứa R^1 với axit.

Quy trình điều chế 11

Hợp chất 5 cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất 24 đã biết từ ấn phẩm: J. Med. Chem. 2008, 51, 5330.



(1) Chuyển hóa hợp chất 24 thành hợp chất 25

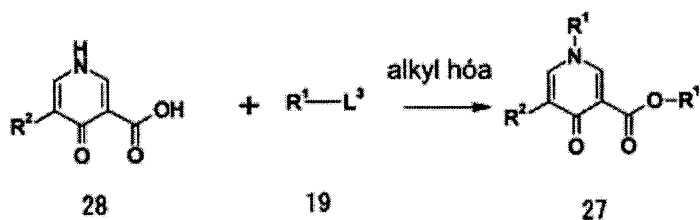
Hợp chất 24 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 25 bằng cách cho hợp chất 24 vào phản ứng alkyl hóa bằng cách sử dụng kỹ thuật hoá hữu cơ đã biết. Ví dụ, phản ứng này được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất 24 bằng hợp chất 19 có cấu trúc một phần chứa R¹ (như hợp chất alkyl halogenua, hợp chất metansulfonyloxyalkyl, hợp chất triflometansulfonyloxyalkyl hoặc hợp chất p-toluensulfonyloxyalkyl) trong dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan hoặc axetonitril) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng dưới sự có mặt của bazơ hữu cơ hoặc vô cơ (như kali cacbonat, xesi cacbonat, kali tert-butoxit hoặc trietylamin) ở 0°C đến 300°C, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C. Có thể sử dụng hợp chất 19 với lượng từ hai đến lượng dư đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là từ 2 đến 10 đương lượng phân tử gam, tính theo hợp chất 24. Thời gian phản ứng tốt hơn là 1 phút đến 72 giờ, và tốt hơn là 5 phút đến 24 giờ.

(2) Hợp chất 25 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 27 bằng cách cho hợp chất 25 tham gia quy trình tương tự với phản ứng kết hợp thông thường được mô tả ở quy trình điều chế 1.

(3) Hợp chất 27 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 5a bằng cách cho hợp chất 27 tham gia quy trình tương tự với phản ứng thủy phân thông thường được mô tả ở quy trình điều chế 9.

Quy trình điều chế 12

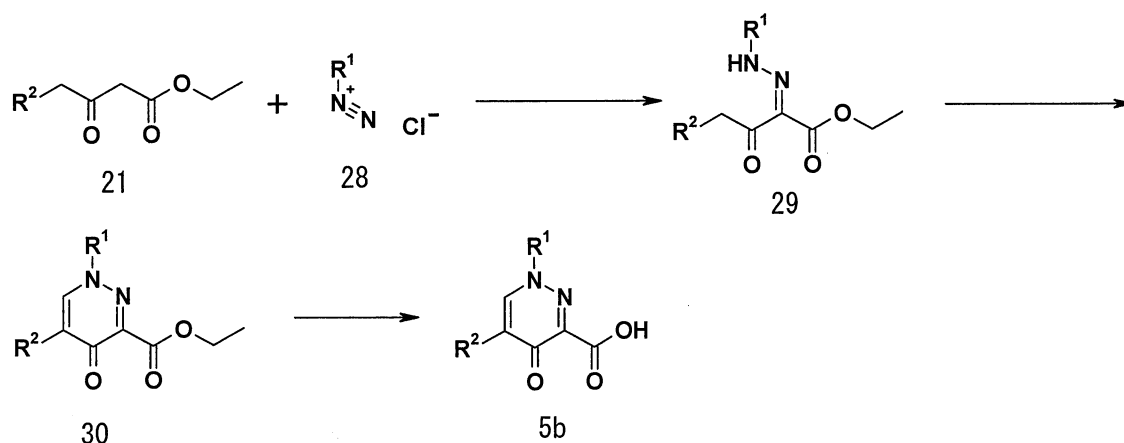
Hợp chất 27 trong quy trình điều chế 11 cũng có thể được điều chế từ axit carboxylic của hợp chất 28.



Các hợp chất 28 và 19 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 27 bằng cách cho hợp chất 28 vào xử lý tương tự với phản ứng alkyl hoá được mô tả ở quy trình điều chế 11-(1).

Quy trình điều chế 13

Hợp chất 5b được thể hiện dưới đây có thể được tổng hợp bằng cách tham khảo phương pháp trong ấn phẩm: Tetrahedron, 1995, 51, 12745.



(1) Chuyển hóa hợp chất 21 đến hợp chất 29

Hợp chất 21 được chuyển hóa thành hợp chất 29 bằng cách xử lý bằng diazo của hợp chất 28 có cấu trúc một phần chứa R¹ trong dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như axeton, metanol, etanol hoặc nước) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng dưới sự có mặt của bazơ (như kali cacbonat, natri axetat hoặc kali axetat) ở 0°C đến 300°C, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C. Có thể sử dụng hợp chất 28 với lượng từ một đến lượng dư

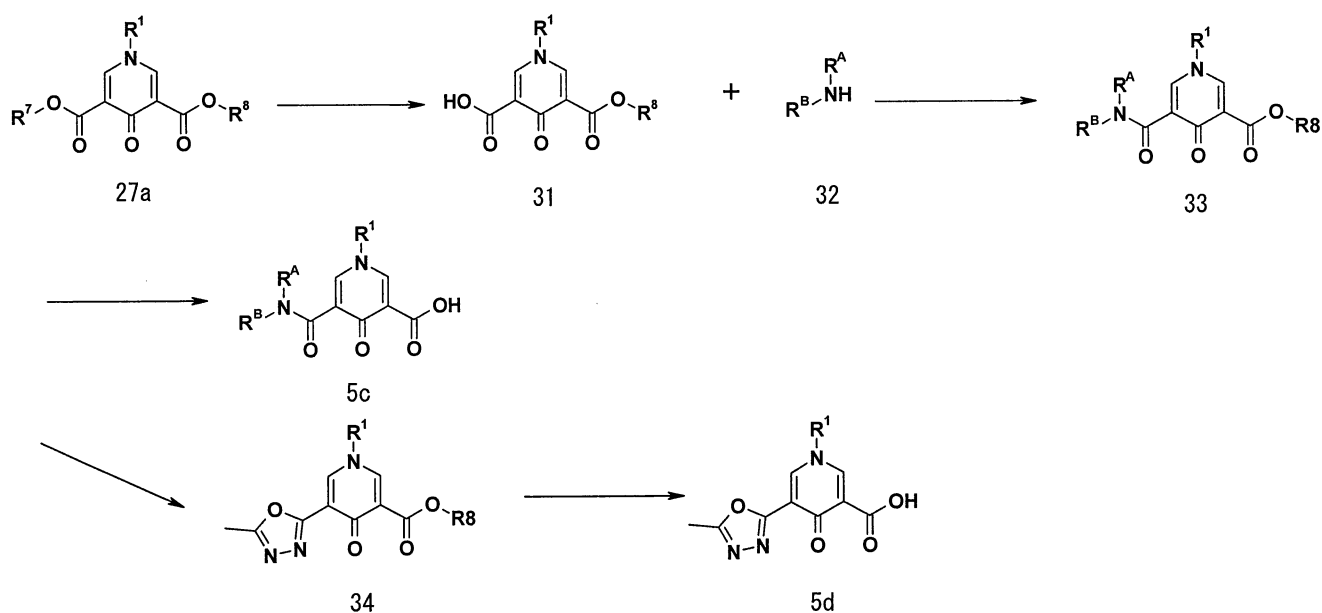
đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là từ một đương lượng phân tử gam, tính theo hợp chất 21. Thời gian phản ứng tốt hơn là 1 phút đến 72 giờ, và tốt hơn là 5 phút đến 24 giờ.

(2) Hợp chất 29 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 30 bằng cách cho hợp chất 29 tham gia quy trình tương tự với phương pháp được mô tả ở quy trình điều chế 10. Có thể sử dụng N,N-dimetylformamit dimetylaxetal với lượng từ một đến lượng dư đương lượng phân tử gam tính theo hợp chất 29.

(3) Hợp chất 30 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 5b bằng cách cho hợp chất 29 tham gia quy trình tương tự với phản ứng thủy phân thông thường được mô tả ở quy trình điều chế 9.

Quy trình điều chế 14

Các hợp chất 5c và 5d thể hiện dưới đây có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng hợp chất 27a có cấu trúc một phần chứa carboxylat như được minh họa dưới đây, mà là hợp chất 27 mà có thể được tổng hợp theo quy trình điều chế 11. Dưới đây, mỗi R^7 và R^8 là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm tert-butyl hoặc tương tự.



(1) Hợp chất 27a có thể được chuyển hóa thành hợp chất 31 bằng cách cho hợp chất 27a tham gia quy trình tương tự với phản ứng thủy phân được mô tả ở quy trình điều chế 9.

- (2) Hợp chất 31 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 33 bằng cách cho hợp chất 31 tham gia quy trình tương tự với phản ứng amit hoá thông thường được mô tả ở quy trình điều chế 1.
- (3) Hợp chất 33 có thể được chuyển hoá thành hợp chất 34 bằng cách cho hợp chất 33 vào các điều kiện phản ứng thông thường cho việc điều chế oxadiazol bằng cách tham khảo ấn phẩm: Tetrahedron Letters (2006), 47, 511, chẳng hạn. Phản ứng được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất 33 bằng hexacloetan và triphenylphosphin trong dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như diclometan, tetrahydrofuran hoặc axetonitril) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng dưới sự có mặt của bazơ (như diisopropyletylamin hoặc trietylamin) ở 0°C đến 300°C, và tốt hơn là từ 0°C đến 100°C. Có thể sử dụng bazơ, hexacloetan và triphenylphosphin với lượng từ một đến lượng dư đương lượng phân tử gam, và tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng phân tử gam, tính theo hợp chất 33. Thời gian phản ứng tốt hơn là 1 phút đến 72 giờ, và tốt hơn là 5 phút đến 24 giờ.
- (4) Hợp chất 33 có thể được chuyển hóa thành hợp chất 5c bằng cách cho hợp chất 33 tham gia quy trình tương tự với phản ứng thủy phân được mô tả ở quy trình điều chế 9.
- (5) Hợp chất 34 có thể được chuyển hoá thành hợp chất 5d bằng phản ứng thủy phân kiềm. Ví dụ, phản ứng này được thực hiện bằng cách xử lý hợp chất 34 bằng kiềm thích hợp (như natri hydroxit hoặc kali cacbonat) trong dung môi thích hợp mà không gây ảnh hưởng bất lợi đến phản ứng (như etanol, propanol, tetrahydrofuran hoặc nước) hoặc dung môi hỗn hợp gồm của chúng ở nhiệt độ phản ứng từ 0°C đến 200°C, và tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C. Sử dụng kiềm thích hợp với lượng từ một đến lượng dư đương lượng phân tử gam tính theo hợp chất 34. Thời gian phản ứng tốt hơn là 1 phút đến 72 giờ, và tốt hơn là 5 phút đến 24 giờ.

Nguyên liệu thô điều chế 2, 10 và 15 là có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp theo phương pháp đã biết.

Nguyên liệu thô điều chế 3 là có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp theo phương pháp đã biết như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (như ấn phẩm: Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 5406 chẳng hạn).

Nguyên liệu thô điều chế 7 là có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp theo phương pháp đã biết hoặc phương pháp được mô tả ở các ví dụ tham khảo.

Nguyên liệu thô điều chế 18, 28, 21 và 27a là có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được tổng hợp theo phương pháp đã biết hoặc phương pháp được mô tả ở các ví dụ tham khảo.

Nguyên liệu thô điều chế 19 là có bán sẵn hoặc có thể được tổng hợp theo phương pháp đã biết.

Như được mô tả ở trên, hệ thống truyền tín hiệu Gas6/Axl đã được báo cáo là điều biến các đáp ứng tế bào như tỷ lệ sống sót của tế bào, sự phân chia tế bào, sự tự tiêu, sự di chuyển tế bào, sự hình thành mạch, sự kết tụ tiểu huyết cầu và biệt hóa tế bào NK (Rachel MA Linger et al., Expert Opin. Ther. Targets 2010 14, 1073). Vì thế, các chất ức chế Axl là hữu ích để điều trị các bệnh do chứng tăng năng kinaza Axl gây ra, các bệnh có liên quan đến chứng tăng năng kinaza Axl và/hoặc các bệnh đi kèm với chứng tăng năng kinaza Axl.

Các bệnh do chứng tăng năng kinaza Axl gây ra, các bệnh có liên quan đến chứng tăng năng kinaza Axl và các bệnh đi kèm với chứng tăng năng kinaza Axl bao gồm các bệnh liên quan đến mô trong đó các gen Axl và/hoặc các protein được biểu hiện quá mức, và các bệnh liên quan đến mô trong đó hoạt tính phosphoryl hoá của Axl gia tăng.

Các ví dụ về các bệnh nêu trên bao gồm các bệnh tăng sinh huyết. Các ví dụ về các bệnh tăng sinh huyết bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh tăng sản nội mạc tử cung, phát triển tế bào cơ trơn mạch do thrombin gây ra (VSMC), u lành tính, u ác tính (bệnh ung thư), bệnh viêm thận tiểu cầu cấp và mãn tính, và bệnh thần kinh do đái tháo đường.

Ngoài ra đã chứng minh rằng Axl có vai trò trong miễn dịch (Lu et al., Science, 2001, 293, 306), chức năng tiểu huyết cầu (Angelillo-Scherrer et al., Nat. Med., 2001, 7, 215), sự sản sinh tinh trùng (Lu et al., Nature, 1999, 398, 723), vôi hoá mạch máu (Son et al., Eur. J. Pharmacol., 2007, 556, 1), (Nakano et al, J. Biol. Chem., 1995, 270, 5702), và các bệnh về thận khác như thải loại mô ghép cùng loại mạn tính (Yanagita et al., J. Clin. Invest., 2002, 110, 239). Chất ức chế Axl là hữu ích để điều trị nhiều bệnh như các bệnh về mạch máu (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng huyết khối, bệnh xơ vữa động mạch và bệnh tắt phát hẹp van tim) và các bệnh có loạn hình thành mạch cao (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh vồng mạc do tiểu đường, bệnh vồng mạc, bệnh vẩy nến, viêm khớp mãn tính tăng dần, chứng xơ động mạch, xa-côm Kaposi và u mạch).

Các hợp chất hoặc muối của chúng, hoặc tinh thể của chúng, theo sáng chế ức chế Axl và vì thế hữu ích để điều trị các bệnh nêu trên.

Tốt hơn là, các hợp chất hoặc muối của chúng, hoặc tinh thể của chúng, theo sáng chế là hữu ích để điều trị các bệnh ung thư khác nhau. Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư niêm mạc tử cung, bệnh ung thư thân tử cung, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư biểu mô tế bào Fig.vảy, bệnh bạch cầu, xa côm xương, khối u ác tính, u nguyên bào đệm, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đầu và cổ, u tinh hoàn, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư máu, u nguyên bào vồng mạc và bệnh ung thư tuyến tụy.

Các báo cáo khác nhau về mối quan hệ giữa bệnh ung thư và Axl đã được thực hiện liên quan đến sự ức chế sự phát triển, ức chế sự di căn, di trú và xâm lấn, và chống lại sự kháng thuốc.

Các đột biến trội âm Axl đã được báo cáo là ức chế sự phát triển khối u não (Vajkoczy et al., PNAS 2006, 103, 5799). Đã có báo cáo rằng khi Axl được biểu hiện hoặc Axl/Gas6 được đồng biểu hiện trong các mô thu được từ bệnh nhân mắc u nguyên bào đệm, các khối u phát triển nhanh hơn đáng kể và tuổi thọ của bệnh nhân bị là thấp (Hutterer et al., Clin Cancer Res 2008, 14, 130). Axl shRNA đã được báo cáo là ức chế sự tăng sinh của các tế bào ung thư vú (Yi-Xiang et al., Cancer Res 2008, 68, 1905). Như đã rõ ràng từ các báo cáo này, các chất ức chế Axl là hữu ích để ức chế sự tăng sinh tế bào ở bệnh ung thư.

Mặt khác, các đột biến trội âm Axl đã được báo cáo là ức chế sự di trú và xâm lấn tế bào (Zhang et al., Cancer Res 2008 68, 1905, Vajkoczy et al., PNAS 2006, 103, 5799 và Holland et al., Cancer Res 2005, 65, 9294). Axl shRNA đã được báo cáo là ức chế sự di căn in vivo (Li et al., Oncogene 2009, 28, 3442). Anti-Axl antibodies và siRNA đã được báo cáo là ức chế sự phát triển khối u và di căn ở mẫu chuột (Li et al., Oncogene 2009 28, 3442 và Ye et al., Oncogene 2010, 29, 5254). Axl đã được báo cáo là thúc đẩy sự xâm lấn tế bào (Tai et al., Oncogene 2008, 27, 4044). R-428, chất ức chế Axl, đã được báo cáo là ức chế mẫu lan tỏa của bệnh ung thư vú di căn (Holland et al., Cancer Res 2010, 70, 1544). Các kháng thể Axl, Axl shRNA và NA80x1, chất ức chế Axl, đã được báo cáo là ức chế sự di trú và xâm lấn của các tế bào ung thư vú (Yi-Xiang et al., Cancer Res 2008, 68 1905). Ngoài ra, đã được báo cáo là sự liên quan của Axl đến tiến trình di căn và ác tính của bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư lách, bệnh ung thư buồng trứng di căn, bệnh ung thư biểu mô tuyến ức và tương tự. Như đã rõ ràng từ các báo cáo này, các chất ức chế Axl là hữu ích để làm thuyên giảm, điều trị và phòng sự di căn ung thư, sự di trú tế bào và sự xâm lấn tế bào, chẳng hạn.

Ngoài ra, các chất ức chế Axl đã được báo cáo là chống lại sự kháng imatinib ở bệnh ung thư dạ dày (Mahadevan et al., Oncogene 2007, 26, 3909). Đã chứng minh được rằng Axl gây ra sự kháng các thuốc điều trị hóa học như doxorubicin, VP16 và cisplatin ở bệnh bạch cầu tủy cấp tính (Hong et al., Cancer Letters 2008, 268, 314). Đã có báo cáo rằng Axl được hoạt hóa để kháng

lapatinib ở các tế bào ung thư vú dương tính HER-2 (Liu et al., Cancer Res 2009, 69, 6871). Axl đã được báo cáo là có liên quan đến cơ chế kháng PLX4032 (vemurafenib) (Johannessen et al., Nature 2010, 468, 968). Ngoài ra, Axl đã được báo cáo là có liên quan đến sự kháng temozolomide, carboplatin và vincristin (AK Keeating et al., Mol Cancer Ther 2010, 9(5), 1298). Như đã rõ ràng từ các báo cáo này, các chất ức chế Axl là hữu ích để chống lại sự kháng thuốc như sự kháng các thuốc chống ung thư.

Hơn nữa, Axl đã được báo cáo là có liên quan đến các bệnh về thận như sự hình thành xơ ở thận và bệnh thần kinh do đái tháo đường (Công bố quốc gia của đơn sáng chế quốc tế số 2005-517412), và các chất ức chế Axl là hiển nhiên hữu ích để điều trị các bệnh về thận nêu trên cũng như các bệnh xơ hóa như xơ hóa phổi tự phát.

Hoạt tính ức chế Axl của các hợp chất có thể được đánh giá theo các phương pháp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp được mô tả ở phần các ví dụ thử nghiệm của sáng chế.

Một phương án khác theo sáng chế là hợp chất N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (dưới đây đôi khi được mô tả là "hợp chất (1)" trong bản mô tả này) hoặc muối của nó, và tốt hơn là hợp chất N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydrochlorua.

Một phương án khác theo sáng chế là các tinh thể của hợp chất N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydrochlorua.

Ở đây thuật ngữ tinh thể đề cập đến chất rắn mà cấu trúc bên trong của nó được tạo ra bằng cách lặp lại các nguyên tử cấu tạo (hoặc nhóm của chúng) một cách đều đặn trong không gian ba chiều, và khác biệt với chất rắn vô định hình mà không có cấu trúc bên trong đều đặn.

Ngoài ra, các muối của các hợp chất (1) bao gồm muối bất kỳ trong số các muối trong phần ví dụ thực hiện sáng chế. Các hợp chất (1) hoặc muối của chúng có thể tồn tại ở dạng tự do hoặc các solvat. Chúng có thể tồn tại dưới dạng các solvate do sự hấp thụ hơi ẩm trong không khí chẳng hạn. Các solvat là không bị giới hạn cụ thể miễn là được dung, và các ví dụ cụ thể bao gồm các hydrat (như các monohydrat hoặc các dihydrat), các etanolat và 2-propanolat.

Các tinh thể của hợp chất này có các cấu trúc bên trong khác nhau và các tính chất hóa lý (các dạng đa hình tinh thể) có thể được tạo ra phụ thuộc và các điều kiện kết tinh. Tinh thể theo sáng chế có thể dạng bất kỳ trong số các dạng đa hình tinh thể này hoặc có thể là hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều dạng đa hình tinh thể.

Tinh thể theo sáng chế có thể hấp thụ hơi ẩm hoặc hấp thụ nước khi được để yên trong không khí hoặc có thể được gia nhiệt đến 25 đến 150°C trong các điện khí quyển bình thường, chẳng hạn, để tạo ra hydrat. Ngoài ra, tinh thể theo sáng chế cũng có thể chứa dung môi trong quá trình kết tinh trong dung môi cạn kèm theo hoặc solvat.

Trong bản mô tả này, tinh thể theo sáng chế có thể được thể hiện dựa trên dữ liệu nhiễu xạ bột tia X. Nhiễu xạ bột tia X có thể được đo và phân tích bằng kỹ thuật thông thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này như phương pháp được mô tả ở phần các ví dụ. Thông thường, đối với các hydrat và dehydrat, sự ngậm nước và loại nước trong quá trình kết tinh có thể làm thay đổi hằng số mạng của chúng và vì thế các góc nhiễu xạ (2θ) trong nhiễu xạ bột tia X. Ngoài ra, cường độ đỉnh có thể bị thay đổi bởi sự khác biệt về bề mặt phát triển tinh thể hoặc tương tự (dạng quen của tinh thể) chẳng hạn. Bởi vậy, khi tinh thể theo sáng chế được thể hiện dựa trên dữ liệu nhiễu xạ bột tia X, các tinh thể mà có các góc nhiễu xạ ở đỉnh và mẫu nhiễu xạ bột tia X trong nhiễu xạ bột tia X giống với các góc nhiễu xạ ở đỉnh và mẫu nhiễu xạ bột tia X trong nhiễu xạ bột tia X của tinh thể theo sáng chế, cũng như các hydrat và dehydrat thu được từ chúng, là được bao hàm trong phạm vi sáng chế.

Dạng được ưu tiên của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.1 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 7,44, 10,00, 13,48, 14,86, 16,10, 19,30, 20,30, 22,62, 23,02, 23,70, 24,54, 25,92 và 28,46 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.2 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 4,32, 9,10, 15,52, 18,32, 18,54, 19,22, 20,54, 20,70, 23,54, 24,14, 25,34 và 27,02 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.3 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 13,86, 15,04, 19,76, 20,58, 22,26, 22,58, 23,82, 24,10, 24,36 và 24,88 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.4 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 5,34, 7,22, 8,20, 11,68, 14,54, 15,74, 17,54, 23,24, 23,72, 25,12 và 26,16 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.5 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 11,02, 11,86, 15,56, 18,20, 22,12, 24,70, 25,80, 26,04, 26,26 và 28,62 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.6 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 3,58, 4,56, 6,60, 6,72, 7,20, 9,62, 10,28, 13,06 và 24,52 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.7 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 7,78, 8,14, 8,88, 12,54, 15,68, 16,36, 18,76, 19,34, 20,08, 22,36, 24,66, 25,74, 26,70 và 28,02 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.8 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 5,78, 8,90, 13,66, 14,42, 16,84, 17,56, 19,26, 20,74, 22,42, 24,66, 25,12, 25,60 và 26,96 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.9 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 11,12, 14,82, 18,86, 20,32, 20,66, 21,64, 22,36, 22,68, 23,00, 24,10, 25,26 và 27,00 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.10 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 7,80, 12,18, 12,78, 16,20, 16,82, 19,20, 19,66, 20,20, 21,20, 24,52, 25,68 và 26,78 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.11 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 2,80, 6,86, 7,88, 11,60, 13,68, 14,86, 17,40, 22,40, 23,78 và 25,74 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.12 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 5,32, 7,98, 10,68, 11,70, 14,84, 16,02, 19,78, 21,76, 23,08, 25,30 và 25,68 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.13 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 8,10, 10,60, 12,06, 14,16, 14,58, 15,60, 18,16, 20,72, 20,94, 22,86, 23,90, 24,32 và 27,14 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.14 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 3,60, 6,22, 9,56, 10,42, 14,04, 14,66, 15,30, 16,40, 19,52, 22,12 và 26,42 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.15 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 5,46, 7,98, 9,54, 11,00, 14,00, 15,36, 16,56, 22,00, 23,54, 24,00 và 26,56 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một dạng được ưu tiên khác của các tinh thể theo sáng chế là các tinh thể có mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở FIG.16 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$). Các tinh thể này cũng là các tinh thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 5,64, 6,92, 8,06, 11,32, 14,40, 16,18, 17,04, 21,84, 22,50, 23,82 và 24,28 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

Một phương án khác theo sáng chế đề cập đến thuốc chứa tinh thể theo sáng chế làm thành phần hoạt tính.

Thuốc chứa tinh thể sáng chế làm thành phần hoạt tính tốt hơn là ở dạng dược phẩm chứa tinh thể theo sáng chế và một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Cách thức sử dụng thuốc theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể. Thuốc có thể sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hoá, nhưng tốt hơn là dùng đường miệng.

Dược phẩm theo sáng chế ít nhất có một phần chứa hợp chất (1) hoặc muối của nó, hoặc tinh thể của nó. Các dạng tinh thể khác với tinh thể theo sáng chế có thể có mặt dưới dạng hợp chất (1) trong dược phẩm. Hàm lượng tinh thể theo sáng chế chứa trong dược phẩm có thể nằm trong khoảng từ 0,01% trọng lượng đến 99,9% trọng lượng, như 0,01% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 0,05% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 0,1% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 0,5% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 1% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 2% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 3% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 4% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 5% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 10% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 20% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 30% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 40% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 50% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 60% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 70% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 80% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 90% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 95% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 96% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 97% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 98% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 99% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 99,5% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 99,6% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 99,7% trọng lượng hoặc nhiều hơn, 99,8% trọng lượng hoặc nhiều hơn hoặc 99,9% trọng lượng hoặc nhiều hơn, tính theo tổng lượng hợp chất (1) trong dược phẩm. Có thể xác định việc dược phẩm có chứa tinh thể theo sáng chế hay không bằng phương pháp phân tích dụng cụ được mô tả trong bản mô tả này (như nhiễu xạ kế bột tia X, phân tích nhiệt hoặc phổ kế hấp thụ hồng ngoại).

Hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào có thể kiểm tra được bằng cách sử dụng thử nghiệm ức chế tăng sinh mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thường sử dụng. Hoạt tính ức chế tăng sinh tế bào có thể kiểm tra được bằng cách so sánh độ tăng sinh tế bào (như tế bào khối u) với sự có mặt hoặc không có mặt của hợp chất thử nghiệm. Độ tăng sinh có thể được kiểm tra bằng cách sử dụng hệ thống thử nghiệm để đánh giá các tế bào sống chẳng hạn. Các ví dụ về phương pháp đánh giá tế bào sống bao gồm thử nghiệm hấp thụ [^3H]-thymidin, phương pháp BrdU và thử nghiệm MTT.

Hoạt tính chống khối u *in vivo* có thể được kiểm tra bằng cách sử dụng thử nghiệm chống khối u mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thường sử dụng. Ví dụ, hoạt tính chống khối u *in vivo* theo sáng chế có thể được xác nhận bằng cách cấy các tế bào khối u vào chuột nhắt hoặc chuột; sử dụng hợp chất hoặc muối của nó, hoặc tinh thể của nó, theo sáng chế qua đường miệng hoặc trong tĩnh mạch sau khi việc ghép các tế bào đã cấy được xác nhận; và so sánh sự phát triển khối u ở nhóm không dùng được chất với sự phát triển khối u ở nhóm có dùng hợp chất sau khi sử dụng vài ngày đến vài tuần.

Ngoài ra, hoạt tính kìm hãm di căn, hoạt tính ức chế xâm lấn, hoạt tính ức chế di trú và hoạt tính chống kháng thuốc có thể được đánh giá bằng các phương pháp thử nghiệm được mô tả ở các tài liệu nêu trên, trong đó mỗi quan hệ giữa Axl và mỗi trong số các hoạt tính này được báo cáo.

Các dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất hoặc muối của nó, hoặc tinh thể của nó, theo sáng chế và chất mang dược dụng và có thể được sử dụng dưới dạng các thuốc tiêm như thuốc tiêm trong tĩnh mạch, thuốc tiêm trong cơ hoặc thuốc tiêm dưới da hoặc theo các phương pháp khác nhau như dùng đường miệng hoặc dùng qua da. Chất mang dược dụng đề cập đến chất dược dụng (như tá dược, chất pha loãng, chất phụ gia hoặc dung môi) tham gia vào quá trình truyền hợp chất hoặc muối của nó, hoặc tinh thể của nó, theo sáng chế hoặc chế phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó, hoặc tinh thể của nó, theo sáng chế từ cơ quan này đến cơ quan khác.

Các chế phẩm (như các chế phẩm dùng đường miệng hoặc các thuốc tiêm) có thể được chọn một cách thích hợp theo phương pháp sử dụng và được bào chế theo các phương pháp thường được sử dụng để bào chế các chế phẩm. Các ví dụ về các chế phẩm dùng đường miệng bao gồm viên nén, bột, hạt, viên nang, viên tròn, viên ngậm dẹt, dung dịch, xi rô, cốm ngọt, nhũ tương và các huyền phù dạng dầu hoặc nước. Chúng cũng có thể được dùng qua đường miệng ở dạng tự do hoặc ở dạng muối. Các chế phẩm dạng nước có thể được điều chế bằng cách tạo ra các sản phẩm cộng axit với các axit được dùng hoặc bằng cách tạo ra muối của kim loại kiềm như natri chẳng hạn. Đối với thuốc tiêm, có thể sử dụng các chất ổn định, chất bảo quản, chất hòa tan và tương tự trong chế phẩm. Các dung dịch mà có thể chứa các chất phụ gia này có thể được cất giữ trong các vật chứa và sau đó được làm khô lạnh, ví dụ, để tạo ra các chế phẩm dạng rắn để hoàn nguyên trước khi sử dụng. Một liều có thể được cất giữ trong một vật chứa hoặc nhiều liều có thể được cất giữ trong một vật chứa.

Các ví dụ về các chế phẩm dạng rắn bao gồm viên nén, bột, hạt, viên nang, viên tròn và viên ngậm dẹt. Các chế phẩm dạng rắn này có thể chứa các tá dược được dùng cùng với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các tá dược này bao gồm chất độn, chất tạo khối, chất kết dính, chất gây rã, chất trợ hòa tan, chất tạo ngọt và chất làm trơn, và chúng cũng có thể được chọn và được trộn nếu cần để bào chế chế phẩm.

Các ví dụ về các chế phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch, xi rô, cốm ngọt, nhũ tương và huyền phù. Các chế phẩm dạng lỏng này có thể chứa các tá dược được dùng cùng với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các tá dược này bao gồm các chất tạo huyền phù và các chất nhũ hóa, và chúng có thể được chọn và trộn nếu cần để bào chế chế phẩm.

Các hợp chất hoặc muối của chúng, hoặc tinh thể của chúng, theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú, cụ thể là người. Liều và khoảng cách giữa các liều có thể được chọn một cách thích hợp bởi sự quyết định của thầy thuốc theo vị trí của bệnh và chiều cao, cân nặng, giới tính

hoặc tiền sử y tế của bệnh nhân. Khi hợp chất của sáng chế được sử dụng cho người, liều nằm trong khoảng từ khoảng 0,01mg/kg thể trọng đến khoảng 500mg/kg thể trọng mỗi ngày, và tốt hơn là từ khoảng 0,1 mg/kg thể trọng đến khoảng 100 mg/kg thể trọng mỗi ngày. Khi sử dụng cho người, liều tốt hơn là được sử dụng ở dạng liều duy nhất hoặc hai đến bốn liều riêng rẽ mỗi ngày, và tốt hơn là việc sử dụng được lặp lại với các khoảng cách thích hợp. Liều hàng ngày có thể vượt quá liều nêu trên theo quyết định của thầy thuốc, nếu cần.

Các hợp chất hoặc muối của chúng, hoặc tinh thể của chúng, theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các chất chống khối u khác. Các ví dụ bao gồm các chất kháng sinh chống khối u, các thảo dược chống khối u, BRM (các chất biến đổi đáp ứng sinh học - biological response modifiers), các hormon, các vitamin, các kháng thể chống khối u, các thuốc đích phân tử và các tác nhân chống khối u khác.

Cụ thể hơn, các ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm các chất alkyl hóa như mù tạc nitơ, mù tạc nitơ N-oxit và chlorambucil; các chất aziridin alkyl hóa như carboquone và thiotepa; các chất epoxit alkyl hóa như dibromomannitol và dibromodulcitol; các chất nitrosourea alkyl hóa như carmustin, lomustin, semustin, nimustin hydroclorua, streptozocin, clozotocin và ranimustine; busulfan, improsulfan tosilate và dacarbazin.

Các ví dụ về các chất chống chuyển hóa bao gồm các chất chống chuyển hóa purin như 6-mercaptapurin, 6-thioguanin và thioinosin; các chất chống chuyển hóa pyrimidin như fluraxil, tegafur, tegafur uraxil, carmofur, doxifluridin, broxuridin, cytarabin và enocitabin; và các chất chống folat như metotrexat và trimetrexat.

Các ví dụ về các chất kháng sinh chống khối u bao gồm các thuốc kháng sinh chống khối u anthracyclin như mitomycin C, bleomycin, peplomycin, daunorubicin, aclarubicin, doxorubicin, pirarubicin, THP-adriamycin, 4'-epidoxorubicin và epirubicin; chromomycin A3 và actinomycin D.

Các ví dụ về các thảo dược chống khối u bao gồm các vinca alkaloit như vindesin, vincristin và vinblastin; các taxan như paclitaxel và docetaxel; và các epipodophyllotoxin như etoposide và teniposide.

Các ví dụ về BRM bao gồm các yếu tố hoại tử khối u và indometacin.

Các ví dụ về các hormon bao gồm hydrocortison, dexametason, methylprednisolon, prednisolon, prasteron, betametason, triamcinolon, oxymetholon, nandrolon, metenolon, fosfestrol, ethinyl estradiol, chlormadinon và medroxyprogesteron.

Các ví dụ về các vitamin bao gồm vitamin C và vitamin A.

Các kháng thể chống khối u và các dược chất đích phân tử bao gồm trastuzumab, rituximab, cetuximab, nimotuzumab, denosumab, bevacizumab, infliximab, imatinib mesylat, gefitinib, erlotinib, sunitinib, lapatinib, sorafenib, dasatinib, nilotinib và vemurafenib.

Các ví dụ về các thuốc chống khối u khác bao gồm cisplatin, carboplatin, oxaliplatin, tamoxifen, camptothecin, ifosfamid, cyclophosphamid, melphalan, L-asparaginase, aceglatone, sizofiran, picibanil, procarbazine, pipobroman, neocarzinostatin, hydroxyurea, ubenimex và krestin.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp phòng và/hoặc điều trị bệnh ung thư, bao gồm việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó, hoặc tinh thể của nó, theo sáng chế.

Ngoài ra, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất hoặc muối của nó, hoặc tinh thể của nó, theo sáng chế để sản xuất thuốc.

Sáng chế sẽ được mô tả một cách cụ thể bằng cách tham khảo các ví dụ minh họa dưới đây, tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này và chúng không được hiểu là làm giới hạn theo nghĩa bất kỳ nào. Các chất phản ứng, dung môi và nguyên liệu ban đầu được mô tả một cách cụ thể trong bản mô tả này là có sẵn từ các nguồn tự nhiên hoặc đã biết từ các báo cáo trước đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các chữ viết tắt

DMF: N,N-dimetylformamit

THF: Tetrahydrofuran

HATU: N,N,N',N'-Tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uron hexaflophosphat

HOAt: 1-Hydroxy-7-azabenzotriazol

DIPEA: N,N-diisopropyletylamin

COMU: (1-xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminoxy)dimetylamino-morpholino-cacbeni hexaflophosphat

TFA: Axit trifloaxetic

EDC.HCl: 1-etyl-3-(3-dimetylamino-propyl)carbodiimit hydroclorua

HOBt: 1-Hydroxybenzotriazol

DMAP: 4-dimetylamino-pyridin

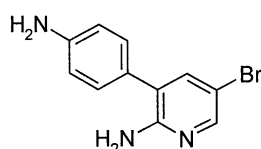
PLC: Sắc ký lớp mỏng điều chế

HPLC: Sắc ký lỏng hiệu năng cao

Ví dụ 1

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: 3-(4-aminophenyl)-5-bromopyridin-2-amin



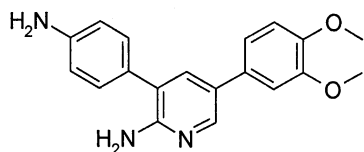
Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (1,16g), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (2,48g) và kali cacbonat (4,15g) vào dung dịch chứa 5-bromo-3-iodopyridin-2-amin (2,99g) trong 1,4-dioxan (40ml) và nước (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn sau đó được tinh chế bằng sắc ký silica gel [clorofom:metanol = 9:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 2,48g hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,80 (2H, br s), 4,58 (2H, br s), 6,76 (2H, dt, $J = 8,9, 2,3$ Hz), 7,22 (2H, dt, $J = 8,9, 2,3$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 264($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 3-(4-aminophenyl)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-2-amin

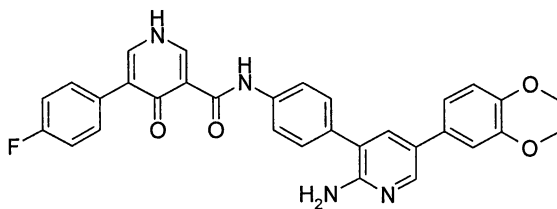


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (1,09g), axit 3,4-dimethoxyphenylboronic (1,92g) và kali cacbonat (3,89g) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (2,48g) trong 1,4-dioxan (40ml) và nước (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 95°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel [clorofom:metanol = 9:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 2,48g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,80 (2H, br s), 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,60 (2H, br s), 6,77-6,81 (2H, m), 6,93 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,28-7,32 (2H, m), 7,53 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 322($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



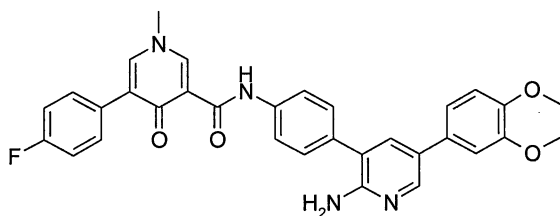
Bổ sung HOAt (14mg), HATU (57mg), DMAP (6mg) và DIPEA (29 μ l) vào dung dịch chứa axit 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (23mg) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (32mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, được tinh chế bằng PLC [lớp hữu cơ chứa clorofom:metanol:nước = 7:3:1 (thể tích/thể tích)] và được làm khô lạnh bằng dung môi hỗn hợp gồm dioxan-nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg) dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$) δ : 3,98-3,88 (6H, m), 6,92-7,19 (5H, m), 7,44-7,70 (6H, m), 7,82-7,89 (2H, m), 8,15-8,21 (1H, m), 8,58-8,61 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 537($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 2

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung HOAt (23mg), HATU (97mg), DMAP (10mg) và DIPEA (50 μ l) vào dung dịch chứa axit 5-(4-flophenyl)-1-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (46mg) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Hợp chất thu được ở bước 2

của ví dụ 1 (55mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng PLC [ethyl axetat:metanol = 20:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 19mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

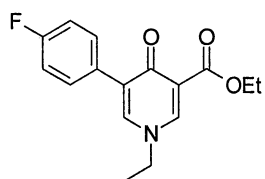
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,90 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,66 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,14-7,18 (2H, m), 7,46-7,51 (3H, m), 7,54-7,58 (3H, m), 7,86 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 551($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 3

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-ethyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Ethyl 1-ethyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

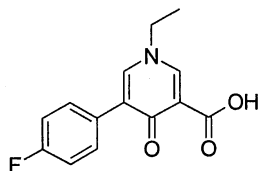


Bổ sung N,N-dimethylformamit dimethylaxetal (3,9ml) vào dung dịch chứa ethyl 4-(4-flophenyl)-3-oxobutanoat (1310mg) trong n-butyl axetat (15ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong năm giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và etanol (20ml) được bổ sung vào, sau đó bổ sung etylamin (dung dịch 2M trong THF, 4,4ml). Sau khi khuấy ở 60°C trong hai giờ, bổ sung etylamin (dung dịch 2M trong THF, 3,0ml) và hỗn hợp này được khuấy tiếp ở 60°C trong hai giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 - > 70:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 985mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,95 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,38 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,37 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,55-7,61 (2H, m), 8,18 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 290($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: axit 1-etyl- 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

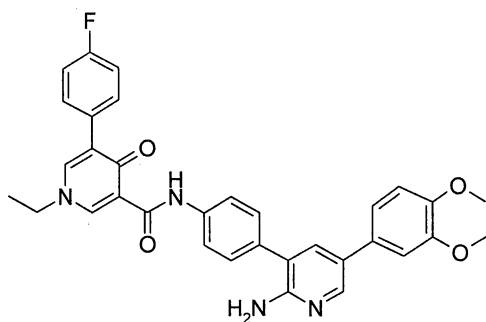


Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N (0,16ml) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (24mg) trong metanol (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong hai giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Lớp hữu cơ được chiết bằng clorofom và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm để thu được 22mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 4,12 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 7,12-7,20 (2H, m), 7,51-7,64 (3H, m), 8,55 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 262($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-etyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



DIPEA (80 μl) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (60mg) và COMU (128mg) trong DMF (2,0ml) ở nhiệt độ trong

phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (81mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Sau đó bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa, và lớp hữu cơ được chiết bằng ethyl axetat và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [ethyl axetat:dichlometan:metanol = 5:5:1 (thể tích/thể tích)]. Chất rắn thu được được kết tinh từ ethyl axetat và diisopropyl ête để thu được 107mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

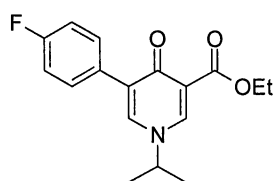
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,63 (2H, s), 6,90-7,21 (5H, m), 7,46-7,61 (6H, m), 7,84-7,90 (2H, m), 8,27 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 565($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 4

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(propan-2-yl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Ethyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(propan-2-yl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



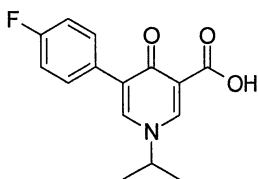
N,N-dimethylformamit dimethylaxetal (3,6ml) được bổ sung vào dung dịch chứa ethyl 4-(4-flophenyl)-3-oxobutanoat (1200mg) trong n-propyl axetat (13ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong bốn giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và ethanol (18ml) được bổ sung vào, sau đó bổ sung 2-propylamin (688 μl) vào. Sau khi khuấy ở 60°C trong một giờ, bổ sung 2-propylamin (459 μl) vào và hỗn hợp này được khuấy tiếp ở 60°C trong một giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế

bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 → 80:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 620mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,55 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 4,13-4,25 (1H, m), 4,39 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 8,23 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 304($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(propan-2-yl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

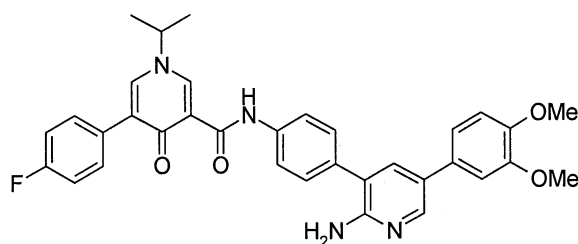


Dung dịch nước natri hydroxit 1N (4,0ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (620mg) trong metanol (4,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 327mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,62 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 4,28-4,41 (1H, m), 7,12-7,20 (2H, m), 7,55-7,62 (2H, m), 7,67 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,60 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 276($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(propan-2-yl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid



Bổ sung DIPEA (42 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (45mg) và COMU (91mg) trong DMF (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 40 phút. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (58mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ, sau đó bổ sung nước vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 56mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

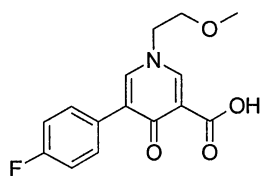
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,62 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,28-4,38 (1H, m), 4,72 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,01-7,11 (2H, m), 7,14-7,21 (2H, m), 7,46-7,61 (6H, m), 7,85-7,91 (2H, m), 8,26 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,72 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 579($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 5

Axit N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-1-(2-metoxyetyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: 5-(4-flophenyl)-1-(2-metoxyetyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic



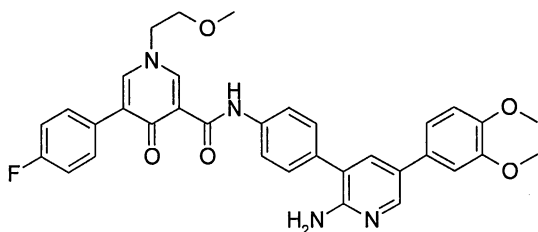
Bổ sung 1-bromo-2-metoxyetan (95 μ l) vào huyền phù chứa etyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (200mg) và xesi cacbonat (499mg) trong DMF (4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bốn giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. Bổ sung xesi cacbonat (499mg) và 1-bromo-2-metoxyetan (95 μ l) vào hỗn hợp phản ứng ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong chín giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong ba ngày và quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước natri hydroxit 1N (4ml) được bổ sung vào

hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong năm giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N và nước vào hỗn hợp phản ứng. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó rửa bằng dung môi hỗn hợp gồm hexan và diethyl ête [5:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 113mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,39 (3H, s), 3,74 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,17 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,13-7,19 (2H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 7,69 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 292($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-1-(2-methoxyetyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



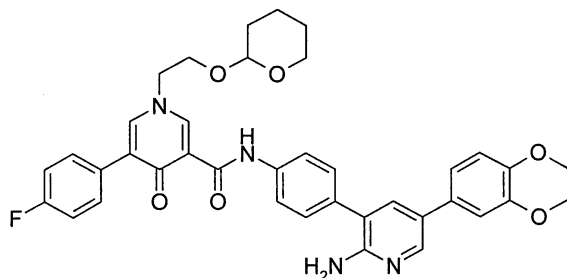
Bổ sung HOAt (21mg), HATU (89mg), DMAP (10mg) và DIPEA (46 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (50mg) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (50mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng PLC [etyl axetat:metanol = 8:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [diclometan:metanol = 15:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 60mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,40 (3H, s), 3,76 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,15 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,65 (2H, s), 6,90-7,20 (5H, m), 7,48-7,60 (6H, m), 7,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

MS(ESI) m/z :595(M+H)⁺.

Ví dụ 6

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl]-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (raxemat)



Bổ sung 2-(2-bromoetoxyl)tetrahydro-2H-pyran (83 μ l) vào huyền phù chứa hợp chất của ví dụ tham khảo 9 và xesi cacbonat (237mg) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, và dung dịch nước natri hydroxit 1N (2ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N và nước vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, và sau đó làm khô bằng natri sulfat và lọc. Chất lọc sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl]-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic dưới dạng chất dầu.

Axit 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl]-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic được hòa tan trong DMF (2ml), và bổ sung HOAt (41mg), HATU (170mg), DMAP (18mg) và DIPEA (88 μ l) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (96mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được khuấy qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 281mg hợp chất thô lẫn tạp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn. 141mg chất rắn này được

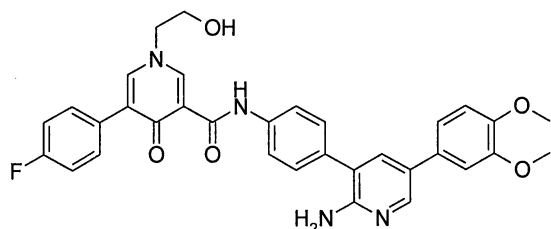
ting chế bằng PLC [diclometan:metanol = 20:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [etyl axetat:metanol = 15:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 72mg hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44-1,80 (6H, m), 3,47-3,51 (1H, m), 3,59-3,67 (1H, m), 3,75-3,81 (1H, m), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,08-4,23 (3H, m), 4,59-4,69 (3H, m), 6,93 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,14-7,18 (2H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 7,55-7,58 (3H, m), 7,66 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,84-7,89 (2H, m), 8,26 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 665($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 7

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etyl]-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit tinh chế thô thu được ở ví dụ 6 (141mg) được hòa tan trong metanol (4ml) và diclometan (2ml). Bổ sung dung dịch axit clohydric 4N trong dioxan (4ml) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Dung dịch natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat:metanol = 100:0 -> 19:1 -> 9:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC

[diclometan:metanol = 8:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 9mg hợp chất nêu ở đề mục này.

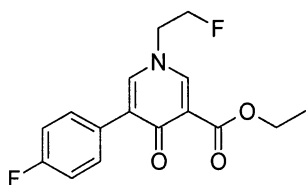
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,05-4,14 (4H, m), 4,98 (2H, br s), 6,92 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,98-7,14 (4H, m), 7,44-7,54 (4H, m), 7,59 (2H, t, $J = 2,5$ Hz), 7,80 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 581($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 8

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Etyl 1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

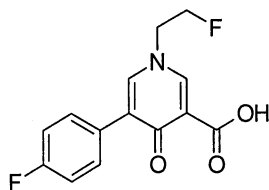


Bổ sung 2-floetyl 4-metylbenzensulfonat (1,00g) vào huyền phù chứa etyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (1,00g) và xesi cacbonat (2,49g) trong DMF (9ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong hai giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng cách bổ sung etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat:hexan:metanol = 1:1:0 -> 7:3:0 -> 1:0:0 -> 19:0:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 0,35g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32-1,40 (3H, m), 4,11-4,38 (4H, m), 4,63-4,84 (2H, m), 6,99-7,09 (2H, m), 7,41-7,58 (3H, m), 8,12-8,18 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 308($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: axit 1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

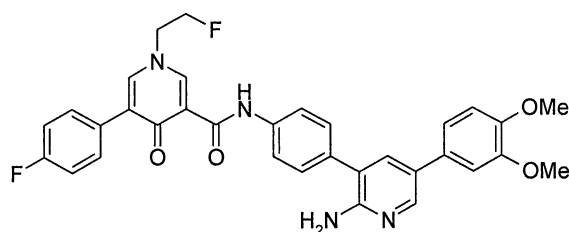


Bổ sung kali cacbonat (390mg) và nước (5ml) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (347mg) trong metanol (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N và nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô để thu được 210mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 4,47-4,59 (2H, m), 4,75-4,89 (2H, m), 7,16-7,22 (2H, m), 7,67-7,72 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,74 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 280($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



DIPEA (47 μl) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (38mg) và COMU (76mg) trong DMF (0,9ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (48mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong năm giờ, sau đó bổ sung nước vào. Lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, và sau đó rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký

cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 → 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 30mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

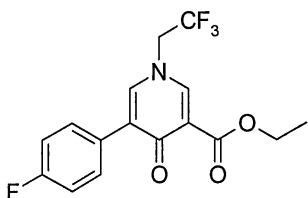
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,25-4,37 (2H, m), 4,66 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,47-7,60 (6H, m), 7,84-7,89 (2H, m), 8,27 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 583($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 9

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Etyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



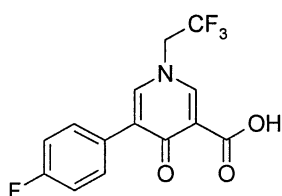
Dung dịch hỗn hợp chứa etyl 4-(4-flophenyl)-3-oxobutanoat (0,95g), N,N-dimetylformamit dimetylxetal (1,59g) và toluen (7ml) được khuấy ở 100°C đến 105°C trong 14 giờ trong khi metanol được lọc ra. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, chất cặn được cô dưới áp suất giảm. Ngoài ra, bổ sung 7ml toluen và chất cặn được cô còn 1/3 thể tích dưới áp suất giảm. Bổ sung toluen (3,5ml) để thu được dung dịch chứa etyl 5-(dimetylamino)-2-[(dimetylamino)metylen]-4-(4-flophenyl)-3-oxopent-4-enoat. Dung dịch này được làm lạnh đến từ 0°C đến 5°C, bổ sung trifloetyl amin (0,43ml) và dung dịch hydro clorua 4,3M trong etyl axetat (1,57ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C đến 105°C trong ba giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, các lớp được tách bằng cách bổ sung nước, và lớp hữu cơ được cô còn 3,5ml. Toluene (1,4ml) được bổ sung vào, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng.

Chất rắn thu được bằng cách lọc để thu được 1,07g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,33-4,42 (4H, m), 7,05-7,13 (2H, m), 7,32-7,37 (1H, m), 7,50-7,58 (2H, m), 8,13 (1H, d, $J = 2,7$ Hz).

MS(ESI) m/z : 344($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Bước 2: Axit 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

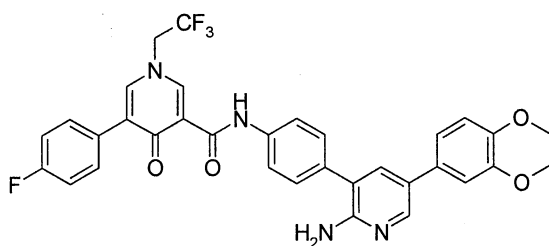


Dung dịch nước natri hydroxit 1N (0,8ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (118mg) trong metanol (0,7ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong hai giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (87mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,55 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 7,14-7,22 (2H, m), 7,52-7,60 (3H, m), 8,55 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 316($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung HOAt (25mg), HATU (106mg), DMAP (11mg) và DIPEA (55 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (60mg) trong DMF

(1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (65mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng PLC [được phát triển bằng etyl axetat], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [diclometan:metanol = 20:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 70mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

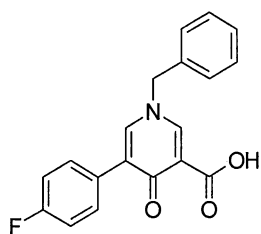
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,53 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 4,65 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 8,3$, 2,3 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,48-7,57 (6H, m), 7,85 (2H, dt, $J = 9,0$, 2,3 Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,46 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 619($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 10

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-benzyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: axit 1-benzyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic



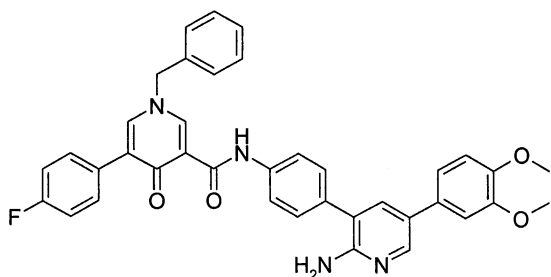
Bổ sung 55% natri hydrua (131mg) được phân tán trong dầu vào dung dịch chứa axit 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (233mg) trong DMF (5ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Sau đó bổ sung benzyl bromua (356 μl) và hỗn hợp này được khuấy trong hai ngày. Dung dịch nước natri hydroxit 1N được bổ sung tiếp, sau đó được khuấy qua đêm. Dung dịch nước axit xitric 10% được

bổ sung vào dung dịch phản ứng, và gom chất kết tủa bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (253mg) dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,19 (2H, s), 7,09-7,15 (2H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,43-7,47 (3H, m), 7,51-7,56 (2H, m), 7,63 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,62 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 324($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-benzyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung HOAt (14mg), HATU (57mg), DMAP (6mg) và DIPEA (29 μl) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (35mg) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (32mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, được tinh chế bằng PLC [clorofom:metanol = 9:1 (thể tích/thể tích)] và được làm khô lạnh bằng dung môi hỗn hợp gồm dioxan-nước để thu được 37mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

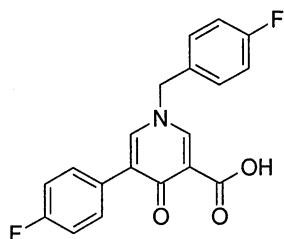
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,73 (2H, br s), 5,17 (2H, s), 6,93 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,07-7,17 (3H, m), 7,28-7,32 (2H, m), 7,43-7,58 (9H, m), 7,86 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,74 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 627($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 11

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-florobenzyl)-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid

Bước 1: Axit 1-(4-florobenzyl)-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

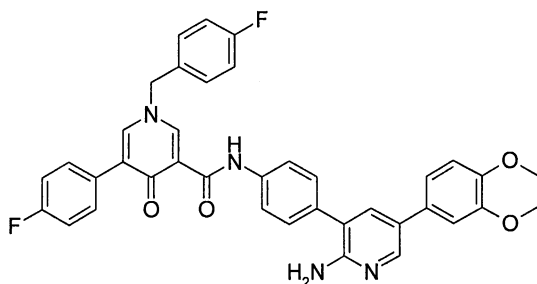


Bổ sung 1-(bromometyl)-4-florobenzen (122 μ l) vào huyền phù chứa etyl 5-(4-florophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (200mg) và xesi cacbonat (499mg) trong DMF (4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước natri hydroxit 1N (4ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N và nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó làm khô để thu được 250mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,15 (2H, s), 7,10-7,19 (4H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,51-7,60 (3H, m), 8,60 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 342($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-florobenzyl)-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid



Bổ sung HOAt (21mg), HATU (89mg), DMAP (10mg) và DIPEA (46 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (58mg) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (50mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng PLC [được phát triển bằng etyl axetat], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [diclometan:metanol = 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 61mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

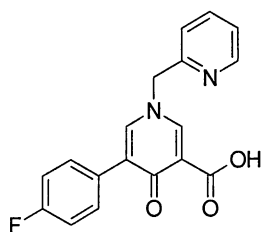
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,66 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,93 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,02-7,18 (6H, m), 7,25-7,32 (2H, m), 7,47-7,57 (6H, m), 7,85 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 645($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 12

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Axit 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

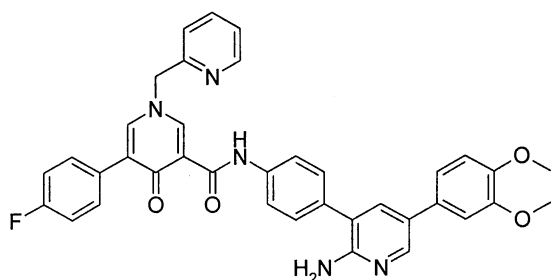


Bổ sung 2-(bromometyl)pyridin hydrobromua (126mg) vào huyền phù chứa etyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (100mg) và xesi cacbonat (437mg) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong bốn giờ và quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch

nước natri hydroxit 1N (2ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N và nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó làm khô để thu được 94mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 5,23 (2H, s), 7,11-7,17 (2H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,56-7,62 (2H, m), 7,76-7,87 (2H, m), 8,63 (2H, s).

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(pyridin-2-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung HOAt (18mg), HATU (75mg), DMAP (8mg) và DIPEA (62 μl) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (47mg) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (42mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. HATU (75mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong một giờ và quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng PLC [etyl axetat:metanol = 8:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [diclometan:metanol = 15:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 65mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,68 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,93 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,03-7,17 (4H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 7,48 (2H, d, $J = 8,7$

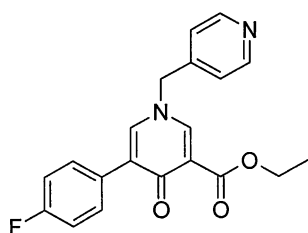
(Hz), 7,55-7,59 (3H, m), 7,72-7,80 (2H, m), 7,86 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,63-8,65 (1H, m), 8,75 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 628(M+H)⁺.

Ví dụ 13

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(pyridin-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Etyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(pyridin-4-ylmetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

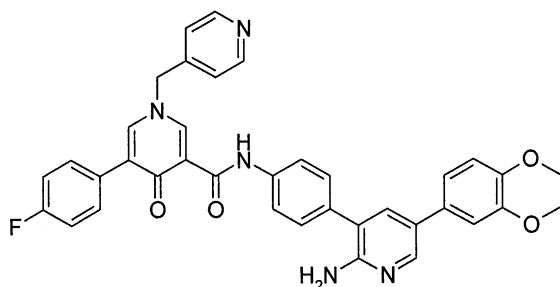


Bổ sung 4-(bromometyl)pyridin hydrobromua (290mg) vào huyền phù chứa etyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (200mg) và xesi cacbonat (998mg) trong DMF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng cách bổ sung etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 10:0 -> 19:1 -> 9:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [diclometan:metanol = 10:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 126mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1,37 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,36 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,08 (2H, s), 7,02-7,14 (4H, m), 7,35 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,50-7,56 (2H, m), 8,19 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,67-8,69 (2H, m)

MS(ESI) m/z : 353(M+H)⁺.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(pyridin-4-ylmethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid



Bổ sung kali hydroxit (136mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (126mg) trong metanol (4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 37 giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N (0,54ml) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và làm khô. Chất rắn thu được được hòa tan trong DMF (2ml), và bổ sung HOAt (40mg), HATU (169mg), DMAP (18mg) và DIPEA (88 μ l) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bốn giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (95mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. HATU (169mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong hai giờ và quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng PLC [etyl axetat:metanol = 8:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [diclometan:metanol = 15:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng amino PLC [diclometan:metanol = 15:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 107mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

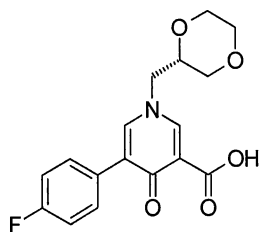
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,64 (2H, s), 5,19 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,03-7,17 (6H, m), 7,48-7,57 (6H, m), 7,86 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,69-8,72 (3H, m).

MS(ESI) m/z: 628(M+H)⁺.

Ví dụ 14

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmethyl]-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

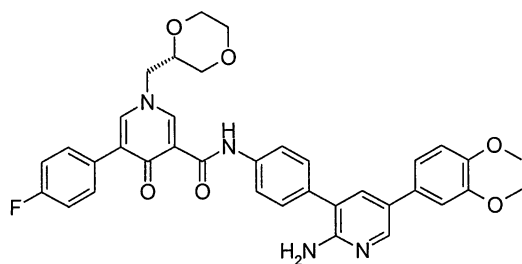
Bước 1: Axit 1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmethyl]-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic



Bổ sung (2R)-1,4-dioxan-2-ylmethyl metansulfonat (95mg) vào huyền phù chứa etyl 5-(4-florophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (100mg) và xesi cacbonat (264mg) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung (2R)-1,4-dioxan-2-ylmethyl metansulfonat (32mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. (2R)-1,4-dioxan-2-ylmethyl metansulfonat (32mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong ba giờ và sau đó quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước natri hydroxit 1N (2ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N và nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó làm khô để thu được 101mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI) m/z: 334(M+H)⁺.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmethyl]-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung HOAt (21mg), HATU (89mg), DMAP (10mg) và DIPEA (46 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (57mg) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (50mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng PLC [diclometan:metanol = 20:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [etyl axetat:metanol = 15:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 75mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

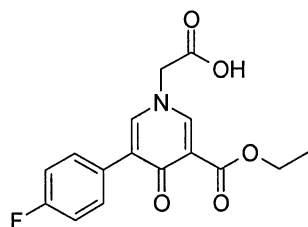
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,33-3,38 (1H, m), 3,55-4,03 (8H, m), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,68 (2H, s), 6,93 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,04-7,19 (4H, m), 7,49 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,55-7,60 (4H, m), 7,86 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 637(M+H) $^+$.

Ví dụ 15

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-1-[2-(metylamin)-2-oxoetyl]-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Axit [3-(etoxycarbonyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxopyridin-1(4H)-yl]axetic

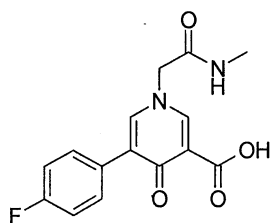


Bổ sung tert-butyl bromoacetat (341 μ l) vào huyền phù chứa etyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (400mg) và xesi cacbonat (998mg) trong DMF (8ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc, và chất lọc sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung diclometan (15ml) và TFA (0,59ml) vào chất cặn ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. TFA (1,00ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. TFA (4,00ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 19:1 $\rightarrow$ 17:3 (thể tích/thể tích)] để thu được 320mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,47 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,57 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,38 (2H, s), 7,16-7,22 (2H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 8,50 (1H, s), 9,06 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 320($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 5-(4-flophenyl)-1-[2-(metylamin)-2-oxoetyl]-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic



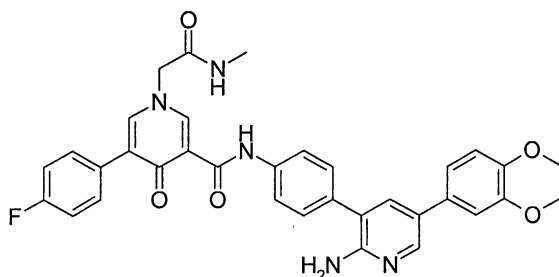
Bổ sung metylamin (dung dịch 2M trong THF; 0,63ml), EDC.HCl (96mg), HOBt (35mg) và DMF (3ml) vào hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (80mg) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong năm giờ. Nước (1ml) được bổ sung vào hỗn hợp

phản ứng ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ và quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước natri hydroxit 1N (2ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N và nước vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được chiết bằng diclometan và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn rửa bằng nước để thu được 22mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2,81 (3H, s), 4,94 (2H, s), 7,15-7,21 (2H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 8,10 (1H, s), 8,65 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 305($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-1-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung HOAt (9mg), HATU (37mg), DMAP (4mg) và DIPEA (20 μl) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (22mg) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (21mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng axeton để thu được 13mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 2,64-2,66 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,91 (2H, s), 5,65 (2H, s), 6,96 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,10-7,17 (2H, m), 7,27 (2H, t, $J = 8,9$

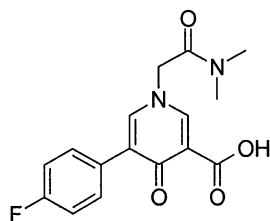
Hz), 7,50 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,66-7,71 (2H, m), 7,80 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,22 (2H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 608(M+H)⁺.

Ví dụ 16

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Axit 1-[2-(Dimethylamino)-2-oxoethyl]-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

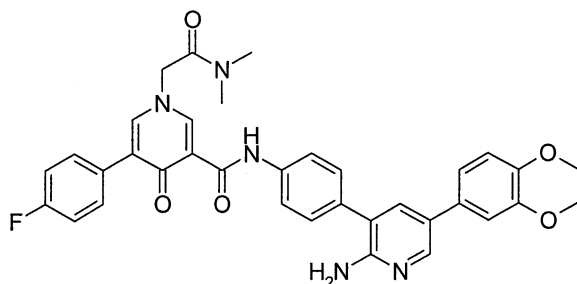


33mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 15 (100mg) và dimethylamin (dung dịch 2M trong THF; 1,55ml) bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 15.

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 2,89 (3H, s), 3,00 (3H, s), 5,27 (2H, s), 7,28-7,34 (2H, m), 7,68-7,73 (2H, m), 8,28 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 319(M+H)⁺.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung HOAt (13mg), HATU (53mg), DMAP (6mg) và DIPEA (29 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (33mg) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (30mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng PLC [etyl axetat:metanol = 6:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [diclometan:metanol = 20:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 10mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

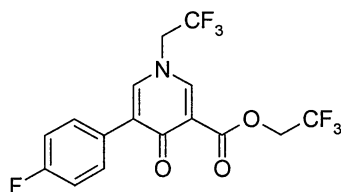
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,06 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,67 (2H, s), 4,81 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,03-7,16 (4H, m), 7,45-7,50 (3H, m), 7,55-7,60 (3H, m), 7,86 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 622($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 17

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2,2-difluoro-2-methoxyethyl)-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid

Bước 1: 2,2,2-trifluoethyl 5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



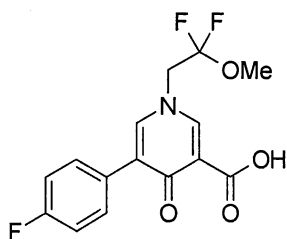
Bổ sung 2,2,2-trifluoethyl triflometansulfonat (371 μ l) vào huyền phù chứa axit 5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (100mg) và xesi cacbonat (838mg) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ và được pha loãng bằng cách bổ

sung etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng PLC [etyl axetat:hexan = 2:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 123mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,37-4,46 (2H, m), 4,65-4,71 (2H, m), 7,05-7,12 (2H, m), 7,34-7,39 (1H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 8,16 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

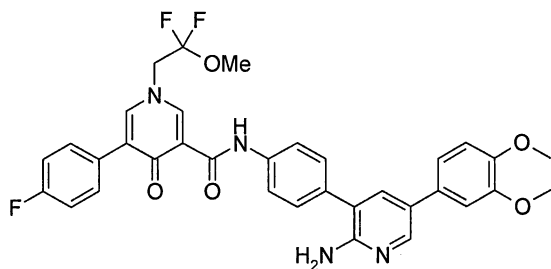
MS(ESI) m/z : 398($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 1-(2,2-Diflo-2-metoxetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic



Bổ sung metanol (2ml) và dung dịch nước natri hydroxit 1N (2ml) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (123mg) trong THF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. Dung dịch nước natri hydroxit 1N (3ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C qua đêm và quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N và nước vào hỗn hợp phản ứng. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó rửa bằng dung môi hỗn hợp gồm hexan và diethyl ête [4:1 (thể tích/thể tích)] và làm khô để thu được 58mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxiphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2,2-diflo-2-metoxetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



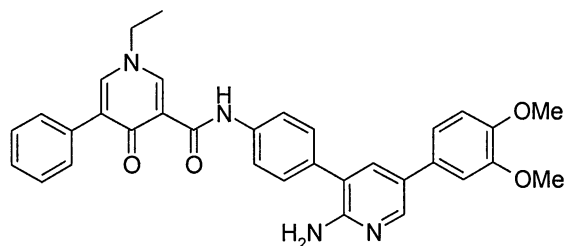
Bổ sung HOAt (25mg), HATU (105mg), DMAP (11mg) và DIPEA (54 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (58mg) trong DMF (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (59mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng PLC [được phát triển bằng ethyl axetat], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [diclometan:metanol = 20:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC (NH) [diclometan:metanol = 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 16mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,66 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,32 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,69 (2H, s), 6,91-6,95 (1H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,06-7,10 (1H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,47-7,58 (6H, m), 7,84-7,88 (2H, m), 8,26 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,62 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 631($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 18

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-ethyl-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid



DIPEA (601 μ l) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 1-ethyl-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (420mg) và COMU (961mg) trong DMF (5,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (610mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ, sau đó bổ sung nước vào. Lốp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, và sau đó rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 60:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 700mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

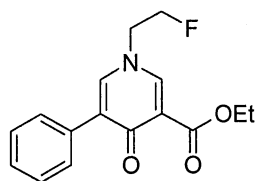
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,58-1,64 (3H, m), 3,92 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,70 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,12 (2H, m), 7,39-7,61 (9H, m), 7,85-7,91 (2H, m), 8,26 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 547($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 19

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2-fluorethyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid

Bước 1: Ethyl 1-(2-fluorethyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

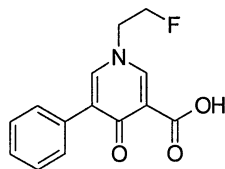


Etyl 4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (190mg) được tạo huyền phù trong DMF (2,5ml). Bổ sung lần lượt xesi cacbonat (509mg) và 2-floetyl 4-metylbenzensulfonat (256mg) và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong ba giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng nước đá, và lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 → 40:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 181mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,09-4,22 (2H, m), 4,38 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,68-4,73 (1H, m), 4,79-4,85 (1H, m), 7,31-7,43 (4H, m), 7,56-7,61 (2H, m), 8,16 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 290($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 1-(2-floetyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

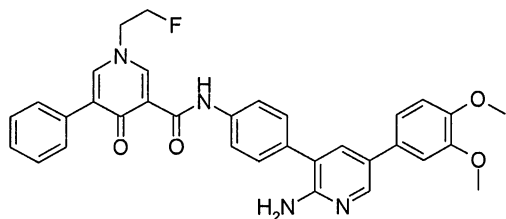


Dung dịch nước natri hydroxit 1N (1,2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (181mg) trong metanol (1,5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong hai giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 98mg hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,26-4,39 (2H, m), 4,74-4,91 (2H, m), 7,40-7,51 (3H, m), 7,56-7,62 (2H, m), 7,68 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,56 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

MS(ESI) m/z : 262($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2-floetyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung DIPEA (133 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (100mg) và COMU (213mg) trong DMF (5,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (135mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong năm giờ, sau đó bổ sung nước vào. Lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, và sau đó rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 19:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 192mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

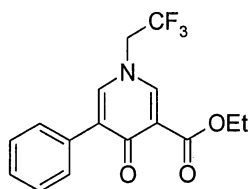
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,27 (1H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,33 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 4,64 (2H, s), 4,77 (1H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,88 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,04 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 7,40-7,51 (5H, m), 7,56-7,60 (4H, m), 7,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 565($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 20

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-4-oxo-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid

Bước 1: Ethyl 4-oxo-5-phenyl-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

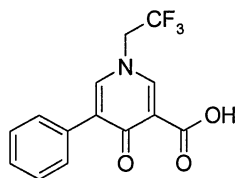


Etyl 4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (100mg) được tạo huyền phù trong DMF (1,5ml). Bổ sung lần lượt xesi cacbonat (268mg) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (83 μ l) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng nước đá, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 40:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 159mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,39 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,33-4,42 (4H, m), 7,33-7,44 (4H, m), 7,51-7,58 (2H, m), 8,13 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 326($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 4-oxo-5-phenyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

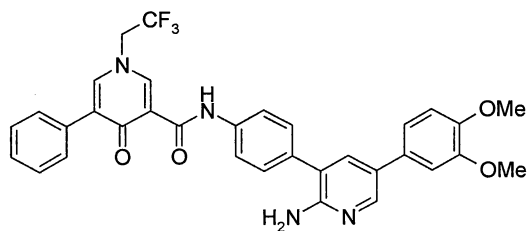


Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N (0,73ml) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (158mg) trong metanol (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong hai giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 90mg hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,54 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 7,42-7,64 (6H, m), 8,54 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 296($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-4-oxo-5-phenyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung DIPEA (289 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (247mg) và COMU (462mg) trong DMF (2,5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (267mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 17 giờ, sau đó bổ sung nước vào. Lớp hữu cơ được chiết bằng ethyl axetat, và sau đó rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [chloroform:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 40:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 320mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

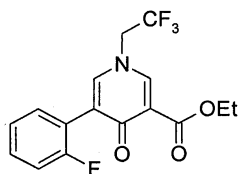
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,51 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 4,65 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,42-7,59 (9H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 8,27 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 601($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 21

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(2-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Ethyl 5-(2-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



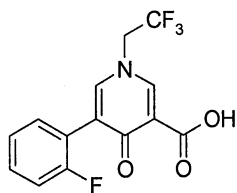
Hợp chất thu được ở ví dụ tham khảo 1 (110mg) được tạo huyền phù trong DMF (1,5ml). Bổ sung lần lượt xesi cacbonat (274mg) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (85 μ l) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong bốn giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng nước đá, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 → 60:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 134mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,33-4,41 (4H, m), 7,09-7,22 (2H, m), 7,30-7,38 (1H, m), 7,45 (1H, br s), 7,55-7,61 (1H, m), 8,15 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 344($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 5-(2-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

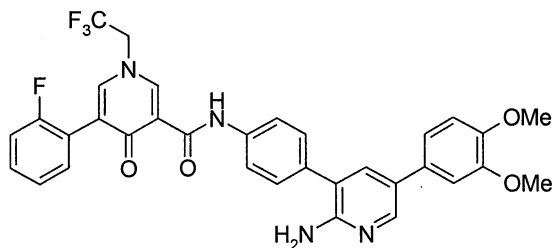


Dung dịch nước natri hydroxit 1N (0,78ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (134mg) trong metanol (1,2ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong hai giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 103mg hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,54 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 7,17-7,30 (2H, m), 7,40-7,48 (1H, m), 7,55-7,61 (1H, m), 7,70 (1H, br s), 8,57 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 316($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(2-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung DIPEA (35 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (32mg) và COMU (57mg) trong DMF (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (36mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong bảy giờ, sau đó bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 49mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

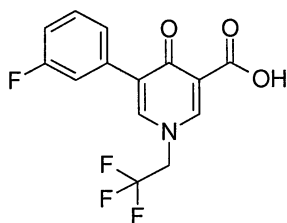
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,51 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 4,62 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,18-7,31 (2H, m), 7,40-7,62 (6H, m), 7,82-7,87 (2H, m), 8,27 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,40 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 619($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 22

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(3-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: axit 5-(3-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

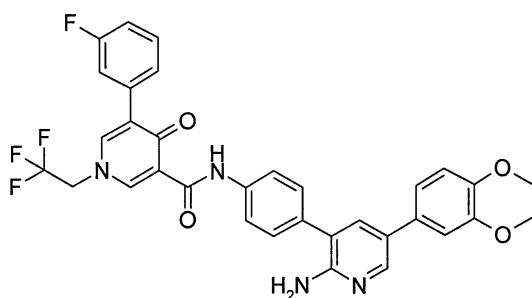


Hợp chất thu được ở ví dụ tham khảo 2 (75mg) được tạo huyền phù trong DMF. Bổ sung lần lượt xesi cacbonat (140mg) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (54 μ l) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bốn giờ. Dung dịch phản ứng được lọc. Sau khi rửa bằng lượng nhỏ DMF, Dung dịch nước natri hydroxit 1N (0,57ml) được bổ sung vào chất lọc ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong ba giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 77mg hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,56 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 7,12-7,19 (1H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,41-7,49 (1H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 8,54-8,59 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 316($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(3-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung DIPEA (64 μ l) vào dung dịch chứa axit carboxylic thu được ở bước 1 nêu trên (77mg) và COMU (136mg) trong DMF (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (73mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ, sau đó bổ sung nước vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc, và chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat:diclometan:metanol = 10:10:1 (thể tích/thể tích)] và sau đó được kết tinh từ diclometan và diisopropyl ête để thu được 92mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

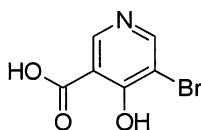
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,48-4,56 (2H, m), 4,62 (2H, s), 6,90-7,19 (4H, m), 7,21-7,36 (2H, m), 7,42-7,61 (5H, m), 7,82-7,89 (2H, m), 8,25-8,30 (1H, m), 8,62-8,66 (1H, m), 12,43 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 619($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 23

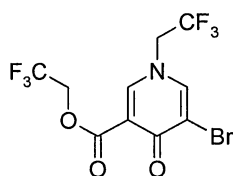
Axit N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-6'-flo-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydro-3,3'-bipyridin-5-carboxamit

Bước 1: 5-bromo-4-hydroxypyridin-3-carboxylic



Bổ sung dung dịch chứa metyllithi trong ête (1 M, 4,8ml) vào dung dịch chứa 3,5-dibromopyridin-4-ol (1200mg) trong THF (10ml) ở -78°C , và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Bổ sung dung dịch chứa n-butyllithi trong hexan (1,65 M, 6,0ml) ở -78°C , và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Bổ sung đá khô ở -78°C và hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong 20 phút, sau đó bổ sung dung dịch axit clohydric 4N. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng nước để thu được hỗn hợp chứa hợp chất nêu ở đề mục này và 3,5-dibromopyridin-4-ol.

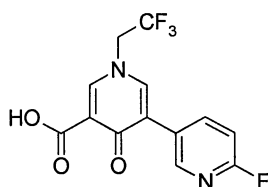
Bước 2: 2,2,2-trifloetyl 5-bromo-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



Bổ sung lần lượt DMF (5ml), xesi cacbonat (2140mg) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (945 μl) vào hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hai giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng

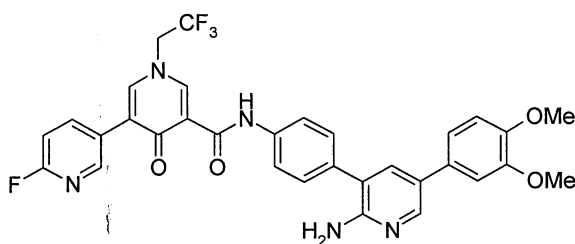
dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 → 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp với sản phẩm phụ không thể tách được.

Bước 3: Axit 6'-flo-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydro-3,3'-bipyridin-5-carboxylic



Hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên được tạo huyền phù trong dung môi hỗn hợp gồm 1,4-dioxan/nước (7,0/0,7ml). Bổ sung lần lượt axit (6-flopyridin-3-yl)boronic (420mg), kali cacbonat (659mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (138mg), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong bảy giờ. Hỗn hợp được để lạnh, sau đó bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Lớp hữu cơ được chiết bằng clorofom và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 → 20:1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng hỗn hợp với sản phẩm phụ không thể tách được.

Bước 4: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-6'-flo-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydro-3,3'-bipyridin-5-carboxamit



Bổ sung DIPEA (31 µl) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 3 nêu trên và COMU (49mg) trong DMF (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn

hợp này được khuấy trong 20 phút. Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (31mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong bảy giờ, sau đó bổ sung nước vào. Sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng PLC [clorofom:metanol = 15:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 21mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

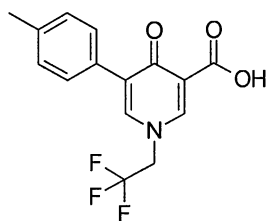
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,55 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 4,64 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,12 (3H, m), 7,49-7,60 (4H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,16-8,22 (1H, m), 8,26-8,33 (2H, m), 8,68 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,29 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 620($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 24

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-methylphenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid

Bước 1: Axit 5-(4-methylphenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

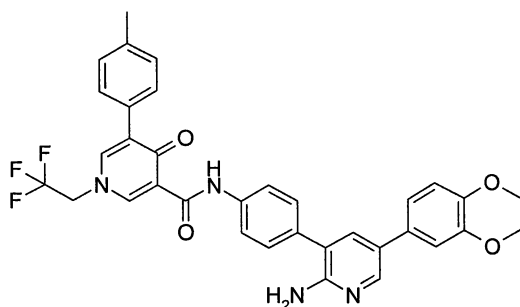


71mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hợp chất thu được ở ví dụ tham khảo 3 (75mg) và 2,2,2-trifluoethyl triflometansulfonat (55 μl) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 22.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,41 (3H, s), 4,52 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 7,43-7,49 (2H, m), 7,57-7,61 (1H, m), 8,50-8,54 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 312($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-methylphenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



60mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ axit carboxylic thu được ở bước 1 nêu trên (71mg) và hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (67mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 3 của ví dụ 3.

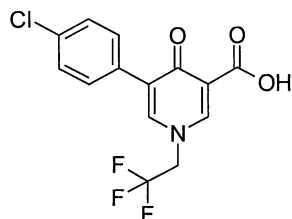
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,42 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,45-4,54 (2H, m), 4,63 (2H, s), 6,90-7,14 (3H, m), 7,20-7,33 (2H, m), 7,42-7,59 (6H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 8,25-8,30 (1H, m), 8,60-8,64 (1H, m), 12,55 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 615($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 25

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Axit 5-(4-chlorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

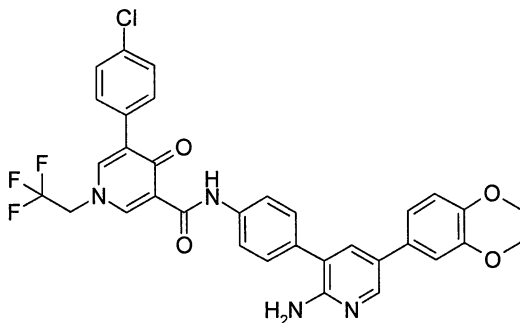


76mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hợp chất thu được ở ví dụ tham khảo 4 (75mg) và 2,2,2-trifluoethyl triflometansulfonat (51 μl) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 22.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,51-4,60 (2H, m), 7,42-7,56 (4H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 8,54-8,57 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 332($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-chlorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



107mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (76mg) và hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (68mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 3 của ví dụ 3.

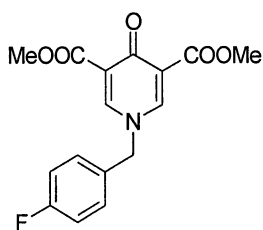
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,47-4,56 (2H, m), 4,63 (2H, s), 6,91-7,12 (3H, m), 7,44-7,59 (8H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,26-8,29 (1H, m), 8,62-8,66 (1H, m), 12,43 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 635($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 26

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-5-(pyrrolidin-1-ylcacbonyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Dimetyl 1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat

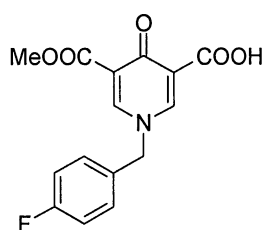


Bổ sung N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (25,6ml) vào dung dịch chứa dimetyl 1,3-axeton-dicarboxylat (7,22ml) trong n-butyl axetat (150ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và metanol (100ml) và 4-flobenzylamin (8,6ml) được bổ sung vào chất cặn. Hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký silica gel [clorofom:metanol = 9:1 (thể tích/thể tích)] để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (6,24g) dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,87 (6H, s), 5,00 (2H, s), 7,11-7,16 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 8,10 (2H, s).

MS(ESI): m/z 320($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

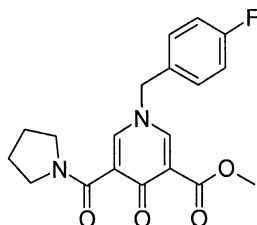
Bước 2: Axit 1-(4-flobenzyl)-5-(metoxycacbonyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic



Bổ sung natri hydroxit 1N (19,5ml) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (6,24g) trong metanol (50ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong một ngày, và bổ sung thêm natri hydroxit 1N (19,5ml), sau đó được khuấy trong hai ngày. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và chất kết tủa sau đó thu được bằng cách lọc. Metanol (200ml) và nhựa có tính axit IR-120B (20g) được bổ sung vào chất rắn, và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong một ngày. Nhựa được tách ra bằng cách lọc, và chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Chất kết tủa sau đó thu được bằng cách lọc từ dung môi hỗn hợp gồm axit axetic và etyl ête để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,48g) dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 3,81 (3H, s), 5,46 (2H, s), 7,25-7,30 (2H, m) 7,53-7,59 (2H, m), 8,84 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,93 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

Bước 3: Metyl 1-(4-flobenzyl)-4-oxo-5-(pyrrolidin-1-ylcacbonyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

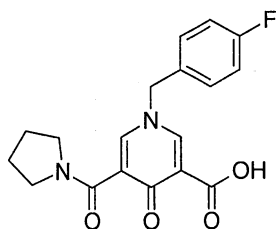


EDC.HCl (106mg) và pyrrolidin (71 μl) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (130mg) và HOBt (29mg) trong DMF (1,6ml) ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được khuấy trong 90 phút. Hỗn hợp này được khuấy tiếp ở 60°C trong ba giờ, và sau đó bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 45mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,81-1,96 (4H, m), 3,45 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,57 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,88 (3H, s), 4,96 (2H, s), 7,10-7,17 (2H, m), 7,22-7,28 (2H, m), 7,63 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 359($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 4: Axit 1-(4-flobenzyl)-4-oxo-5-(pyrrolidin-1-ylcacbonyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

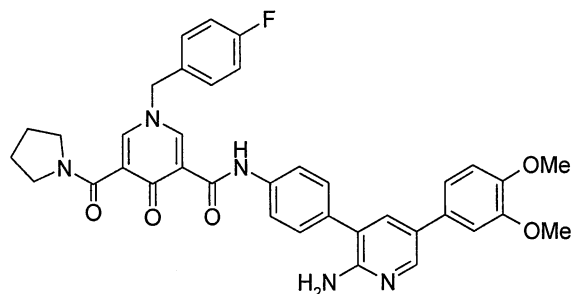


Dung dịch nước natri hydroxit 1N (0,26ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 3 nêu trên (45mg) trong metanol (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 90 phút. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 33mg hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,86-2,01 (4H, m), 3,43 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,61 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 5,10 (2H, s), 7,12-7,19 (2H, m), 7,26-7,30 (2H, m), 7,87 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 345($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 5: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-5-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



46mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 4 nêu trên (29mg) và hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (30mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 3 của ví dụ 3.

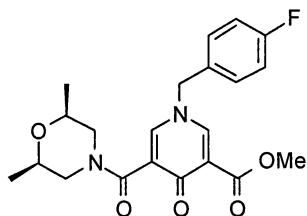
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,88-2,03 (4H, m), 3,46 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,64 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,18 (4H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,47-7,51 (2H, m), 7,55-7,58 (1H, m), 7,75 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,82-7,87 (2H, m), 8,27 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 12,46 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 648($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 27

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-{[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]carbonyl}-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Metyl 5-{[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]carbonyl}-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

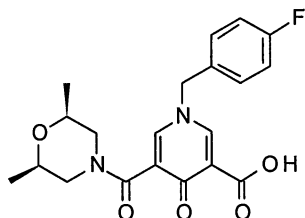


Bổ sung DIPEA (228 μ l) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 26 (200mg) và COMU (365mg) trong DMF (2,5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Bổ sung cis-2,6-dimethylmorpholin (162 μ l) và hỗn hợp này được khuấy trong bốn giờ. Dung dịch axit clohydric 1N được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 30mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,11 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,22 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,46-2,55 (1H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 3,21-3,28 (1H, m), 3,59-3,79 (2H, m), 3,88 (3H, s), 4,43-4,51 (1H, m), 4,99 (2H, s), 7,11-7,17 (2H, m), 7,22-7,31 (2H, m), 7,62 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 403($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 5-{[(2R,6S)-2,6-dimethylmorpholin-4-yl]carbonyl}-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

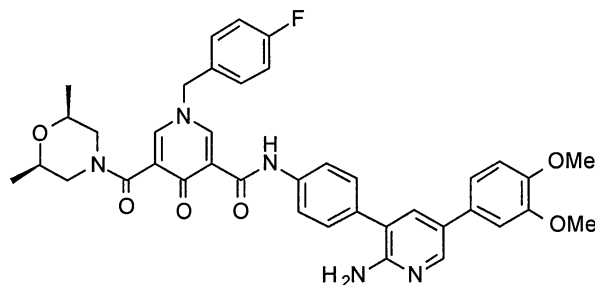


Dung dịch nước natri hydroxit 1N (0,14ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (30mg) trong metanol (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong hai giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Lốp hữu cơ được chiết bằng clorofom và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm để thu được 28mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,24 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,49-2,58 (1H, m), 2,82-2,92 (1H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,61-3,78 (2H, m), 4,44-4,52 (1H, m), 5,11 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,86 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,56 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 389($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-
{[(2R,6S)-2,6-dimetylmorpholin-4-yl]cacbonyl}-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-
dihydropyridin-3-carboxamit



24mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (28mg) và hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (25mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 3 của ví dụ 3.

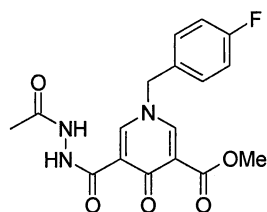
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,25 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 2,52-2,61 (1H, m), 2,86-2,97 (1H, m), 3,24-3,31 (1H, m), 3,64-3,76 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,50-4,56 (1H, m), 4,63 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,12-7,19 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,57 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,82-7,87 (2H, m), 8,27 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 12,37 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 692($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 28

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

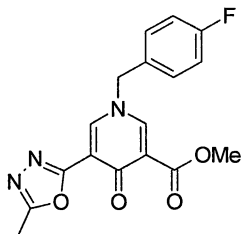
Bước 1: Metyl 5-[(2-axetylhydrazinyl)cacbonyl]-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



159mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 26 (250mg) và axetohydrazit (76mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 27.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,09 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,08 (2H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,95-8,00 (1H, m), 8,22 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 12,21 (1H, d, $J = 5,5$ Hz).

Bước 2: Metyl 1-(4-flobenzyl)-5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

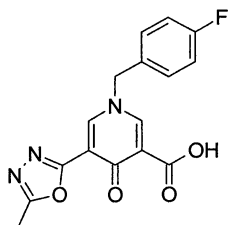


Bổ sung lần lượt hexacloetan (260mg), hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (159mg) và triethylamin (368 μ l) vào dung dịch chứa triphenylphosphin (346mg) trong diclometan (3,0ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được khuấy trong 18 giờ. Nước được bổ sung vào, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 105mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,60 (3H, s), 3,91 (3H, s), 5,04 (2H, s), 7,10-7,18 (2H, m), 7,24-7,30 (2H, m), 8,21-8,25 (2H, m).

MS(ESI) m/z : 344($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: Axit 1-(4-flobenzyl)-5-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

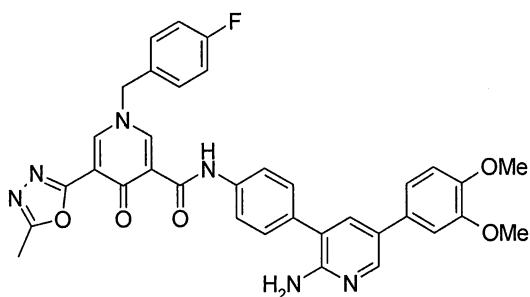


Dung dịch nước natri hydroxit 1N (0,66ml) được bổ sung vào dung dịch hỗn hợp chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (113mg) trong metanol (1,5ml)/tetrahydrofuran (0,2ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong hai giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 74mg hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,66 (3H, s), 5,19 (2H, s), 7,14-7,21 (2H, m), 7,28-7,35 (2H, m), 8,49 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 330($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 4: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-5-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



42mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 3 nêu trên (28mg) và hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (30mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 3 của ví dụ 3.

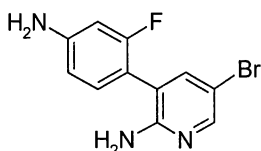
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,68 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,94 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,20 (4H, m), 7,30-7,35 (2H, m), 7,48-7,59 (3H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 8,28 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,74 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 12,32 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 633($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 29

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-3-flophenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: 3-(4-amino-2-flophenyl)-5-bromopyridin-2-amin

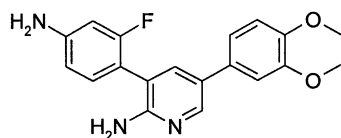


5-bromo-3-iodopyridin-2-amin (300mg), 3-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (238mg), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (58mg) và kali cacbonat (416mg) được tạo huyền phù trong dioxan (5ml) và nước (0,5ml), và huyền phù này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở 80°C trong hai ngày. Sau khi để nguội, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [hexan:etyl axetat = 1:2 (thể tích/thể tích)] để thu được 248mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,92 (2H, s), 4,50 (2H, s), 6,44-6,56 (2H, m), 7,06-7,13 (1H, m), 7,43-7,48 (1H, m), 8,08-8,12 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 282, 284($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 3-(4-amino-2-flophenyl)-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-2-amin

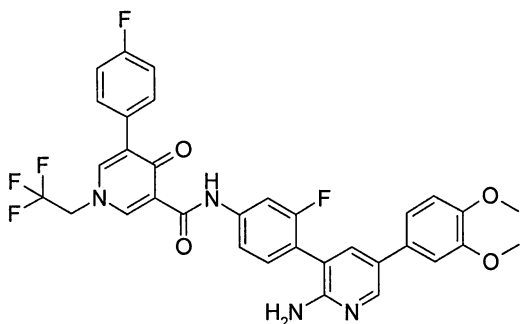


Hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (2,00g), axit 3,4-dimetoxyphenylboronic (1,42g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (0,29g) và kali cacbonat (2,94g) được tạo huyền phù trong dioxan (20ml) và nước (4,0ml), và huyền phù này được hồi lưu ở 100°C trong bốn giờ. Sau khi để nguội, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat:diclometan:metanol = 10:10:1 (thể tích/thể tích)]. Chất rắn thu được được kết tinh lại từ diclometan và diisopropyl ête để thu được 1,93g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,51 (2H, s), 6,49-6,58 (2H, m), 6,91-7,21 (4H, m), 7,55 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

MS(ESI) m/z: 340(M+H)⁺.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-3-florophenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung DIPEA (83 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 9 (75mg) và COMU (132mg) trong DMF (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (70mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 23 giờ, sau đó bổ sung nước vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc, và chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat] và sau đó được làm khô lạnh bằng cách sử dụng dioxan để thu được 119mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

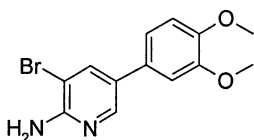
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,48-4,61 (4H, m), 6,90-7,22 (5H, m), 7,34-7,61 (6H, m), 7,86-7,93 (1H, m), 8,30-8,33 (1H, m), 8,62-8,66 (1H, m).

MS(ESI) m/z: 637(M+H)⁺.

Ví dụ 30

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-3-metylphenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

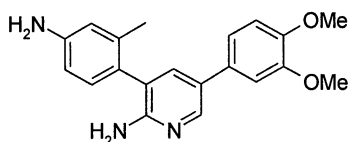
Bước 1: 3-bromo-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-2-amin



3-bromo-5-iodopyridin-2-amin (7,50g), axit 3,4-dimetoxypheylboronic (4,79g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (1,45g) và kali cacbonat (10,4g) được tạo huyền phù trong dioxan (100ml) và nước (10ml), và huyền phù này được gia nhiệt ở 80°C trong 9,5 giờ. Sau khi để nguội, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat] để thu được 7,36g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI) m/z: 309, 311(M+H)⁺.

Bước 2: 3-(4-amino-2-metylphenyl)-5-(3,4-dimetoxypheyl)pyridin-2-amin

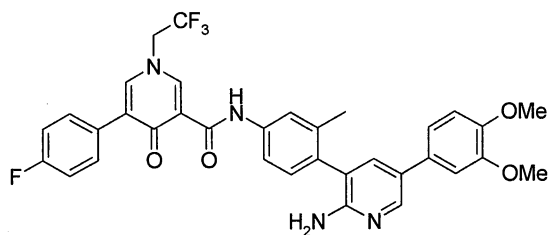


Nước (0,1ml), kali cacbonat (55mg) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclotetan (5,4mg) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (41mg) và 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (34mg) trong 1,4-dioxan (1,0ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 26 giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 -> 40:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 29mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,14 (3H, s), 3,72 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,41 (2H, s), 6,55-6,68 (2H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 6,99-7,10 (3H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz).

MS(ESI) m/z: 336(M+H)⁺.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]-3-methylphenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid



DIPEA (16 μ l) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 9 (20mg) và COMU (35mg) trong DMF (0,8ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. 3-(4-amino-2-methylphenyl)-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-2-amin thu được ở bước 2 nêu trên (27mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong ba giờ, bổ sung nước. Gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [chloroform:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 50:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 16mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

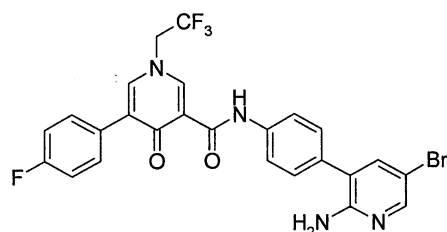
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,23 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,43 (2H, s), 4,51 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 6,93 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,01-7,11 (2H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,49-7,58 (4H, m), 7,68-7,73 (2H, m), 8,30 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,40 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 633($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 31

N-[4-(2-amino-5-phenylpyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid

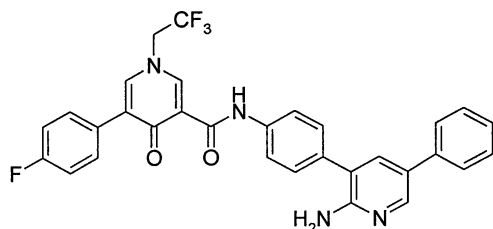
Bước 1: N-[4-(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid



DIPEA (414 μ l) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 9 (500mg) và COMU (883mg) trong DMF (8,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 25 phút. Hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 1 (440mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 19 giờ, sau đó bổ sung nước vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc, tạo huyền phù trong clorofom/diisopropyl ête và sau đó thu được bằng cách lọc để thu được 800mg hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,52 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 4,62 (2H, s), 7,14-7,22 (2H, m), 7,39-7,58 (6H, m), 7,80-7,86 (2H, m), 8,09 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 12,47 (1H, s).

Bước 2: N-[4-(2-amino-5-phenylpyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



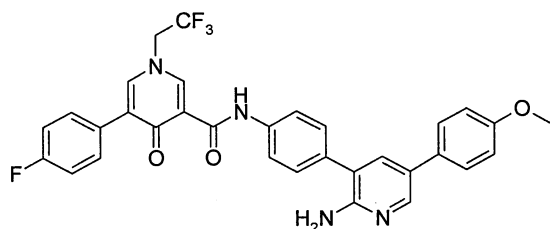
Bổ sung nước (0,1ml), kali cacbonat (70mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (19mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (95mg) và axit phenylboronic (25mg) trong 1,2-dimetoxyetan (1,5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 21 giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 40:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 39mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,52 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 4,68 (2H, s), 7,14-7,21 (2H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,39-7,64 (10H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,31 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 559($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 32

N-{4-[2-amino-5-(4-metoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



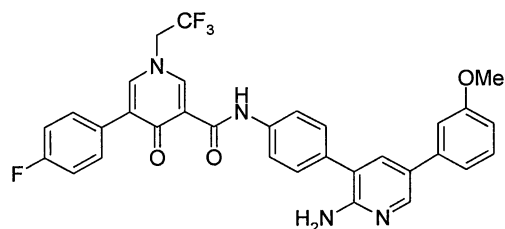
50mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 31 (95mg) và axit 4-metoxyphenylboronic (31mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 31.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 3,78 (3H, s), 5,28 (2H, q, $J = 8,6$ Hz), 5,68 (2H, s), 6,95-7,01 (2H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 7,51-7,60 (5H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 7,78-7,85 (2H, m), 8,22 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,88 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 589($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 33

N-{4-[2-amino-5-(3-metoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung nước (0,1ml), kali cacbonat (70mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (19mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 31 (95mg) và axit 3-metoxyphenylboronic (31mg) trong 1,4-dioxan (1,5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 17 giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được

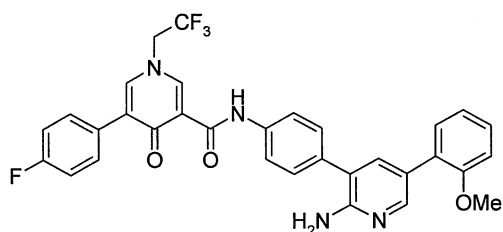
rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 100:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 10mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,86 (3H, s), 4,52 (2H, q, $J = 8,0$ Hz), 4,67 (2H, s), 6,84-6,90 (1H, m), 7,05-7,09 (1H, m), 7,11-7,22 (3H, m), 7,31-7,38 (1H, m), 7,47-7,63 (6H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,31 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 12,46 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 589($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 34

N-{4-[2-amino-5-(2-metoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



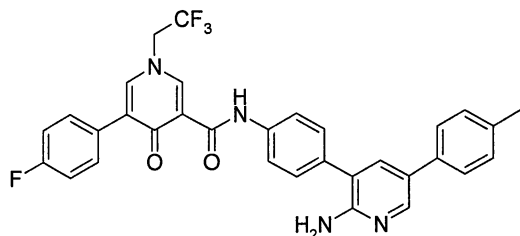
Bổ sung nước (0,1ml), kali cacbonat (70mg) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (6,9mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 31 (95mg) và axit 2-metoxyphenylboronic (31mg) trong 1,2-dimetoxyetan (1,5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 20 giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [hexan:etyl axetat = 3:1 $\rightarrow$ 1:3 (thể tích/thể tích)] để thu được 34mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,83 (3H, s), 4,45-4,55 (2H, m), 4,63 (2H, s), 6,94-7,07 (2H, m), 7,15-7,34 (4H, m), 7,49-7,62 (6H, m), 7,83 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, s), 12,43 (1H, s).

MS(ESI) m/z: 589(M+H)⁺.

Ví dụ 35

N-{4-[2-amino-5-(4-methylphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



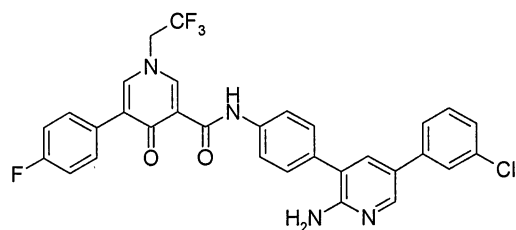
20mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 31 (95mg) và axit 4-methylphenylboronic (27mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở ví dụ 34.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,38 (3H, s), 4,51 (2H, q, J = 7,8 Hz), 4,63 (2H, s), 7,15-7,25 (4H, m), 7,42-7,62 (8H, m), 7,82-7,87 (2H, m), 8,30 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,45 (1H, s).

MS(ESI) m/z: 573(M+H)⁺.

Ví dụ 36

N-{4-[2-amino-5-(3-clophenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



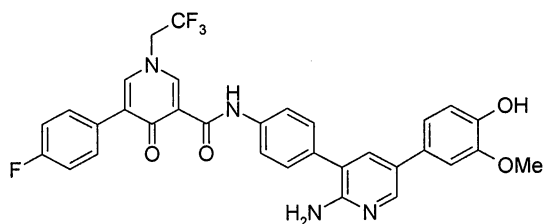
44mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 31 (95mg) và axit 3-clophenylboronic (32mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở ví dụ 34.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,52 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 4,75 (2H, s), 7,15-7,22 (2H, m), 7,27-7,44 (3H, m), 7,46-7,61 (7H, m), 7,83-7,89 (2H, m), 8,28 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,46 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 593($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 37

N-{4-[2-amino-5-(4-hydroxy-3-metoxypheyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



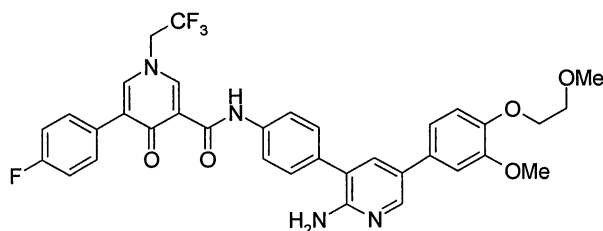
Bổ sung nước (0,1ml), kali cacbonat (70mg) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (6,9mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 31 (95mg) và 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (51mg) trong 1,4-dioxan (1,5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong bốn giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 43mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,95 (3H, s), 4,52 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 4,65 (2H, s), 5,64 (1H, s), 6,95-7,07 (3H, m), 7,15-7,22 (2H, m), 7,47-7,58 (6H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 8,25 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,46 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 605($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 38

N-(4-{2-amino-5-[3-metoxi-4-(2-metoxietyoxy)phenyl]pyridin-3-yl}phenyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



34mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 31 (95mg) và 2-[3-metoxi-4-(2-metoxiethoxy)phenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (62mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở ví dụ 34.

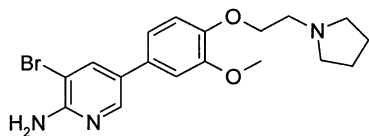
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,46 (3H, s), 3,78-3,83 (2H, m), 3,92 (3H, s), 4,18-4,23 (2H, m), 4,52 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 4,63 (2H, s), 6,96-7,09 (3H, m), 7,15-7,22 (2H, m), 7,47-7,59 (6H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 8,27 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,46 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 663($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 39

N-[4-(2-amino-5-{3-metoxi-4-[2-(pyrolidin-1-yl)etoxi]phenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: 3-bromo-5-[3-metoxi-4-(2-pyrolidin-1-yletoxy)phenyl]pyridin-2-amin



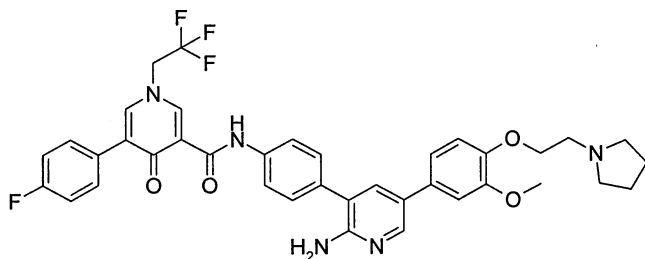
Bổ sung 1-{2-[2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenoxy]etyl}pyrolidin (5,81g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,97g) và kali cacbonat (6,94g) vào dung dịch chứa 3-bromo-5-iodopyridin-2-amin (5,00g) trong dioxan (40ml) và nước (4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat. Sau

khi lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 50:1 -> 20:1 -> 10:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 4,03g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,24 (4H, s), 2,63-2,68 (4H, m), 2,98 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,92 (3H, s), 4,19 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,91 (2H, s), 6,93-7,02 (3H, m), 7,85 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 392, 394($M+H$) $^+$.

Bước 2: N-[4-(2-amino-5-{3-metoxi-4-[2-(pyrrolidin-1-yl)etoxi]phenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



COMU (391mg) và DIPEA (159 μl) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 9 (216mg) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (100mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong hai ngày. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và lọc, và chất lọc sau đó được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [hexan:etyl axetat = 1:1 -> 1:3 -> 0:100 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (76mg), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (22mg) và kali cacbonat (40mg) được bổ sung vào dung dịch chứa một phần chất dầu thu được (50mg) trong dioxan (3ml) và nước (0,3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C

trong hai ngày và quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH) [etyl axetat:metanol = 100:0 → 9:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC (NH) [diclometan:metanol = 15:1 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC (NH) [diclometan:metanol = 40:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 1,8mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

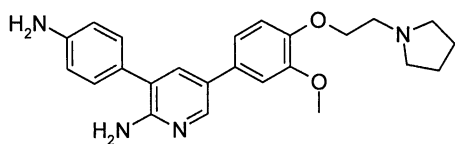
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,80-1,88 (4H, m), 2,62-2,72 (4H, m), 2,99 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,92 (3H, s), 4,20 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,52 (2H, q, J = 7,6 Hz), 4,66 (2H, s), 6,97-7,20 (5H, m), 7,47-7,59 (6H, m), 7,85 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,27 (1H, s), 8,64 (1H, s), 12,46 (1H, s).

MS(ESI) m/z: 702(M+H)⁺.

Ví dụ 40

N-(4-{2-amino-5-[3-metoxi-4-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)phenyl]pyridin-3-yl}phenyl)-1-(2-floetyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: 3-(4-aminophenyl)-5-[3-metoxi-4-(2-pyrrolidin-1-yletoxy)phenyl]pyridin-2-amin

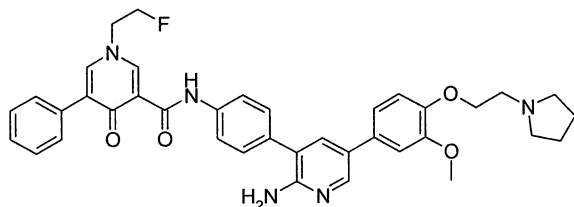


Bổ sung 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (285mg), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (110mg) và kali cacbonat (396mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 39 (375mg) trong dioxan (10ml) và nước (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong năm giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, sau đó chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat. Sau khi lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng column

chromatography [clorofom:metanol = 19:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 407mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

MS(ESI) m/z: 405(M+H)⁺.

Bước 2: N-(4-{2-amino-5-[3-metoxy-4-(2-pyrolidin-1-yletoxy)phenyl]pyridin-3-yl}phenyl)-1-(2-floetyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung DIPEA (67 µl) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 19 (50mg) và COMU (106mg) trong DMF (5,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (85mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong năm giờ, sau đó bổ sung nước vào. Lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, và sau đó rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng pha ngược HPLC [axetonitril:nước:axit formic] để thu được 51mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

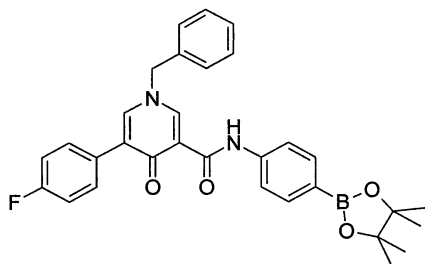
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,79-1,85 (4H, m), 2,62-2,69 (4H, m), 2,97 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,92 (3H, s), 4,19 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,27 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,33 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,64 (2H, s), 4,76 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,88 (1H, t, J = 4,6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,39-7,51 (5H, m), 7,55-7,60 (4H, m), 7,87 (2H, dt, J = 8,3, 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,8 Hz).

MS(ESI) m/z: 648(M+H)⁺.

Ví dụ 41

N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-benzyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

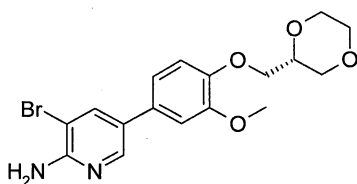
Bước 1: 1-benzyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-N-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung EDC.HCl (152mg), HOBt (73mg) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (128mg) vào dung dịch chứa axit 1-benzyl- 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (171mg) trong DMF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. Bổ sung EDC.HCl (76mg) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (64mg) vào hỗn hợp phản ứng ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng cách bổ sung nước. Gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [hexan:etyl axetat = 5:1 -> 4:1 -> 3:1 -> 1:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 112mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI) m/z: 525(M+H)⁺.

Bước 2: 3-bromo-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-2-amin

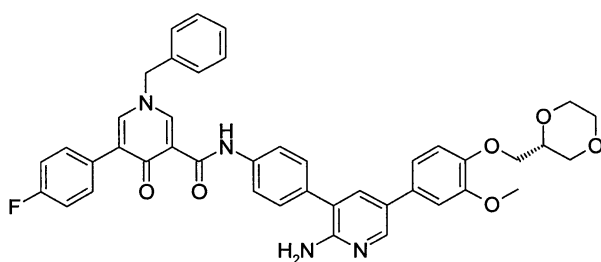


Hợp chất thu được ở ví dụ tham khảo 7 (2,64g), 3-bromo-5-iodopyridin-2-amin (2,25g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (430mg) và kali cacbonat (3,12g) được tạo huyền phù trong dioxan (30ml) và nước (6ml), và huyền phù này được khuấy ở 80°C qua đêm. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được

pha loãng bằng clorofom, sau đó rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Sau đó, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat:hexan = 1:1 → clorofom:metanol = 19:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 2,05g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI) m/z: 395, 397(M+H)⁺.

Bước 3: N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-benzyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (93mg), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (49mg) và kali cacbonat (88mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (112mg) trong dioxan (3ml) và nước (0,3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng cách bổ sung etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat và lọc, và chất lọc sau đó được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [được phát triển bằng etyl axetat], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng PLC [diclometan:metanol = 15:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 57mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

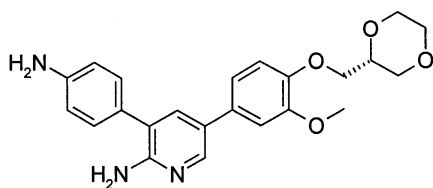
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,52-3,83 (5H, m), 3,89 (3H, s), 3,93-4,09 (4H, m), 4,72 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,09-7,15 (2H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 7,40-7,56 (9H, m), 7,82-7,87 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,3 Hz).

MS(ESI) m/z: 713(M+H)⁺.

Ví dụ 42

N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: 3-(4-aminophenyl)-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-2-amin



Hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 41 (2,05g), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (1,14g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,3g), và kali cacbonat (2,15g) được tạo huyền phù trong dioxan (30ml) và nước (6ml), và huyền phù này được khuấy ở 100°C trong hai giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng clorofom, sau đó rửa bằng nước. Lóp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat:hexan = 1:1 -> clorofom:etanol = 19:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 1,27g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

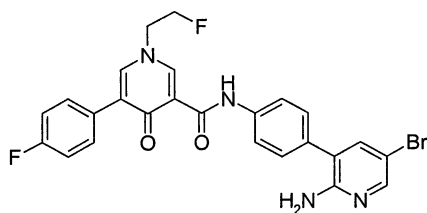
MS(ESI) m/z: 408(M+H)⁺.

Bước 2: N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,50-3,55 (1H, m), 3,61-3,69 (1H, m), 3,70-3,76 (1H, m), 3,78-3,85 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,92-3,99 (2H, m), 4,00-4,08 (2H, m), 4,50 (2H, q, J = 7,8 Hz), 4,60-4,66 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,99-7,05 (2H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 7,45-7,50 (3H, m), 7,50-7,55 (3H, m), 7,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,24 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,43 (1H, s).

N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmethoxy]-3-methoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

-134-

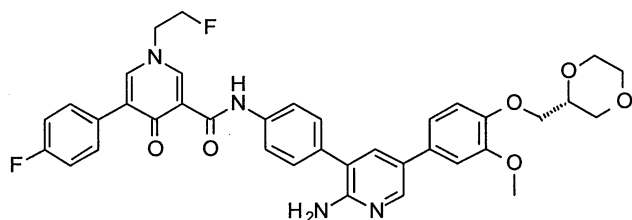


Bổ sung DIPEA (114 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 8 (91mg) và COMU (181mg) trong DMF (2,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 1 (95mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong sáu giờ, sau đó bổ sung nước vào. Sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 139mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 4,24-4,36 (2H, m), 4,63 (2H, s), 4,73-4,91 (2H, m), 7,13-7,21 (2H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 7,48 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,53-7,60 (3H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,08 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 525($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphe-nyl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung nước (0,1ml), kali cacbonat (61mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (17mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (77mg) và hợp chất thu được ở ví dụ tham khảo 7 (56mg) trong 1,4-dioxan (1,4ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong sáu giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng clorofom. Lớp hữu

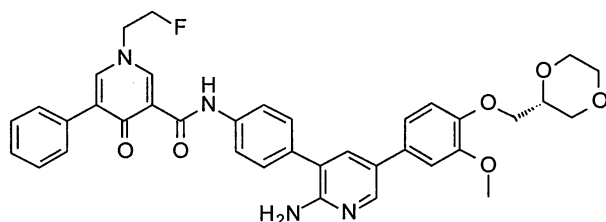
cơ được rửa bằng nước và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng pha ngược HPLC [axetonitril:nước:axit formic] để thu được 35mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,51-3,88 (5H, m), 3,90 (3H, s), 3,94-4,16 (4H, m), 4,24-4,37 (2H, m), 4,64 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 6,94-7,08 (3H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,46-7,60 (6H, m), 7,83-7,90 (2H, m), 8,26 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 669($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 44

N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-(2-floetyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung DIPEA (60 μl) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 19 (50mg) và COMU (96mg) trong DMF (3,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong một giờ. Hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 42 (70mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong năm giờ, sau đó bổ sung nước vào. Lốp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, và sau đó rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 19:1 $\rightarrow$ 9:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 87mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

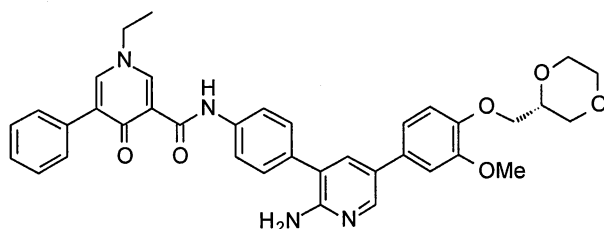
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,51-3,88 (5H, m), 3,90 (3H, s), 3,94-4,11 (4H, m), 4,27 (1H, t, $J = 4,6$ Hz), 4,33 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 4,65 (2H, s), 4,77 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 4,88 (1H, t, $J = 4,4$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,39-7,51

(5H, m), 7,56-7,60 (4H, m), 7,87 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 651($M+H$)⁺.

Ví dụ 45

N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-etyl-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung DIPEA (240 μ l) vào dung dịch chứa axit 1-etyl-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (168mg) và COMU (384mg) trong DMF (2,3ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 42 (295mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ, sau đó bổ sung nước vào. Lỏng hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, và sau đó rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 235mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

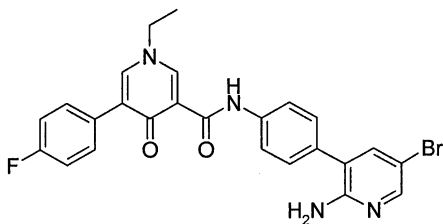
¹H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1,57-1,63 (3H, m), 3,50-3,59 (1H, m), 3,63-3,89 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,94-4,14 (6H, m), 4,80 (2H, s), 6,94-7,08 (3H, m), 7,39-7,51 (5H, m), 7,54-7,61 (4H, m), 7,86-7,91 (2H, m), 8,24 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 633($M+H$)⁺.

Ví dụ 46

N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-etyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

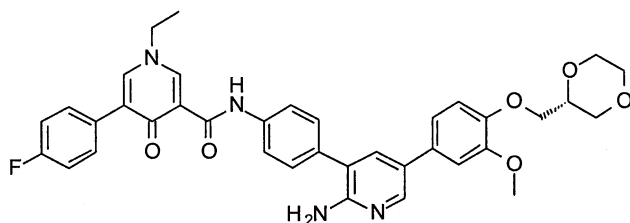
Bước 1: N-[4-(2-amino-5-bromopyridin-3-yl)phenyl]-1-etyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung DIPEA (120 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước của ví dụ 3 (80mg) và COMU (192mg) trong DMF (1,5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 1 (100mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong bốn giờ, sau đó bổ sung nước vào. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 174mg hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 4,09 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 4,71 (2H, s), 7,13-7,21 (2H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,47-7,61 (4H, m), 7,83-7,88 (2H, m), 8,08 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

Bước 2: N-[4-(2-amino-5-{4-[(2R)-1,4-dioxan-2-ylmetoxy]-3-metoxyphenyl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-etyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung nước (0,1ml), kali cacbonat (65mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (18mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (80mg) và hợp chất thu được ở ví dụ tham khảo 7 (61mg) trong 1,4-dioxan (1,5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong bảy giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột

silica gel [etyl axetat:metanol = 300:1 → 50:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 21mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

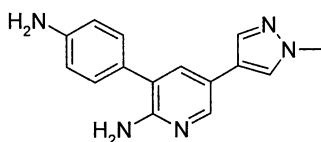
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,51-3,60 (1H, m), 3,63-3,87 (4H, m), 3,91 (3H, s), 3,94-4,14 (6H, m), 4,64 (2H, s), 6,92-7,08 (3H, m), 7,13-7,20 (2H, m), 7,46-7,60 (6H, m), 7,84-7,90 (2H, m), 8,26 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 651($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 47

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-etyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

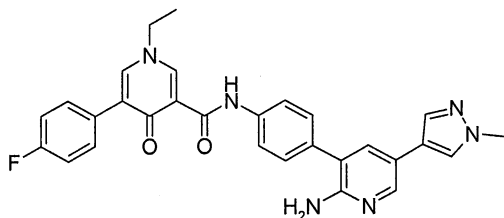
Bước 1: 3-(4-aminophenyl)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amin



Bổ sung nước (5ml), kali cacbonat (1742mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (242mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 1 (1110mg) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (874mg) trong 1,4-dioxan (50ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong năm giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng clorofom. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 96:4 (thể tích/thể tích)] để thu được 638mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI) m/z : 266($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-etyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



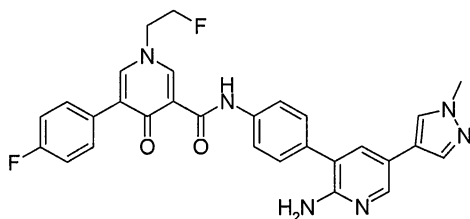
Bổ sung DIPEA (29 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 3 (22mg) và COMU (47mg) trong DMF (1,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (25mg) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 7 giờ, sau đó bổ sung nước vào. Lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat, và sau đó rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng PLC (NH) [clorofom:metanol = 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 22mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,57-1,62 (3H, m), 3,94 (3H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,5$ Hz), 4,58 (2H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,52-7,60 (4H, m), 7,69 (1H, s), 7,84-7,89 (2H, m), 8,19 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 509($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 48

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



61mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 8 (96mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47 (70mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

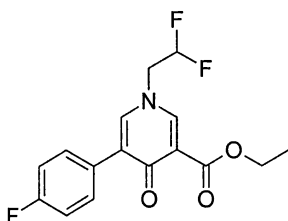
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,94 (3H, s), 4,25-4,36 (2H, m), 4,58 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,54-7,59 (4H, m), 7,69 (1H, s), 7,83-7,88 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 527($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 49

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2,2-difloetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Etyl 1-(2,2-difloetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

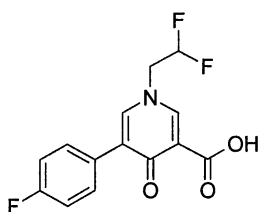


0,31g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất dầu từ etyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (1,50g) và 2,2-difloetyl triflometansulfonat (2,20g) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,38 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,15-4,26 (2H, m), 4,37 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,95-6,28 (1H, m), 7,04-7,11 (2H, m), 7,36 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,51-7,57 (2H, m), 8,13 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 326($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

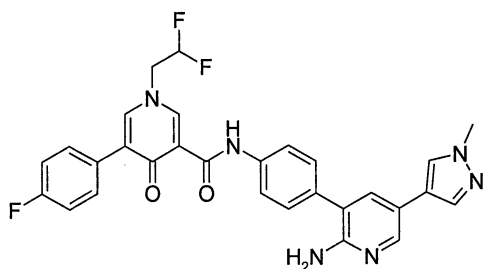
Bước 2: axit 1-(2,2-difloetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic



Kali cacbonat (0,33g) và nước (2ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (0,31g) trong metanol (4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N và nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó làm khô để thu được 0,19g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI) m/z: 298(M+H)⁺.

Bước 3: N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2,2-difloetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



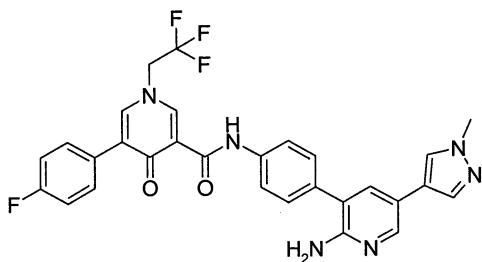
53mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (86mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47 (70mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 3 của ví dụ 1.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,92 (3H, s), 4,26-4,38 (2H, m), 4,61 (2H, s), 5,97-6,32 (1H, m), 7,13-7,17 (2H, m), 7,43-7,55 (7H, m), 7,67 (1H, s), 7,82 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,17 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,8 Hz).

MS(ESI) m/z: 545(M+H)⁺.

Ví dụ 50

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



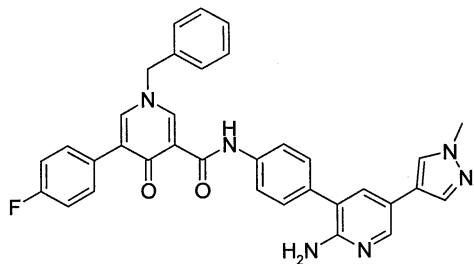
Bổ sung HOBt (51mg), HATU (215mg), DMAP (23mg) và DIPEA (131 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 9 (131mg) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47 (100mg) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ và quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Chất rắn thu được được tinh chế bằng PLC [diclometan:metanol = 15:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 64mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,94 (3H, s), 4,51 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 4,60 (2H, s), 7,15-7,23 (2H, m), 7,46-7,57 (7H, m), 7,69 (1H, s), 7,84 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,45 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 563($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 51

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-benzyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



39mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 10 (67mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ

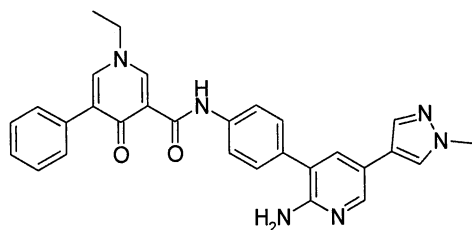
47 (50mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 3 của ví dụ 1.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,93 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,16 (2H, s), 7,09-7,16 (2H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 7,40-7,48 (6H, m), 7,48-7,55 (4H, m), 7,68 (1H, s), 7,84 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,73 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 571($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 52

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-etyl-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



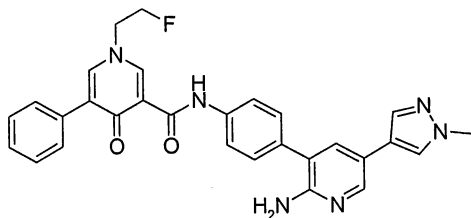
22mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ axit 1-etyl-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (20mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47 (25mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,58-1,62 (3H, m), 3,94 (3H, s), 4,03-4,14 (2H, m), 4,58 (2H, s), 7,38-7,60 (10H, m), 7,69 (1H, s), 7,83-7,90 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 2,29$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,75$ Hz).

MS(ESI) m/z : 491($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 53

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2-floetyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



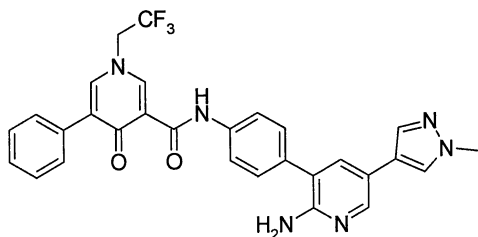
42mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 19 (38mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47 (42mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,94 (3H, s), 4,24-4,37 (2H, m), 4,58 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 7,41-7,60 (10H, m), 7,69 (1H, s), 7,83-7,89 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 509($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 54

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-4-oxo-5-phenyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



47mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 20 (41mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47 (40mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

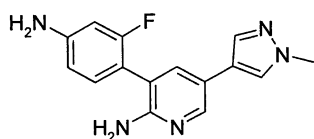
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,94 (3H, s), 4,45-4,64 (4H, m), 7,42-7,58 (10H, m), 7,69 (1H, s), 7,82-7,88 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 545($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 55

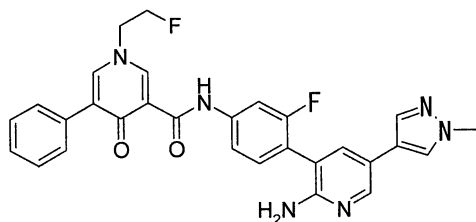
N-{4-[2-amino-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-3-flophenyl}-1-(2-floetyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: 3-(4-amino-2-flophenyl)-5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-2-amin



Hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 29 (2g), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,62g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,41g) và kali cacbonat (2,94g) được tạo huyền phù trong dioxan (10ml) và nước (1ml), và huyền phù này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở 100°C trong 61 giờ. Sau khi để nguội, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được chiết bằng etyl axetat và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat:metanol = 10:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 1,88g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn. MS(ESI) m/z: 284(M+H)⁺.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]-3-flophenyl}-1-(2-floetyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



51mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 19 (50mg) và hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (60mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,94 (3H, s), 4,28 (1H, t, J = 4,4 Hz), 4,34 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,53 (2H, s), 4,77 (1H, t, J = 4,6 Hz), 4,88 (1H, t, J = 4,6 Hz), 7,34 (1H, t, J

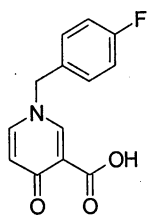
= 8,3 Hz), 7,37-7,54 (5H, m), 7,54-7,60 (4H, m), 7,68 (1H, d, J = 0,9 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 12,2, 2,1 Hz), 8,23 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,3 Hz).

MS(ESI) m/z: 527(M+H)⁺.

Ví dụ 56

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Axit 1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

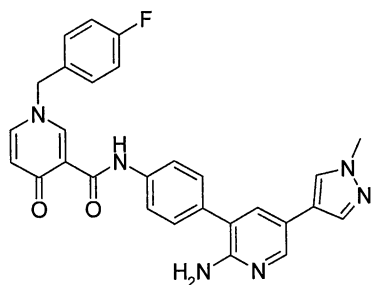


0,91g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ etyl 4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (0,75g) và 1-(bromometyl)-4-flobenzen (1,38ml) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 11.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,11 (2H, s), 6,72-6,77 (1H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,49-7,55 (1H, m), 8,56-8,60 (1H, m).

MS(ESI) m/z: 248(M+H)⁺.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



33mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (72mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47

(70mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

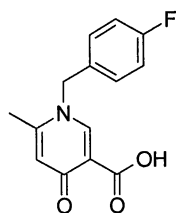
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,94 (3H, s), 4,59 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,66 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,10-7,17 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,41 (1H, dd, $J = 7,6, 2,5$ Hz), 7,45-7,49 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,82-7,86 (2H, m), 8,20 (1H, s), 8,66 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 495($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 57

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-6-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Axit 1-(4-flobenzyl)-6-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

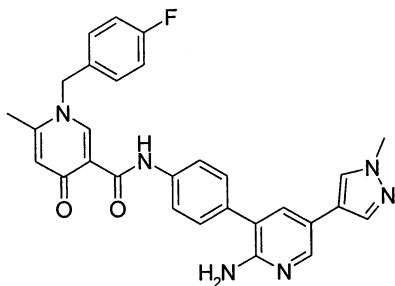


0,86g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ etyl 6-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (0,75g) và 1-(bromometyl)-4-flobenzen (1,27ml) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 11.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,36 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,62 (1H, s), 7,05-7,14 (4H, m), 8,55 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 262($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-6-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



58mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (76mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47 (70mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

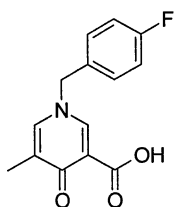
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,31 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,61 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,54 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,06-7,14 (4H, m), 7,45-7,49 (3H, m), 7,56 (1H, s), 7,69 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,82-7,87 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,63 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 509($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 58

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-5-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Axit 1-(4-flobenzyl)-5-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

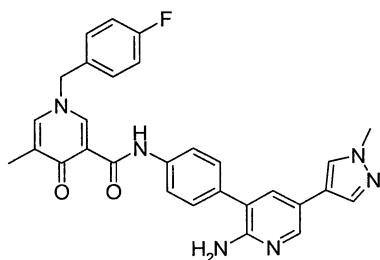


0,35g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở ví dụ tham khảo 5 (0,40g) và 1-(bromometyl)-4-flobenzen (0,35ml) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 11.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 2,11 (3H, d, $J = 0,9$ Hz), 5,30 (2H, s), 7,14-7,18 (2H, m), 7,41-7,45 (2H, m), 8,01-8,02 (1H, m), 8,73 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 262($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-5-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



28mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (70mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47 (75mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

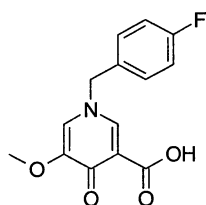
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,13 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,58 (2H, s), 5,06 (2H, s), 7,14 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,34-7,37 (1H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,86 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 509($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 59

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Axit 1-(4-flobenzyl)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic



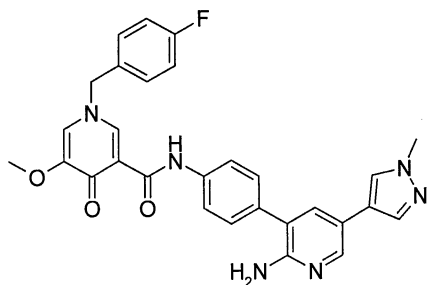
Bổ sung 1-(bromometyl)-4-flobenzen (74 μl) vào huyền phù chứa hợp chất thu được ở ví dụ tham khảo 6 (92mg) và kali cacbonat (129mg) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Dung dịch nước natri hydroxit 1N (1ml) được bổ sung vào

hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Metanol (2ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ. Dung dịch nước natri hydroxit 1N (1,0ml) và metanol (10ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. Dung dịch nước axit clohydric 1N và nước sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước và sau đó làm khô để thu được 109mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,82 (3H, s), 5,12 (2H, s), 7,03 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,23-7,26 (2H, m), 8,48 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 278($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-5-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



50mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (50mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47 (57mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

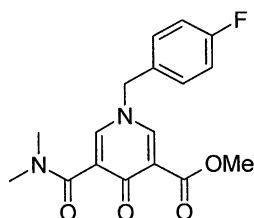
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,81 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,58 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,12-7,17 (2H, m), 7,23-7,28 (2H, m), 7,45-7,49 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,84 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 525($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 60

N'-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-N,N-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxamit

Bước 1: Metyl 5-(dimetylcarbamoyl)-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

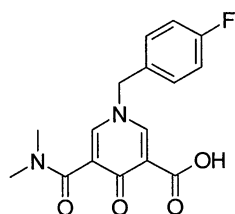


38mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất dầu từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 26 (200mg) và dimetylamin (dung dịch 2M trong THF, 0,66ml) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 27.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,96 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,96 (2H, s), 7,10-7,17 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,58 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 333($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 5-(Dimetylcarbamoyl)-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

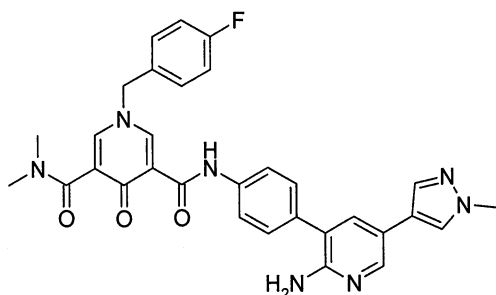


18mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (38mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 4 của ví dụ 26.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,96 (3H, s), 3,10 (3H, s), 5,10 (2H, s), 7,12-7,19 (2H, m), 7,25-7,31 (2H, m), 7,82 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z: 319(M+H)⁺.

Bước 3: N'-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(4-flobenzyl)-N,N-dimetyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxamit



23mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (18mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47 (16mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

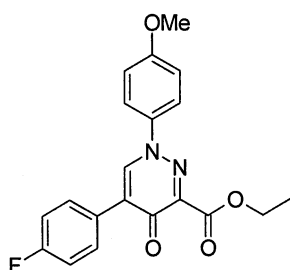
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,00 (3H, s), 3,12 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,57 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,43-7,50 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,68-7,72 (2H, m), 7,80-7,86 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,66 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,42 (1H, s).

MS(ESI) m/z: 566(M+H)⁺.

Ví dụ 61

N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-1-(4-metoxiphenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit

:Bước 1: Etyl 5-(4-flophenyl)-1-(4-metoxiphenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxylat

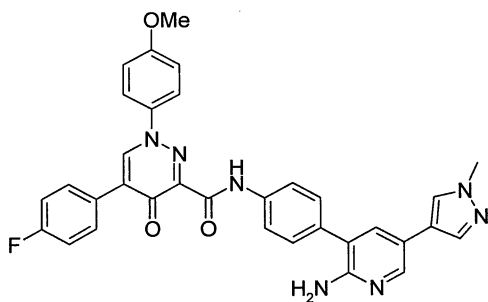


Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 0,67N (3ml) vào 4-metoxyanilin (165mg), và bổ sung dung dịch chứa natri nitrit (138mg) trong nước (1ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong năm phút. Huyền phù chứa natri axetat (329mg) và etyl 4-(4-flophenyl)-3-oxobutanoat (300mg) trong etanol (3ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung N,N-dimetylformamit dimetylxetal (3ml) vào chất dầu thu được ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 1,5 giờ và quay trở lại nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Sau khi lọc, chất lọc được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat:hexan] để thu được 345mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,42 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,87 (3H, s), 4,48 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,11-7,17 (2H, m), 7,51-7,55 (2H, m), 7,75-7,80 (2H, m), 8,30 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 369($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-1-(4-metoxyphenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridazin-3-carboxamit



Bổ sung xeri(IV) amoni nitrat (1540mg) và nước (5ml) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (345mg) trong axetonitril (5ml) ở 0°C.

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và dung dịch nước natri thiosulfat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn rửa bằng nước, rửa bằng dung môi hỗn hợp gồm ethyl axetat và hexan [1:1 (thể tích/thể tích)] và sau đó làm khô. 19mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ một phần chất rắn (70mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 47 (60mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

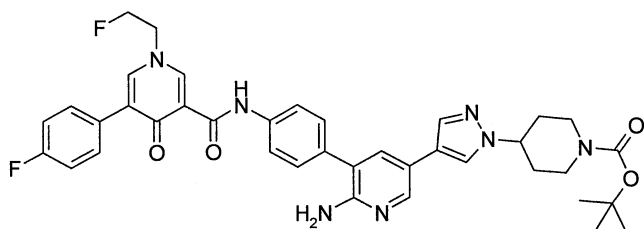
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,89 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,65 (2H, s), 7,03-7,08 (2H, m), 7,19-7,25 (2H, m), 7,46-7,57 (4H, m), 7,64-7,78 (5H, m), 7,91-7,96 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,47 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 588($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 62

N-{4-[2-amino-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: tert-butyl 4-(4-{6-amino-5-[4-({1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-yl}carbonyl)amino]phenyl}pyridin-3-yl)-1H-pyrazol-1-yl)piperidin-1-carboxylat

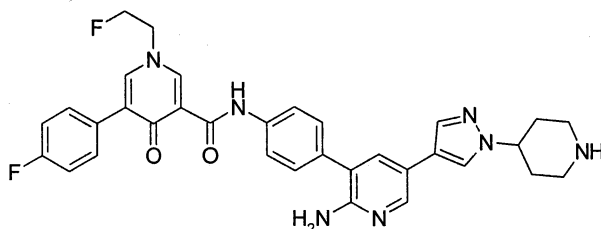


Bổ sung nước (0,5ml), xesi cacbonat (60mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (16mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 43 (75mg) và tert-butyl 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]piperidin-1-carboxylat (59mg) trong dimetoxyetan (4ml), và hỗn hợp này được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 100°C trong 10 phút. Sau khi để nguội, sản phẩm phản ứng được tinh chế bằng sắc ký

cột silica gel [clorofom:metanol = 99:1 → 9:1 (thể tích/thể tích)]. Ngoài ra, sản phẩm tinh chế thô thu được được kết tinh từ etyl axetat để thu được 120mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI) m/z: 696(M+H)⁺.

Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(1-piperidin-4-yl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



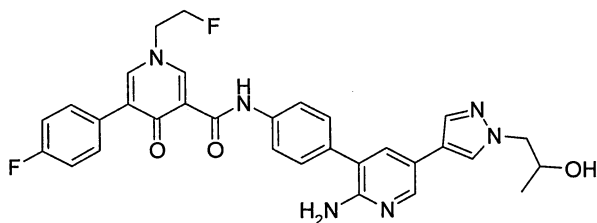
Bổ sung nhỏ giọt TFA (1ml) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (120mg) trong diclometan (1ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH) [clorofom:metanol = 99:1 → 19:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 60mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1,74-1,82 (2H, m), 1,95-1,98 (2H, m), 2,56-2,64 (2H, m), 3,02-3,05 (2H, m), 4,12-4,17 (1H, m), 4,52-4,59 (2H, m), 4,80-4,91 (2H, m), 5,54 (2H, s), 7,28-7,32 (2H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,72-7,75 (2H, m), 7,80-7,82 (3H, m), 8,15 (1H, s), 8,22 (2H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 8,77 (1H, d, J = 2,3 Hz).

MS(ESI) m/z: 596(M+H)⁺.

Ví dụ 63

N-(4-{2-amino-5-[1-(2-hydroxypropyl)-1H-pyrazol-4-yl]pyridin-3-yl}phenyl)-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (raxemat)



43mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 43 (80mg) và 1-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]propan-2-ol (50mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 62.

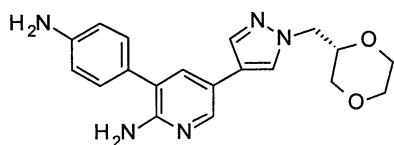
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,39 (1H, s), 3,98-4,06 (1H, m), 4,16-4,37 (4H, m), 4,59 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,54-7,63 (4H, m), 7,74 (1H, s), 7,83-7,89 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 571($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 64

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-etyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: 3-(4-aminophenyl)-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-amin



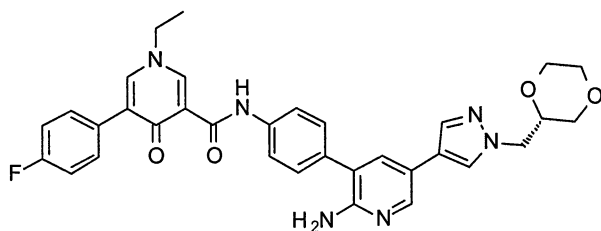
Bổ sung 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (10,0g) vào huyền phù chứa xesi cacbonat (75,6g) trong 1,4-dioxan (200ml), sau đó được khuấy. Sau đó bổ sung (2R)-1,4-dioxan-2-ylmetyl metansulfonat (12,1g) và tetra-n-butylamoni iodua (0,95g), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong sáu giờ. Sau khi để nguội dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung 3-(4-aminophenyl)-5-bromopyridin-2-amin (10,9g) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (2,1g),

và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong một giờ. Dung dịch phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng, etyl axetat được bổ sung vào, và sau đó chất không hòa tan bị loại bỏ bằng cách lọc. Lớp hữu cơ thu được được rửa lần lượt bằng nước và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 99:1 → 19:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 10,3g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,28-3,33 (1H, m), 3,55-3,83 (7H, m), 3,95-4,01 (1H, m), 4,16 (1H, s), 4,17 (1H, s), 4,56 (2H, br s), 6,77-6,79 (2H, m), 7,26-7,29 (2H, m), 7,43 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,70-7,70 (1H, m), 8,17 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 352($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-etyl-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



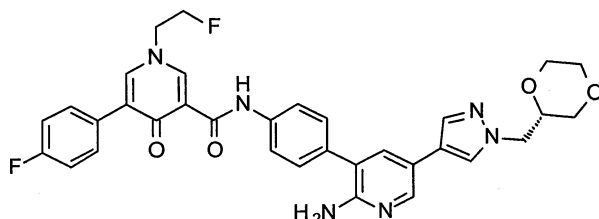
58mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 3 (35mg) và hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (52mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 11,5, 10,1$ Hz), 3,54-3,63 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,05-4,20 (4H, m), 4,58 (2H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,51-7,60 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,84-7,90 (2H, m), 8,21 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z: 595(M+H)⁺.

Ví dụ 65

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



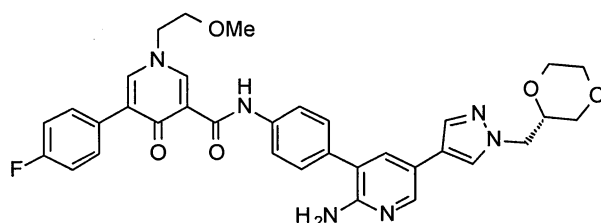
88mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 8 (40mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 64 (55mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,27-3,36 (1H, m), 3,54-3,63 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,95-4,03 (1H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 4,25-4,37 (2H, m), 4,58 (2H, br s), 4,74-4,91 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,54-7,60 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,84-7,88 (2H, m), 8,22 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,5 Hz).

MS(ESI) m/z: 613(M+H)⁺.

Ví dụ 66

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-1-(2-metoxyetyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



44mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 5 (33mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ

64 (44mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

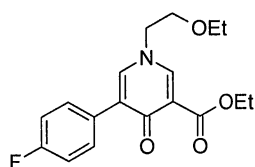
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,27-3,35 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,53-3,62 (1H, m), 3,67-3,85 (6H, m), 3,94-4,03 (1H, m), 4,08-4,15 (4H, m), 4,57 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,54-7,61 (3H, m), 7,64 (1H, d, $J = 0,92$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 0,92$ Hz), 7,84-7,89 (2H, m), 8,20-8,23 (1H, m), 8,64 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 625($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 67

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-(2-etoxyetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Etyl 1-(2-etoxyetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

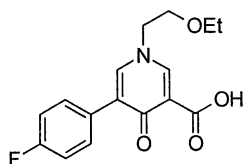


251mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ etyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (270mg) và 2-bromoethyl etyl ête (196 μl) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 19.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,38 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,51 (2H, q, $J = 6,9$ Hz), 3,73 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 4,01 (2H, t, $J = 4,9$ Hz), 4,37 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 7,46 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 8,19 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 334($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 1-(2-etoxyetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

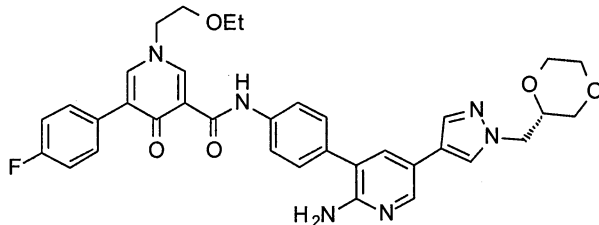


109mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (250mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 19.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,53 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 3,78 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 4,16 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,55-7,63 (2H, m), 7,73 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 306($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-(2-etoxyetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



59mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (37mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 64 (47mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

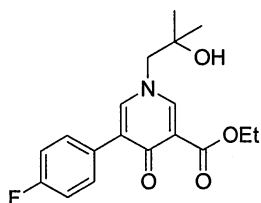
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 11,92, 10,1$ Hz), 3,50-3,62 (3H, m), 3,67-3,85 (6H, m), 3,94-4,03 (1H, m), 4,10-4,19 (4H, m), 4,59 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,43-7,50 (3H, m), 7,54-7,61 (2H, m), 7,62-7,66 (2H, m), 7,71 (1H, d, $J = 0,92$ Hz), 7,83-7,90 (2H, m), 8,21 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 639($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 68

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmethyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Etyl 5-(4-flophenyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

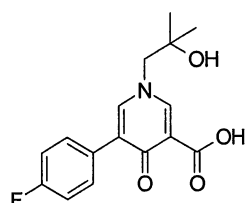


Etyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (400mg) được tạo huyền phù trong DMF (5,0ml). Bổ sung lần lượt xesi cacbonat (1200mg), 1-clo-2-metyl-2-propanol (345 μ l) và tetra-n-butylamoni iodua (56mg), và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong 10 giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N ở nhiệt độ trong phòng, chất không hòa tan bị loại bỏ bằng cách lọc qua celite, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 60:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 57mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (6H, s), 1,37 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 3,43 (1H, s), 3,79 (2H, s), 4,36 (2H, q, $J = 7,1\text{ Hz}$), 7,00-7,09 (2H, m), 7,45-7,49 (1H, m), 7,51-7,60 (2H, m), 8,16 (1H, d, $J = 2,3\text{ Hz}$).

MS(ESI) m/z : 334($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 5-(4-flophenyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

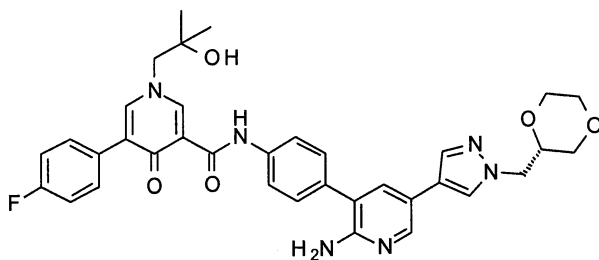


42mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (77mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 19.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,35 (6H, s), 3,96 (2H, s), 7,10-7,18 (2H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 7,77 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 306($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



52mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (37mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 64 (47mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

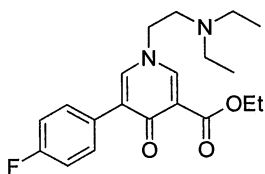
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,37 (6H, s), 3,27-3,35 (1H, m), 3,54-3,62 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,92-4,03 (3H, m), 4,15-4,20 (2H, m), 4,58 (2H, s), 7,11-7,19 (2H, m), 7,43-7,49 (3H, m), 7,54-7,61 (2H, m), 7,64 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,83-7,89 (2H, m), 8,21 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 639($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 69

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-[2-(diethylamino)etyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Etyl 1-[2-(diethylamino)etyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

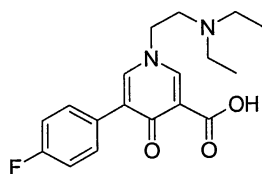


Etyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat (270mg) được tạo huyền phù trong DMF (3,0ml). Bổ sung lần lượt xesi cacbonat (1180mg) và 2-bromo-N,N-dietyletylamin hydrobromua (405mg), và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong sáu giờ. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N trong khi làm lạnh bằng nước đá, và sau đó chất không hòa tan bị loại bỏ bằng cách lọc qua celite. Sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 -> 60:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 89mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (6H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,49-2,57 (4H, m), 2,77 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,85 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,38 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 7,42 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 361($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 1-[2-(diethylamino)etyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic



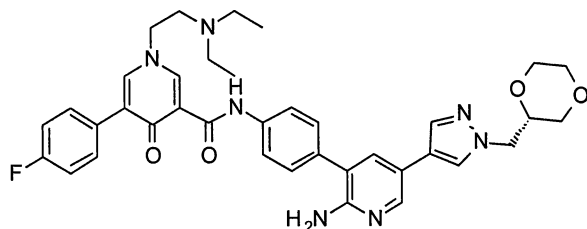
Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 1N (0,50ml) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (89mg) trong metanol (0,8ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong ba giờ. Dung môi được lọc ra

dưới áp suất giảm và bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N, sau đó chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm để thu được 53mg hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,89-1,11 (6H, m), 2,48-2,75 (4H, m), 2,80-3,03 (2H, m), 3,91-4,28 (2H, m), 7,11-7,19 (2H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 7,78 (1H, br s), 8,59 (1H, br s).

MS(ESI) m/z : 333($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-[2-(diethylamino)etyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



46mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (39mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 64 (45mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

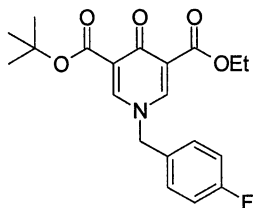
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,97 (6H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,56 (4H, q, $J = 7,1$ Hz), 2,80-2,86 (2H, m), 3,31 (1H, dd, $J = 11,7, 9,9$ Hz), 3,53-3,63 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,94-4,02 (3H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 4,58 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,43-7,50 (3H, m), 7,53-7,61 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,84-7,90 (2H, m), 8,21 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 666($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 70

N'-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-N,N-dietyl-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxamit

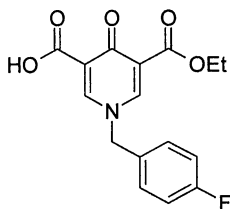
Bước 1: tert-butyl ethyl 1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxylat



Bổ sung N,N-dimetylformamit dimetylaxetal (11,0ml) vào dung dịch chứa tert-butyl ethyl 3-oxopentanedicarboxylat (4,76g) trong n-butyl axetat (60ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong 90 phút. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn sau đó được hòa tan trong ethanol (40ml). Bổ sung 4-flobenzylamin (2,59ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 70°C trong năm giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 → 50:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 5,8g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,55 (9H, s), 4,35 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,95 (2H, s), 7,09-7,17 (2H, m), 7,19-7,25 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,8 Hz).

Bước 2: Axit 5-(etoxycarbonyl)-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

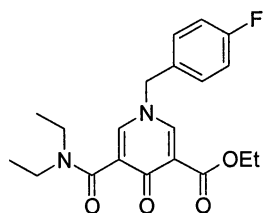


TFA (40ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (5,81g) trong diclometan (40ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong hai giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và dietyl ête được bổ sung vào chất cặn. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 3,7g hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,41 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 5,13 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,25-7,30 (2H, m), 8,33 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 320($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3 Ethyl 5-(diethylcarbamoyl)-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

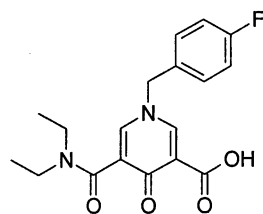


Bổ sung diethylamin (130 μl) và 1H-benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphat (528mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 (270mg) trong diclometan (3,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong năm giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 30:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 160mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,02 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,20 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,36 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,19-3,26 (2H, m), 3,47 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,35 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 4,97 (2H, s), 7,08-7,16 (2H, m), 7,21-7,25 (2H, m), 7,45 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

MS(ESI) m/z : 375($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 4: axit 5-(diethylcarbamoyl)-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

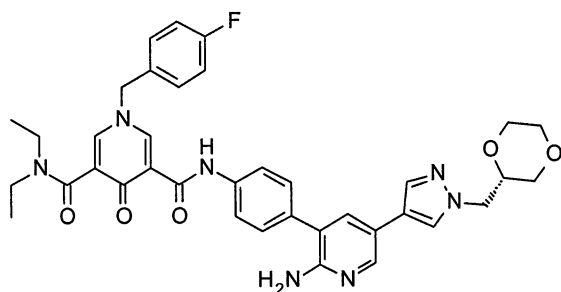


110mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hợp chất thu được ở bước 3 nêu trên (160mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 19.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,24 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,22 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,53 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 5,09 (2H, s), 7,11-7,19 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,70 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 347($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 5: N'-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-N,N-diethyl-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarboxamit



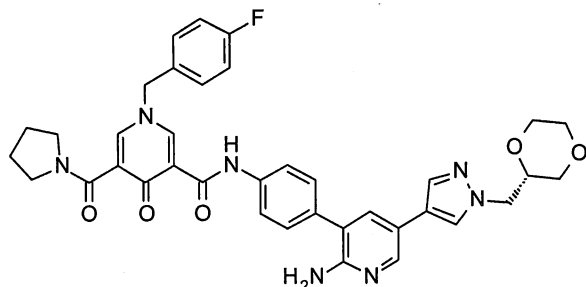
30mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 4 nêu trên (40mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 64 (45mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,09 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,24-1,30 (3H, m), 3,23-3,35 (3H, m), 3,50-3,62 (3H, m), 3,67-3,86 (4H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 4,58 (2H, s), 5,09 (2H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,57 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,81-7,86 (2H, m), 8,21 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,39 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 680($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 71

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-5-(pyrrolidin-1-ylcarbonyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



25mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 4 của ví dụ 26 (38mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 64 (42mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

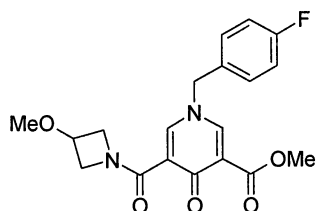
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,87-2,03 (4H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 3,27-3,35 (2H, m), 3,54-3,85 (7H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,16-4,19 (2H, m), 4,58 (2H, s), 5,09 (2H, s), 7,11-7,18 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 7,65 (1H, d, $J = 0,9$ Hz), 7,70-7,76 (2H, m), 7,81-7,86 (2H, m), 8,21 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 12,46 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 678($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 72

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-(4-flobenzyl)-5-[(3-metoxiazetidin-1-yl)carbonyl]-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: Metyl 1-(4-flobenzyl)-5-[(3-metoxiazetidin-1-yl)carbonyl]-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

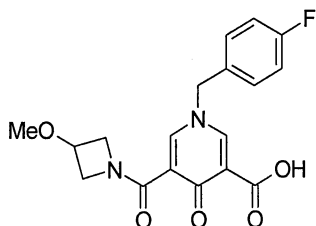


Bổ sung 3-metoxiazetidin hydroclorua (67mg), 1H-benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexaflophosphat (206mg) và trietylamin (100 μ l) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 26 (110mg) trong diclometan/DMF (2,0/0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong bảy giờ. Sau khi bổ sung lượng nhỏ nước, hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat, sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 $\rightarrow$ 20:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 63mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,27 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,96-4,07 (2H, m), 4,17-4,32 (2H, m), 4,48-4,55 (1H, m), 4,97 (2H, s), 7,10-7,16 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,88 (1H, d, $J = 2,5$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

MS(ESI) m/z : 375($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Axit 1-(4-flobenzyl)-5-[(3-metoxiazetidin-1-yl)cacbonyl]-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic

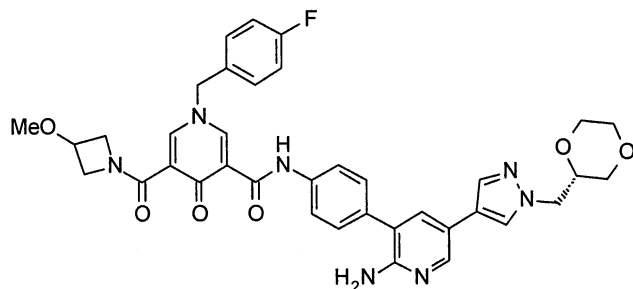


44mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (63mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 19.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,30 (3H, s), 4,00-4,06 (2H, m), 4,20-4,35 (2H, m), 4,43-4,49 (1H, m), 5,10 (2H, s), 7,13-7,18 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 8,10 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 361($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-(4-flobenzyl)-5-[(3-metoxiazetidin-1-yl)cacbonyl]-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



42mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (40mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 64 (43mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

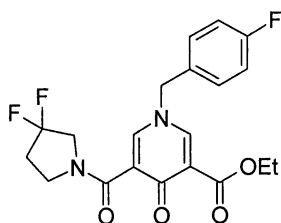
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,28-3,34 (4H, m), 3,54-3,84 (5H, m), 3,95-4,09 (3H, m), 4,16-4,20 (2H, m), 4,23-4,63 (5H, m), 5,10 (2H, s), 7,11-7,19 (2H, m), 7,27-7,33 (2H, m), 7,46-7,50 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,81-7,86 (2H, m), 7,97 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,46 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 694($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 73

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-[(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)cacbonyl]-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

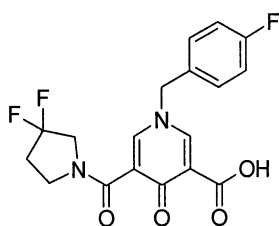
Bước 1: Etyl 5-[(3,3-diflopyrrolidin-1-yl)cacbonyl]-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



148mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 70 (220mg) và 3,3-diflopyrolidin hydroclorua (148mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 72.

MS(ESI) m/z: 409(M+H)⁺.

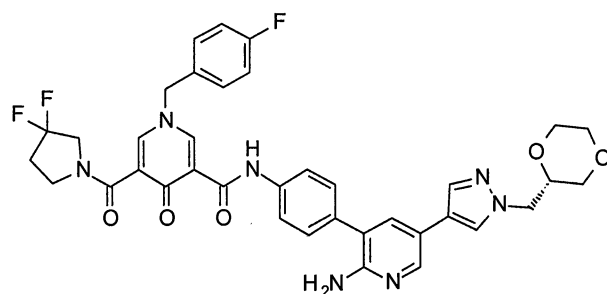
Bước 2: Axit 5-[(3,3-Diflopyrolidin-1-yl)cacbonyl]-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic



118mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng hỗn hợp đồng phân từ hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (148mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 19.

MS(ESI) m/z: 381(M+H)⁺.

Bước 3: N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)cacbonyl]-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



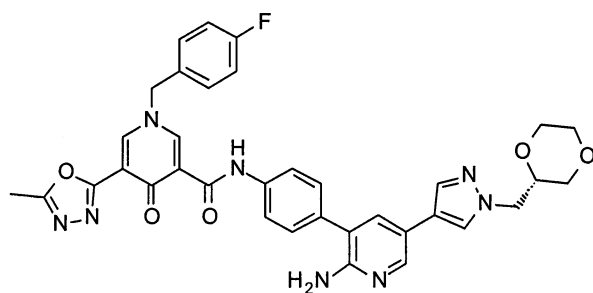
52mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (40mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 64 (41mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 3,21-3,93 (13H, m), 4,10-4,15 (2H, m), 5,39 (2H, s), 5,56 (2H, s), 7,25-7,33 (2H, m), 7,47-7,58 (5H, m), 7,75-7,85 (3H, m), 8,07 (1H, s), 8,20 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,85-8,91 (1H, m).

MS(ESI) m/z : 714($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 74

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)phenyl]-1-(4-flobenzyl)-5-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



53mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 3 của ví dụ 28 (39mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 64 (46mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

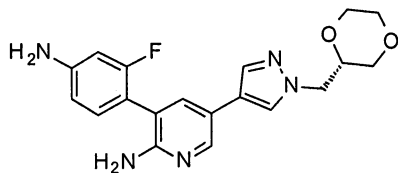
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,68 (3H, s), 3,31 (1H, dd, $J = 11,5, 10,1$ Hz), 3,54-3,63 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,94-4,03 (1H, m), 4,15-4,20 (2H, m), 4,58 (2H, s), 5,18 (2H, s), 7,13-7,20 (2H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 7,46-7,51 (3H, m), 7,65 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,82-7,88 (2H, m), 8,22 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,74 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 12,32 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 663($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 75

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-1-(2-floetyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

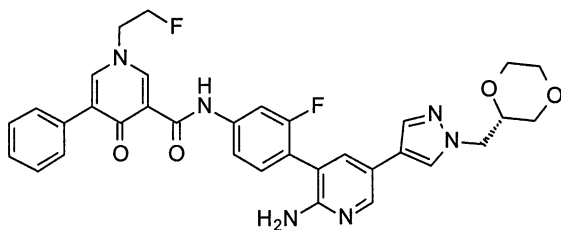
Bước 1: 3-(4-amino-2-flophenyl)-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-2-amin



Bổ sung nước (1,5ml), xesi cacbonat (1730mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (204mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 29 (500mg) và hợp chất thu được ở ví dụ tham khảo 8 (782mg) trong 1,4-dioxan (15ml). Hỗn hợp này được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 100°C trong một giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 19:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 450mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI) m/z: 370(M+H)⁺.

Bước 2: N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)-3-fluorophenyl]-1-(2-fluoetyl)-4-oxo-5-phenyl-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



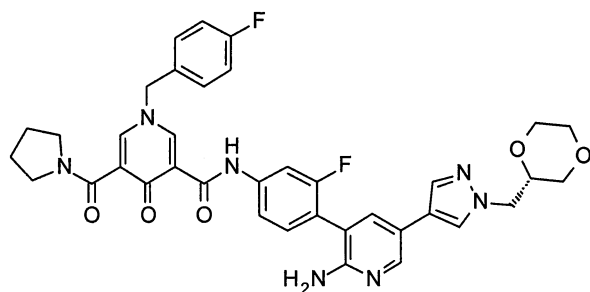
57mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 19 (34mg) và hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (53mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,26-3,35 (1H, m), 3,53-3,63 (1H, m), 3,67-3,85 (4H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 4,25-4,37 (2H, m), 4,49 (2H, s), 4,74-4,91 (2H, m), 7,31-7,37 (1H, m), 7,40-7,52 (5H, m), 7,55-7,61 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,88-7,95 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,5 Hz).

MS(ESI) m/z: 613(M+H)⁺.

Ví dụ 76

N-[4-(2-amino-5-{1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-1H-pyrazol-4-yl}pyridin-3-yl)-3-flophenyl]-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-5-(pyrolidin-1-ylcacbonyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



28mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 4 của ví dụ 26 (38mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 75 (45mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

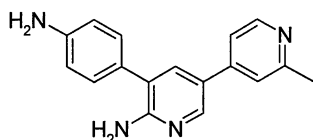
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,87-2,03 (4H, m), 3,31 (1H, dd, J = 11,7, 9,9 Hz), 3,42-3,49 (2H, m), 3,53-3,85 (7H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 4,15-4,19 (2H, m), 4,49 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,11-7,19 (2H, m), 7,27-7,38 (3H, m), 7,41-7,46 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,64 (1H, s), 7,71 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,84-7,91 (1H, m), 8,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,5 Hz).

MS(ESI) m/z: 696(M+H)⁺.

Ví dụ 77

N-[4-(6-amino-2'-metyl-3,4'-bipyridin-5-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

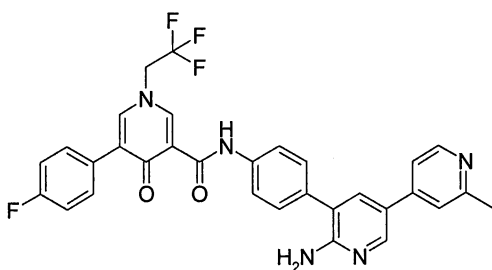
Bước 1: 5-(4-aminophenyl)-2'-metyl-3,4'-bipyridin-6-amin



871mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 1 (2,0g) và 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (1,66g) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 47.

MS(ESI) m/z: 277(M+H)⁺.

Bước 2: N-[4-(6-amino-2'-metyl-3,4'-bipyridin-5-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



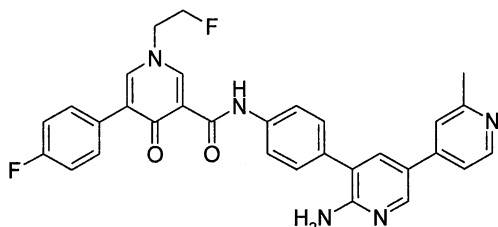
6,5mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 9 (63mg) và hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (50mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 3 của ví dụ 1.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,58 (3H, s), 4,50 (2H, q, J = 7,9 Hz), 4,77 (2H, s), 7,14-7,20 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,45-7,55 (6H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,36 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,48 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,62 (1H, d, J = 2,8 Hz), 12,46 (1H, s).

MS(ESI) m/z: 574(M+H)⁺.

Ví dụ 78

N-[4-(6-amino-2'-metyl-3,4'-bipyridin-5-yl)phenyl]-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



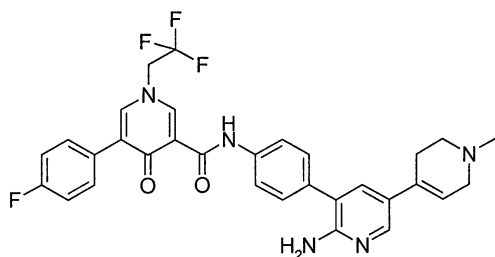
Bổ sung nước (0,1ml), kali cacbonat (48mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (13mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 43 (61mg) và 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (28mg) trong 1,4-dioxan (1,2ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong sáu giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng clorofom. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 300:1 → 10:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 24mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,61 (3H, s), 4,24-4,37 (2H, m), 4,74-4,92 (4H, m), 7,13-7,21 (2H, m), 7,27-7,36 (3H, m), 7,45-7,67 (5H, m), 7,84-7,91 (2H, m), 8,38 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 538($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 79

N-[4-(6-amino-1'-metyl-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridin-5-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



40mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 31 (100mg) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin (48mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 62.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 2,26 (3H, s), 2,44-2,46 (2H, m), 2,52-2,54 (2H, m), 2,96-2,98 (2H, m), 5,25-5,30 (2H, m), 5,63 (2H, br s), 6,03 (1H, br s), 7,30-7,34 (2H, m), 7,39 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,47 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,66-7,69 (2H, m),

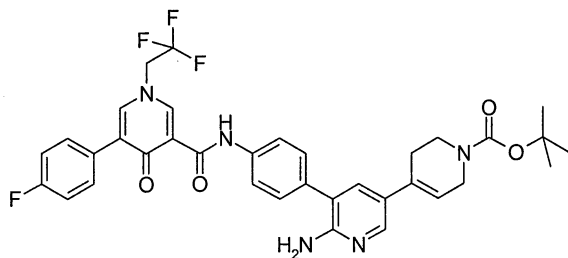
7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,3 Hz).

MS(ESI) m/z: 578(M+H)⁺.

Ví dụ 80

N-[4-(1'-Axetyl-6-amino-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridin-5-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

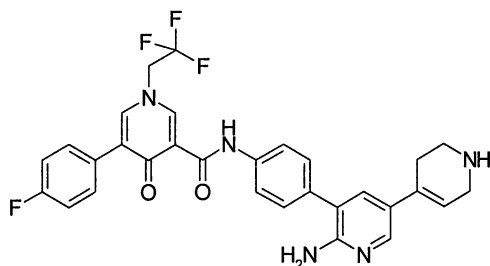
Bước 1 : tert-butyl 6-amino-5-[4-([5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-yl]cacbonyl} amino)phenyl]-3',6'-dihydro-3,4'-bipyridin-1'(2'H)-carboxylat



300mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 31 (500mg) và tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (302mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 62.

MS(ESI) m/z: 664(M+H)⁺.

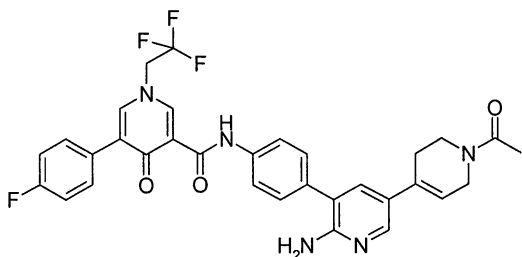
Bước 2: N-[4-(6-amino-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridin-5-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung nhỏ giọt dung dịch axit clohydric 4N trong dioxan (1,1ml) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (300mg) trong diclometan (5ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong năm ngày. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm để thu được 300mg hydroclorua hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI) m/z: 564(M+H)⁺.

Bước 3: N-[4-(1'-Axetyl-6-amino-1',2',3',6'-tetrahydro-3,4'-bipyridin-5-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung nhỏ giọt trietylamin (32 µl) và axetic anhydrit (12 µl) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (75mg) trong DMF (3ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn thu được được tinh chế bằng pha ngược HPLC [axetonitril:nước:axit formic] và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH) [clorofom:metanol = 99:1 -> 9:1 (thể tích/thể tích)]. Ngoài ra, sản phẩm tinh chế thô thu được được kết tinh từ etyl axetat để thu được 35mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

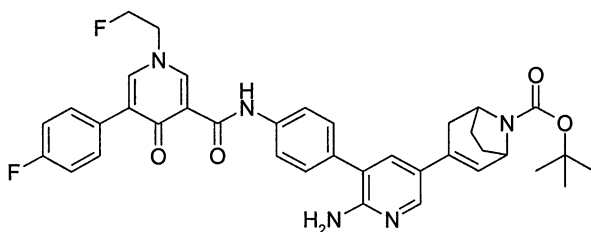
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 2,02-2,06 (3H, m), 3,33-3,37 (2H, m), 3,59-3,65 (2H, m), 4,04-4,11 (2H, m), 5,25-5,30 (2H, m), 5,68 (2H, s), 6,06 (1H, s), 7,30-7,34 (2H, m), 7,42 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 7,48 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66-7,69 (2H, m), 7,80 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 8,0, 2,3 Hz), 8,28 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,87 (1H, d, J = 2,3 Hz).

MS(ESI) m/z: 606(M+H)⁺.

Ví dụ 81

N-{4-[5-(8-Axetyl-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-en-3-yl)-2-aminopyridin-3-yl]phenyl}-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

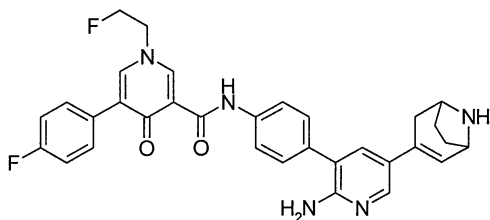
Bước 1: tert-butyl 3-{6-amino-5-[4-({[1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-yl]cacbonyl} amino)phenyl]pyridin-3-yl}-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-en-8-carboxylat



152mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn using hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 43 (150mg) và tert-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-ene-8-carboxylat (105mg) bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 62.

MS(ESI) m/z: 654(M+H)⁺.

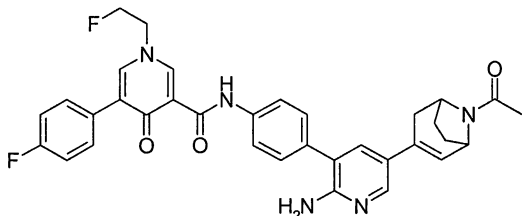
Bước 2: N-{4-[2-amino-5-(8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-en-3-yl)pyridin-3-yl]phenyl}-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



77mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (152mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 62.

MS(ESI) m/z: 554(M+H)⁺.

Bước 3: N-{4-[5-(8-Axetyl-8-azabixyclo[3,2,1]oct-2-en-3-yl)-2-aminopyridin-3-yl]phenyl}-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



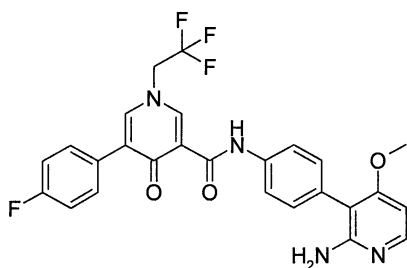
65mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (77mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 3 của ví dụ 80.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,62-1,88 (2H, m), 1,99-2,00 (3H, m), 2,19-2,40 (2H, m), 2,84-2,95 (1H, m), 3,30-3,32 (1H, m), 4,42-4,73 (4H, m), 4,78-4,93 (2H, m), 5,68-5,69 (2H, m), 6,38-6,43 (1H, m), 7,28-7,33 (2H, m), 7,37-7,38 (1H, m), 7,45 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,72-7,76 (2H, m), 7,80 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,00 (1H, t, $J = 2,3$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,77 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

MS(ESI) m/z : 596($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 82

N-[4-(2-amino-4-metoxypyridin-3-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



Bổ sung COMU (391mg) và DIPEA (159 μl) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 9 (216mg) trong DMF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (100mg) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở 80°C trong hai ngày. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm

khô bằng natri sulfat và lọc, và chất lọc sau đó được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [hexan:etyl axetat = 1:1 -> 1:3 -> 0:100 (thể tích/thể tích)], và chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung 3-iodo-4-metoxypyridin-2-amin (47mg), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (14mg) và kali cacbonat (52mg) vào dung dịch chứa một phần chất dầu thu được (65mg) trong dioxan (3ml) và nước (0,3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C qua đêm, quay trở lại nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng cách bổ sung etyl axetat. Sau khi tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH) [được phát triển bằng etyl axetat], chất rửa giải được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng pha ngược HPLC [axetonitril:nước:axit formic] để thu được 5,6mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

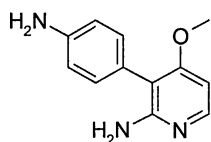
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,76 (3H, s), 4,50 (2H, q, $J = 7,9$ Hz), 4,69 (2H, s), 6,40 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,10-7,34 (4H, m), 7,49-7,56 (3H, m), 7,82-7,84 (2H, m), 7,96 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 12,40 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 513($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 83

N-[4-(2-amino-4-metoxypyridin-3-yl)phenyl]-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

Bước 1: 3-(4-aminophenyl)-4-metoxypyridin-2-amin

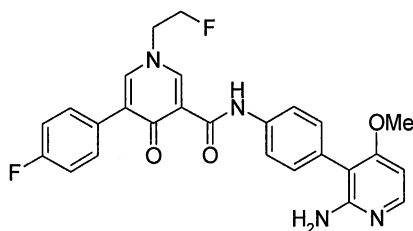


3-iodo-4-metoxypyridin-2-amin (350mg), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (322mg), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua-diclometan (81mg) và xesi florua (580mg) được tạo huyền phù trong metanol (5,0ml), và huyền phù này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở 80°C trong 19 giờ. Sau khi để nguội, dung dịch nước amoni clorua bão hòa được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được

chiết bằng etyl axetat và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [etyl axetat:dichlometan:metanol = 5:5:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 245mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI) m/z: 216(M+H)⁺.

Bước 2: N-[4-(2-amino-4-metoxypyridin-3-yl)phenyl]-1-(2-floetyl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



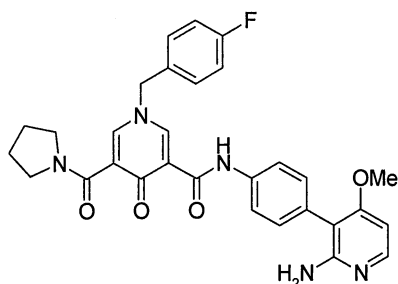
69mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 8 (40mg) và hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (34mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,75 (3H, s), 4,24-4,38 (4H, m), 4,73-4,91 (2H, m), 6,39 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,14-7,20 (2H, m), 7,29-7,35 (2H, m), 7,53-7,60 (3H, m), 7,81-7,87 (2H, m), 7,99 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,64 (1H, d, J = 2,8 Hz).

MS(ESI) m/z: 477(M+H)⁺.

Ví dụ 84

N-[4-(2-amino-4-metoxypyridin-3-yl)phenyl]-1-(4-flobenzyl)-4-oxo-5-(pyrrolidin-1-ylcacbonyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



36mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 4 của ví dụ 26 (38mg) và hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 83 (26mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

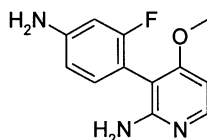
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,87-2,03 (4H, m), 3,41-3,67 (4H, m), 3,75 (3H, s), 4,33 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,39 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,11-7,18 (2H, m), 7,27-7,35 (4H, m), 7,74 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,79-7,84 (2H, m), 8,00 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 12,40 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 542($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 85

N-[4-(2-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

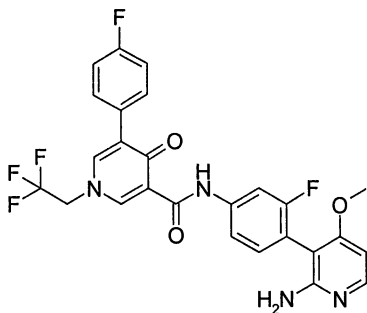
Bước 1: 3-(4-amino-2-flophenyl)-4-metoxypyridin-2-amin



146mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ 3-iodo-4-metoxypyridin-2-ylamin (250mg) và 4-amino-2-floaxit phenylboronic pinacol este (261mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 83.

MS(ESI) m/z : 234($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-[4-(2-amino-4-metoxypyridin-3-yl)-3-flophenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



66mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 9 (75mg) và hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (55mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 3 của ví dụ 1.

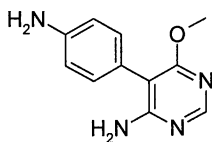
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,77 (3H, s), 4,31 (2H, s), 4,51 (2H, q, $J = 7,9$ Hz), 6,37-6,41 (1H, m), 7,15-7,35 (3H, m), 7,39-7,46 (1H, m), 7,49-7,59 (3H, m), 7,82-7,88 (1H, m), 8,02-8,05 (1H, m), 8,60-8,64 (1H, m), 12,5 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 531($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 86

N-[4-(4-amino-6-metoxypyrimidin-5-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

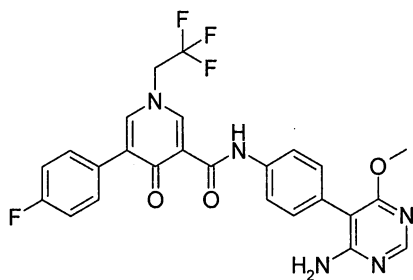
Bước 1: 5-(4-aminophenyl)-6-metoxypyrimidin-4-amin



121mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ 5-bromo-6-metoxypyrimidin-4-amin (242mg) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (200mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 1.

MS(ESI) m/z : 217($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: N-[4-(4-amino-6-metoxypyrimidin-5-yl)phenyl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



15mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 9 (60mg) và hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (45mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 47.

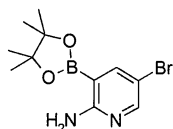
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,89 (3H, s), 4,51 (2H, q, $J = 7,8$ Hz), 4,72 (2H, s), 7,16-7,20 (2H, m), 7,34 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,49-7,58 (3H, m), 7,83 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,27 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 12,42 (1H, s).

MS(ESI) m/z : 514($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 87

N-[2'-amino-5'-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3'-bipyridin-5-yl]-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

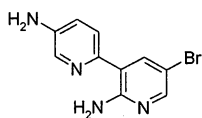
Bước 1: 5-bromo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin



N-bromosucinimit (255mg) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin (300mg) trong DMF (6,8ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong bốn giờ. Bổ sung nước và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc để thu được 210mg hợp chất nêu ở đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (12H, s), 5,42 (2H, s), 7,88 (1H, d, $J = 2,93$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 2,93$ Hz).

Bước 2: 5'-bromo-2,3'-bipyridin-2',5-diamin

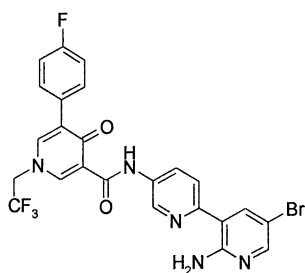


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (41mg), 6-iodopyridin-3-amin (216mg) và kali cacbonat (291mg) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (210mg) trong dioxan (3,5ml) và nước (0,3ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong bốn giờ. Dung dịch phản ứng được khuấy tiếp ở 90°C trong bốn giờ và sau đó pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Sau khi làm khô bằng natri sulfat, dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [n-hexan:etyl axetat = 19:1 -> 1:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 136mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,83 (2H, s), 6,64 (2H, s), 7,10 (1H, dd, $J = 8,54, 3,05$ Hz), 7,45-7,51 (1H, m), 7,78-7,83 (1H, m), 8,03-8,12 (2H, m).

MS (ESI) m/z : 265($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: N-(2'-amino-5'-bromo-2,3'-bipyridin-5-yl)-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

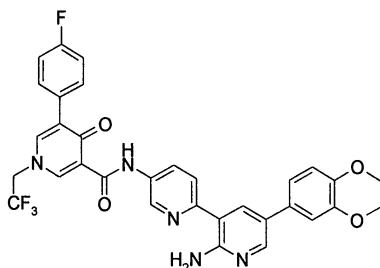


179mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 9 (140mg) và hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (130mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 31.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 5,23-5,33 (2H, m), 7,29-7,37 (2H, m), 7,58 (2H, s), 7,65-7,72 (2H, m), 8,03-8,09 (2H, m), 8,17 (1H, d, $J = 2,44$ Hz), 8,28-8,35 (2H, m), 8,88-8,92 (1H, m), 8,97 (1H, d, $J = 2,44$ Hz), 12,85 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 562($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 4: N-[2'-amino-5'-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3'-bipyridin-5-yl]-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



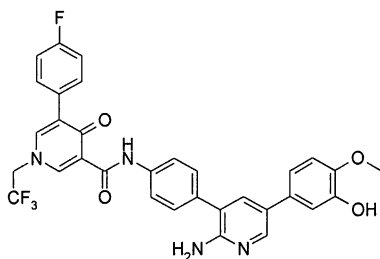
38mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 3 nêu trên (95mg) và axit 3,4-dimethoxyphenylboronic (37mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 31.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,50 (2H, q, $J = 7,65$ Hz), 6,58-6,73 (2H, m), 6,93 (1H, d, $J = 8,30$ Hz), 7,01-7,10 (2H, m), 7,13-7,20 (2H, m), 7,48-7,55 (3H, m), 7,73-7,78 (1H, m), 7,94-7,98 (1H, m), 8,26-8,32 (2H, m), 8,59-8,63 (1H, m), 8,92 (1H, d, $J = 2,44$ Hz), 12,58 (1H, s).

MS (ESI) m/z :620($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 88

N-{4-[2-amino-5-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit



58mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hợp chất thu được ở bước 1 của ví dụ 31 (95mg) và 2-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (51mg) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 31.

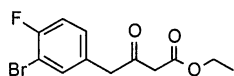
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,93 (3H, s), 4,51 (2H, q, $J = 7,53$ Hz), 4,57-4,66 (2H, m), 5,70 (1H, s), 6,88-6,93 (1H, m), 7,00-7,05 (1H, m), 7,11-7,22 (3H, m), 7,46-7,59 (6H, m), 7,81-7,88 (2H, m), 8,27 (1H, d, $J = 2,44$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 2,44$ Hz), 12,45 (1H, s).

MS (ESI) m/z : 605 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 89

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluoro-3-bromophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid

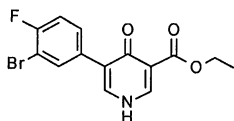
Bước 1: Ethyl 4-(3-bromo-4-fluorophenyl)-3-oxobutanoat



Magiê clorua (3,7g) được bổ sung vào huyền phù chứa muối kali của axit 3-etoxy-3-oxopropanoic (5,5g) trong THF (100ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ (dung dịch phản ứng 1). Ở một bình khác, bổ sung từng phần nhỏ cacbonyldiimidazol (4,2g) vào dung dịch chứa axit 2-(3-bromo-4-fluorophenyl) axetic (5g) trong THF (50ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút (dung dịch phản ứng 2). Dung dịch phản ứng 2 được bổ sung vào dung dịch phản ứng 1 ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 60°C trong ba giờ. Axit clohydric (dung dịch nước 1N, 200ml) được bổ sung vào, sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ thu được được rửa lần lượt bằng nước, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và nước muối và sau đó làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm để thu được 7g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất dầu.

MS(ESI) m/z : 305 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

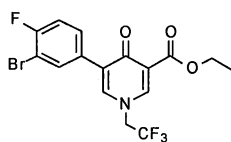
Bước 2: Ethyl 5-(3-bromo-4-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



1,3,5-triazin (2,1g) và natri etoxit (dung dịch 20% trong etanol, 9,4ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước 1 nêu trên (7g) trong etanol (70ml), và hỗn hợp này được khuấy ở 85°C trong năm giờ. Dung dịch phản ứng được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn pha loãng với nước và sau đó trung hoà bằng cách bổ sung axit clohydric (dung dịch 1N). Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc và được rửa lần lượt bằng nước và etyl axetat để thu được 5,4g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI)m/z:342(M+H)⁺.

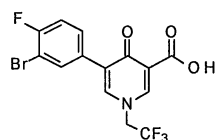
Bước 3: Etyl 5-(3-bromo-4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



6,0g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất dầu từ hợp chất thu được ở bước 2 nêu trên (5,4g) và 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (5,2g) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 1 của ví dụ 20.

MS(ESI)m/z:424(M+H)⁺.

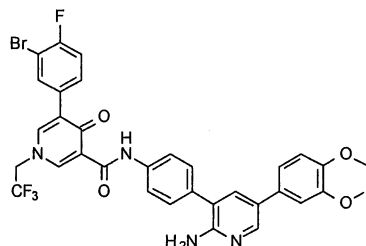
Bước 4 axit 5-(3-bromo-4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic



5,3g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 3 nêu trên (6,0g) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 2 của ví dụ 20.

MS(ESI)m/z:396(M+H)⁺.

Bước 5: N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluoro-3-bromophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid



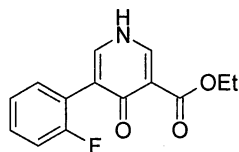
2,5g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ hợp chất thu được ở bước 4 nêu trên (1,6g) và hợp chất thu được ở bước 2 của ví dụ 1 (1,6g) dưới dạng nguyên liệu thô bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở bước 3 của ví dụ 20.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,92 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,50-4,62 (4H, m), 6,93-6,95 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,09 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,22-7,26 (1H, m), 7,49-7,53 (4H, m), 7,57 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,78 (1H, dd, $J = 6,7, 1,8$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 12,37 (1H, s).

MS (ESI); m/z : 699 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ tham khảo 1

Etyl 5-(2-fluorophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



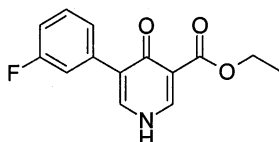
Dung dịch chứa natri etoxit trong etanol (20%, 1270 μl) được bổ sung vào dung dịch chứa etyl 4-(2-fluorophenyl)-3-oxobutanoat (697mg) và 1,3,5-triazin (277mg) trong etanol (8,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 85°C trong bốn giờ. Dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, sau đó pha loãng với nước. Bổ sung dung dịch nước axit clohydric 1N, và gom chất rắn

kết tủa bằng cách lọc và rửa bằng etyl axetat để thu được 406mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,25 (3H, t, $J = 7,20$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 7,20$ Hz), 7,18-7,25 (2H, m), 7,36-7,42 (2H, m), 7,81 (1H, s), 8,25 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 2

Etyl 5-(3-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



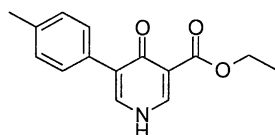
2,97g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ etyl este của axit 4-(3-flo-phenyl)-3-oxobutyric (4,40g) và 1,3,5-triazin (1,75g) bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở ví dụ tham khảo 1.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,10-7,19 (1H, m), 7,38-7,55 (3H, m), 7,89-7,96 (1H, m), 8,16-8,23 (1H, m), 12,0 (1H, br s).

MS(ESI) m/z : 262($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ tham khảo 3

Etyl 5-(4-metylphenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



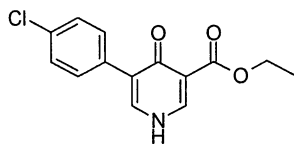
1,86g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ etyl este của axit 4-(4-metylphenyl)-3-oxobutyric (2,97g) và 1,3,5-triazin (1,20g) bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở ví dụ tham khảo 1.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 2,32 (3H, s), 4,19 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,16-7,21 (2H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,79 (1H, br s), 8,17 (1H, br s), 11,9 (1H, br s).

MS(ESI) m/z: 258(M+H)⁺

Ví dụ tham khảo 4

Etyl 5-(4-clophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

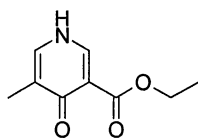


1,87g hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ etyl este của axit 4-(4-clophenyl)-3-oxobutyric (2,97g) và 1,3,5-triazin (1,10g) bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở ví dụ tham khảo 1.

MS(ESI) m/z: 278(M+H)⁺

Ví dụ tham khảo 5

Etyl 5-metyl-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

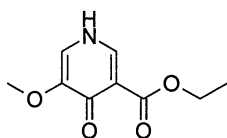


928mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ etyl 3-oxopentanoat (1,4ml) và 1,3,5-triazin (930mg) bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở ví dụ tham khảo 1.

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,84 (3H, s), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 7,61 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 3,2 Hz), 11,58 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 6

Etyl 5-metoxi-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat

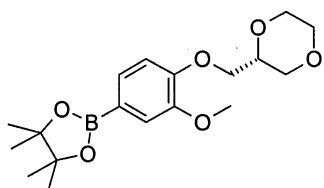


92mg hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn từ etyl 4-metoxi-3-oxobutanoat (1,3ml) và 1,3,5-triazin (920mg) bằng phản ứng tương tự với phản ứng ở ví dụ tham khảo 1.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ : 1,24 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,66 (3H, s), 4,17 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 7,35 (1H, s), 8,10 (1H, s), 11,67 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 7

2-(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-yl]metoxy}-3-metoxyphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

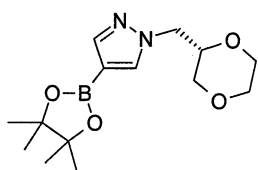


2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenol (10,2g), (2R)-1,4-dioxan-2-ylmetyl metansulfonat (8,0g) và kali cacbonat (11,2g) được tạo huyền phù trong DMF (200ml), và huyền phù này được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Sau khi để nguội, chất không hoà tan bị loại bỏ và dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [hexan:etyl axetat = 2:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 14,3g hợp chất nêu ở đề mục này.

MS(ESI) m/z : 351($\text{M}+\text{H}$) $^+$

Ví dụ tham khảo 8

1-[(2S)-1,4-dioxan-2-ylmetyl]-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



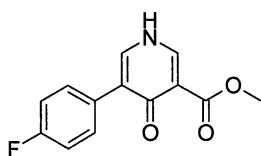
4-(4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (2,5g) được bổ sung vào huyền phù chứa xesi cacbonat (2,50g) trong 1,4-dioxan (30ml). Sau khi khuấy, bổ sung (2R)-1,4-dioxan-2-ylmetyl metansulfonat (2,78g) và hỗn hợp

này được khuấy ở 90°C trong bốn giờ. Sau khi để nguội, dung dịch phản ứng được lọc, và chất lọc được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel [clorofom:metanol = 19:1 (thể tích/thể tích)] để thu được 3,79g hợp chất nêu ở đề mục này.

MS(ESI) m/z: 295(M+H)⁺

Ví dụ tham khảo 9

Metyl 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylat



Thionyl clorua (0,8ml) được bổ sung vào huyền phù chứa axit 5-(4-flophenyl)-4-oxo-1,4-dihydropyridin-3-carboxylic (400mg) trong metanol (9ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn thu được được rửa bằng natri bicacbonat nước bão hòa và nước và sau đó ngoài ra rửa bằng dietyl ête để thu được 304mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 3,72 (3H, s), 7,17-7,24 (2H, m), 7,61-7,65 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,21 (1H, s), 11,96 (1H, s).

MS(ESI)m/z:248(M+H)⁺.

Trong các ví dụ về sáng chế, dữ liệu nhiễu xạ tia X được đo bằng cách sử dụng dụng cụ và các điều kiện đo dưới đây.

Nhà sản xuất dụng cụ: Rigaku Co., Ltd.

Dụng cụ: RINT TTR-III

Nguồn bức xạ: bức xạ Cu-Kα

Độ dài bước sóng (Å): 1,54

Dụng cụ dò: máy đếm độ nhấp

Hệ thống quang: phương pháp chùm song song

Điện thế trong ống (kV): 50

Dòng điện trong ống (mA): 300

Phạm vi quét 2θ (độ): 2 đến 40

Bước mẫu (độ): 0,02

Tốc độ quét (độ/phút): 20 hoặc 2

Vật giữ mẫu: vật giữ mẫu không phản xạ

Ví dụ 90

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid hydroclorua

Bổ sung axetonitril (383 μ l), dung dịch nước axit clohydric 5,788mol/l (5,67 μ l, 1,05 đương lượng) và nước (4,15 μ l) vào N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid (19,64mg, 31,75 μ mol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 40°C trong khoảng 24 giờ, gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12,42mg). Hiệu suất: 60%.

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, tốc độ quét = 20°/phút) của các tinh thể thu được, mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.1, và các đỉnh có cường độ tương đối là 28 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.1 được thể hiện ở bảng 1.

Bảng 1

Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	7,44	11,87	31	9	23,02	3,86	34
2	10,00	8,84	28	10	23,70	3,75	92
3	13,48	6,56	42	11	24,54	3,62	37
4	14,86	5,96	37	12	25,92	3,43	28
5	16,10	5,50	32	13	28,46	3,13	32
6	19,30	4,60	40				
7	20,30	4,37	100				
8	22,62	3,93	37				

Ví dụ 91

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid monohydroclorua

Hợp chất của bước 3 của ví dụ 9 (15,7g) được tạo huyền phù trong etanol (50ml), và axit clohydric 4N-dioxan (12,69ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng, dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm. Chất cặn được tạo huyền phù trong axetonitril, và huyền phù này được khuấy qua đêm. Chất rắn thu được bằng cách lọc, và chất rắn sau đó được tạo huyền phù trong hexan, sau đó được khuấy trong ba ngày. Chất rắn thu được bằng cách lọc và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để thu được 15,7g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

MS(ESI)m/z:619(M+H)⁺.

Phân tích nguyên tố đối với C₃₃H₂₆F₄N₄O₄·1HCl·1,75H₂O

Theo lý thuyết: C, 57,73; H, 4,33; F, 11,06; N, 8,16; Cl, 5,16.

Theo thực nghiệm: C, 57,71; H, 4,15; F, 11,89; N, 8,18; Cl, 5,12.

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, tốc độ quét = $2^\circ/\text{phút}$), mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.2, và các đỉnh có cường độ tương đối là 31 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.2 được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2

Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	4,32	20,44	52	7	20,54	4,32	64
2	9,10	9,71	100	8	20,70	4,29	76
3	15,52	5,70	41	9	23,54	3,78	82
4	18,32	4,84	40	10	24,14	3,68	80
5	18,54	4,78	41	11	25,34	3,51	47
6	19,22	4,61	43	12	27,02	3,30	42

Ví dụ 92

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua hydrat

Bổ sung nước (36ml) và dung dịch nước axit clohydric 1,004mol/l chứa (3,54ml, 1,10 đương lượng) được bổ sung vào N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (2,00g, 3,23mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong sáu ngày và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc và làm khô ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (38ml) và dung dịch nước axit clohydric 1,004mol/l (1,61ml, 0,50 đương lượng) vào chất rắn thu được ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 12 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Gôm chất rắn kết tủa bằng cách lọc

và sau đó làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,19g). Hiệu suất: 100%.

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, tốc độ quét = $2^\circ/\text{phút}$) của các tinh thể thu được, mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.3, và các đỉnh có cường độ tương đối là 51 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.3 được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3

Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	13,86	6,38	51	6	22,58	3,93	51
2	15,04	5,89	64	7	23,82	3,73	54
3	19,76	4,49	58	8	24,10	3,69	62
4	20,58	4,31	100	9	24,36	3,65	76
5	22,26	3,99	51	10	24,88	3,58	69

Ví dụ 93

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoroethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid monohydroclorua

Hợp chất của bước 3 của ví dụ 9 (28,91g) được tạo huyền phù trong etanol (100ml), và bổ sung axit clohydric 4N-dioxan (23,37ml) vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ, dung môi được lọc ra dưới áp suất giảm, và chất cặn được kết tinh lại từ etanol/isopropyl ête (50 ml/150ml). Chất rắn thu được bằng cách lọc, rửa bằng isopropyl ête và sau đó làm khô dưới áp suất giảm để thu được 30,83g hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,93 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,66-4,73 (2H, m), 6,92-7,05 (3H, m), 7,18 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,90-7,96 (4H, m), 8,72 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 12,65 (1H, s).

MS(ESI) m/z :619($M+H$) $^+$.

Phân tích nguyên tố đối với $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 1\text{HCl} \cdot 0,05$ isopropyl ête $\cdot 1,25\text{H}_2\text{O}$

Theo lý thuyết: C, 58,59; H, 4,46; F, 11,13; N, 8,21; Cl, 5,19.

Theo thực nghiệm: C, 58,43; H, 4,16; F, 11,19; N, 8,11; Cl, 5,24.

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54$ Å, tốc độ quét = $2^\circ/\text{phút}$), mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.4, và các đỉnh có cường độ tương đối là 31 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.4 được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4

Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	5,34	16,54	100	7	17,54	5,05	33
2	7,22	12,23	31	8	23,24	3,82	44
3	8,20	10,77	35	9	23,72	3,75	35
4	11,68	7,57	33	10	25,12	3,54	31
5	14,54	6,09	30	11	26,16	3,40	31
6	15,74	5,63	32				

Ví dụ 94

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit monohydroclorua dihydrat

Bổ sung axeton (3,0ml), nước (1,87ml) và dung dịch nước axit clohydric 1,004mol/l (2,70ml, 1,10 đương lượng) vào N-{4-[2-amino-5-(3,4-

dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (1,52g, 2,46mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 11 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng ba giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,60g). Hiệu suất: 94%.

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit monohydroclorua dihydrat được thể hiện dưới dạng các nguyên tố; các trị số phân tích (các trị số theo lý thuyết): C; 57,15% (57,35%), H; 4,46% (4,52%), N; 7,99% (8,11%), F; 11,23% (11,00%) Cl; 5,11% (5,13%)

Đối với nhiễu xạ bột tia X (CuK α , λ = 1,54 Å, tốc độ quét = 20°/phút), mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.5, và các đỉnh có cường độ tương đối là 33 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.5 được thể hiện ở bảng 5.

Bảng 5

Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	11,02	8,02	59	6	24,70	3,60	100
2	11,86	7,46	66	7	25,80	3,45	45
3	15,56	5,69	44	8	26,04	3,42	40
4	18,20	4,87	60	9	26,26	3,39	33
5	22,12	4,02	41	10	28,62	3,12	43

Ví dụ 95

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid hydroclorua

Bổ sung axeton (200 μ l) vào N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid hydroclorua hydrat được mô tả ở ví dụ 92 (22,72mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 24 giờ. Sau khi để yên ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút, gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21,11mg). Hiệu suất: 89%.

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, tốc độ quét = 20°/phút) của các tinh thể thu được, mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.6, và các đỉnh có cường độ tương đối là 17 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.6 được thể hiện ở bảng 6.

Bảng 6

Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,58	24,66	100	6	9,62	9,19	44
2	4,56	19,36	28	7	10,28	8,60	20
3	6,60	13,38	22	8	13,06	6,77	27
4	6,72	13,14	27	9	24,52	3,63	21
5	7,20	12,27	17				

Ví dụ 96

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid hydroclorua

Bổ sung tetrahydrofuran (200 μ l) vào N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua hydrat được mô tả ở ví dụ 92 (21,27mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 24 giờ. Sau khi để yên ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút, gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,37mg). Hiệu suất: 86%.

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, tốc độ quét = 20°/phút) của các tinh thể thu được, mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.7, và các đỉnh có cường độ tương đối là 31 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.7 được thể hiện ở bảng 7.

Bảng 7

Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	7,78	11,35	94	8	19,34	4,59	100
2	8,14	10,85	34	9	20,08	4,42	47
3	8,88	9,95	40	10	22,36	3,97	40
4	12,54	7,05	33	11	24,66	3,61	66
5	15,68	5,65	31	12	25,74	3,46	39
6	16,36	5,41	37	13	26,70	3,34	44
7	18,76	4,73	47	14	28,02	3,18	34

Ví dụ 97

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua

Bổ sung etanol (14,8ml), axit clohydric đậm đặc (nồng độ 12mol/l) (219 μ l, 1,05 đương lượng) và nước (6 μ l) vào N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (1,50g, 2,43mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 11 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,54g). Hiệu suất: 97%.

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua được thể hiện dưới dạng các nguyên tố; các trị số phân tích (các trị số theo lý thuyết): C; 60,41% (60,51%), H; 4,20% (4,15%), N; 8,48% (8,55%), F; 11,89% (11,60%), Cl; 5,26% (5,41%)

Đối với nhiễu xạ bột tia X (CuK α , λ = 1,54 Å, tốc độ quét = 2°/phút), mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.8, và các đỉnh có cường độ tương đối là 30 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.8 được thể hiện ở bảng 8.

Bảng 8

Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	5,78	15,28	38	8	20,74	4,28	35
2	8,90	9,93	40	9	22,42	3,96	31
3	13,66	6,48	66	10	24,66	3,61	68
4	14,42	6,14	88	11	25,12	3,54	66
5	16,84	5,26	57	12	25,60	3,48	34
6	17,56	5,05	100	13	26,96	3,30	30
7	19,26	4,60	36				

Ví dụ 98

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua

Bổ sung 1-propanol (401 μ l), dung dịch nước axit clohydric 5,877mmol/l (6,22 μ l, 1,10 đương lượng) và nước (4,1 μ l) vào N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit (20,55mg, 33,22 μ mol) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng 24 giờ. Sau khi để yên ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 phút, gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19,65mg). Hiệu suất: 90%.

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, tốc độ quét = 20°/phút) của các tinh thể thu được, mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.9, và các đỉnh có cường độ tương đối là 38 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.9 được thể hiện ở bảng 9.

Bảng 9

Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	11,12	7,95	93	7	22,36	3,97	38
2	14,82	5,97	49	8	22,68	3,92	80
3	18,86	4,70	51	9	23,00	3,86	67
4	20,32	4,37	44	10	24,10	3,69	48
5	20,66	4,30	38	11	25,26	3,52	45
6	21,64	4,10	48	12	27,00	3,30	100

Ví dụ 99

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorylethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid hydrochlorua

Bổ sung axeton (400 μ l) vào hỗn hợp chứa ba dạng tinh thể của N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorylethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid hydrochlorua được mô tả ở các ví dụ 92, 93 và 94 (22,15mg) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 24 giờ. Các tinh thể kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19,45mg). Hiệu suất: 88%.

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, tốc độ quét = $20^\circ/\text{phút}$) của các tinh thể thu được, mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.10, và các đỉnh có cường độ tương đối là 38 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.10 được thể hiện ở bảng 10.

Bảng 10

Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	7,80	11,33	60	7	19,66	4,51	52
2	12,18	7,26	93	8	20,20	4,39	61
3	12,78	6,92	38	9	21,20	4,23	100
4	16,20	5,47	58	10	24,52	3,63	41
5	16,82	5,27	47	11	25,68	3,47	47
6	19,20	4,62	48	12	26,78	3,33	43

Ví dụ 100

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluorylethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid monohydrochlorua hydrat

Bổ sung nước (60ml), 1-propanol (90ml) và dung dịch axit clohydric đậm đặc (nồng độ 36%, $d = 1,18$) (0,17ml, 0,1 đương lượng) vào hợp chất của ví dụ 94 (14,00g, 20mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi gia nhiệt đến 90°C, gom chất không tan bằng cách lọc và dung dịch ban đầu được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở cùng nhiệt độ trong khoảng ba giờ và sau đó khuấy ở 0°C trong khoảng 27 giờ, gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô dưới áp suất giảm ở 40°C và 50°C qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (12,10g). Hiệu suất: 88%. Các tinh thể thu được được sử dụng dưới dạng các mầm tinh thể.

Bổ sung 1-propanol (144ml), nước (96ml) và dung dịch axit clohydric đậm đặc (nồng độ 36%, $d = 1,18$) (3,1ml, 1,1 đương lượng) vào hợp chất của bước 3 của ví dụ 9 (20,00g, 32,33mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm nóng đến 83°C. Sau khi xác định độ hoà tan, dung dịch được làm lạnh đến 0°C. Các mầm tinh thể ở trên (20mg) sau đó được tạo hạt, và hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 17 giờ. Chất rắn kết tủa sau đó thu được bằng cách lọc. Chất rắn sau đó được làm khô dưới áp suất giảm ở 40°C qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18,26g). Hiệu suất: 82%.

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua dihydrat được thể hiện dưới dạng: C; 57,84% (57,35%), H; 4,23% (4,52%), N; 8,17% (8,11%), F; 11,44% (11,00%), Cl; 5,23% (5,13%).

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, tốc độ quét = 2°/phút), mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.11, và các đỉnh có cường độ tương đối là 37 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.11 được thể hiện ở bảng 11.

Bảng 11

Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	2,80	31,53	73	6	14,86	5,96	69
2	6,86	12,87	39	7	17,40	5,09	44
3	7,88	11,21	57	8	22,40	3,97	37
4	11,60	7,62	100	9	23,78	3,74	38
5	13,68	6,47	54	10	25,74	3,46	40

Ví dụ 101

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid monohydroclorua hydrat

Bổ sung 2-propanol (50ml), axit clohydric đậm đặc (nồng độ 36%, d = 1,18) (0,76ml, 1,1 đương lượng) và 1,5% dung dịch 2-propanol (50ml) vào hợp chất của bước 3 của ví dụ 9 (5,00g, 8,08mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi làm ấm đến 40°C, hợp chất của ví dụ 93 (10mg) được tạo hạt. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng hai giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô dưới áp suất giảm ở 40°C qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5,02g). Hiệu suất: 92%.

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-fluorophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluoethyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamid hydroclorua monohydrat được thể hiện dưới dạng: C; 59,07% (58,89%), H; 4,06% (4,34%), N; 8,31% (8,32%), F; 11,58% (11,29%), Cl; 5,27% (5,27%)

Đối với nhiễu xạ bột tia X (CuK α , λ = 1,54 Å, tốc độ quét = 2°/phút), mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.12, và các đỉnh có cường độ tương đối là 17 hoặc

nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.12 được thể hiện ở bảng 12.

Bảng 12

Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	5,32	16,60	23	7	19,78	4,48	17
2	7,98	11,07	69	8	21,76	4,08	17
3	10,68	8,28	100	9	23,08	3,85	29
4	11,70	7,56	19	10	25,30	3,52	25
5	14,84	5,96	43	11	25,68	3,47	17
6	16,02	5,53	25				

Ví dụ 102

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit monohydroclorua

Bổ sung etanol (40ml) vào hợp chất của ví dụ 96 (2,00g, 3,05mmol dưới dạng hydroclorua anhydrit) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 19 giờ và sau đó được khuấy ở 40°C trong khoảng 33 giờ, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô dưới áp suất giảm ở 40°C qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,62g). Hiệu suất: 81%.

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimetoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua được thể hiện dưới dạng: C; 60,34% (60,51%), H; 4,11% (4,15%), N; 8,47% (8,55%), F; 11,77% (11,60%), Cl; 5,35% (5,41%)

Đối với nhiễu xạ bột tia X (CuK α , λ = 1,54 Å, tốc độ quét = 2°/phút), mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.13, và các đỉnh có cường độ tương đối là 49 hoặc

nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.13 được thể hiện ở bảng 13.

Bảng 13

Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2 θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	8,10	10,91	67	8	20,72	4,28	81
2	10,60	8,34	49	9	20,94	4,24	75
3	12,06	7,33	50	10	22,86	3,89	78
4	14,16	6,25	56	11	23,90	3,72	100
5	14,58	6,07	70	12	24,32	3,66	97
6	15,60	5,68	76	13	27,14	3,28	51
7	18,16	4,88	71				

Ví dụ 103

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit monohydroclorua hydrat

Bổ sung axetonitril (39ml), axit clohydric 6N (565 μ l, 1,05 đương lượng) và nước (420 μ l) vào hợp chất của bước 3 của ví dụ 9 (2,00g, 3,23mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 40°C trong khoảng bảy giờ, sau đó bổ sung nước (8,75ml). Sau khi hòa tan hoàn toàn, dung dịch được khuấy ở 0°C trong khoảng 10 giờ và sau đó cho để yên ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng ba ngày, và gom chất rắn kết tủa bằng cách lọc. Sau đó, chất rắn này được làm khô ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,54g). Hiệu suất: 24%.

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit

hydroclorua trihydrat được thể hiện dưới dạng: C; 55,73% (55,90%), H; 4,37% (4,69%), N; 8,07% (7,90%), F; 10,85% (10,72%), Cl; 4,98% (5,00%)

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, tốc độ quét = $2^\circ/\text{phút}$), mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.14, và các đỉnh có cường độ tương đối là 17 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.14 được thể hiện ở bảng 14.

Bảng 14

Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	3,60	24,52	69	7	15,30	5,79	23
2	6,22	14,20	100	8	16,40	5,40	20
3	9,56	9,24	71	9	19,52	4,54	19
4	10,42	8,48	18	10	22,12	4,02	18
5	14,04	6,30	18	11	26,42	3,37	17
6	14,66	6,04	23				

Ví dụ 104

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-florophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifluetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit monohydroclorua hydrat

Dung dịch 1-propanol 40% (28ml) và dung dịch axit clohydric đậm đặc (36%, $d = 1,18$) (0,14ml, 0,56 đương lượng) được bổ sung vào hợp chất của ví dụ 100 (2,00g, 2,89mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 0°C trong khoảng 21 giờ, và chất rắn kết tủa sau đó thu được bằng cách lọc. Chất rắn sau đó được làm khô ở nhiệt độ trong phòng để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,89g). Hiệu suất: 88%.

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua pentahydrat được thể hiện dưới dạng: C; 53,06% (53,19%), H; 4,78% (5,01%), N; 7,46% (7,52%), F; 10,46% (10,20%), Cl; 5,01% (4,76%)

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$, tốc độ quét = $2^\circ/\text{phút}$), mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.15, và các đỉnh có cường độ tương đối là 42 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.15 được thể hiện ở bảng 15.

Bảng 15

Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	5,46	16,17	88	7	16,56	5,35	100
2	7,98	11,07	50	8	22,00	4,04	59
3	9,54	9,26	45	9	23,54	3,78	63
4	11,00	8,04	81	10	24,00	3,70	48
5	14,00	6,32	56	11	26,56	3,35	42
6	15,36	5,76	49				

Ví dụ 105

N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit monohydroclorua

Bổ sung dung dịch axit clohydric 1N (400 μl) vào huyền phù chứa hợp chất của bước 3 của ví dụ 9 (50mg) trong etanol (400 μl) ở nhiệt độ trong phòng, và sau đó etanol (300 μl) được bổ sung thêm để tạo thành dung dịch. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, chất rắn được kết tủa, hỗn hợp này được để yên qua đêm. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch phản ứng vào nước (7ml), và hỗn hợp này được khuấy trong năm ngày. Chất kết tủa thu được bằng cách lọc

và làm khô trong không khí để thu được 52mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,93 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,66-4,73 (2H, m), 6,92-7,05 (3H, m), 7,18 (2H, t, $J = 8,5$ Hz), 7,44 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,90-7,96 (4H, m), 8,72 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 12,65 (1H, s).

MS(ESI) m/z :619($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Đối với nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54$ Å, tốc độ quét = $2^\circ/\text{phút}$), mẫu nhiễu xạ được thể hiện ở FIG.16, và các đỉnh có cường độ tương đối là 12 hoặc nhiều hơn dựa trên cường độ đỉnh cực đại là 100 ở FIG.16 được thể hiện ở bảng 16.

Bảng 16

Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối	Số đỉnh	2θ	trị số d	Cường độ tương đối
1	5,64	15,66	28	7	16,18	5,47	28
2	6,92	12,76	24	8	17,04	5,20	70
3	8,06	10,96	100	9	21,84	4,07	12
4	11,32	7,81	42	10	22,50	3,95	12
5	13,92	6,36	14	11	23,82	3,73	12
6	14,40	6,15	55	12	24,28	3,66	18

Ví dụ thử nghiệm 1: Hoạt tính ức chế Axl kinaza ngoài tế bào

Dung dịch pha loãng kinaza chứa 170ng/ml AXL (protein dung hợp của các axit amin 464-885 của vùng nội bào của AXL người với glutathion transferaza, được biểu hiện bằng cách sử dụng hệ biểu hiện baculovirus và được tinh chế bằng cách sắc ký glutathion sepharosa; Carina Biosciences, Inc., catalog số 08-107) được điều chế bằng cách sử dụng đệm phản ứng (100mM HEPES

(pH 7,4), 0,003% Brij-35, 0,004% Tween-20, 1 mM DTT, 10mM MgCl₂), và được bổ sung với lượng 19µl vào mỗi lỗ của đĩa 384 lỗ.

Tiếp theo, hợp chất thử nghiệm được pha loãng bằng DMSO, và dung dịch đã pha loãng này được bổ sung với lượng 1µl vào mỗi giếng.

Sau khi ủ sơ bộ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, dung dịch chứa 1,5µM peptit nền (FL-Peptide 30 (5FAM-KKKKEEIYFFF-CONH₂), Caliper Life Sciences, catalog số 760430) và 10µM ATP được điều chế, và dung dịch này được bổ sung với lượng 5µl vào mỗi lọ để thực hiện phản ứng kinaza. Đĩa này được ủ ở 28°C trong 1,5 giờ, và 40µl đệm dừng phản ứng (100 mM HEPES (pH 7,4), 0,015% Brij-35, 40 mM EDTA, 0,1% Coating Reagent 3) được bổ sung vào mỗi lọ để dừng phản ứng.

Peptit nền và peptit đã được phosphoryl hóa trong dung dịch phản ứng được tách và định lượng bằng máy EZ Reader II (Caliper Life Sciences).

Phản ứng kinaza được phân tích theo tỷ lệ sản phẩm (P/(P+S)) tính được từ độ cao đỉnh của peptit nền (S) và độ cao đỉnh của pepti đã được phosphoryl hóa (P).

Mức độ ức chế được xác định theo công thức sau (được tính tự động bằng phần mềm của hệ thống EZ Reader II):

$$\text{Mức độ ức chế (\%)} = 100 \times (1 - C_i/C_0)$$

trong đó C_i là tỷ số sản phẩm khi hợp chất thử nghiệm được bổ sung, và C_0 là tỷ số sản phẩm khi DMSO được bổ sung thay vì hợp chất thử nghiệm.

IC₅₀ được xác định từ số liệu ức chế đối với 12 nồng độ hợp chất thử nghiệm bằng phương pháp hồi quy không tuyến tính (hồi quy bốn logistic bốn thông số) bằng cách sử dụng công thức sau.

$$\text{Mức độ ức chế (\%)} = \text{Đáy} + (\text{Đỉnh} - \text{Đáy}) / (1 + ([\text{Hợp chất}] / \text{IC}_{50})^{\text{độ dốc}})$$

Các hợp chất của các ví dụ 3, 5, 9, 11, 12, 13, 15, 17, 24, 26 đến 29, 38, 39, 40, 42, 50, 51, 62, 64, 71, 74, 76, 77, 80 và 85 có hoạt tính ức chế là 0,1nM ≤

$IC_{50} < 1nM$. Các hợp chất của các ví dụ 1, 2, 4, 6, 7, 8, 10, 14, 16, 18 đến 23, 25, 30, 31, 33, 34, 37, 41, 43 đến 49, 52 đến 58, 60, 61, 63, 65, 66, 67, 69, 70, 72, 75, 78, 79, 82, 86, 87, 88 và 89 có hoạt tính ức chế là $1nM \leq IC_{50} < 10 nM$. Các hợp chất của các ví dụ 32, 35, 36, 59, 68, 73, 83 và 84 có hoạt tính ức chế là $10nM \leq IC_{50} < 20nM$. Hợp chất của ví dụ 81 có hoạt tính ức chế là $IC_{50} = 23nM$.

Ví dụ thử nghiệm 2: hoạt tính ức chế phosphoryl hóa Axl nội bào

Thử nghiệm ức chế Axl đã phosphoryl hóa (dưới đây gọi là pAxl) được thực hiện bằng cách sử dụng chủng tế bào thu được từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ ở người NCI-H1299.

Các tế bào NCI-H1299 được tạo huyền phù trong môi trường (môi trường RPMI 1640 chứa 10% huyết thanh bào thai bò), được chủng vào đĩa nhiều lỗ loại 96 lỗ với lượng 15000 tế bào/100 μ l/lỗ và được nuôi cấy ở 37°C dưới sự có mặt của 5% CO₂ trong một ngày. Vào ngày tiếp theo, môi trường này được loại bỏ, 100 μ l môi trường mới được bổ sung vào và các tế bào được nuôi cấy ở 37°C dưới sự có mặt của 5% CO₂ trong một ngày. Hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO và pha loãng bằng môi trường để điều chế dung dịch mẫu (nồng độ DMSO: 2%). 25 μ l môi trường này hoặc môi trường đã bổ sung mẫu được bổ sung vào mỗi lỗ (nồng độ DMSO: 0,4%), và đĩa được ủ ở 37°C dưới sự có mặt của 5% CO₂ trong một giờ.

GAS6 (R&D, catalog số: 885-GS) được pha loãng đến nồng độ 6 μ g/ml bằng môi trường, và dung dịch đã pha loãng này được bổ sung với lượng 25 μ l vào mỗi lỗ. Sau khi khuấy, đĩa được ủ ở 37°C dưới sự có mặt của 5% CO₂ trong 10 phút.

Dịch nổi được loại bỏ, và dung dịch chứa dung dịch 37% formalin được pha loãng đến nồng độ 4% bằng đệm phosphat (PBS) (dưới đây gọi là dung dịch formalin 4%) được bổ sung với lượng 0,1ml vào mỗi lỗ. Đĩa này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Tiếp đó, dung dịch formalin 4% được loại bỏ, 0,2ml dung dịch chứa Triton X-100 được pha loãng đến nồng độ 0,1% bằng

PBS (dưới đây gọi là dung dịch đệm rửa) được bổ sung vào và loại bỏ bằng cách sử dụng bình lắng gạn, và lượng ẩ dư được loại bỏ trên khăn giấy.

Tiếp theo, 110 μ l NaN₃ và H₂O₂ được bổ sung vào dung dịch đệm rửa với lượng 0,1% (dưới đây gọi là dung dịch đệm dừng phản ứng), và 0,1ml dung dịch đệm dừng phản ứng được bổ sung vào mỗi lỗ, và đĩa này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút.

Dung dịch đệm được loại bỏ, 0,2ml dung dịch đệm rửa được bổ sung và loại bỏ bằng cách sử dụng bình lắng gạn, và lượng ẩ dư được loại bỏ trên khăn giấy. Skim milk (Nacalai Tesque) được bổ sung vào dung dịch đệm rửa với nồng độ cuối là 5% (dung dịch đệm khóa), 0,25ml dung dịch đệm khóa được bổ sung vào mỗi lỗ, và đĩa này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ.

Dung dịch đệm khóa được loại bỏ, kháng thể đơn dòng thổ kháng phospho-Axl (Y702) (D12B2) (Cell Signaling, catalog số 5724) được cho phản ứng ở nồng độ 1/1000, và đĩa này được để yên ở 4°C qua đêm. Công đoạn rửa bằng dung dịch đệm rửa được lặp lại năm lần, và Peroxidaza AffiniPure Donkey Anti-Rabbit IgG (H+L) (Jackson ImmunoResearch, catalog số 711-035-152) được cho phản ứng ở nồng độ 1/2000 ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Công đoạn rửa tương tự được thực hiện, và 0,05ml Super Signal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate (Thermo Scientific, số 37069) được bổ sung vào. Sau khi khuấy nhẹ, đĩa này được ủ trong 20 phút. Sau đó, độ phát huỳnh quang được đo bằng ARVO sx (PerkinElmer), và mức pAxl (Y702) được đo.

Hoạt tính ức chế pAxl được xác định bằng công thức sau.

$$\text{Mức độ ức chế \%} = 100 - (A-B) \times 100/(T-B)$$

A: Mức độ đo được của hợp chất thử nghiệm

B: Trị số phát huỳnh quang của dung dịch phản ứng với hợp chất đối chứng dương được bổ sung vào ở nồng độ mà ức chế sự phosphoryl hóa gần như ở 100% (ví dụ, trị số phát huỳnh quang của dung dịch phản ứng được bổ sung 1 μ M BMS-777607)

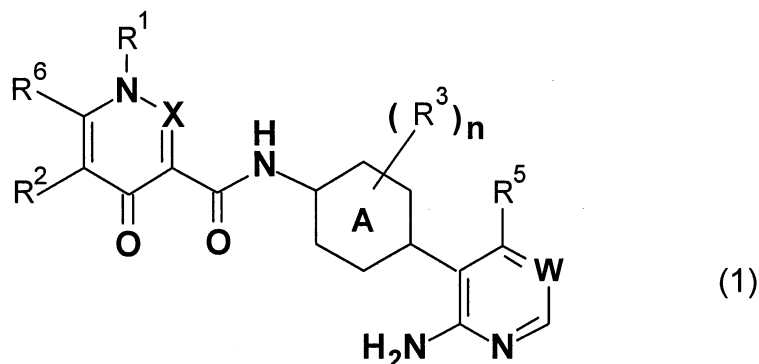
T: Trị số phát huỳnh quang của dung dịch phản ứng không được bổ sung hợp chất

Nồng độ ức chế 50% (IC_{50}) được xác định từ số liệu về hoạt tính ức chế pAxl ở các nồng độ theo GraphPad Prism 4.

Các hợp chất của các ví dụ 2 đến 5, 8 đến 13, 15 đến 17, 19 đến 21, 23 đến 29, 37 đến 67, 70, 71, 73 đến 78, 80, 82, 83, 85, 86, 87 và 88 có hoạt tính ức chế là $0nM < IC_{50} < 50nM$. Các hợp chất của các ví dụ 1, 7, 14, 18, 22, 30, 33, 34, 72, 79 và 89 có hoạt tính ức chế là $50nM \leq IC_{50} < 100nM$. Các hợp chất của các ví dụ 6, 31, 32, 35, 36, 68, 69, 81 và 84 có hoạt tính ức chế là $100nM \leq IC_{50} < 500nM$.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (1):



trong đó:

A là nhóm phenylen hoặc nhóm heteroarylen có 6 cạnh, trong đó nhóm amino liên kết với A và dị vòng chứa nitơ là ở vị trí para so với nhau,

R^1 là nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1, nhóm aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2, nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2, hoặc nguyên tử hydro,

R^2 là nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1, nhóm C_1 - C_6 alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, $-CONR^A R^B$ (trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkoxy và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_1 - C_6 alkoxy và nhóm hydroxyl), nhóm xycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2, nhóm phenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2, nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 2, hoặc nguyên tử hydro,

R^3 là phần tử thế trên A (trong đó n là một số nguyên từ 0 đến 4, và mỗi R^3 có thể là giống nhau hoặc khác nhau khi n là hai hoặc nhiều hơn), và là nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1, nhóm C_1 - C_6 alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C_1 - C_6 alkylthio mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nguyên tử halogen, hoặc nhóm hydroxyl,

R^5 là nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1, $-OR^C$ (trong đó R^C là nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro), nhóm C_1 - C_6 alkylthio mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro,

R^6 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1,

W là $C-R^4$ hoặc nguyên tử nitơ (trong đó R^4 là nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 1, nhóm C_1 - C_6 alkoxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm heteroxycloalkyl, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm xycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm xycloalkenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm heteroxycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm heteroxycloalkenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm 3, nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử hydro), và

X là CH hoặc nguyên tử nitơ,

hoặc muối của nó, trong đó:

nhóm 1:

nguyên tử halogen,

$-NR^A R^B$ và $-CONR^A R^B$ (trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkoxy và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl, nhóm C_1 - C_6 alkoxy và nhóm hydroxyl),

$-OR^C$ (trong đó R^C là nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C_1 - C_6 alkyl và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro),

nhóm aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm oxo và nguyên tử halogen,

nhóm heteroaryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen,

nhóm xycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C_1 - C_6 alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen, và

nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C_1 - C_6 alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể

được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen,

nhóm 2: nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy, nhóm oxo, nhóm hydroxyl và nguyên tử halogen,

nhóm 3: nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 1, nhóm C₁-C₆ axyl,

nhóm C₁-C₆ alkylthio mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm hydroxyl,

-CONR^AR^B (trong đó mỗi R^A và R^B độc lập là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro, hoặc R^A và R^B cùng với nguyên tử nitơ mà liên kết với chúng có thể tạo thành nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl, nhóm C₁-C₆ alkoxy và nhóm hydroxyl),

-OR^C (trong đó R^C là nhóm C₁-C₆ alkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm C₁-C₆ alkoxy, nguyên tử halogen, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh và nhóm hydroxyl, nhóm heteroxycloalkyl có ba đến bảy cạnh mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁-C₆ alkyl và nhóm hydroxyl, hoặc nguyên tử hydro), và

nhóm heteroxycloalkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thể được chọn từ nhóm 2.

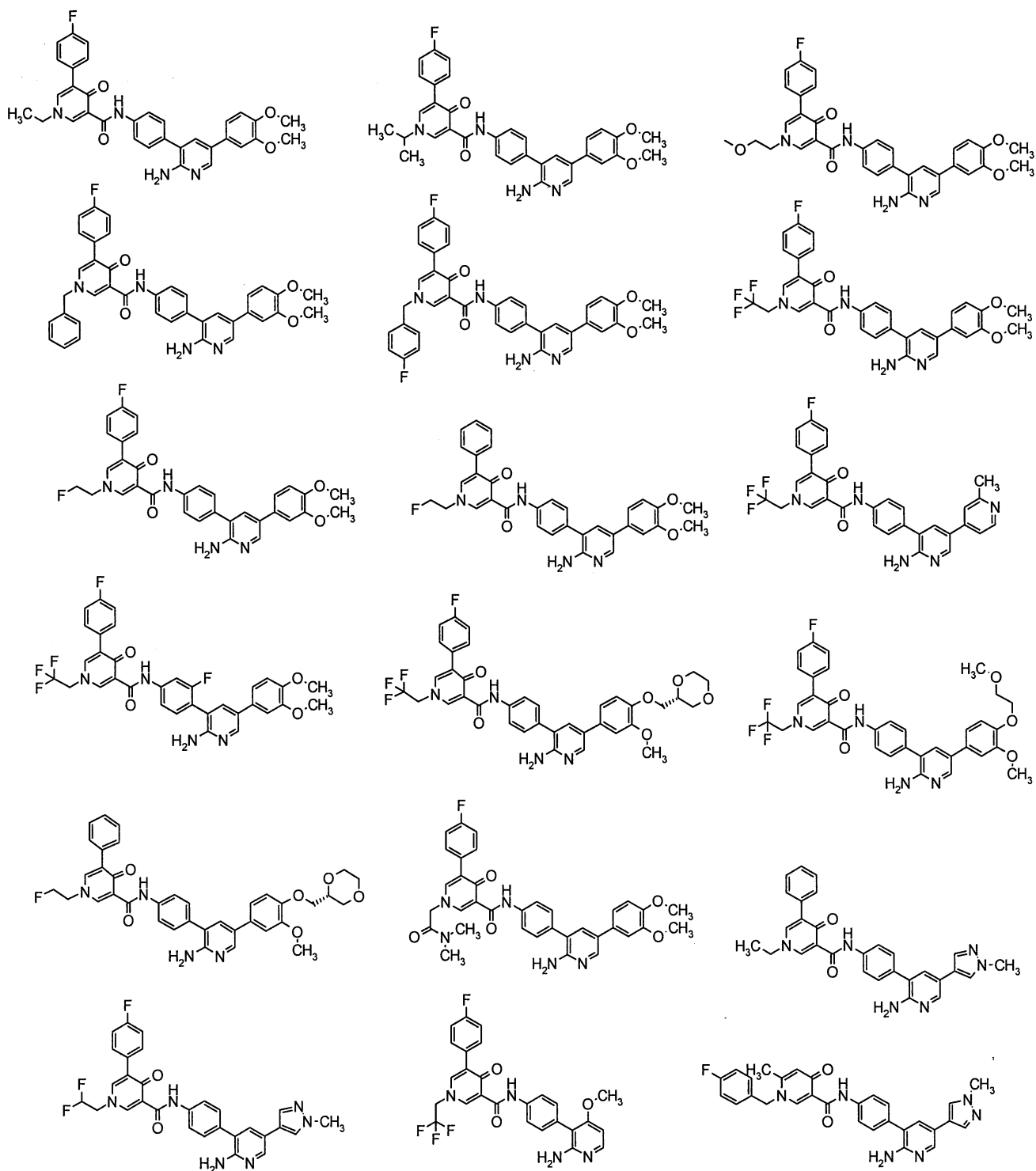
2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó A là nhóm phenylen.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó W là C-R⁴.

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó n là 0.

5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R⁵ là nguyên tử hydro.

6. Hợp chất bất kỳ được chọn từ nhóm dưới đây, hoặc muối của nó:



7. Hợp chất N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hoặc muối của nó.

8. Hợp chất N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua.
9. Tinh thể của hợp chất N-{4-[2-amino-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyridin-3-yl]phenyl}-5-(4-flophenyl)-4-oxo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,4-dihydropyridin-3-carboxamit hydroclorua.
10. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có mẫu nhiễu xạ tia X được thể hiện ở hình bất kỳ trong số các hình từ Fig.1 đến 16 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
11. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 7,44, 10,00, 13,48, 14,86, 16,10, 19,30, 20,30, 22,62, 23,02, 23,70, 24,54, 25,92 và 28,46 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
12. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 4,32, 9,10, 15,52, 18,32, 18,54, 19,22, 20,54, 20,70, 23,54, 24,14, 25,34 và 27,02 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
13. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 13,86, 15,04, 19,76, 20,58, 22,26, 22,58, 23,82, 24,10, 24,36 và 24,88 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
14. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 5,34, 7,22, 8,20, 11,68, 14,54, 15,74, 17,54, 23,24, 23,72, 25,12 và 26,16 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).
15. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 11,02, 11,86, 15,56, 18,20, 22,12, 24,70, 25,80, 26,04,

26,26 và 28,62 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

16. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 3,58, 4,56, 6,60, 6,72, 7,20, 9,62, 10,28, 13,06 và 24,52 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

17. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 7,78, 8,14, 8,88, 12,54, 15,68, 16,36, 18,76, 19,34, 20,08, 22,36, 24,66, 25,74, 26,70 và 28,02 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

18. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 5,78, 8,90, 13,66, 14,42, 16,84, 17,56, 19,26, 20,74, 22,42, 24,66, 25,12, 25,60 và 26,96 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

19. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 11,12, 14,82, 18,86, 20,32, 20,66, 21,64, 22,36, 22,68, 23,00, 24,10, 25,26 và 27,00 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

20. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 7,80, 12,18, 12,78, 16,20, 16,82, 19,20, 19,66, 20,20, 21,20, 24,52, 25,68 và 26,78 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

21. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 2,80, 6,86, 7,88, 11,60, 13,68, 14,86, 17,40, 22,40, 23,78 và 25,74 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

22. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 5,32, 7,98, 10,68, 11,70, 14,84, 16,02, 19,78, 21,76, 23,08,

25,30 và 25,68 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

23. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 8,10, 10,60, 12,06, 14,16, 14,58, 15,60, 18,16, 20,72, 20,94, 22,86, 23,90, 24,32 và 27,14 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

24. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 3,60, 6,22, 9,56, 10,42, 14,04, 14,66, 15,30, 16,40, 19,52, 22,12 và 26,42 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

25. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 5,46, 7,98, 9,54, 11,00, 14,00, 15,36, 16,56, 22,00, 23,54, 24,00 và 26,56 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

26. Tinh thể theo điểm 9, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ bao gồm 5,64, 6,92, 8,06, 11,32, 14,40, 16,18, 17,04, 21,84, 22,50, 23,82 và 24,28 trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thu được bằng cách chiếu xạ bằng bức xạ $K\alpha$ đồng (độ dài bước sóng $\lambda = 1,54 \text{ \AA}$).

27. Dược phẩm có hoạt tính ức chế Axl chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc tinh thể của nó.

28. Thuốc chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc tinh thể của nó làm thành phần hoạt tính.

29. Thuốc điều trị bệnh do chứng tăng năng kinaza Axl gây ra, bệnh có liên quan đến chứng tăng năng kinaza Axl và/hoặc bệnh đi kèm với chứng tăng năng kinaza Axl, chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc tinh thể của nó làm thành phần hoạt tính.

30. Thuốc điều trị chứng tăng sinh cao, điều trị bệnh ung thư, phòng bệnh ung thư di căn hoặc chống lại sự kháng thuốc, chứa hợp chất hoặc muối của nó theo

điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc tinh thể của nó làm thành phần hoạt tính.

31. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc tinh thể của nó, và chất mạng được dụng.

Fig. 1

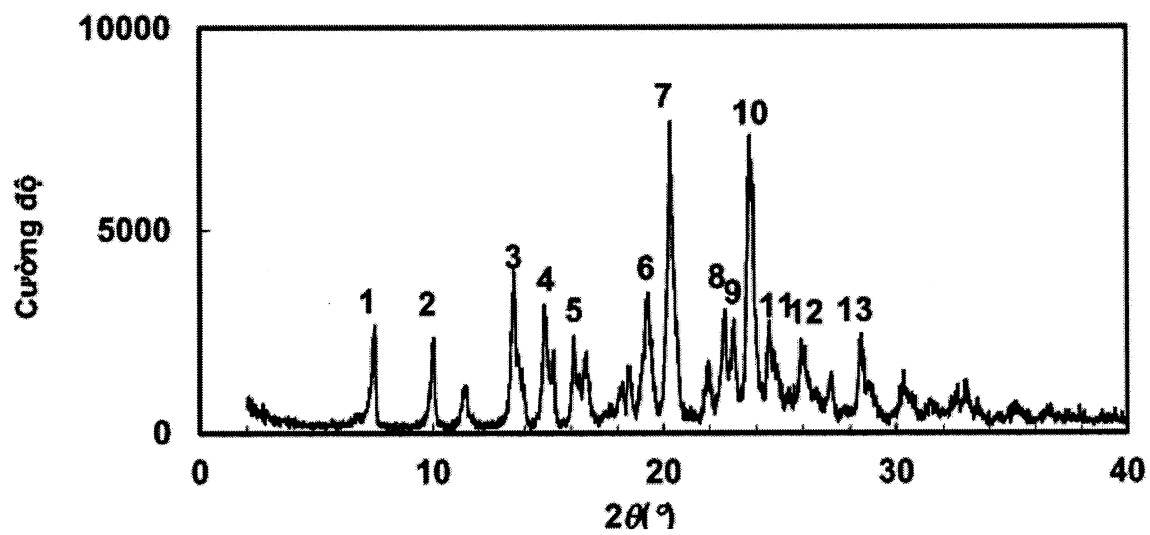


Fig. 2

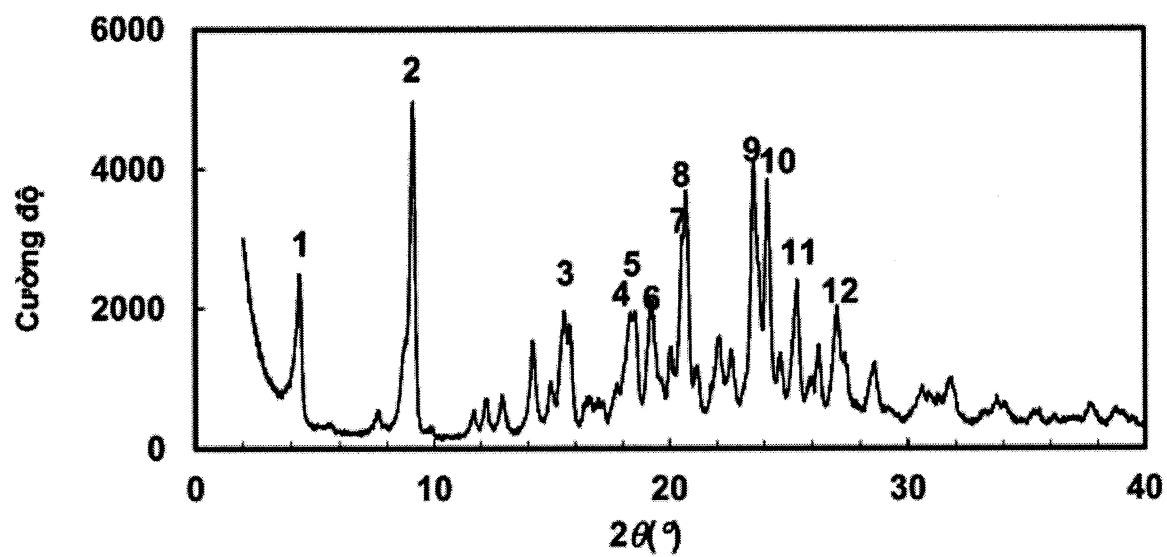


Fig. 3

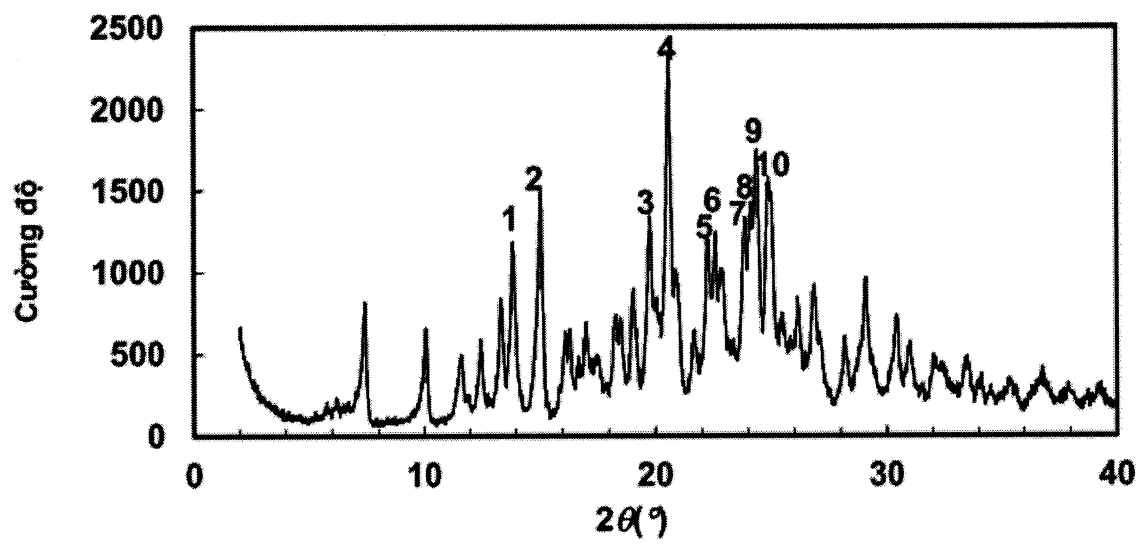


Fig. 4

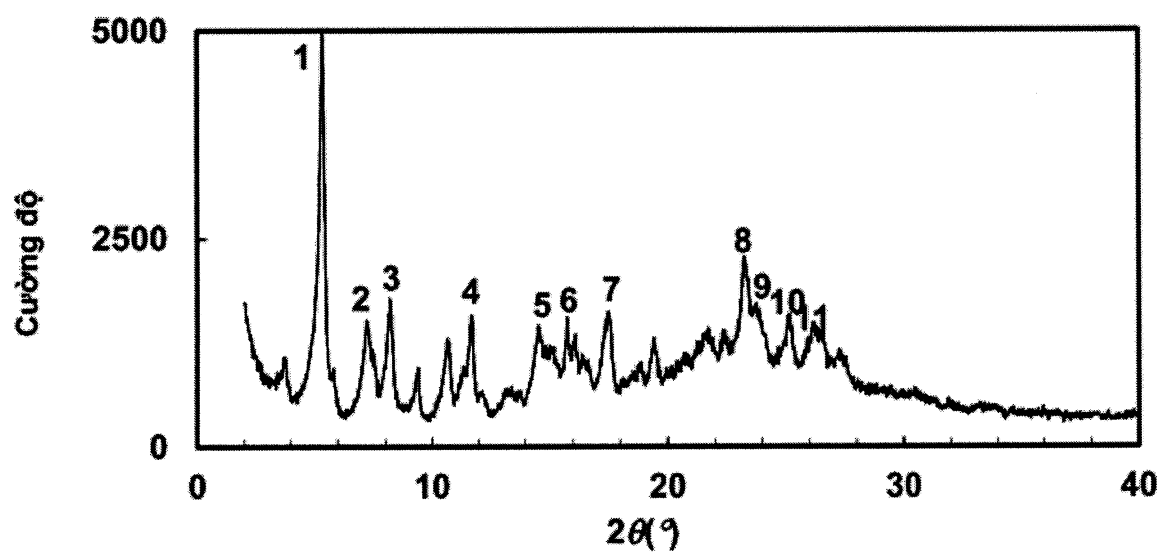


Fig. 5

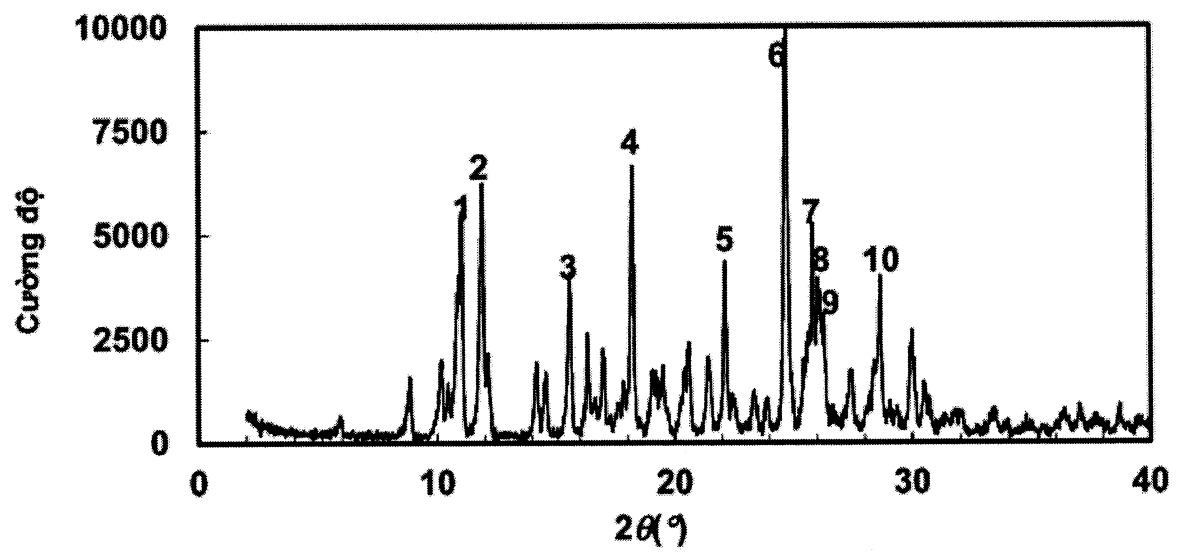


Fig. 6

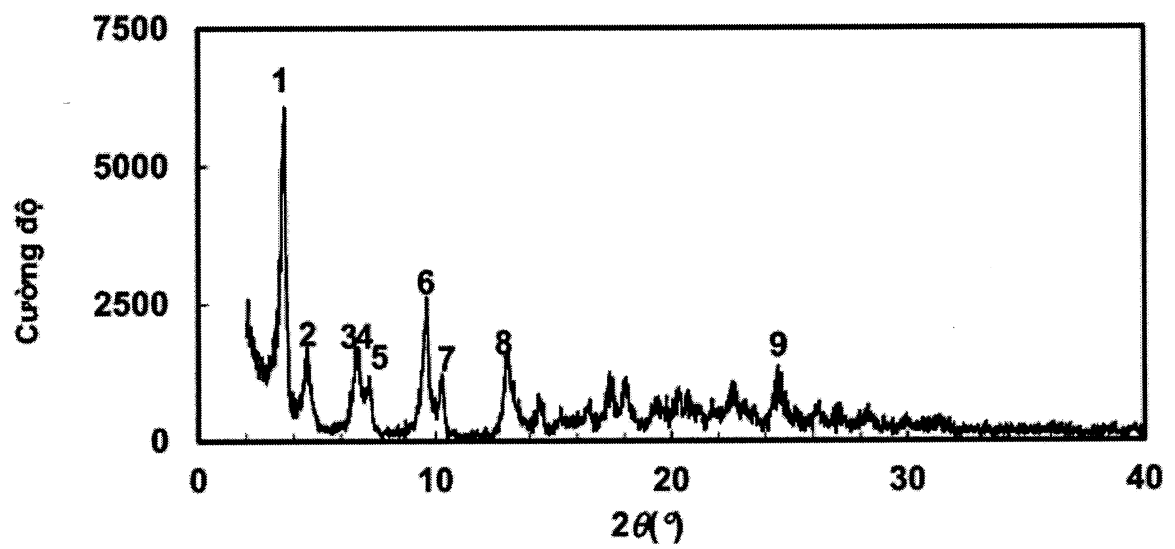


Fig. 7

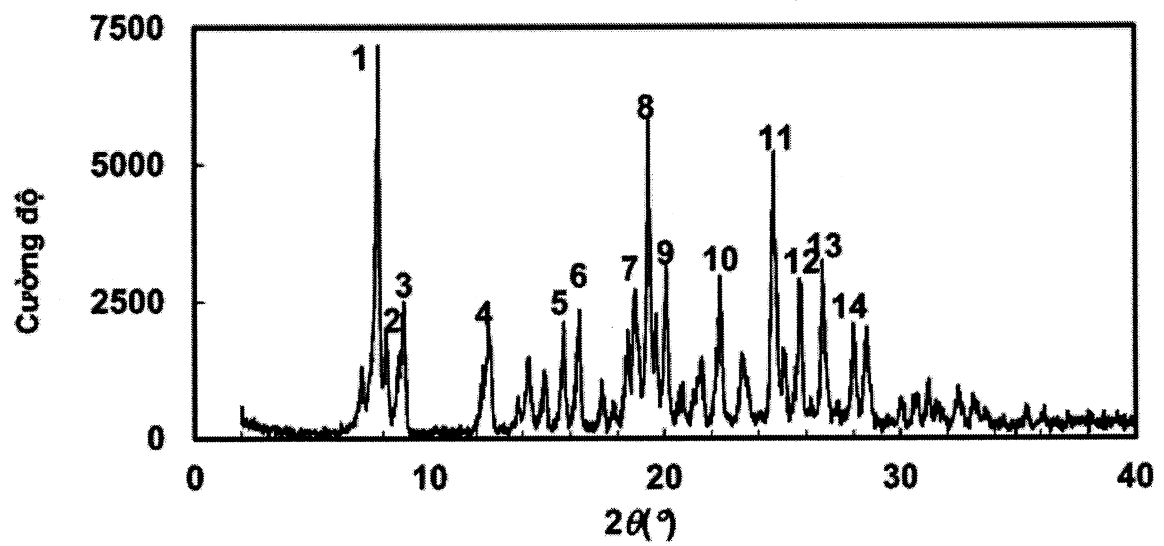


Fig. 8

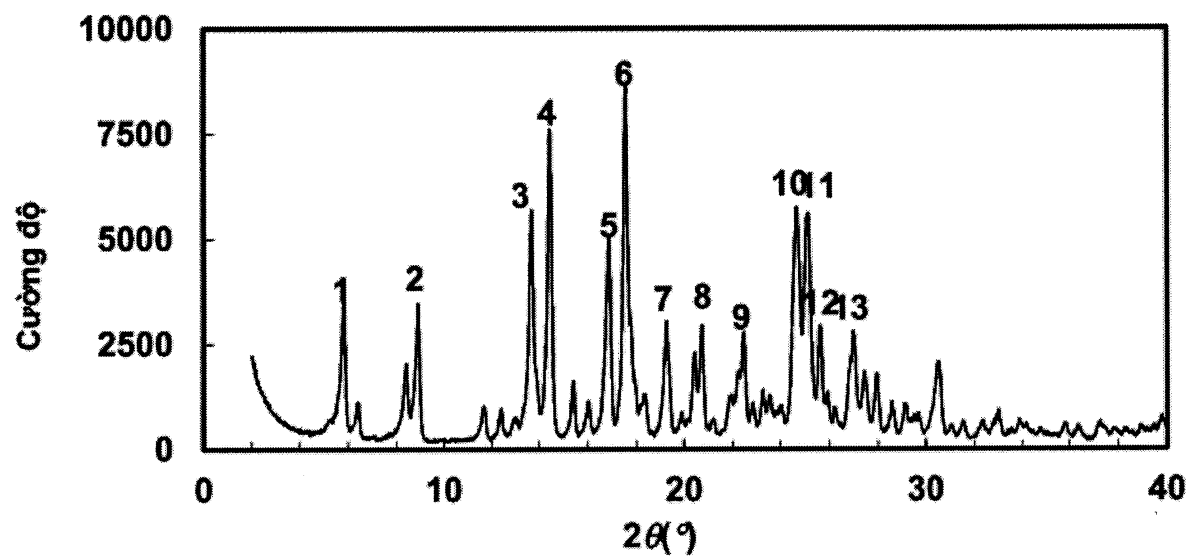


Fig. 9

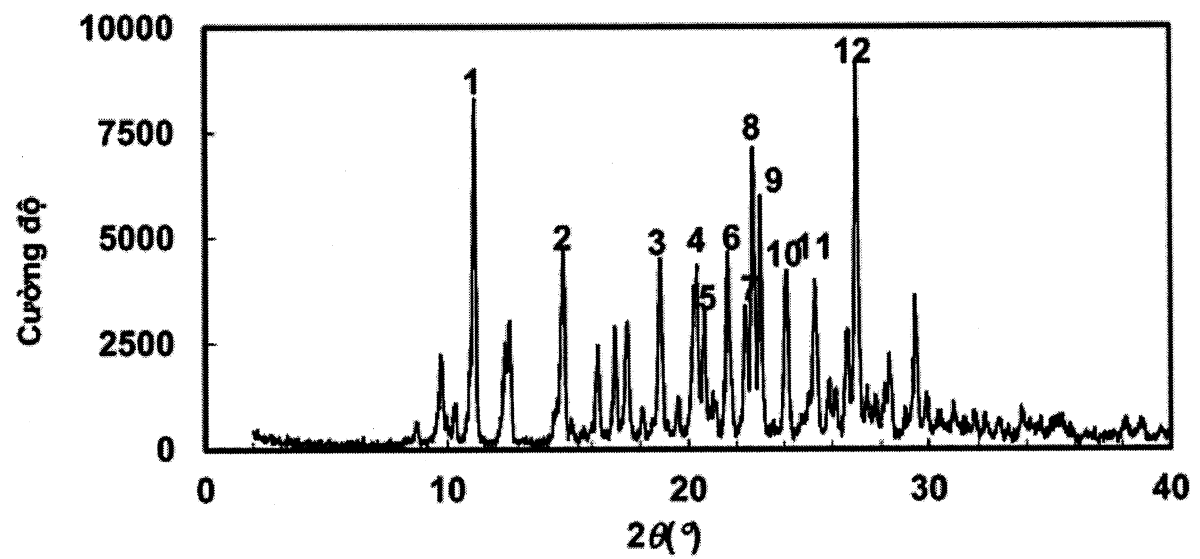


Fig. 10

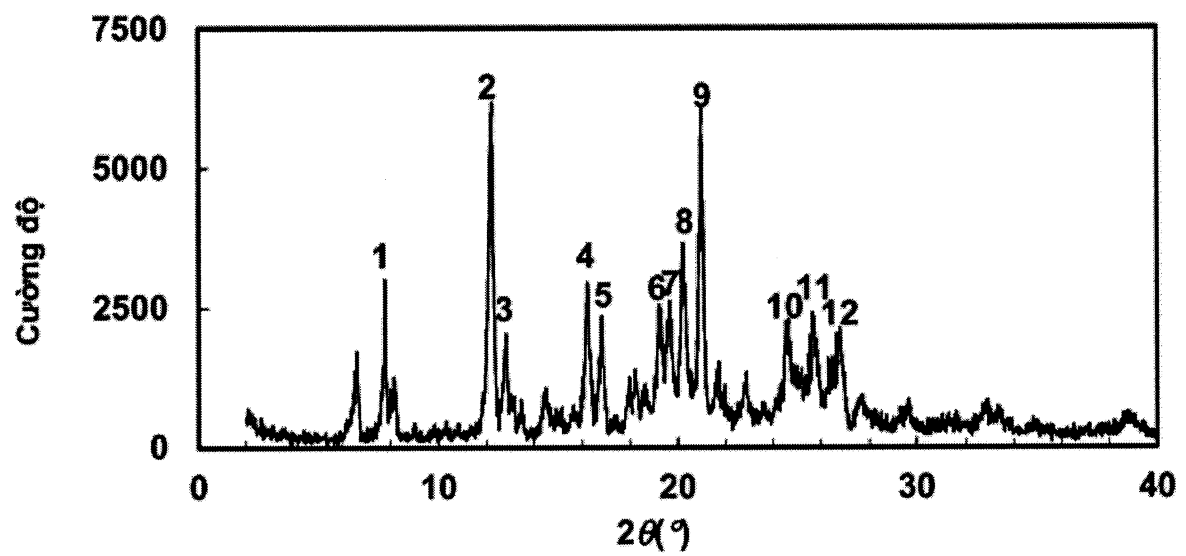


Fig. 11

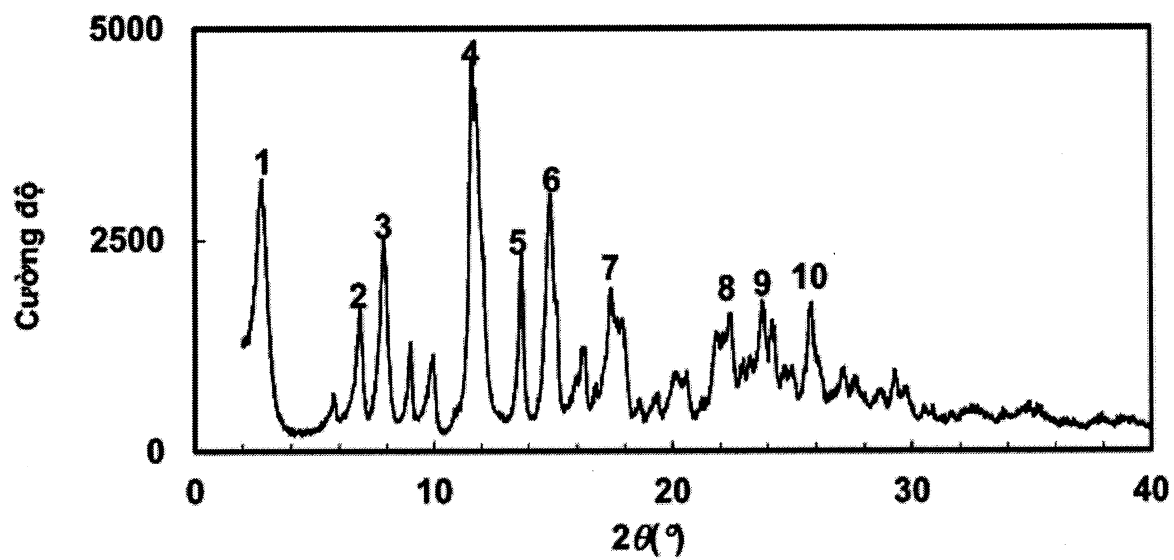


Fig. 12

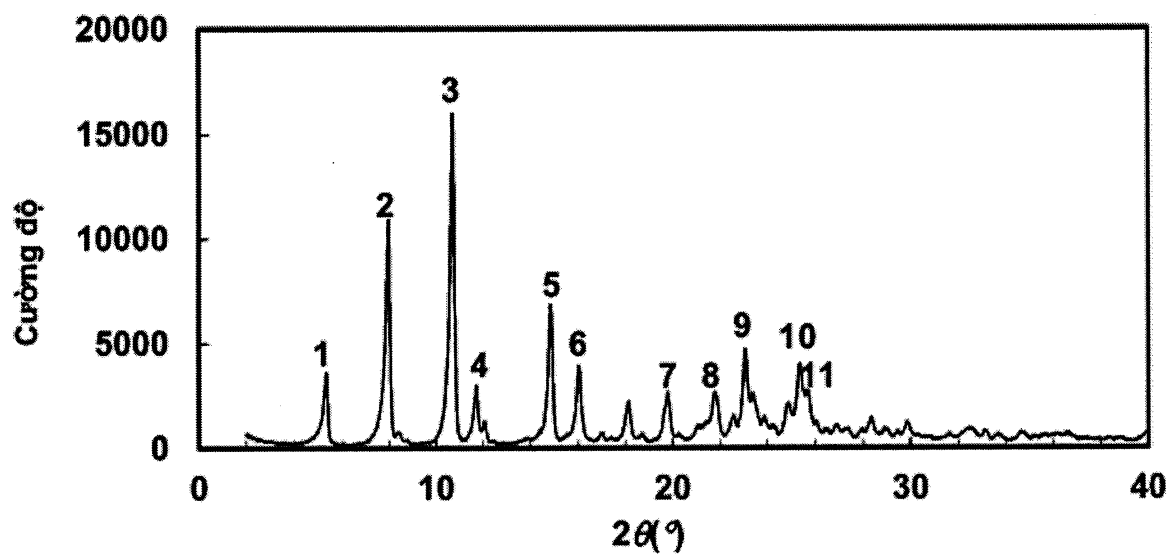


Fig. 13

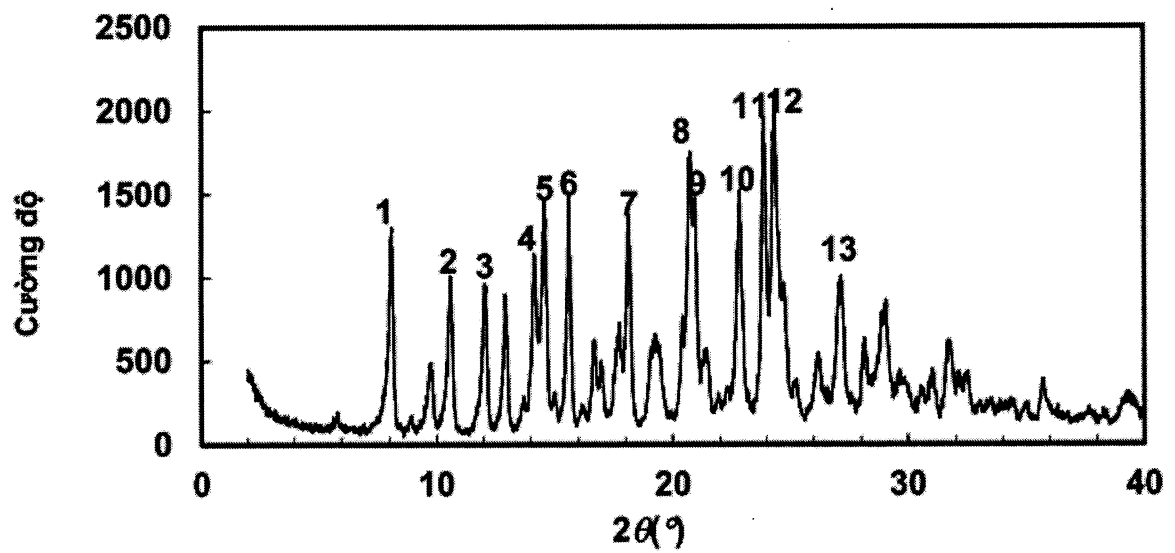


Fig. 14

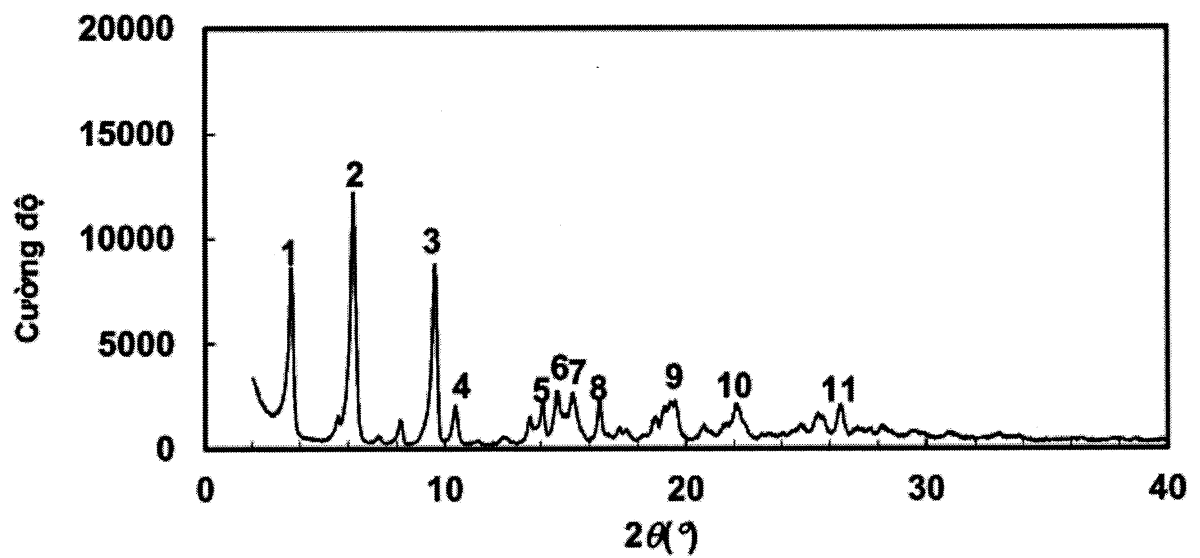


Fig. 15

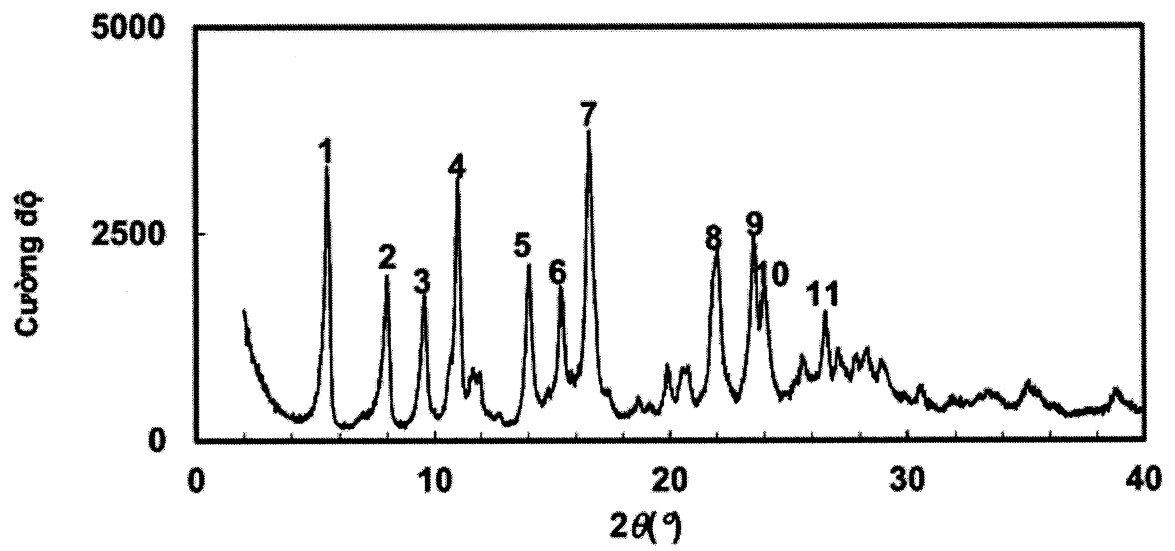


Fig. 16

