(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) **1-0026686**

(51)[7] **C07D 403/04**; A61P 35/00; C07D 487/08; C07D 405/14; C07D 409/14; C07D 413/14; A61K 31/498; C07D 403/14

(13) **B**

(21) 1-2017-01073 (22) 28/04/2011
(62) 1-2012-03100
(86) PCT/GB2011/050851 28/04/2011 (87) WO2011/135376 03/11/2011
(30) 61/329,884 30/04/2010 US; 1007286.6 30/04/2010 GB
(45) 25/12/2020 393 (43) 25/06/2013 303A
(73) ASTEX THERAPEUTICS LIMITED (GB)
436 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge, Cambridgeshire CB4 0QA, United Kingdom
(72) SAXTY, Gordon (GB); MURRAY, Christopher William (GB); BERDINI, Valerio (IT); BESONG, Gilbert Ebai (DE); HAMLETT, Christopher Charles Frederick (GB); JOHNSON, Christopher Norbert (GB); WOODHEAD, Steven John (GB); READER, Michael (GB); REES, David Charles (GB); MEVELLEC, Laurence Anne (FR); ANGIBAUD, Patrick René (FR); FREYNE, Eddy Jean Edgard (BE); GOVAERTS, Tom Cornelis Hortense (BE); WEERTS, Johan Erwin Edmond (BE); PERERA, Timothy Pietro Suren (GB); GILISSEN, Ronaldus Arnodus Hendrika Joseph (BE); WROBLOWSKI, Berthold (DE); LACRAMPE, Jean Fernand Armand (FR); PAPANIKOS, Alexandra (AU); QUEROLLE, Olivier Alexis Georges (FR); PASQUIER, Elisabeth Thérèse Jeanne (FR); PILATTE, Isabelle Noëlle Constance (FR); BONNET, Pascal Ghislain André (FR); EMBRECHTS, Werner Constant Johan (BE); AKKARI, Rhalid (FR); MEERPOEL, Lieven (BE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLYL QUINOXALIN

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazolyl quinoxalin hữu dụng trong việc điều trị bệnh, ví dụ bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazolyl quinoxalin, dược phẩm chứa hợp chất nào và quy trình điều chế hợp chất này hữu dụng trong việc điều trị bệnh, ví dụ bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein tyrosin kinaza (PTK) là enzym xúc tác quá trình phosphoryl hóa các gốc tyrosin trong protein ở tế bào. Quá trình phosphoryl hóa protein cơ chất hoạt động như là "sự bật tắt" phân tử điều tiết sự tăng sinh, hoạt hóa và/hoặc biệt hóa tế bào. Đối với các bệnh gồm bệnh rối loạn tăng sinh lành tính và ác tính, hoạt tính PTK là quá mức hoặc bất thường. Trong nhiều trường hợp, có thể điều trị bệnh *in vitro* và trong nhiều trường hợp *in vivo*, như các bệnh rối loạn tăng sinh, bằng cách sử dụng chất ức chế PTK.

Các ví dụ về PTK là họ các yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (fibroblast growth factor receptors: FGFR), các thụ thể yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (vascular endothelial growth factor receptors:VEGFR) và các thụ thể yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu (platelet-derived growth factor receptors: PDGFR), các họ này khi có biểu hiện một cách bất thường thì đều gây ra các bệnh như được bộc lộ dưới đây.

Sự điều biến hoạt tính khác thường (đặc biệt là sự ức chế hoạt tính kinaza này) một cách hợp lý có thể được mong đợi là hữu ích đối với các bệnh có liên quan đến các PTK này. Mặc dù được xem là có hoạt tính, nhưng các phân tử đã được mô tả trước đây cho thấy có một số nhược điểm nhất định, như có độc tính, thiếu hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với các thành viên họ khác nhau của họ PTK và hoạt tính ức chế giảm.

Do đó, có nhu cầu tạo ra chất ức chế PTK khắc phục được, hoặc ít nhất cải thiện được, một hoặc nhiều nhược điểm nêu trên. Có nhu cầu tạo ra các phân tử được cải thiện (ví dụ, với ái lực, tính chọn lọc cao hơn và/hoặc độc tính ít hơn) có khả năng ức chế hoặc điều biến hoạt tính protein tyrosin kinaza thụ thể cấu thành, cụ thể là hoạt tính FGFR, nhờ đó điều trị được bệnh hoặc tình trạng bệnh do kinaza gây ra, và điều biến nhiều chức năng sinh học khác nhau. Xét thấy tồn tại số lượng lớn các chất ức chế protein kinaza và lượng lớn các bệnh tăng sinh và các bệnh do PTK gây ra, nên có nhu cầu phát triển không ngừng các lớp hợp chất mới hữu ích dùng làm chất ức chế PTK và do đó hữu ích trong việc điều trị các bệnh do protein tyrosin kinaza (PTK) gây ra. Đặc biệt có nhu cầu cần đến các lớp hợp chất ức chế FGFR mới có ưu điểm về mặt dược học.

Các tài liệu WO2006/092430, WO2008/003702, WO01/68047, WO2005/007099, WO2004/098494, WO2009/141386, WO2004/030635, WO2008/141065, WO2011/026579, WO2011/028947 và WO00/24026 bộc lộ nhiều dẫn xuất heteroxyclyl.

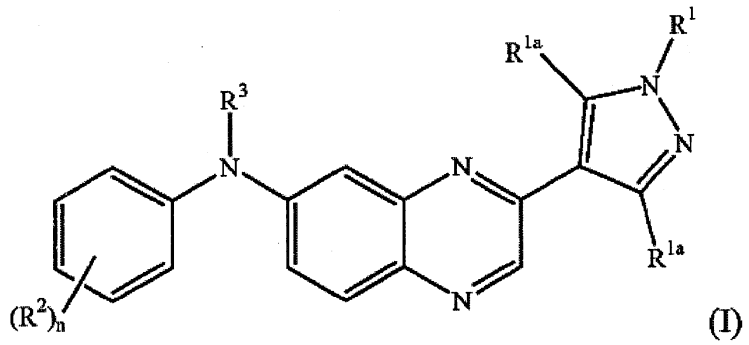
WO2008/078091 bộc lộ các hợp chất dị vòng hai vòng, dược phẩm chứa các hợp chất này và việc sử dụng các hợp chất này trong điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất khắc phục được các nhược điểm nêu trên.

Để đạt được mục đích này, sáng chế đề xuất hợp chất quinoxalin, dược phẩm chứa hợp chất này và quy trình điều chế nó. Hợp chất này hữu dụng để điều trị bệnh, ví dụ, bệnh ung thư.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

bao gồm dạng đồng phân hỗ biến hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

n là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R^1 là hyđro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng -

C(=O)-R^6, hyđroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$;

mỗi R^{1a} độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng amino hoặc mono- hoặc đi(C_{1-4}alkyl)amino hoặc -NH(C_{3-8}xycloalkyl), xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ hyđroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, hyđroxyC_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxy, hyđroxyhaloC_{1-4}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, trong đó mỗi C_{1-4}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, hyđroxyhaloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -C(=O)-R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NR^7R^8, C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -C(=O)-NR^7R^8, -NR^7R^8 và -C(=O)-NR^7R^8; hoặc nếu hai nhóm R^2 được gắn vào các nguyên tử cacbon liền kề chúng có thể cùng nhau tạo thành gốc có công thức:

-O-($C(R^{17})_2)_p$-O-;

-X-CH=CH-; hoặc

-X-CH=N-; trong đó R^{17} là hyđro hoặc flo, p là 1 hoặc 2 và X là O hoặc S;

R^3 là hyđroxyl, C_{1-6}alkoxy, hyđroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxy được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, haloC_{1-6}alkyl tuỳ ý được thế bằng -O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl tuỳ ý được thế bằng -O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{2-6}alkenyl, hyđroxyC_{2-6}alkynyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)-, C_{1-6}alkyl được thế bằng -O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl hoặc bằng -O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl được thế bằng C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkynyl được thế bằng C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 và tuỳ ý được thế bằng -O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, C_{2-6}alkenyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alkenyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alkynyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai halogen và -$NR^{10}R^{11}$, -C_{1-6}alkyl-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, C_{1-6}alkyl được thế bằng -

$C(=O)$-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -O-$C(=O)$-$NR^{10}R^{11}$, -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^{12}-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^{12}-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$;

mỗi R^4 và R^5 độc lập là hyđro, C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13} hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng R^{13};

R^6 là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, dị vòng một vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, dị vòng một vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tuỳ ý và mỗi nhóm độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, hyđroxyl, carboxyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, halogen, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-$C(=O)$-, -$NR^{14}R^{15}$, -$C(=O)$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$C(=O)$-$NR^{14}R^{15}$, -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập là hyđro, C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl;

R^9 là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, naphtyl, hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mỗi C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, naphtyl, hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh này tuỳ ý và độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ =O, C_{1-4}alkyl, hyđroxyl, carboxyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl-O-$C(=O)$-, C_{1-4}alkyl được thế bằng

C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-4}alkyl-C(=O)-, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, trong đó mỗi C_{1-4}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, halogen, haloC_{1-4}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-4}alkyl, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkoxy, -$S(=O)_2$-C_{1-4}alkyl, -$S(=O)_2$-haloC_{1-4}alkyl, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng R^{13}, phenyl tuỳ ý được thế bằng R^{16}, phenylC_{1-6}alkyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng R^{16}, dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó dị vòng này tuỳ ý được thế bằng R^{16}; hoặc nếu hai trong số các phần tử thế của R^9 được gắn vào cùng một nguyên tử, chúng có thể cùng nhau tạo thành dị vòng một vòng no có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} độc lập là hyđro, carboxyl, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, -C(=O)-R^6, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, -C(=O)-hyđroxyC_{1-6}alkyl, -C(=O)-haloC_{1-6}alkyl, -C(=O)-hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$Si(CH_3)_3$, -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$;

R^{12} là hyđro hoặc C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng C_{1-4}alkoxy;

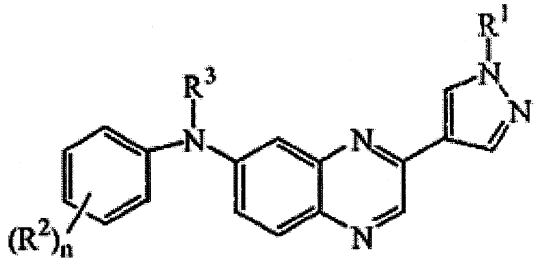
R^{13} là C_{3-8}xycloalkyl hoặc dị vòng một vòng no có từ 4 đến 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó C_{3-8}xycloalkyl hoặc dị vòng một vòng này tuỳ ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hyđroxyl, C_{1-6}alkyl, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hoặc -$NR^{14}R^{15}$;

mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là hyđro, hoặc haloC_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ hyđroxyl, C_{1-4}alkoxy, amino hoặc mono- hoặc đi(C_{1-4}alkyl)amino;

R^{16} là hyđroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, -$NR^{14}R^{15}$ hoặc -C(=O)$NR^{14}R^{15}$;

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I^0):



(I^o)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

n là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R^1 là hyđro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxy-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^4R^5, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-NR^4R^5, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-NR^4R^5, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^{12}-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^6, hyđroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng -Si(CH_3)$_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -P(=O)(OH)$_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -P(=O)(O C_{1-6}alkyl)$_2$;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, hyđroxyC_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxy, hyđroxyhaloC_{1-4}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, trong đó mỗi C_{1-4}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, hyđroxyhaloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -C(=O)-R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NR^7R^8, C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -C(=O)-NR^7R^8, -NR^7R^8 hoặc -C(=O)-NR^7R^8;

R^3 là hyđroxyl, C_{1-6}alkoxy, hyđroxyC_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxy được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{2-}

$_{6}$alkenyl, hyđroxyC_{2-6}alkynyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)-, C_{1-6}alkyl được thế bằng -O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, C_{2-6}alkenyl được thế bằng C_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkynyl được thế bằng C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, C_{2-6}alkenyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alkenyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{2-6}alkynyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai halogen và -$NR^{10}R^{11}$, -C_{1-6}alkyl-C(R^{12})=N-O-R^{12}, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -O–C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^{12}-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, C_{1-6}alkyl được thế bằng -P(=O)(OH)$_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -P(=O)(OC_{1-6}alkyl)$_2$;

R^4 và R^5 độc lập là hyđro, C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13} hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng R^{13};

R^6 là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, dị vòng một vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; mỗi C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, dị vòng một vòng có từ 4 đến 7 cạnh này, tuỳ ý và độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, hyđroxyl, carboxyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, halogen, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl,

C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$;

R^7 và R^8 độc lập là hyđro, C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl;

R^9 là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, naphtyl, hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mỗi C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, naphtyl, hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh này tuỳ ý và độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ =O, C_{1-4}alkyl, hyđroxyl, carboxyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-4}alkyl được thế bằng C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-4}alkyl-C(=O)-, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, trong đó mỗi C_{1-4}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, halogen, haloC_{1-4}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-4}alkyl, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkoxy, -S(=O)$_2$-C_{1-4}alkyl, -S(=O)$_2$-haloC_{1-4}alkyl, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng R^{13}, phenyl tuỳ ý được thế bằng R^{16}, phenylC_{1-6}alkyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng R^{16}, dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó dị vòng này tuỳ ý được thế bằng R^{16}; hoặc nếu hai trong số các phần tử thế của R^9 được gắn vào cùng một nguyên tử, chúng có thể cùng nhau tạo thành dị vòng một vòng no có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} độc lập là hyđro, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, -C(=O)-R^6, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, -C(=O)-hyđroxyC_{1-6}alkyl, -C(=O)-haloC_{1-6}alkyl, -C(=O)-hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -Si$(CH_3)_3$, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$;

R^{12} là hyđro hoặc C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng C_{1-4}alkoxy;

R^{13} là C_{3-8}xycloalkyl hoặc dị vòng một vòng no có từ 4 đến 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó C_{3-8}xycloalkyl hoặc dị vòng một vòng này tuỳ ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hyđroxyl, C_{1-6}alkyl, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hoặc -$NR^{14}R^{15}$;

mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là hyđro, hoặc haloC_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ hyđroxyl, C_{1-4}alkoxy, amino hoặc mono- hoặc đi(C_{1-4}alkyl)amino;

R^{16} là hyđroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, -$NR^{14}R^{15}$ hoặc -C(=O)$NR^{14}R^{15}$;

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có chỉ dẫn khác, việc đề cập đến công thức (I) trong tất cả các phần của bản mô tả này (bao gồm cả lĩnh vực sử dụng, phương pháp và các khía cạnh khác của sáng chế) bao gồm việc đề cập đến tất cả các công thức phụ (ví dụ I', I'', I''', I^0, $I^{0'}$, $I^{0''}$, $I^{0'''}$), nhóm phụ, sự ưu tiên, phương án và ví dụ như được xác định trong bản mô tả này.

Tiền tố "C_{x-y}" (trong đó x và y là các số nguyên) như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ số lượng của các nguyên tử cacbon trong nhóm cụ thể. Do đó, nhóm C_{1-6}alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C_{3-6}xycloalkyl chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C_{1-4}alkoxy chứa từ 1 đến 4 các nguyên tử cacbon, và tương tự.

Thuật ngữ 'halo'hoặc 'halogen' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ 'C_{1-4}alkyl', hoặc 'C_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hyđrocarbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 1 đến 4 hoặc từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm này bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl hoặc hexyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'C_{2-4}alkenyl' hoặc 'C_{2-6}alkenyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hyđrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 4 hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và có chứa liên kết đôi cacbon cacbon.

Thuật ngữ 'C_{2-4}alkynyl' hoặc 'C_{2-6}alkynyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hyđrocarbon mạch

thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 4 hoặc từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và có chứa liên kết ba cacbon cacbon.

Thuật ngữ 'C_{1-4}alkoxy' hoặc 'C_{1-6}alkoxy' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm -O-C_{1-4}alkyl hoặc nhóm -O-C_{1-6}alkyl, trong đó C_{1-4}alkyl và C_{1-6}alkyl là như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ về nhóm này bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl' hoặc 'C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl-O-C_{1-4}alkyl hoặc nhóm C_{1-6}alkyl-O-C_{1-6}alkyl, trong đó C_{1-4}alkyl và C_{1-6}alkyl là như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ về nhóm này bao gồm metoxyetyl, etoxyetyl, propoxymetyl, butoxypropyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'C_{3-8}xycloalkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ vòng hyđrocarbon no một vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm này bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl hoặc xyclooctyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'C_{3-8}xycloalkenyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ vòng hyđrocarbon một vòng có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon có liên kết đôi cacbon cacbon.

Thuật ngữ 'hyđroxyC_{1-4}alkyl' hoặc 'hyđroxyC_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó nguyên tử hyđro được thế bằng nhóm hyđroxyl. Do đó, các thuật ngữ 'hyđroxyC_{1-4}alkyl'hoặc 'hyđroxyC_{1-6}alkyl' bao gồm monohyđroxyC_{1-4}alkyl, monohyđroxyC_{1-6}alkyl và polyhyđroxyC_{1-4}alkyl và polyhyđroxyC_{1-6}alkyl. Có thể có một, hai, ba nguyên tử hyđro hoặc nhiều hơn được thế bằng nhóm hyđroxyl, sao cho hyđroxyC_{1-4}alkyl hoặc hyđroxyC_{1-6}alkyl có thể có một, hai, ba nhóm hyđroxyl hoặc nhiều hơn. Ví dụ về nhóm này bao gồm hyđroxymetyl, hyđroxyetyl, hyđroxypropyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkyl' hoặc 'haloC_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkyl hoặc 'haloC_{1-6}alkyl bao gồm monohaloC_{1-4}alkyl, monohaloC_{1-6}alkyl và polyhaloC_{1-4}alkyl và polyhaloC_{1-6}alkyl. Có thể có một, hai, ba nguyên tử hyđro hoặc nhiều hơn được thế bằng halogen, sao cho haloC_{1-}

$_4$alkyl hoặc haloC_{1-6}alkyl có thể có một, hai, ba nguyên tử halogen hoặc nhiều hơn. Ví dụ về nhóm này bao gồm floetyl, flometyl, triflometyl hoặc trifloetyl và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'hyđroxyhaloC_{1-4}alkyl' hoặc 'hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng nhóm hyđroxyl và một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ 'hyđroxyhaloC_{1-4}alkyl' hoặc 'hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl' dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl, trong đó một, hai, ba nguyên tử hyđro hoặc nhiều hơn được thế bằng nhóm hyđroxyl và một, hai, ba nguyên tử hyđro hoặc nhiều hơn được thế bằng halogen.

Thuật ngữ 'hyđroxyC_{1-4}alkoxy' hoặc 'hyđroxyC_{1-6}alkoxy' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm -O-C_{1-4}alkyl hoặc nhóm -O-C_{1-6}alkyl, trong đó nhóm C_{1-4}alkyl và C_{1-6}alkyl là như được định nghĩa ở trên và một hoặc nhiều nguyên tử hyđro của nhóm C_{1-4}alkyl hoặc nhóm C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm hyđroxyl. Do đó, thuật ngữ 'hyđroxyC_{1-4}alkoxy' hoặc 'hyđroxyC_{1-6}alkoxy' bao gồm monohyđroxyC_{1-4}alkoxy, monohyđroxyC_{1-6}alkoxy và polyhyđroxyC_{1-4}alkoxy và polyhyđroxyC_{1-6}alkoxy. Có thể có một, hai, ba nguyên tử hyđro hoặc nhiều hơn được thế bằng nhóm hyđroxyl sao cho hyđroxyC_{1-4}alkoxy hoặc hyđroxyC_{1-6}alkoxy có thể có một, hai, ba nhóm hyđroxyl hoặc nhiều hơn. Ví dụ về nhóm này bao gồm hyđroxymetoxy, hyđroxyetoxy, hyđroxypropoxy và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkoxy' hoặc 'haloC_{1-6}alkoxy' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm -O-C_{1-4}alkyl hoặc nhóm -O-C_{1-6} alkyl như được xác định trong bản mô tả này, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng halogen. Do đó, các thuật ngữ 'haloC_{1-4}alkoxy' hoặc 'haloC_{1-6}alkoxy' bao gồm monohaloC_{1-4}alkoxy, monohaloC_{1-6}alkoxy và polyhaloC_{1-4}alkoxy và polyhaloC_{1-6}alkoxy. Có thể có một, hai, ba nguyên tử hyđro hoặc nhiều hơn được thế bằng halogen, sao cho haloC_{1-4}alkoxy hoặc haloC_{1-6}alkoxy có thể có một, hai, ba nguyên tử halogen hoặc nhiều hơn. Ví dụ về nhóm này bao gồm floetyloxy, điflometoxy hoặc triflometoxy và nhóm tương tự.

Thuật ngữ 'hyđroxyhaloC_{1-4}alkoxy' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm -O-C_{1-4}alkyl, trong đó nhóm C_{1-4}alkyl như được xác định trong bản mô tả này và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng nhóm hyđroxyl và một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng

halogen. Do đó, thuật ngữ 'hyđroxyhaloC1-4alkoxy' dùng để chỉ nhóm -O-C1-4alkyl, trong đó một, hai, ba nguyên tử hyđro hoặc nhiều hơn được thế bằng nhóm hyđroxyl và một, hai, ba nguyên tử hyđro hoặc nhiều hơn được thế bằng halogen.

Thuật ngữ 'haloC1-4alkoxyC1-4alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C1-4alkyl-O-C1-4alkyl, trong đó C1-4alkyl như được xác định trong bản mô tả này và trong đó trong một hoặc cả hai nhóm C1-4alkyl có một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng halogen. Do đó, thuật ngữ 'haloC1-4 alkoxyC1-4alkyl' dùng để chỉ nhóm C1-4alkyl-O-C1-4alkyl, trong đó trong một hoặc cả hai nhóm C1-4alkyl có một, hai, ba nguyên tử hyđro hoặc nhiều hơn được thế bằng halogen và trong đó C1-4 alkyl là như được xác định trong bản mô tả này. Tốt hơn là, trong một trong số các nhóm C1-4alkyl có một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng halogen. Tốt hơn là, haloC1-4alkoxyC1-4alkyl có nghĩa là C1-4alkyl được thế bằng haloC1-4alkoxy.

Thuật ngữ 'hyđroxyhaloC1-4alkoxyC1-4alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm C1-4alkyl-O-C1-4alkyl, trong đó C1-4alkyl như được xác định trong bản mô tả này và trong đó trong một hoặc hai nhóm C1-4alkyl có một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng nhóm hyđroxyl và một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng halogen. Do đó, các thuật ngữ 'hyđroxyhaloC1-4alkoxyC1-4alkyl' dùng để chỉ nhóm C1-4alkyl-O-C1-4alkyl, trong đó trong một hoặc hai nhóm C1-4alkyl có một, hai, ba nguyên tử hyđro hoặc nhiều hơn được thế bằng nhóm hyđroxyl và một, hai, ba nguyên tử hyđro hoặc nhiều hơn được thế bằng halogen và trong đó C1-4alkyl là như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ 'hyđroxyC2-6alkenyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm C2-6alkenyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng nhóm hyđroxyl và trong đó C2-6alkenyl là như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ 'hyđroxyC2-6alkynyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm C2-6alkynyl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thế bằng nhóm hyđroxyl và trong đó C2-6alkynyl là như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ 'phenylC1-6alkyl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm C1-6alkyl như được xác định trong bản mô tả này mà được thế bằng một nhóm phenyl.

Thuật ngữ ‘xyanoC_{1-4}alkyl hoặc xyanoC_{1-6}alkyl’ như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm C_{1-4}alkyl hoặc nhóm C_{1-6}alkyl như được xác định trong bản mô tả này mà được thế bằng một nhóm xyano.

Thuật ngữ "dị vòng" như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, bao gồm cả hệ vòng thơm và không thơm. Do đó, ví dụ, thuật ngữ "nhóm dị vòng" bao gồm trong phạm vi của nó hệ vòng dị vòng thơm, không thơm, không no, no một phần và no hoàn toàn. Nhìn chung, trừ khi có chỉ dẫn khác, nhóm này có thể là một vòng hoặc hai vòng và có thể chứa, ví dụ, từ 3 đến 12 cạnh, thường là từ 5 đến 10 cạnh. Việc đề cập đến từ 4 đến 7 cạnh có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử và việc đề cập đến từ 4 đến 6 cạnh có 4, 5, hoặc 6 nguyên tử. Ví dụ về nhóm một vòng là nhóm có chứa 3, 4, 5, 6, 7 và 8 cạnh, thường là từ 3 đến 7, và tốt hơn là 5, 6 hoặc 7 cạnh, tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh. Ví dụ về nhóm hai vòng là nhóm có chứa 8, 9, 10, 11 và 12 cạnh, và thường là 9 hoặc 10 cạnh. Nếu bản mô tả này đề cập đến nhóm dị vòng, vòng dị vòng có thể, trừ khi có chỉ dẫn khác, tuỳ ý được thế (tức không được thế hoặc được thế) bằng một hoặc nhiều phần tử thế như được đề cập trong bản mô tả này.

Nhóm dị vòng có thể là nhóm heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh, thường là từ 5 đến 10 cạnh. Thuật ngữ "heteroaryl" được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm dị vòng có tính chất thơm. Thuật ngữ "heteroaryl" bao gồm hệ vòng đa vòng (ví dụ vòng hai vòng) trong đó một hoặc nhiều vòng là không thơm, với điều kiện là ít nhất một vòng là thơm. Trong hệ đa vòng này, nhóm có thể được gắn bằng vòng thơm, hoặc bằng vòng không thơm.

Ví dụ về nhóm heteroaryl là nhóm một vòng và hai vòng chứa từ năm đến mười hai cạnh, và thường là từ năm đến mười cạnh. Nhóm heteroaryl có thể là, ví dụ, vòng một vòng có năm cạnh hoặc sáu cạnh hoặc cấu trúc hai vòng được tạo thành từ vòng có năm và sáu cạnh được ngưng tụ hoặc vòng hai vòng có sáu cạnh được ngưng tụ, hoặc hai vòng có năm cạnh được ngưng tụ. Mỗi vòng có thể có chứa đến khoảng năm nguyên tử khác loại thường được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Thông thường vòng heteroaryl có chứa đến 4 nguyên tử khác loại, thông thường hơn là chứa đến 3 nguyên tử khác loại, thường là chứa đến 2, ví dụ chỉ một nguyên tử khác loại. Theo một phương án, vòng heteroaryl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trên vòng. Nguyên tử nitơ trong vòng heteroaryl có thể là bazơ, như trong trường hợp imiđazol hoặc pyriđin, hoặc không có bản chất là bazơ như trong trường hợp nitơ của inđol hoặc pyrol. Nhìn chung số lượng nguyên tử nitơ bazơ có mặt trong nhóm heteroaryl, kể cả các phần tử thế nhóm amino bất kỳ của vòng, sẽ nhỏ hơn năm.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có năm cạnh bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm pyrol, furan, thiophen, imiđazol, furazan, oxazol, oxađiazol, oxatriazol, isoxazol, thiazol, thiađiazol, isothiazol, pyrazol, triazol và tetrazol.

Ví dụ về nhóm heteroaryl có sáu cạnh bao gồm nhưng không giới hạn ở pyriđin, pyrazin, pyriđazin, pyrimiđin và triazin.

Nhóm heteroaryl hai vòng có thể là, ví dụ, nhóm được chọn từ:

a) vòng benzen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại;

b) vòng pyriđin được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại;

c) vòng pyrimiđin được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại;

d) vòng pyrol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại;

e) vòng pyrazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại;

f) vòng imiđazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại;

g) vòng oxazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại;

h) vòng isoxazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại;

i) vòng thiazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại;

j) vòng isothiazol được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại;

k) vòng thiophen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại;

l) vòng furan được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 0, 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại;

m) vòng xyclohexyl được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại; và

n) vòng xyclopentyl được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại.

Ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl hai vòng chứa vòng có năm cạnh được ngưng tụ với vòng có năm cạnh khác bao gồm nhưng không giới hạn ở imiđazothiazol (ví dụ imiđazo[2,1-b]thiazol) và imiđazoimiđazol (ví dụ imiđazo[1,2-a]imiđazol). Ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl hai vòng có chứa vòng có sáu cạnh được ngưng tụ với vòng có năm cạnh bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm benzofuran, benzothiophen, benzimiđazol, benzoxazol, isobenzoxazol, benzisoxazol, benzthiazol, benzisothiazol, isobenzofuran, inđol, isoinđol, inđolizin, inđolin, isoinđolin, purin (ví dụ, ađenin, guanin), inđazol, pyrazolopyrimiđin (ví dụ, pyrazolo[1,5-a]pyrimiđin), triazolopyrimiđin (ví dụ, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimiđin), benzođioxol, imiđazopyriđin và pyrazolopyriđin (ví dụ pyrazolo[1,5-a]pyriđin).

Ví dụ cụ thể về nhóm heteroaryl hai vòng chứa hai vòng có sáu cạnh được ngưng tụ bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm quinolin, isoquinolin, chroman, thiochroman, chromen, isochromen, chroman, isochroman, benzođioxan, quinolizin, benzoxazin, benzođiazin, pyriđopyriđin, quinoxalin, quinazolin, xinolin, phtalazin, naphtyriđin và pteriđin.

Ví dụ về nhóm heteroaryl đa vòng chứa vòng thơm và vòng không thơm bao gồm, nhóm tetrahyđroisoquinolin, tetrahyđroquinolin, đihyđrobenzthien, đihyđrobenzfuran, 2,3-đihyđro-benzo[1,4]dioxin, benzo[1,3]đioxol, 4,5,6,7-tetrahyđrobenzofuran, tetrahyđrotriazolopyrazin (ví dụ, 5,6,7,8-tetrahyđro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin), inđolin và inđan.

Vòng heteroaryl chứa nitơ phải chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trên vòng. Ngoài ra, mỗi vòng còn có thể có chứa đến khoảng bốn nguyên tử khác loại khác thường được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Thông thường vòng heteroaryl có chứa đến 3 nguyên tử khác loại, ví dụ 1, 2 hoặc 3, thường có đến 2 nguyên tử nitơ, ví dụ chỉ một nguyên tử nitơ. Nguyên tử nitơ trong vòng heteroaryl có thể là bazơ, như trong trường hợp imiđazol hoặc pyriđin, hoặc có bản chất không bazơ như trong trường hợp nitơ của inđol hoặc pyrol. Nhìn chung số lượng của nguyên tử nitơ bazơ có mặt trong nhóm heteroaryl, kể cả nhóm thế amino bất kỳ của vòng, phải nhỏ hơn năm.

Ví dụ về nhóm heteroaryl chứa nitơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyriđyl, pyrolyl, imiđazolyl, oxazolyl, oxađiazolyl, thiađiazolyl, oxatriazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furazanyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimiđinyl, pyriđazinyl, triazinyl, triazolyl (ví dụ, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl), tetrazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, benzimiđazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazol, benzthiazolyl và benzisothiazol, inđolyl, 3H-inđolyl, isoinđolyl, inđolizinyl, isoinđolinyl, purinyl (ví dụ, ađenin [6-aminopurin], guanin [2-amino-6-hyđroxypurin]), inđazolyl, quinolizinyl, benzoxazinyl, benzođiazinyl, pyriđopyriđinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinolinyl, phtalazinyl, naphtyriđinyl và pteriđinyl.

Ví dụ về nhóm heteroaryl đa vòng chứa nitơ có chứa vòng thơm và vòng không thơm bao gồm tetrahyđroisoquinolinyl, tetrahyđroquinolinyl, và inđolinyl.

Thuật ngữ "nhóm không thơm" bao gồm, trừ khi có chỉ dẫn khác, hệ vòng không no mà không có tính chất thơm, hệ vòng dị vòng no một phần và no hoàn toàn. Các thuật ngữ "không no" và "no một phần" dùng để chỉ vòng, trong đó cấu trúc vòng chứa nguyên tử có chung nhiều hơn một liên kết hoá trị tức là vòng chứa ít nhất một liên kết nhiều nhánh, ví dụ, liên kết C=C, C≡C hoặc N=C. Thuật ngữ "no hoàn toàn" dùng để chỉ vòng trong đó không có liên kết nhiều nhánh giữa các nguyên tử. Nhóm dị vòng no bao gồm piperiđin, morpholin, thiomorpholin, piperazin. Nhóm dị vòng no một phần bao gồm pyrazolin, ví dụ, 2-pyrazolin và 3-pyrazolin.

Ví dụ về nhóm dị vòng không thơm là nhóm có từ 3 đến 12 cạnh, thường là từ 5 đến 10 cạnh. Nhóm này có thể là một vòng hoặc hai vòng, ví dụ, và thường có từ 1 đến 5 cạnh là nguyên tử khác loại (thường là 1, 2, 3 hoặc 4 cạnh là nguyên tử khác loại), thường được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nhóm dị vòng có thể chứa, ví dụ, gốc ete vòng (ví dụ, như trong tetrahyđrofuran và đioxan), gốc thioete vòng (ví dụ, như trong tetrahyđrothiophen và đithian), gốc amin vòng (ví dụ, như trong pyroliđin), gốc amit vòng (ví dụ, như trong pyroliđon), thioamit vòng, thioeste vòng, ure vòng (ví dụ, như trong imiđazoliđin-2-on) gốc este vòng (ví dụ, như trong butyrolacton), sulphon vòng (ví dụ, như trong sulpholan và sulpholen), sulphoxit vòng, sulphonamit vòng và tổ hợp của chúng (ví dụ thiomorpholin).

Ví dụ cụ thể bao gồm morpholin, piperiđin (ví dụ, 1-piperiđinyl, 2-piperiđinyl, 3-piperiđinyl và 4-piperiđinyl), piperiđon, pyroliđin (ví dụ, 1-pyroliđinyl, 2-pyroliđinyl và 3-pyroliđinyl), pyroliđon, azetiđin, pyran (2H-pyran hoặc 4H-pyran), đihyđrothiophen, đihyđropyran, đihyđrofuran, đihyđrothiazol, tetrahyđrofuran, tetrahyđrothiophen, đioxan,

tetrahyđropyran (ví dụ, 4-tetrahyđro pyranyl), imiđazolin, imiđazoliđinon, oxazolin, thiazolin, 2-pyrazolin, pyrazoliđin, piperazon, piperazin, và N-alkyl piperazin chẳng hạn, như N-metyl piperazin. Nhìn chung, nhóm dị vòng không thơm được ưu tiên bao gồm nhóm no chẳng hạn, như piperiđin, pyroliđin, azetiđin, morpholin, piperazin và N-alkyl piperazin.

Trong vòng dị vòng không thơm có chứa nitơ, vòng phải chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trên vòng. Nhóm dị vòng có thể chứa, ví dụ gốc amin vòng (ví dụ, như trong pyroliđin), amit vòng (chẳng hạn, như pyroliđinon, piperiđon hoặc caprolactam), sulphonamit vòng (chẳng hạn, như isothiazoliđin 1,1-đioxit, [1,2]thiazinan 1,1-đioxit hoặc [1,2]thiazepan 1,1-đioxit) và tổ hợp của chúng. Ví dụ cụ thể về nhóm dị vòng không thơm có chứa nitơ bao gồm aziriđin, morpholin, thiomorpholin, piperiđin (ví dụ, 1-piperiđinyl, 2-piperiđinyl, 3-piperiđinyl và 4-piperiđinyl), pyroliđin (ví dụ, 1-pyroliđinyl, 2-pyroliđinyl và 3-pyroliđinyl), pyroliđon, đihyđrothiazol, imiđazolin, imiđazoliđinon, oxazolin, thiazolin, 6H-1,2,5-thiađiazin, 2-pyrazolin, 3-pyrazolin, pyrazoliđin, piperazin, và N-alkyl piperazin, chẳng hạn N-metyl piperazin.

Nhóm dị vòng có thể là hệ vòng ngưng tụ đa vòng hoặc hệ vòng có liên kết cầu như chất tương tự oxa- và aza của bixycloalkan, trixycloalkan (ví dụ, ađamantan và oxa-ađamantan). Để làm rõ về sự khác biệt giữa hệ vòng ngưng tụ và hệ vòng có liên kết cầu, xem tài liệu Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, trang 131-133, 1992.

Nhóm dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Ví dụ, nhóm dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 phần tử thế. Trong đó, nhóm dị vòng là một vòng hoặc hai vòng, thường nó không được thế hoặc có 1, 2 hoặc 3 phần tử thế.

Thuật ngữ 'aryl' như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ nhóm thơm carboxyclyl bao gồm nhóm phenyl, naphtyl, indenyl, và tetrahyđronaphtyl.

Theo một phương án, R^1 là hyđro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-$haloC_{1-6}alkyl,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, hyđroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$.

Theo một phương án, R^1 là hyđro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, hyđroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$.

Theo một phương án, R^1 là hyđro.

Theo một phương án, R^1 là C_{1-6}alkyl. R^1 có thể là $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH(CH_3)_2$. Theo một phương án, R^1 là $-CH_3$. Theo một phương án khác, R^1 là $-CD_3$.

Theo một phương án, R^1 là C_{2-4}alkenyl. R^1 có thể là $-CH_2-CH=CH_2$.

Theo một phương án, R^1 là hyđroxyC_{1-6}alkyl. R^1 có thể là $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$ hoặc $CH_2CHOHCH_2OH$.

Theo một phương án, R^1 là haloC_{1-6}alkyl. R^1 có thể là $-CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CH_2Cl$ hoặc CH_2CH_2Br.

Theo một phương án, R^1 là C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl. R^1 có thể là $-CH_2CH_2OCH_3$.

Theo một phương án, R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$.

Theo một phương án, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, mỗi R^4 và R^5 là hyđro. R^1 có thể là $-CH_2CH_2NH_2$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2NH_2$.

Theo một phương án khác, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, một trong số R^4 và R^5 là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^1 có thể là $-CH_2CH_2NHCH_3$.

Theo một phương án khác, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, một trong số R^4 và R^5 là hyđro và nhóm còn lại là $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$ trong đó mỗi R^{14} và R^{15} là C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng hyđroxyl, ví dụ $-CH_3$. R^1 có thể là

$-CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$.

Theo một phương án khác, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, một trong số R^4 và R^5 là hyđro và nhóm còn lại là $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl. R^1 có thể là $-CH_2CH_2NHS(=O)_2CH_3$.

Theo một phương án, R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$.

Theo một phương án, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, mỗi R^4 và R^5 là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^1 có thể là $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$.

Theo một phương án khác, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, một trong số R^4 và R^5 là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^1 có thể là $-CH_2C(=O)NHCH_3$ hoặc $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$.

Theo một phương án khác, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, một trong số R^4 và R^5 là hyđro và nhóm còn lại là hyđroxyC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2OH$. R^1 có thể là $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ hoặc $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$.

Theo một phương án khác, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, một trong số R^4 và R^5 là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, ví dụ $-CH_2CH_2OCH_3$. R^1 có thể là $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ hoặc $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$.

Theo một phương án khác, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, một trong số R^4 và R^5 là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^{13}. R^{13} có thể là dị vòng một vòng no có 5 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyroliđin. R^1 có thể là $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-CH_2-$(pyroliđin-1-yl).

Theo một phương án khác, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, một trong số R^4 và R^5 là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl được thế bằng $–S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl. R^1 có thể là $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$.

Theo một phương án, R^1 là $–S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl. R^1 có thể là $-S(=O)_2-CH_3$.

Theo một phương án, R^1 là $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. Mỗi nhóm R^{14} và R^{15} có thể là C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng hyđroxyl, ví dụ R^{14} và R^{15} có thể cùng là $-CH_3$. R^1 có thể là $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

Theo một phương án, R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $–S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl. R^1 có thể là $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$.

Theo một phương án, R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH–$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl. R^1 có thể là -$CH_2CH_2NHS(=O)_2$-CH_3.

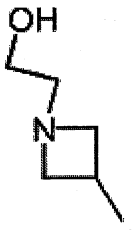
Theo một phương án, R^1 là R^6. R^6 có thể là dị vòng một vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà có thể tuỳ ý được thế.

Theo một phương án, nếu R^1 là R^6, R^6 là piperiđinyl, ví dụ 4-piperiđinyl.

Theo một phương án, nếu R^1 là R^6, R^6 là tetrahyđropyranyl, ví dụ 2-tetrahyđropyranyl hoặc 4-tetrahyđropyranyl.

Theo một phương án, nếu R^1 là R^6, R^6 là tetrahyđrofuranyl, ví dụ 3-tetrahyđrofuranyl.

Theo một phương án khác, nếu R^1 là R^6, R^6 là azetiđinyl được thế bằng một nhóm hyđroxyC_{1-6}alkyl. Nhóm hyđroxyC_{1-6}alkyl có thể là -CH_2CH_2OH. R^6 có thể là:



Theo một phương án khác, nếu R^1 là R^6, R^6 là piperiđinyl được thế bằng một nhóm C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-. Nhóm C_{1-6}alkyl-O-C(=O)- có thể là $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-. R^6 có thể là 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-. Theo một phương án khác, nếu R^1 là R^6, R^6 là piperiđinyl được thế bằng một nhóm –$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl. Nhóm –$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl có thể là -$S(=O)_2CH_3$. R^6 có thể là 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng -$S(=O)_2CH_3$. Theo một phương án khác, nếu R^1 là R^6, R^6 là piperiđinyl được thế bằng một nhóm C_{1-6}alkyl. Nhóm C_{1-6}alkyl có thể là -CH_3. R^6 có thể là 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng -CH_3.

Theo một phương án, R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6. R^6 có thể là dị vòng một vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà có thể tuỳ ý được thế. R^6 có thể là pyroliđinyl, thiophenyl, piperiđinyl, morpholinyl, piperazinyl, tetrahyđropyranyl. R^1 có thể là metyl hoặc etyl được thế bằng 4-piperiđinyl, 4-piperazinyl, 1-pyroliđinyl hoặc 4-tetrahyđropyranyl. R^1 có thể là propyl được thế bằng morpholinyl, trong đó morpholinyl được nối với propyl qua nguyên tử khác loại N. Theo một phương án khác, dị vòng có thể được thế bằng một phần tử thế

được chọn từ halogen, C_{1-6}alkyl, hyđroxyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-. Phần tử thế có thể là -Cl, $-CH_3$, -OH, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-OCH_3$, $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-.

R^1 có thể là metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $-CH_3$, 4-piperazinyl được thế trên nguyên tử nitơ (N1) bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, 4-piperazinyl được thế trên nguyên tử nitơ (N_1) bằng $-CH_2CH_2OH$, 4-piperazinyl được thế trên nguyên tử nitơ (N1) bằng $-CH_2CH_2CH_2OH$, 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng -OH, hoặc 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-O-CH_3$. R^1 có thể là metyl được thế bằng 2-thiophenyl được thế ở vị trí 5 bằng clo. Theo một phương án khác, dị vòng có thể được thế bằng hai phần tử thế được chọn từ hyđroxyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-. Phần tử thế có thể là -OH, $-OCH_3$, $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-. R^1 có thể là metyl được thế bằng 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- và ở vị trí 4 bằng -OH.

Theo một phương án, R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$. R^6 có thể là dị vòng một vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà có thể tuỳ ý được thế. R^6 có thể là piperazinyl hoặc pyroliđinyl.

Theo một phương án, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, R^6 là piperazinyl. R^1 có thể là $-C(CH_3)_2$-C(=O)-(piperazin-4-yl).

Theo một phương án khác, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, R^6 là piperazinyl được thế bằng một nhóm C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, ví dụ $C(CH_3)_3$-O-C(=O)-. R^1 có thể là $-C(CH_3)_2$-C(=O)-(piperazin-4-yl) được thế trên nguyên tử nitơ ở vị trí 1 bằng $C(CH_3)_3$-O-C(=O)-.

Theo một phương án khác, nếu R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, R^6 là pyroliđinyl được thế bằng một nhóm hyđroxyl. R^1 có thể là $-CH_2$-C(=O)-(pyroliđin-1-yl) được thế ở vị trí 3 bằng -OH.

Theo một phương án, R^1 là hyđroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, R^6 có thể là dị vòng một vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mà có thể tuỳ ý được thế. R^6 có thể là piperiđinyl, ví dụ 1-piperiđinyl. R^1 có thể là $-CH_2CHOHCH_2$-piperiđin-1-yl.

Theo một phương án, R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$. R^1 có thể là $-CH_2Si(CH_3)_3$.

Theo một phương án, R^1 là xyanoC_{1-4}alkyl. R^1 có thể là $-CH_2CH_2CN$.

Theo một phương án, mỗi nhóm R^{1a} độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng amino hoặc mono- hoặc đi(C_{1-4}alkyl)amino hoặc -NH(C_{3-8}xycloalkyl), xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo.

Theo một phương án, mỗi nhóm R^{1a} độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng đi(C_{1-4}alkyl)amino, và C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo.

Theo một phương án, một hoặc hai nhóm R^{1a} là hyđro. Theo một phương án, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro.

Theo một phương án, một hoặc hai nhóm R^{1a} là C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$, $-CH_2CH_3$. Theo một phương án, mỗi nhóm R^{1a} là C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$.

Theo một phương án, một hoặc hai nhóm R^{1a} là hyđroxyC_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$.

Theo một phương án, một hoặc hai nhóm R^{1a} là C_{1-4}alkyl được thế bằng đi(C_{1-4}alkyl)amino, ví dụ $-CH_2N(CH_3)_2$. Theo một phương án, một hoặc hai nhóm R^{1a} là C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, ví dụ $-CF_3$.

Theo một phương án:

(i) một nhóm R^{1a} là hyđro và nhóm R^{1a} khác là C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$, $-CH_2CH_3$;

(ii) một nhóm R^{1a} là hyđro và nhóm R^{1a} khác là hyđroxyC_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$;

(iii) một nhóm R^{1a} là hyđro và nhóm R^{1a} khác là C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo, ví dụ $-CF_3$; hoặc

(iv) mỗi nhóm R^{1a} độc lập là C_{1-4}alkyl, ví dụ mỗi nhóm R^{1a} là $-CH_3$.

Theo một phương án, R^1 là metyl và R^{1a} là hyđro hoặc metyl.

Theo một phương án, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ hyđroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, hyđroxyC_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng NR^7R^8, $-NR^7R^8$ và $-C(=O)-NR^7R^8$; hoặc nếu hai nhóm R^2 được gắn vào nguyên tử cacbon liền kề thì chúng

có thể cùng nhau tạo thành gốc có công thức -O-(C(R^{17})$_2$)$_p$-O- trong đó R^{17} là hyđro hoặc flo và p là 1 hoặc 2.

Theo một phương án, mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, hyđroxyC_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng NR^7R^8, -NR^7R^8 hoặc -C(=O)-NR^7R^8;

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là hyđroxyl.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là halogen, ví dụ flo, clo hoặc brom.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là xyano.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là C_{2-4}alkenyl, ví dụ -CH=CH_2.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, $(CH_3)_2CHO$-, CH_3CH_2O-, hoặc CD_3O-.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là hyđroxyC_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_2OH.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là hyđroxyC_{1-4}alkoxy, ví dụ -OCH_2CH_2OH.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là haloC_{1-4}alkyl, ví dụ -CF_3.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là haloC_{1-4}alkoxy, ví dụ -OCH_2CH_2F hoặc -O-CHF_2-. Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là -OCH_2CH_2F hoặc -O-CHF_2 hoặc -OCF_3.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, ví dụ -$CH_2CH_2OCH_3$.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là R^{13}. R^{13} có thể là dị vòng một vòng no có 5 cạnh chứa hai nguyên tử khác loại là oxy, ví dụ đioxolanyl, cụ thể là 2-đioxolanyl.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}. R^{13} có thể là C_{3-8}xycloalkyl, ví dụ xyclopropyl. Một hoặc nhiều nhóm R^2 có thể là -$OCH_2C_3H_5$.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là -C(=O)-R^{13}. R^{13} có thể là dị vòng một vòng no có 5 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyroliđinyl. R^2 có thể là -C(=O)-(1-pyroliđinyl).

Theo một phương án, một hoặc nhiều R^2 là C_{1-4}alkyl được thế bằng -NR^7R^8. Theo một phương án, mỗi nhóm R^7 và R^8 là hyđro. Một hoặc nhiều nhóm R^2 có thể là -CH_2NH_2. Theo một phương án khác, mỗi nhóm R^7 và R^8 có thể độc lập là C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_2CH_3 hoặc -CH_3. Một hoặc nhiều nhóm R^2 có thể là -$CH_2N(CH_2CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$ hoặc -$CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy được thế bằng -NR^7R^8. Theo một phương án, một trong số các nhóm R^7 và R^8 là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3. Một hoặc nhiều nhóm R^2 có thể là -$OCH_2CH_2NHCH_3$. Theo một phương án, mỗi nhóm R^7 và R^8 là hyđro. Một hoặc nhiều nhóm R^2 có thể là -$OCH_2CH_2NH_2$.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là -NR^7R^8. Theo một phương án, một trong số các nhóm R^7 và R^8 là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3. Theo một phương án, mỗi nhóm R^7 và R^8 là C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3.

Theo một phương án, một hoặc nhiều nhóm R^2 là -C(=O)-NR^7R^8. Theo một phương án, một trong số R^7 và R^8 là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3. Theo một phương án, nếu hai nhóm R^2 được gắn vào nguyên tử cacbon liền kề thì chúng có thể cùng nhau tạo thành gốc có công thức -O-($C(R^{17})_2)_p$-O- trong đó R^{17} là hyđro và p là 1.

Theo một phương án, n bằng 0. Theo một phương án, n bằng 1. Theo một phương án, n bằng 2. Theo một phương án, n bằng 3. Theo một phương án, n bằng 4.

Theo một phương án, n bằng 1. R^2 có thể ở vị trí 3. R^2 có thể là:

(i) haloC_{1-4}alkoxy, ví dụ -O-CHF_2;

(ii) C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O- hoặc $(CH_3)_2CHO$-;

(iii) xyano; hoặc

(iv) -NR^7R^8, ví dụ -$NHCH_3$.

Theo một phương án, n bằng 1. R^2 có thể ở vị trí 3. R^2 có thể là haloC_{1-4}alkoxy, ví dụ -OCF_3.

Theo một phương án, n bằng 1. R^2 có thể ở vị trí 3. R^2 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-. Theo một phương án, n bằng 1. R^2 có thể ở vị trí 3. R^2 có thể là -NR^7R^8 trong đó mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập là C_{1-6}alkyl, ví dụ -$N(CH_3)_2$.

Theo một phương án, n bằng 2. Một nhóm R^2 có thể ở vị trí 3 và nhóm còn lại có thể ở vị trí 5:

(i) mỗi nhóm R^2 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ mỗi nhóm R^2 có thể là CH_3O-, hoặc R^2 ở vị trí 3 có thể là $(CH_3)_2CHO$- và R^2 ở vị trí 5 có thể là CH_3O-, hoặc R^2 ở vị trí 3 có thể là CH_3O- và R^2 ở vị trí 5 có thể là CD_3O-;

(ii) R^2 ở vị trí 3 có thể là halogen, ví dụ flo, clo hoặc brom, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, CD_3O- hoặc CH_3CH_2O-;

(iii) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-;

(iv) R^2 ở vị trí 3 có thể là xyano, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-;

(v) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkyl được thế bằng NR^7R^8, ví dụ -CH_2NH_2 hoặc -$CH_2N(CH_3)_2$ hoặc -$CH_2N(CH_2CH_3)_2$ hoặc -$CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-;

(vi) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^2 ở vị trí 5 có thể là -C(=O)-NR^7R^8, ví dụ -$C(=O)NHCH_3$ hoặc -$C(=O)NH_2$;

(vii) R^2 ở vị trí 3 có thể là hyđroxyC_{1-4}alkoxy, ví dụ -OCH_2CH_2OH, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-;

(viii) R^2 ở vị trí 3 có thể là -C(=O)-R^{13}, ví dụ -C(=O)-(pyroliđin-1-yl), và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-;

(ix) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, ví dụ -$OCH_2C_3H_5$, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-;

(x) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy được thế bằng NR^7R^8, ví dụ -$OCH_2CH_2NHCH_3$ hoặc -$OCH_2CH_2NH_2$;

(xi) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{2-4}alkenyl, ví dụ -$CH=CH_2$;

(xii) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, ví dụ -$CH_2CH_2OCH_3$; hoặc R^2 ở vị trí 3 có thể là CH_3O- và R^2 ở vị trí 5 có thể là CH_3OCH_2-;

(xiii) R^2 ở vị trí 3 có thể là R^{13}, ví dụ 2-đioxolanyl, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-;

(xiv) R^2 ở vị trí 3 có thể là hyđroxyC_{1-4}alkoxy, ví dụ -OCH_2CH_2OH, và R^2 ở vị trí 5 có thể là halogen, ví dụ flo;

(xv) R^2 ở vị trí 3 có thể là haloC_{1-4}alkoxy, ví dụ -OCH_2CH_2F, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-;

(xvi) R^2 ở vị trí 3 có thể là halogen, ví dụ flo, và R^2 ở vị trí 5 có thể là -C(=O)-NR^7R^8, ví dụ -$C(=O)NHCH_3$;

(xvii) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^2 ở vị trí 5 có thể là halogen, ví dụ flo; hoặc

(xviii) R^2 ở vị trí 3 có thể là hyđroxyC_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_2OH, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-.

Theo một phương án, n bằng 2. Một nhóm R^2 có thể ở vị trí 3 và nhóm còn lại có thể ở vị trí 5:

(i) R^2 ở vị trí 3 có thể là hyđroxyl và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-;

(ii) mỗi nhóm R^2 có thể là halogen, ví dụ clo;

(iii) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O- và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkyl được thế bằng -NR^7R^8 trong đó mỗi nhóm R^7 và R^8 có thể độc lập là C_{1-6}alkyl, ví dụ -$CH_2N(CH_2CH_3)_2$;

(iv) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^2 ở vị trí 5 có thể là haloC_{1-4}alkoxy, ví dụ -$OCHF_2$;

(v) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^2 ở vị trí 5 có thể là haloC_{1-4}alkyl, ví dụ -CHF_2; hoặc

(vi) mỗi R^2 có thể là hyđroxyl.

Theo một phương án, n bằng 2. Một nhóm R^2 có thể ở vị trí 3 và nhóm còn lại có thể ở vị trí 5. Mỗi nhóm R^2 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ mỗi nhóm R^2 có thể là CH_3O-,

$(CH_3)_2CHO$-, CH_3CH_2O-, CD_3O-. Theo một phương án, cả hai nhóm R^2 là, ví dụ, CH_3O-, hoặc CD_3O-. Theo một phương án, cả hai nhóm R^2 là CH_3O-.

Theo một phương án, n bằng 2. Một nhóm R^2 có thể ở vị trí 4 và nhóm còn lại có thể ở vị trí 5. Mỗi nhóm R^2 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ mỗi nhóm R^2 có thể là CH_3O-.

Theo một phương án, n bằng 2. Một nhóm R^2 có thể ở vị trí 5 và nhóm còn lại có thể ở vị trí 6. Mỗi nhóm R^2 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ mỗi nhóm R^2 có thể là CH_3O-.

Theo một phương án, n bằng 2. Một nhóm R^2 có thể ở vị trí 2 và nhóm còn lại có thể ở vị trí 5:

(i) mỗi nhóm R^2 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ mỗi nhóm R^2 có thể là CH_3O-; hoặc

(ii) R^2 ở vị trí 2 có thể là halogen, ví dụ clo, và R^2 ở vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-.

Theo một phương án, n bằng 3. Một nhóm R^2 có thể ở vị trí 2, một nhóm có thể ở vị trí 3 và một có thể ở vị trí 5:

(i) R^2 ở vị trí 2 có thể là halogen, ví dụ clo, R^2 ở vị trí 3 và vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ mỗi nhóm trong số các nhóm R^2 này có thể là CH_3O-; hoặc

(ii) R^2 ở vị trí 2 có thể là C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3, mỗi nhóm R^2 ở vị trí 3 và vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ mỗi nhóm trong số các nhóm R^2 này có thể là CH_3O-.

Theo một phương án, n bằng 3. Một nhóm R^2 có thể ở vị trí 3, một nhóm có thể ở vị trí 4 và một nhóm có thể ở vị trí 5:

(i) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, mỗi nhóm R^2 ở vị trí 4 và vị trí 5 có thể là halogen, ví dụ flo; hoặc

(ii) R^2 ở vị trí 3 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, R^2 ở vị trí 4 và vị trí 5 có thể cùng nhau tạo thành gốc có công thức -O-$(C(R^{17})_2)_p$-O- trong đó R^{17} là hyđro và p là 1.

Theo một phương án, n bằng 3. Một nhóm R^2 có thể ở vị trí 2, một nhóm có thể ở vị trí 3 và một nhóm có thể ở vị trí 5: (i) R^2 ở vị trí 2 có thể là halogen, ví dụ flo, mỗi nhóm R^2 ở vị trí 3 và vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-.

Theo một phương án, n bằng 4. Một nhóm R^2 có thể ở vị trí 2, một nhóm có thể ở vị trí 3, một nhóm có thể ở vị trí 5 và một nhóm có thể ở vị trí 6, mỗi nhóm R^2 ở vị trí 2 và vị trí 6 có thể là halogen, ví dụ clo hoặc flo, mỗi nhóm R^2 ở vị trí 3 và vị trí 5 có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-.

R^3 có thể là C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{2-6}alkynyl, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl tuỳ ý được thế (ví dụ được thế) bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl hoặc bằng -O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^{12}-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 và tuỳ ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, -C_{1-6}alkyl-C(R^{12})=N-O-R^{12}, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^9, C_{2-6}alkenyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, hyđroxyC_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, R^{13}, C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)- hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng –P(=O)(OC_{1-6} alkyl)$_2$.

R^3 có thể là C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^{12}-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, -C_{1-6}alkyl-C(R^{12})=N-O-R^{12}, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, hyđroxyC_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, R^{13} hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)-.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl. R^3 có thể là -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$ hoặc -$CH_2CH(CH_3)_2$.

Theo một phương án, R^3 là hyđroxyC_{1-6}alkyl. R^3 có thể là -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2CH_2OH$, -$CH_2CHOHCH_3$, -$CH_2CHOHCH_2CH_3$, -$CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, -$CH_2CHOHCH_2OH$ hoặc -$CH_2C(CH_3)_2OH$. R^3 có thể là -CD_2CD_2OH hoặc -$CD_2CD_2CD_2OH$. R^3 có thể là -$CH(CH_3)CH_2OH$.

Theo một phương án, R^3 là haloC_{1-6}alkyl. R^3 có thể là -$CH_2CH_2CH_2Cl$ hoặc -$CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$. R^3 có thể là -CH_2CH_2F hoặc -CH_2CH_2I.

Theo một phương án, R^3 là haloC_{1-6}alkyl tuỳ ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl. R^3 có thể là -$CH_2CH(CF_3)$-O-C(=O)CH_3.

Theo một phương án, R^3 là hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, ví dụ R^3 có thể là -$CH_2CHOHCF_3$.

Theo một phương án, R^3 là hyđroxyC_{2-6}alkynyl, ví dụ R^3 có thể là -CH_2-C≡C-CH_2OH hoặc -CH_2-C≡C-C$(CH_3)_2OH$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-C_{1-6}alkyl, ví dụ R^3 có thể là CH_3-C(=O)-CH_2-, $(CH_3)_2$CH-C(=O)-CH_2-.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl. R^3 có thể là -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_2CH_3$ hoặc -$CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl hoặc bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl. R^3 có thể là -CH_2CH(-O-C(=O)CH_3)CH_2OCH_3.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là C_{3-8}xycloalkyl được thế tuỳ ý, ví dụ xyclopropyl hoặc xyclopentyl. R^3 có thể là -CH_2-C_3H_5 hoặc -$CH_2C_5H_9$.

Theo một phương án, trong đó C_{3-8}xycloalkyl là xyclopropyl, thì nó được thế bằng một nhóm hyđroxyC_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_2OH.

Theo một phương án, trong đó C_{3-8}xycloalkyl là xyclopropyl thì nó được thế bằng một dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ 4-pyriđinyl.

Theo một phương án khác, trong đó C_{3-8}xycloalkyl là xyclopropyl thì nó được thế bằng một nhóm C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, ví dụ CH_3CH_2-O-C(=O)-.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, tuỳ ý được thế chứa nguyên tử khác loại là nitơ và oxy, ví dụ isoxazolyl. Theo một phương án, dị vòng được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-4}alkyl, ví

dụ, nhóm -CH_3. R^3 có thể là metyl được thế bằng 5-isoxazoyl được thế ở vị trí 3 bằng -CH_3 hoặc metyl được thế bằng 3-isoxazoyl được thế ở vị trí 5 bằng -CH_3.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa nguyên tử khác loại là nitơ và oxy, ví dụ morpholinyl. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 4-morpholinyl. R^3 có thể là metyl được thế bằng 3- morpholinyl. R^3 có thể là metyl được thế bằng 6-morpholinyl.

Theo một phương án, dị vòng được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ nhóm -CH_3. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 4-morpholinyl được thế ở các vị trí 2 và 6 bằng -CH_3. R^3 có thể là metyl được thế bằng 3-morpholinyl được thế ở vị trí 5 bằng hai nhóm -CH_3. R^3 có thể là metyl được thế bằng 6-morpholinyl được thế ở vị trí 4 bằng -$CH(CH_3)_2$. Theo một phương án, dị vòng được thế bằng một nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ -$CH(CH_3)_2$, và một nhóm =O. R^3 có thể là metyl được thế bằng 6-morpholinyl được thế ở vị trí 3 bằng =O và vị trí 4 bằng -$CH(CH_3)_2$.

Theo một phương án khác, dị vòng được thế bằng phenylC_{1-6}alkyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng R^{16}, ví dụ -CH_2-C_6H_5. R^3 có thể là metyl được thế bằng 2-morpholinyl được thế ở vị trí 4 bằng -CH_2-C_6H_5.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no hoặc thơm có 3, 4, 5 hoặc 6 cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại là oxy, ví dụ etylen oxit (oxiranyl), trimetylen oxit (oxetanyl), tetrahyđrofuranyl, đioxolanyl, tetrahyđropyranyl hoặc furanyl. R^3 có thể là metyl được thế bằng 2-tetrahyđrofuranyl, 2-đioxolan, etylen oxit, 2-furanyl hoặc 4-tetrahyđropyranyl.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng có 4 cạnh được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là oxy, ví dụ oxetanyl, và dị vòng này được thế bằng một nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3. R^3 có thể là metyl được thế bằng 3-oxetanyl được thế ở vị trí 3 bằng -CH_3.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng có 4 cạnh được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là oxy, ví dụ oxetanyl, và dị vòng được thế bằng một nhóm C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm -$NR^{14}R^{15}$ trong đó một trong số các nhóm R^{14} và R^{15} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-4}alkyl, ví dụ -$CH(CH_3)_2$. R^3 có thể là metyl được thế bằng 3-oxetanyl được thế ở vị trí 3 bằng -$CH_2NHCH(CH_3)_2$.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví

dụ pyriđinyl hoặc pyrazinyl. R^3 có thể là metyl được thế bằng 3-pyriđinyl hoặc 2-pyrazinyl. R^3 có thể là propyl được thế bằng 4-pyriđinyl.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyrimiđinyl. R^3 có thể là metyl hoặc propyl được thế bằng 2-pyrimiđinyl.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyriđinyl, được thế bằng một nhóm halogen, ví dụ clo hoặc brom. R^3 có thể là metyl được thế bằng 3-pyriđinyl được thế ở vị trí 6 bằng clo hoặc 2-pyriđinyl được thế ở vị trí 6 bằng brom.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyriđinyl, được thế bằng:

(i) một nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^3 có thể là propyl được thế bằng 6-pyriđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_3$; hoặc

(ii) một nhóm C_{1-4}alkoxy, ví dụ $-OCH_3$. R^3 có thể là propyl được thế bằng 2-pyriđinyl được thế ở vị trí 3 bằng $-OCH_3$. R^3 có thể là metyl được thế bằng 2-pyriđinyl được thế ở vị trí 6 bằng $-OCH_3$;

(iii) một nhóm C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$. Theo một phương án, mỗi nhóm R^{14} và R^{15} là hyđro. R^3 có thể là metyl được thế bằng 6-pyriđinyl được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_2NH_2$; hoặc

(iv) một nhóm $-NR^{14}R^{15}$. Theo một phương án, một trong số các nhóm R^{14} và R^{15} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^3 có thể là metyl được thế bằng 6-pyriđinyl được thế ở vị trí 2 bằng $-NHCH_3$.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyrimiđinyl, được thế bằng:

(i) một hoặc hai nhóm C_{1-4}alkoxy, ví dụ $-OCH_3$. R^3 có thể là propyl được thế bằng 2-pyrimiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$. R^3 có thể là metyl được thế bằng 2-pyrimiđinyl được thế ở các vị trí 4 và 6 bằng $-OCH_3$;

(ii) một nhóm hyđroxyl, ví dụ -OH. R^3 có thể là propyl được thế bằng 2-pyrimiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng -OH.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperazinyl. R^3 có thể là metyl được thế bằng 3-piperazinyl.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperazinyl được thế bằng R^{13}, ví dụ R^{13} này là piperiđinyl được thế bằng một C_{1-4}alkyl-C(=O)-, ví dụ -C(=O)-CH_3. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperazinyl được thế ở vị trí 4 bằng 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng -C(=O)-CH_3.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperazinyl được thế bằng C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperazinyl được thế ở vị trí 4 bằng -CH_2C(=O)NHCH(CH_3)$_2$.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no một phần có 6 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ mà có thể tuỳ ý được thế. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1,2,3,6-tetrahyđropyriđin.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 4 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ azetiđinyl.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 4 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ azetiđinyl, và dị vòng này được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen, ví dụ flo. R^3 có thể là propyl được thế bằng 1-azetiđinyl được thế ở vị trí 3 bằng hai flo. Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 4 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ azetiđinyl, và dị vòng này được thế bằng một nhóm hyđroxyl. R^3 có thể là propyl được thế bằng 1-azetiđinyl được thế ở vị trí 3 bằng một -OH.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 5 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyroliđinyl. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl hoặc 2-pyroliđinyl.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 5 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyroliđinyl, và dị vòng này được thế. Ví dụ dị vòng này được thế bằng:

a) một hoặc hai nhóm halogen, ví dụ flo. R^3 có thể là propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng hai flo hoặc bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng một flo;

b) một nhóm haloC_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_2Cl. R^3 có thể là propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng -CH_2Cl;

c) một nhóm hyđroxyl. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng -OH;

d) một nhóm =O. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng =O;

e) một nhóm –S(=O)$_2$-C_{1-4}alkyl và C_{1-4}alkyl có thể là -CH_3. R^3 có thể là propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng -S(=O)$_2$-CH_3;

f) một nhóm -$NR^{14}R^{15}$. Theo một phương án, mỗi nhóm R^{14} và R^{15} là hyđro. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng -NH_2. Theo một phương án khác, mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng hyđroxyl, ví dụ -CH_3. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng -N(CH_3)$_2$. Theo một phương án khác, một trong số các nhóm R^{14} và R^{15} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng hyđroxyl, ví dụ -CH_3. R^3 có thể là propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng -NHCH_3;

g) một hoặc hai nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3 hoặc -CH(CH_3)$_2$. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng -CH_3, 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 và vị trí 5 bằng -CH_3 hoặc 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng hai -CH_3;

h) một nhóm carboxyl. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng -C(=O)OH;

i) một nhóm hyđroxyC_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_2OH, -C(CH_3)$_2$OH hoặc -CH_2CH_2OH. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng -CH_2OH;

j) R^{13}. Theo một phương án R^{13} là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, chứa một nguyên tử khác loại là nitơ. Theo một phương án khác, R^{13} là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, chứa một nguyên tử khác loại là nitơ và một nguyên tử khác loại là oxy. Theo một phương án khác, R^{13} là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, chứa một nguyên tử khác loại là nitơ và một nguyên tử khác loại là oxy, và dị vòng này được thế, ví dụ được thế bằng hai

nhóm C_{1-6}alkyl, ví dụ hai nhóm $-CH_3$. R^3 có thể là propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng 1-piperiđinyl, hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng 4-morpholinyl được thế ở các vị trí 2 và 6 bằng $-CH_3$;

k) một nhóm xyano. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng -CN;

l) một nhóm xyanoC_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_2CN$. R^3 có thể là propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_2CN$. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_2CN$;

m) một nhóm C_{1-4}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_2NH$-S(=O)$_2$-CF_3. R^3 có thể là propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_2NH$-S(=O)$_2$-CF_3; hoặc

n) một nhóm C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, ví dụ $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- hoặc CH_3-O-C(=O)-. R^3 có thể là metyl hoặc etyl được thế bằng 2-pyroliđinyl được thế ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- hoặc được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng CH_3-O-C(=O)-.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 5 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyroliđinyl, và dị vòng này được thế. Ví dụ, dị vòng được thế bằng dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyriđinyl hoặc pyrimiđinyl, và tuỳ ý được thế bằng R^{16}. Theo một phương án, R^{16} là C_{1-4}alkoxy, ví dụ $-OCH_3$. R^3 có thể là metyl được thế bằng 3-pyroliđinyl được thế ở vị trí 1 bằng 2-pyriđinyl được thế ở vị trí 3 bằng $-OCH_3$. R^3 có thể là metyl được thế bằng 3-pyroliđinyl được thế ở vị trí 1 bằng 2-pyrimiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperiđinyl. R^3 có thể là metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng 4-piperiđinyl hoặc 1-piperiđinyl.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperiđinyl, và dị vòng này được thế. Ví dụ, dị vòng này được thế bằng:

a) một hoặc hai nhóm halogen, ví dụ flo. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng hai nhóm flo;

b) một nhóm hyđroxyl. R^3 có thể là metyl hoặc etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng một nhóm -OH hoặc 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng một nhóm -OH;

c) một nhóm $-NR^{14}R^{15}$. Theo một phương án, mỗi nhóm R^{14} và R^{15} là hyđro. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 3 hoặc vị trí 4 bằng $-NH_2$. Theo một phương án khác, mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng hyđroxyl, ví dụ $-CH_3$. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-N(CH_3)_2$;

d) một hoặc hai nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$ hoặc $-CH(CH_3)_2$. R^3 có thể là metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_3$, 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 2 và vị trí 6 bằng $-CH_3$, 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng $-CH(CH_3)_2$, 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_3$, 1- piperiđinyl được thế ở vị trí 3 và vị trí 5 bằng $-CH_3$;

e) một nhóm hyđroxyC_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$ hoặc $-CH_2CH_2OH$. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-C(CH_3)_2OH$, 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_2CH_2OH$; 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_2OH$;

f) một nhóm xyano. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 3 bằng -CN;

g) một nhóm C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, ví dụ CH_3CH_2-O-C(=O)-, $(CH_3)_3$C-O-C(=O)- hoặc CH_3-O-C(=O)-. R^3 có thể là metyl hoặc etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng CH_3CH_2-O-C(=O)-, 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-;

h) một nhóm C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, ví dụ $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-, và một nhóm hyđroxyl. R^3 có thể là metyl được thế bằng 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng -OH và ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-;

i) một nhóm C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, ví dụ $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-, và một nhóm C_{1-4}alkoxy, ví dụ $-OCH_3$. R^3 có thể là metyl được thế bằng 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$ và ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-;

j) một nhóm C_{1-4}alkoxy, ví dụ $-OCH_3$. R^3 có thể là metyl hoặc etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$ hoặc 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$;

k) một nhóm haloC$_{1-4}$alkyl, ví dụ -CF_3. R^3 có thể là propyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng -CF_3; hoặc

l) một nhóm -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, trong đó cả hai R^{14} và R^{15} đều là hyđro. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 3 bằng -C(=O)-NH_2. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 2 bằng -C(=O)-NH_2.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C$_{1-6}$alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperiđinyl, và dị vòng này được thế. Ví dụ, dị vòng này được thế bằng:

a) một nhóm =O. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng =O, hoặc propyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 2 bằng =O;

b) một nhóm C$_{1-6}$alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, trong đó cả hai R^{14} và R^{15} đều là hyđro. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng -CH_2NH_2.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C$_{1-6}$alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperiđinyl, và dị vòng này được thế. Ví dụ, dị vòng này được thế bằng dị vòng thơmmột vòng có 6 cạnh, chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyrimiđinyl, và tuỳ ý được thế bằng R^{16}. Theo một phương án, R^{16} là C$_{1-4}$alkoxy, ví dụ -OCH_3. R^3 có thể là metyl được thế bằng 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng 2-pyrimiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C$_{1-6}$alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng hai vòng có chứa vòng benzen được ngưng tụ với vòng có 5 hoặc 6 cạnh có chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại. Theo một phương án, dị vòng hai vòng chứa vòng benzen được ngưng tụ với vòng có 5 cạnh có chứa 1 nguyên tử khác loại. Theo một phương án, nguyên tử khác loại là nitơ. Theo một phương án, dị vòng hai vòng được thế bằng hai nhóm =O trên vòng có 5 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại. R^3 có thể là etyl, propyl hoặc butyl được thế bằng isoinđolyl-1,3,-đion (ví dụ isoinđol-2-yl-1,3-đion, còn gọi là phtalimidyl). R^3 có thể là -$CH(CH_3)CH_2$- được thế bằng isoinđolyl-1,3,-đion.

Theo một phương án, nếu R^3 là C$_{1-6}$alkyl (ví dụ etyl hoặc propyl) được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng được thế tùy ý chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S. Theo một phương án, R^9 là dị vòng một vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng hai phần tử thế mà được gắn vào cùng một nguyên tử và cùng với nhau tạo thành dị vòng một vòng no có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; và R^3 là C$_{1-6}$alkyl (ví dụ etyl hoặc propyl) được thế bằng dị vòng đơn vòng no có 4, 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng hai phần tử thế mà được gắn vào

cùng một nguyên tử và chúng cùng với nhau tạo thành dị vòng một vòng no có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S. Ví dụ, R^3 có thể là etyl được thế bằng 2-oxa-6-aza-spiro[3,3]heptan hoặc R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng 1,4-đioxolan, ví dụ, để tạo thành 1,4-đioxa-8-aza-spiro[4,5]đecan.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơmmột vòng có 5 cạnh, tuỳ ý được thế có chứa một nguyên tử khác loại là lưu huỳnh, ví dụ thiophen. R^3 có thể là metyl được thế bằng 2-thiophenyl. Theo một phương án, dị vòng thơmmột vòng có 5 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là lưu huỳnh được thế bằng một nhóm clo. R^3 có thể là metyl được thế bằng 2-thiophenyl được thế ở vị trí 5 bằng clo.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, tuỳ ý được thế có chứa một nguyên tử khác loại là lưu huỳnh và một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ thiazol. Dị vòng có 5 cạnh có thể được thế bằng, ví dụ, một nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^3 có thể là metyl được thế bằng 4-thiazolyl được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_3$.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperazinyl. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-piperazinyl. Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperazinyl, và dị vòng này được thế. Ví dụ, dị vòng này được thế bằng:

a) một nhóm C_{1-4}alkyl-C(=O)-, ví dụ CH_3-C(=O)-. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperazinyl được thế ở vị trí 4 bằng CH_3-C(=O)-;

b) một nhóm hyđroxyC_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2OH$. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperazinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_2CH_2OH$;

c) một hoặc hai nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-piperazinyl được thế ở các vị trí 3 và vị trí 5 bằng $-CH_3$ hoặc 1-piperazinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_3$;

d) một nhóm =O. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperazinyl được thế ở vị trí 3 bằng nhóm =O; hoặc

e) một nhóm -C(=O)-R^{13}. R^{13} có thể là C_{3-8}xycloalkyl, ví dụ xyclopropyl. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-piperazinyl được thế ở vị trí 4 bằng -C(=O)-C_3H_5.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperazinyl, và dị vòng được thế. Ví dụ, dị vòng được thế bằng hai nhóm phenylC_{1-6}alkyl, trong đó phenyl được thế bằng R^{16}. R^{16} có thể là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-. R^3 có thể là metyl được thế bằng 2-piperazinyl được thế ở vị trí 1 và vị trí 4 bằng metylphenyl, trong đó phenyl được thế ở vị trí 4 bằng CH_3O-.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, có chứa bốn nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ tetrazolyl. R^3 có thể là etyl được thế bằng 5-tetrazolyl.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là oxy và hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ 1,3,4-oxađiazolyl. Dị vòng có thể được thế. Ví dụ, dị vòng có thể được thế bằng một nhóm -$NR^{14}R^{15}$, trong đó mỗi nhóm trong số R^{14} và R^{15} là hyđro. Theo cách khác, một trong số các nhóm R^{14} và R^{15} có thể là hyđro và nhóm còn lại có thể là C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng hyđroxyl, ví dụ -CH_2CH_2OH. R^3 có thể là metyl được thế bằng 2-(1,3,4-oxađiazolyl) được thế ở vị trí 5 bằng -NH_2 hoặc 2-(1,3,4-oxađiazolyl) được thế ở vị trí 5 bằng -NH-CH_2CH_2OH.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, tuỳ ý được thế có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyrazolyl hoặc imiđazolyl. R^3 có thể là metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyrazolyl hoặc 2-imiđazoyl. R^3 có thể là metyl được thế bằng 3-pyrazolyl hoặc 5-pyrazolyl. Dị vòng có thể được thế. Ví dụ, dị vòng có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3 hoặc -CH_2CH_3. R^3 có thể là metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng 1-imiđazolyl được thế ở vị trí 2 bằng -CH_3, 3-pyrazolyl được thế ở vị trí 1 và vị trí 5 bằng -CH_3, 1-imiđazolyl được thế ở vị trí 2 và vị trí 5 bằng -CH_3, 1-imiđazolyl được thế ở vị trí 2 và vị trí 4 bằng -CH_3, 2-imiđazolyl được thế ở vị trí 1 bằng -CH_3 hoặc 2-imiđazolyl được thế ở vị trí 1 bằng -CH_2CH_3. R^3 có thể là metyl được thế bằng 2-imiđazolyl được thế ở vị trí 5 bằng -CH_3. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-pyrazolyl được thế ở vị trí 3 bằng -CH_3. R^3 có thể là metyl được thế bằng 4-pyrazolyl được thế ở vị trí 1 bằng -CH_3. Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, tuỳ ý được thế có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ,

ví dụ imiđazolyl. Dị vòng có thể được thế. Ví dụ, dị vòng được thế bằng một nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3, và bằng một nhóm -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$. Mỗi nhóm R^{14} và R^{15} có thể là C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3. R^3 có thể là metyl được thế bằng 2-imiđazolyl được thế ở vị trí 3 bằng - $S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$ và ở vị trí 5 bằng -CH_3.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, tuỳ ý được thế có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyrazolyl. Dị vòng có thể được thế. Ví dụ, dị vòng được thế bằng R^{13}. R^{13} có thể là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, chứa nguyên tử khác loại là oxy. R^3 có thể là metyl được thế bằng 5-pyrazolyl được thế ở vị trí 2 bằng 2-tetrahyđropyran. R^3 có thể là metyl được thế bằng 3-pyrazolyl được thế ở vị trí 1 bằng 2-tetrahyđropyran.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, tuỳ ý được thế có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ imiđazolyl. Dị vòng có thể được thế. Ví dụ, dị vòng được thế bằng -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$. Mỗi nhóm R^{14} và R^{15} có thể là C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ hyđroxyl, C_{1-4}alkoxy, amino hoặc mono- hoặc đi(C_{1-4}alkyl)amino, ví dụ -CH_3. R^3 có thể là metyl được thế bằng 2-imiđazoyl được thế ở vị trí 1 bằng -$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, tuỳ ý được thế có chứa ba nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ triazolyl. R^3 có thể là metyl được thế bằng 4-(1,2,3-triazolyl). Dị vòng có thể được thế. Ví dụ, dị vòng được thế bằng:

a) một nhóm hyđroxyC_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_2CH_2OH. R^3 có thể là metyl được thế bằng 4-(1,2,3-triazolyl) được thế ở vị trí 1 bằng -CH_2CH_2OH hoặc 4-(1,2,3-triazolyl) được thế ở vị trí 2 bằng -CH_2OH; hoặc

b) một nhóm C_{1-4}alkyl được thế bằng nhóm C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, ví dụ -CH_2-C(=O)- OCH_2CH_3. R^3 có thể là metyl được thế bằng 4-(1,2,3-triazolyl) được thế ở vị trí 1 bằng -CH_2-C(=O)-OCH_2CH_3.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, tuỳ ý được thế có chứa ba nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ triazolyl. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-(1, 2, 4-triazolyl). Dị vòng có thể được thế. Ví dụ, dị vòng được thế bằng một nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 1-(1, 2, 4-triazolyl) được thế ở vị trí 3 bằng -CH_3. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 2-(1, 2, 4-triazolyl) được thế ở vị trí 3 bằng -CH_3.

Theo một phương án khác nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 5 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ và một nguyên tử khác loại là oxy, ví dụ oxazoliđinyl. Dị vòng có thể được thế, ví dụ được thế bằng một nhóm =O. R^3 có thể là etyl hoặc propyl được thế bằng 3-oxazoliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng =O. R^3 có thể là metyl được thế bằng 5-oxazoliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng =O. Dị vòng có thể được thế, ví dụ được thế bằng một nhóm =O và một nhóm C_{1-6}alkyl. R^3 có thể là metyl được thế bằng 5-oxazoliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng =O và ở vị trí 3 bằng $-CH(CH_3)_2$.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ và một nguyên tử khác loại là lưu huỳnh, ví dụ thiomorpholinyl. Dị vòng có thể được thế, ví dụ được thế bằng hai nhóm =O trên nguyên tử khác loại là lưu huỳnh. R^3 có thể là propyl được thế bằng 4-thiomorpholinyl được thế ở vị trí 1 bằng hai nhóm =O.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng no một vòng, có 7 cạnh, có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ homopiperazinyl. R^3 có thể là etyl được thế bằng 1-homopiperazinyl.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng no một vòng, có 7 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ và một nguyên tử khác loại là oxy, ví dụ homomorpholinyl. R^3 có thể là etyl được thế bằng homomorpholinyl.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là phenyl hoặc naphtyl, cụ thể là phenyl. R^3 có thể là $-CH_2-C_6H_5$. Nếu R^9 là phenyl hoặc naphtyl, cụ thể là phenyl, nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl có thể được thế, ví dụ bằng một nhóm clo. R^3 có thể là metyl được thế bằng phenyl được thế ở vị trí 2, 3 hoặc 4 bằng clo.

Theo một phương án, R^3 là xyanoC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2CN$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2CN$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl, halo hoặc $-NR^{10}R^{11}$. Theo một phương án khác, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl hoặc $-NR^{10}R^{11}$. Theo một phương án khác nữa, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl, halo hoặc $-NR^{10}R^{11}$, trong đó nhóm C_{1-6}alkyl là nhóm alkyl mạch thẳng, ví dụ, 2-etyl, n-propyl, n-butyl. Theo một phương án, R^3 là C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$. Theo một phương án, R^3 là C_{1-4}alkyl được thế $-NR^{10}R^{11}$, trong đó nhóm C_{1-4}alkyl là nhóm alkyl mạch thẳng, ví dụ, 2-etyl, n-propyl, n-butyl. Theo một phương án, R^3 là C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, trong đó nhóm C_{1-4}alkyl là nhóm etyl ($-CH_2CH_2-$).

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} và R^{11} có nghĩa sau đây:

a) mỗi nhóm trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro. R^3 có thể là $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$. R^3 có thể là $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH(CH_3)CH_2NH_2$;

b) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH(CH_3)_2$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CD_2-CD_2-NHCH(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$. R^3 có thể là $-CH(CH_3)CH_2NHCH(CH_3)_2$;

c) mỗi nhóm trong số các nhóm R^{10} và R^{11} độc lập là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH(CH_3)_2$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$. Mỗi nhóm trong số các nhóm R^{10} và R^{11} có thể là độc lập là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$;

d) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là haloC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ hoặc $-CH_2CH_2F$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ hoặc $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$. HaloC_{1-6}alkyl có thể là $-C(CH_3)_2CH_2F$. R^3 có thể là $-CH(CH_3)CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(CH_3)_2CH_2F$, $-CD_2-CD_2-CD_2-NHCH_2CF_3$;

e) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là $-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, ví dụ -C(=O)-Me. R^3 có thể là $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$;

f) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là $–S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, ví dụ $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$ hoặc $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$;

g) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, trong đó mỗi nhóm R^{14} và R^{15} là C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng hyđroxyl, ví dụ $-CH_3$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$;

h) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là hyđroxyC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2OH$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$;

i) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là -C(=O)-hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, ví dụ -C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3. R^3 có thể là -$CH_2CH_2CH_2NH$-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3 hoặc -CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3;

j) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là -C(=O)-R^6. R^6 có thể là C_{3-8}xycloalkyl, ví dụ xyclopropyl. R^3 có thể là -CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5. Theo cách khác, R^6 có thể là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperiđinyl. Dị vòng có thể được thế, ví dụ được thế bằng một nhóm C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3 để tạo thành N-metyl piperiđinyl. R^3 có thể là -CH_2CH_2NH-C(=O)-(piperiđin-3-yl) trong đó piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng -CH_3;

k) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là xyanoC_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_2CH_2CN. R^3 có thể là -$CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$. R^3 có thể là -$CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$;

l) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là R^6. R^6 có thể là C_{3-8}xycloalkyl, ví dụ xyclopropyl hoặc xyclopentyl, hoặc R^6 có thể là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperiđinyl. Dị vòng có thể được thế, ví dụ được thế bằng bốn nhóm C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3 để tạo thành, ví dụ 2,2,6,6-tetrametyl-piperiđinyl. R^3 có thể là -$CH_2CH_2NHC_3H_5$, -$CH_2CH_2NHC_5H_9$ hoặc -CH_2CH_2NH-(2,2,6,6-tetrametyl- piperiđin-4-yl). Ví dụ, dị vòng có thể được thế bằng một nhóm -$S(=O)_2NR^{14}R^{15}$, ví dụ -$S(=O)_2NH_2$. R^3 có thể là -CH_2CH_2NH-(piperiđin-4-yl) trong đó piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng -$S(=O)_2NH_2$;

m) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6. R^6 có thể là C_{3-8}xycloalkyl, ví dụ xyclopropyl. R^3 có thể là -$CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$. Theo cách khác, R^6 có thể là dị vòng một vòng no có 5 cạnh, có chứa nguyên tử khác loại là oxy. R^3 có thể là -$CH_2CH_2NHCH_2$-(tetrahyđrofuran-2-yl). Theo cách khác, R^6 có thể là dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ. R^3 có thể là -$CH_2CH_2NHCH_2$-(pyriđin-6-yl);

n) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là –C(=O)-haloC_{1-6}alkyl, ví dụ -C(=O)-CF_3. R^3 có thể là -$CH_2CH_2NHC(=O)$-CF_3 hoặc -$CH_2CH_2CH_2NHC(=O)$-CF_3;

o) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl được thế bằng -Si(CH_3)$_3$. R^3 có thể là -$CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$; hoặc

p) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là C_{1-6}alkyl và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6. R^6 có thể là phenyl. R^6 có thể là phenyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$ trong

đó mỗi nhóm R^{14} và R^{15} là hyđro. Theo một phương án, một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là $-CH_3$ và nhóm còn lại là $-CH_2-C_6H_5$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-C_6H_5$. Theo một phương án, một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là $-CH(CH_3)_2$ và nhóm còn lại là $-CH_2-C_6H_5$ trong đó phenyl được thế ở vị trí 4 bằng $-NH_2$.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, R^{10} và R^{11} có nghĩa sau đây:

a) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH(CH_3)_2$ và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$ trong đó mỗi nhóm R^{14} và R^{15} là hyđro. R^3 có thể là $-CH_2CH_2N(CH(CH_3)_2)CH_2CH_2CH_2NH_2$;

b) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ trong đó mỗi nhóm R^{14} và R^{15} là hyđro. R^3 có thể là $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$ hoặc $-CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$;

c) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$ và nhóm còn lại là C_{1-6}alkoxy, ví dụ $-OCH_3$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)-OCH_3$.

d) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkoxy, ví dụ $-OCH_3$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2NH-OCH_3$; hoặc

e) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CHOHCF_3$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2NHCH_2CHOHCF_3$.

f) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là carboxyl (tức là $-C(=O)-OH$); R^3 có thể là $-CH_2CH_2CH_2NHCOOH$.

Theo một phương án, R^{10} là hyđro hoặc C_{1-6}alkyl, ví dụ hyđro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH(CH_3)_2$. Theo một phương án, R^{10} là hyđro.

Theo một phương án, R^{11} là hyđro, C_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, $-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, hyđroxyC_{1-6}alkyl, $-C(=O)$-hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, $-C(=O)-R^6$, xyanoC_{1-6}alkyl, R^6, $-C(=O)-R^6$, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, $-C(=O)$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$.

Theo một phương án, R^{11} là hyđro, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ hoặc $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$ hoặc $-CH_2CH_2F$, $-C(=O)-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_3$, $-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OH$, $-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-C(=O)$-xyclopropyl, $-CH_2CH_2CN$, xyclopropyl, xyclopentyl, 2,2,6,6-tetrametyl-piperiđinyl, $-CH_2C_3H_5$, $-CH_2-$ tetrahyđrofuranyl, $-C(=O)$-(1-metyl-piperiđin-3-yl), $-C(=O)-CF_3$, $-CH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2-C_6H_5$.

Theo một phương án, R^3 là $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ hoặc $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$, $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$, $CH_2CH_2NHC_3H_5$, $-CH_2CH_2NHC_5H_9$, $-CH_2CH_2-NHCO-$(piperiđin-3-yl) trong đó piperiđin-3-yl được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$, $-CH_2CH_2NHCH_2$(tetrahyđrofuran-2-yl), $-CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$, $-CH_2CH_2NH-$(2,2,6,6-tetrametyl-piperiđin-4-yl), $-CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-C_6H_5$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và $-NR^{10}R^{11}$. Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và $-NR^{10}R^{11}$, mỗi nhóm trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro. R^3 có thể là $-CH_2CHOHCH_2NH_2$.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và $-NR^{10}R^{11}$, một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$. R^3 có thể là $-CH_2CHOHCH_2NHCH_3$ hoặc $-CH_2CHOHCH_2NHCH(CH_3)_2$.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và $-NR^{10}R^{11}$, một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là haloC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CF_3$. R^3 có thể là $-CH_2CHOHCH_2NHCH_2CF_3$.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và $-NR^{10}R^{11}$, một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH(CH_3)_2$, và nhóm còn lại là $-C(=O)$-haloC_{1-6}alkyl, ví dụ $-C(=O)-CH_2Cl$. R^3 có thể là $-CH_2CHOHCH_2N(CH(CH_3)_2)-C(=O)CH_2Cl$.

Theo một phương án, R^3 là hyđroxyC_{1-6}alkyl, trong đó hyđroxyC_{1-6}alkyl bao gồm $-CD_2CD_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CD_2CD_2CD_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2CHOHCH_2CH_3$, $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2OH$ hoặc $-CH_2C(CH_3)_2OH$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai nguyên tử halo và $-NR^{10}R^{11}$. Theo một phương án, mỗi nhóm trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro. R^3 có thể là $-CH_2CHFCH_2NH_2$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl. R^3 có thể là $-CH_2C(=O)-O-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3R^3$ có thể là $-CH(CH_3)C(=O)-O-CH_2CH_3$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl (ví dụ metyl) được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)-. R^3 có thể là $-CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, nhóm C_{1-6}alkyl là nhóm alkyl mạch thẳng, ví dụ, n-etyl, n-propyl, n-butyl. Theo một phương án, R^3 là C_{1-4}aikyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$. Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-4}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, nhóm C_{1-4}alkyl là nhóm alkyl mạch thẳng, ví dụ, n-etyl, n-propyl, n-butyl. Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, nhóm C_{1-6}alkyl là nhóm etyl ($-CH_2CH_2-$).

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, nhóm R^{10} và R^{11} có nghĩa sau đây:

a) mỗi nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro. R^3 có thể là $-CH_2C(=O)NH_2$;

b) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl, ví dụ, $-CH_3$. R^3 có thể là $-CH_2C(=O)NHCH_3$; C_{1-6}alkyl có thể là $-CH(CH_3)_2$. R^3 có thể là $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$;

c) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, ví dụ $-CH_2CH_2OCH_3$. R^3 có thể là $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$;

d) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6. R^6 có thể là dị vòng một vòng no có 5 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyroliđinyl. Theo cách khác, R^6 có thể là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ imiđazolyl. R^3 có thể là $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(pyroliđin-1-yl) hoặc $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(imiđazol-2-yl);

e) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là hyđroxyC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2OH$. R^3 có thể là $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OH$; hoặc

f) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$, trong đó cả R^{14} và R^{15} đều là hyđro. R^3 có thể là $-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, R^{10} và R^{11} có nghĩa sau đây:

a) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là haloC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CF_3$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2C(=O)-NHCH_2CF_3$;

b) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$ và nhóm còn lại là C_{1-6}alkoxy, ví dụ $-OCH_3$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)-OCH_3$.

c) một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là R^6. R^6 có thể là dị vòng một vòng có sáu cạnh chứa một hoặc hai nguyên tử nitơ và tuỳ ý được thế bằng một nhóm C_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxy. R^3 có thể là $-CH_2C(=O)NH-$(pyriđin-2-yl) trong đó pyriđin-2-yl được thế ở vị trí 3 bằng $-OCH_3$, $-CH_2C(=O)NH-$(pyriđin-6-yl) trong đó pyriđin-6-yl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_3$ hoặc $-CH_2C(=O)NH-$(pyrimiđin-2-yl) trong đó pyrimiđin-2-yl được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$. R^3 có thể là $-CH_2C(=O)NH-$(pyriđin-3-yl), $-CH_2C(=O)NH-$(pyriđin-6-yl) hoặc $-CH_2C(=O)NH-$(pyriđin-4-yl).

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl. R^3 có thể là $-CH_2C(=O)OH$ hoặc $-CH_2CH_2C(=O)OH$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$. Theo một phương án, một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2-O-C(=O)-NHCH_3$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $NR^{12}-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl. Theo một phương án, R^{12} là hyđro. R^3 có thể là $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{12}-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$. Theo một phương án, R^{12} là hyđro và mỗi nhóm R^{14} và R^{15} là $-CH_3$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 và tuỳ ý được thế bằng $-O-C(=O)-C_{1-6}$alkyl.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 và tuỳ ý được thế bằng $-O-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, R^9 là vòng không no có 5 cạnh được ngưng tụ với vòng không no có 6 cạnh, ví dụ vòng furan được ngưng tụ với vòng pyriđin, hoặc vòng pyrol được

ngưng tụ với vòng pyriđin, trong đó vòng pyrol tuỳ ý được thế bằng một nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$. Theo một phương án, R^9 là 1H-pyrolo[3,2-b]pyriđinyl, 1-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyriđinyl hoặc furo[3,2-b]pyriđinyl.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 5 cạnh có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyroliđinyl. R^3 có thể là propyl được thế bằng -OH và 1-pyroliđinyl.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 5 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyroliđinyl, và dị vòng được thế. Ví dụ, dị vòng được thế bằng:

a) hai nhóm halo, ví dụ hai nhóm flo. R^3 có thể là propyl được thế bằng -OH và 1-pyroliđinyl, trong đó 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng hai nhóm flo; hoặc

b) nhóm xyano. R^3 có thể là propyl được thế bằng -OH và 1-pyroliđinyl, trong đó 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng nhóm xyano.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ và một nguyên tử khác loại là oxy, ví dụ morpholinyl. R^3 có thể là propyl được thế bằng -OH và 4-morpholinyl.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ piperiđinyl. R^3 có thể là propyl được thế bằng -OH và 1-piperiđinyl.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, có chứa ba nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ 1, 2, 4-triazolyl. Dị vòng này có thể được thế bằng một nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^3 có thể là propyl được thế bằng -OH và 2-(1, 2, 4-triazolyl) được thế ở vị trí 3 bằng $-CH_3$.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ imiđazolyl. Dị vòng này có thể được thế bằng một nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^3 có thể là propyl được thế bằng -OH và 1-imiđazolyl được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_3$.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, R^9 là dị vòng hai vòng được thế tuỳ ý, có chứa một nguyên tử khác loại nitơ, dị vòng hai vòng

này có thể được thế, ví dụ, bằng hai nhóm =O. R^3 có thể là propyl được thế bằng hyđroxyl và isoinđol-1,3-đion.

Theo một phương án, R^3 là $-C_{1-6}$alkyl-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, R^{12} có thể là độc lập được chọn từ hyđro và C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng C_{1-4}alkyloxy, ví dụ $-CH_3$ hoặc $-CH(CH_3)_2$. R^3 có thể là $-CH_2C(CH_3)$=N-O-H, $-CH_2C(CH_2OCH_3)$=N-O-H hoặc $-CH_2C(CH(CH_3)_2)$=N-O-H.

Theo một phương án, R^3 là $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, trong đó mỗi nhóm R^{14} và R^{15} có thể là C_{1-4}alkyl. R^3 có thể là $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl. R^3 có thể là $-CH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^9$. R^9 có thể là dị vòng một vòng no có 5 cạnh, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyroliđinyl. R^3 có thể là $-CH_2-C(=O)-R^9$ và R^9 là 1-pyroliđinyl.

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkenyl được thế bằng R^9. R^9 có thể là dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyriđinyl hoặc pyrimiđinyl. Dị vòng này có thể được thế, ví dụ bằng một phần tử thế C_{1-4}alkyl hoặc một phần tử thế C_{1-4}alkoxy, ví dụ $-CH_3$ hoặc $-OCH_3$. R^3 có thể là $-CH_2CH$=CH-(2-pyrimiđinyl), $-CH_2CH$=CH-(2-pyrimiđinyl) trong đó 2-pyrimiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$, $-CH_2CH$=CH-(2-pyriđinyl) trong đó 2-pyriđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_3$ hoặc $-CH_2CH$=CH-(2-pyriđinyl) trong đó 2-pyriđinyl được thế ở vị trí 3 bằng $-OCH_3$.

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9. R^9 có thể là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ imiđazolyl. Dị vòng này có thể được thế, ví dụ được thế bằng một phần tử thế C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$. R^3 có thể là $-CH_2-C\equiv C-$(2-imiđazolyl) trong đó 2-imiđazolyl được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_3$ hoặc $-CH_2-C\equiv C-$(5-imiđazolyl) trong đó 5-imiđazolyl được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_3$.

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyriđinyl, pyrimiđinyl hoặc pyrazinyl. R^3 có thể là $-CH_2-C\equiv C-$(4-pyriđinyl), $-CH_2-C\equiv C-$(3-pyriđinyl), $-CH_2-C\equiv C-$(2- pyriđinyl), $-CH_2$ C≡C-(2-pyrimiđinyl), $-CH_2-C\equiv C-$(6-pyrazinyl).

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyriđinyl, pyrimiđinyl hoặc pyrazinyl và dị vòng này có thể được thế, ví dụ được thế bằng:

a) một nhóm hyđroxyC_{1-4}alkyl. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 2 hoặc 4 bằng -CH_2OH;

b) một nhóm C_{1-4}alkoxy, ví dụ -OCH_3, -OCH_2CH_3. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(4-pyriđinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -OCH_3,-CH_2-C≡C-(2- pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 hoặc 5 bằng -OCH_3,-CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 4 hoặc 6 bằng -OCH_3, -CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 2, 4 hoặc 5 bằng -OCH_3,-CH_2-C≡C-(6-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3, -CH_2-C≡C-(5-pyrazinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -OCH_3, -CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -OCH_2CH_3, -$C(CH_3)_2$-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3, -CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -$OCH(CH_3)_2$;

c) một nhóm xyano. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 2 hoặc vị trí 4 bằng xyano, -CH_2-C≡C-(4-pyriđinyl) được thế trong ở vị trí 5 hoặc 6-bằng xyano;

d) một nhóm -$NR^{14}R^{15}$. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 2 hoặc 4 bằng -NH_2, -CH_2-C≡C-(6-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 2 bằng -NH_2, -CH_2-C≡C-(2-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -NH_2, -CH_2-C≡C-(3-pyrazinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -NH_2, -CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 5 bằng -$NHCH_3$,

e) một nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3 hoặc -CH_2CH_3. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 hoặc 4 bằng -CH_3, -CH_2-C≡C-(2-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -CH_3, -CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -CH_3, -CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -CH_2CH_3,

f) một nhóm C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3 và một nhóm -$NR^{14}R^{15}$, ví dụ -NH_2. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(6-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 2 bằng -CH_3 và ở vị trí 4 bằng -NH_2;

g) một nhóm halogen, ví dụ -Cl và một nhóm -$NR^{14}R^{15}$, ví dụ -NH_2. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(6-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 2 bằng -NH_2 và ở vị trí 4 bằng -Cl,

h) một nhóm halogen, ví dụ -Br, -Cl hoặc -F. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(2-pyrazinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -Cl, -CH_2-C≡C-(3-pyrazinyl) được thế ở vị trí 5 bằng -Cl, -CH_2-C≡C-(2-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -F, -CH_2-C≡C-(5-pyriđinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -Br;

i) một nhóm -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -C(=O)-NH_2;

j) một nhóm C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 5 bằng CH_3-O-C(=O)-, -CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 6 bằng CH_3-O-C(=O)-;

k) một nhóm haloC_{1-4}alkyl. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(2-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -CF_3.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, được thế tuỳ ý, có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ và một nguyên tử khác loại là lưu huỳnh, ví dụ thiazolyl. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(5-thiazolyl).

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, R^9 là phenyl được thế tuỳ ý. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(phenyl). Phenyl có thể được thế, ví dụ bằng một nhóm C_{1-4}alkoxy. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(phenyl) trong đó phenyl được thế ở vị trí 5 bằng -OCH_3.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 4 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ azetiđinyl. Dị vòng này có thể được thế, ví dụ bằng:

a) một nhóm hyđroxyl và một nhóm C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(3- azetiđinyl) được thế ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3$C-O-C(=O)- và ở vị trí 3 bằng -OH;

b) một nhóm hyđroxyl. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(3-azetiđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -OH.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 5 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyroliđinyl. Dị vòng này có thể được thế, ví dụ bằng:

a) một nhóm hyđroxyl và một nhóm C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(3-pyroliđinyl) được thế ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3$C-O-C(=O)- và ở vị trí 3 bằng - OH;

b) một nhóm hyđroxyl. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(3-pyroliđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -OH.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ

piperiđinyl. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(4-piperiđinyl). Dị vòng này có thể được thế, ví dụ bằng:

a) một nhóm hyđroxyl. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(4-piperiđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -OH;

b) một nhóm C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(4-piperiđinyl) được thế ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 5 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa nguyên tử khác loại là oxy, ví dụ tetrahyđrofuranyl. Dị vòng này có thể được thế, ví dụ, bằng một nhóm hyđroxyl. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(4-tetrahyđrofuranyl) được thế ở vị trí 3 bằng -OH.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, R^9 là dị vòng một vòng no có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa mộtnguyên tử khác loại là oxy, ví dụ tetrahyđropyranyl. Dị vòng này có thể được thế, ví dụ, bằng một nhóm hyđroxyl. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(4-tetrahyđropyranyl) được thế ở vị trí 4 bằng -OH.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng nhóm R^9, nhóm R^9 là C_{3-8}xycloalkyl, ví dụ xyclohexyl. R^3 có thể là -CH_2-C≡C-(xyclohexyl).

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkynyl (ví dụ, -CH_2-C≡C-) được thế bằng R^9, trong đó R^9 là C_{3-8}xycloalkyl hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mỗi nhóm C_{3-8}xycloalkyl hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh này tuỳ ý và độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkynyl (ví dụ -CH_2-C≡C) được thế bằng R^9, trong đó R^9 là dị vòng một vòng hoặc có liên kết cầu có từ 4 đến 8 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ, R^9 là azetiđinyl, pyroliđinyl, imiđazolyl, thiazolyl, pyriđinyl, pyrimiđinyl, pyrazinyl, piperiđinyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl, hoặc 2,5-điaza-bixyclo[2,2,1]heptanyl được thế tuỳ ý.

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkynyl (ví dụ -CH_2-C≡C-) được thế bằng R^9, trong đó R^9 là:

- dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh, được thế tuỳ ý, ví dụ imiđazolyl, thiazolyl, pyriđinyl, pyrimiđinyl hoặc pyrazinyl.

- dị vòng một vòng no có 4-, 5-, hoặc 6 cạnh, được thế tuỳ ý, ví dụ azetiđinyl, pyroliđinyl, piperiđinyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđropyranyl.

- nhóm dị vòng có liên kết cầu, có từ 6 đến 8 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ 2,5-điaza-bixyclo[2,2,1]heptanyl.

- C_{3-8}xycloalkyl, ví dụ xyclohexyl.

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkynyl (ví dụ -CH_2-C≡C-) được thế bằng R^9, trong đó R^9 là:

- dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ imiđazolyl,

- dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyriđinyl,

- dị vòng thơm một vòng có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một hoặc hai nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyriđinyl, pyrimiđinyl hoặc pyrazinyl,

- dị vòng thơm một vòng có 5 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ và một nguyên tử khác loại là lưu huỳnh, ví dụ thiazolyl,

- dị vòng một vòng no có 4 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ azetiđinyl,

- dị vòng một vòng no có 5 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa một nguyên tử khác loại là nitơ, ví dụ pyroliđinyl,

- dị vòng một vòng no có 5 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa nguyên tử khác loại là oxy, ví dụ tetrahyđrofuranyl,

- dị vòng một vòng no có 6 cạnh, được thế tuỳ ý có chứa nguyên tử khác loại là oxy, ví dụ tetrahyđropyranyl,

- C_{3-8}xycloalkyl, ví dụ xyclohexyl hoặc

- nhóm dị vòng có liên kết cầu có từ 6 đến 8 cạnh, ví dụ 2,5-điaza-bixyclo[2,2,1]heptanyl.

Theo một phương án, nếu R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, R^9 là nhóm dị vòng có liên kết cầu, có từ 6 đến 8 cạnh được thế tuỳ ý, ví dụ 2,5-điaza-bixyclo[2,2,1]heptanyl tuỳ ý được thế bằng -C(=O)-O-C_4alkyl.

Theo một phương án, R^3 là C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl. R^3 có thể là -$CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkenyl. R^3 có thể là $-CH_2-CH=CH_2$.

Theo một phương án, R^3 là C_{2-6}alkynyl. R^3 có thể là $-CH_2-C\equiv C-H$, R^3 có thể là $-C(CH_3)_2-C\equiv C-H$.

Theo một phương án, R^3 là R^{13}.

Theo một phương án, nếu R^3 là R^{13}, R^{13} là dị vòng một vòng no có 4 cạnh, có chứa nguyên tử khác loại là oxy. R^3 có thể là 3-oxetanyl.

Theo một phương án khác, nếu R^3 là R^{13}, R^{13} là C_{3-8}xycloalkyl được thế tuỳ ý. Ví dụ, C_{3-8}xycloalkyl có thể được thế bằng một nhóm $NR^{14}R^{15}$ trong đó một trong số các nhóm R^{14} và R^{15} là hyđro và nhóm còn lại là C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng hyđroxyl, ví dụ, $-CH(CH_3)_2$. R^3 có thể là xyclohexanyl được thế ở vị trí 4 bằng $-NH-CH(CH_3)_2$.

Theo một phương án của sáng chế, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, trong đó R^9 là dị vòng no được thế bằng R^{13}, trong đó R^{13} là dị vòng no mà tuỳ ý được thế, ví dụ, được thế bằng $-C(=O)-C_{1-6}$alkyl. Theo một phương án, R^9 là piperazinyl được thế bằng R^{13}, trong đó R^{13} là piperiđinyl được thế bằng $-C(=O)-C_{1-6}$alkyl.

Theo một phương án của sáng chế, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$. R^3 có thể là $-CH_2CH_2P(=O)(OCH_2CH_3)_2$.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, ví dụ $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, ví dụ $-CH_2CH_2-CH_2-NHCH_2CF_3$.

Theo một phương án khác của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, ví dụ $-CH_2CH_2NH_2$.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng $-R^9$, ví dụ $-CH_2-C\equiv C-$(2-pyriđinyl).

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^3 là C_{2-}

$_{6}$alkynyl được thế bằng -R^9, ví dụ -CH_2-C≡C-(2-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -OCH_3.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CD_3O-, và R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, ví dụ nhóm R^3 có thể là -CD_2-CD_2-$NHCH(CH_3)_2$.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng -R^9, ví dụ -CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 2 bằng -NH_2.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng -R^9, ví dụ -CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ -$CH(CH_3)_2$, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CD_3O-, và R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng -R^9, ví dụ -CH_2-C≡C-(4-pyriđinyl).

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ -$CH(CH_3)_2$, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^3 là C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl hoặc bằng nhóm –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, ví dụ -$CH_2CHOHCH_2OCH_3$.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng -R^9, ví dụ -CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -CH_3.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^4R^5, ví dụ -$CH_2CH_2CH_2NH_2$, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^3 là hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, ví dụ -$CH_2CHOHCF_3$.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 4 và hai nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và hai nhóm R^2 đều là halogen, ví dụ F, và R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, ví dụ -$CH_2CH_2NH(CH(CH_3)_2)$.

Theo một phương án của sáng chế, R^1 là C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3, mỗi nhóm R^{1a} là hyđro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi nhóm R^2 là C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, và R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, ví dụ -$CH_2CH_2CH_2NH_2$.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được chọn từ các hợp chất sau đây hoặc là một trong số các hợp chất sau đây:

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2- điamin (hợp chất 84);

3-{4-[3-(4-{7-[(xyclopropylmetyl)(3,5-đimetoxyphenyl)amino]quinoxalin-2-yl}-1H-pyrazol-1-yl)propyl]piperazin-1-yl}propan-1-ol hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 130);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-điamin (hợp chất 4);

2-[4-(7-{(xyclopropylmetyl)[3-(2-hyđroxyetoxy)-5-metoxyphenyl]amino}-quinoxalin-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl]etanol hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 131);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)prop-2-yn-1-yl]-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-amin (hợp chất 300);

1-(3-{(3,5-đimetoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}propyl)pyroliđin-2-on (hợp chất 132);

(3S)-1-(2-{(3,5-đimetoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}etyl)pyroliđin-3-carbonitril (hợp chất 133);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-N'-(2,2,2-trifloetyl)propan-1,3-điamin (hợp chất 5);

2-(4-{7-[(3,5-đimetoxyphenyl){2-[(1-metyletyl)amino]etyl}amino]quinoxalin-2-yl}-1H-pyrazol-1-yl)-N-metylaxetamit hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 134);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-N'-(1-metyletyl)etan-1,2-điamin hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 135);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-{3-[1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]quinoxalin-6-yl}etan-1,2-điamin hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 136);

(2S)-3-{(3,5-đimetoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}propan-1,2-diol (hợp chất 98);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-điamin hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 137);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-(1H-imiđazol-2-ylmetyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-amin (hợp chất 99);

3-{(xyclopropylmetyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}-5-flo-N-metylbenzamit (hợp chất 138);

1-{(3,5-đimetoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}-3-[(2,2,2-trifloetyl)amino]propan-2-ol (hợp chất 139);

3-[(2-{(3,5-đimetoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}etyl)amino]propannitril (hợp chất 140);

4-{(3,5-đimetoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}-2-metylbutan-2-ol (hợp chất 141);

(2S)-1-{(3,5-đimetoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}-3-[(2,2,2-trifloetyl)amino]propan-2-ol (hợp chất 142);

N-[2-(4-axetylpiperazin-1-yl)etyl]-N-(3,5-đimetoxyphenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-amin (hợp chất 143);

4-(2-{(3,5-đimetoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}etyl)piperazin-2-on (hợp chất 144);

(2S)-1-{(3,5-đimetoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}-3-[(1-metyletyl)amino]propan-2-ol hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 145);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(pyrazin-2-ylmetyl)quinoxalin-6-amin (hợp chất 146);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-{3-[1-(1-metyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]quinoxalin-6-yl}-N'-(2,2,2-trifloetyl)propan-1,3-điamin hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 147);

(2R*)-3-{(3,5-đimetoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}-1,1,1-triflopropan-2-ol (hoá học lập thể tương ứng) (hợp chất 148);

(2S*)-3-{(3,5-đimetoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}-1,1,1-triflopropan-2-ol (hoá học lập thể tương ứng) (hợp chất 149);

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được chọn từ các hợp chất sau hoặc là một trong số các hợp chất sau:

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-N'-(2,2,2-trifloetyl)propan-1,3-điamin (hợp chất 5);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-điamin (hợp chất 4);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2- điamin (hợp chất 84);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-{3-[1-(1-metyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]quinoxalin-6-yl}-N'-(2,2,2-trifloetyl)propan-1,3-điamin hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 147);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-điamin hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 137);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-{3-[1-(tetrahyđro-2H-pyran-4-ylmetyl)-1H-pyrazol-4-yl]quinoxalin-6-yl}etan-1,2-điamin hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 136);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-N'-(1-metyletyl)etan-1,2-điamin hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 135);

2-(4-{7-[(3,5-đimetoxyphenyl){2-[(1-metyletyl)amino]etyl}amino]quinoxalin-2-yl}-1H- pyrazol-1-yl)-N-metylaxetamit hoặc muối HCl của chúng (hợp chất 134);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)prop-2-yn-1-yl]-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-amin (hợp chất 300);

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được chọn từ các hợp chất sau hoặc là một trong số các hợp chất sau:

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]-N'-(2,2,2-trifloetyl)propan-1,3-điamin (hợp chất 5);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-điamin (hợp chất 4);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2- điamin (hợp chất 84);

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được chọn từ các hợp chất sau hoặc là một trong số các hợp chất sau:

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]propan-1,3-điamin; (hợp chất 93);

2-(4-{7-[(3,5-đimetoxyphenyl){2-[(1-metyletyl)amino]etyl}amino]quinoxalin-2-yl}-1H-pyrazol-1-yl)etanol; (hợp chất 691);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-(3-{1-[2-(metylsulfonyl)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}quinoxalin-6-yl)etan-1,2-điamin; (hợp chất 678);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(3-pyriđin-2-ylprop-2-yn-1-yl)quinoxalin-6-amin; (hợp chất 691);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(3-metoxypyriđin-2-yl)prop-2-yn-1-yl]-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-amin; (hợp chất 652);

N-{3,5-bis[($^2H_3$)metyloxy]phenyl}-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]($^2H_4$)etan-1,2-điamin; (hợp chất 618);

N-[3-(6-aminopyriđin-2-yl)prop-2-yn-1-yl]-N-(3,5-đimetoxyphenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-amin; (hợp chất 689);

N-(3,5-đimetoxyphenyl)-N-[3-(4-metoxypyrimiđin-2-yl)prop-2-yn-1-yl]-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-amin; (hợp chất 688);

N-{3,5-bis[($^2H_3$)metyloxy]phenyl}-3-[1-(1-metyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(3-pyriđin-4-ylprop-2-yn-1-yl)quinoxalin-6-amin; (hợp chất 653);

1-[(3,5-đimetoxyphenyl){3-[1-(1-metyletyl)-1H-pyrazol-4-yl]quinoxalin-6-yl}amino]-3-metoxypropan-2-ol; hoặc muối axit clohyđric của nó; (hợp chất 657)

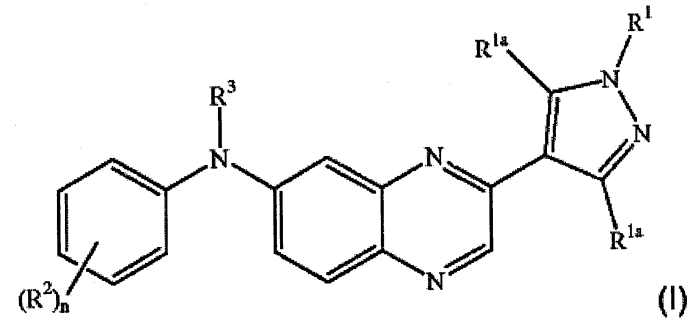
N-(3,5-đimetoxyphenyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[3-(4-metylpyriđin-2-yl)prop-2-yn-1-yl]quinoxalin-6-amin; (hợp chất 634);

3-[{3-[1-(3-aminopropyl)-1H-pyrazol-4-yl]quinoxalin-6-yl}(3,5-đimetoxyphenyl)amino]-1,1,1-triflopropan-2-ol; hoặc chất đồng phân đối ảnh của chúng; (hợp chất 660 và 661);

N-(2,6-điflo-3,5-đimetoxyphenyl)-N'-(1-metyletyl)-N-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]etan-1,2-điamin (hợp chất 687);

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I)

bao gồm dạng đồng phân hỗ biến hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

n là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R^1 là hyđro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, hyđroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$;

mỗi nhóm R^{1a} độc lập được chọn từ hyđro, C_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng đi(C_{1-4}alkyl)amino, và C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ hyđroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, hyđroxyC_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng NR^7R^8, $-NR^7R^8$ và $-C(=O)-NR^7R^8$; hoặc nếu hai nhóm R^2 được gắn vào nguyên tử cacbon liền kề, chúng có thể cùng nhau tạo thành gốc có công thức $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ trong đó R^{17} là hyđro hoặc flo và p là 1 hoặc 2;

R^3 là C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{2-6}alkynyl, haloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl tuỳ ý được thế bằng $-O-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-O-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl hoặc bằng $-O-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế

bằng hyđroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen và -$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng–NR^{12}-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng và R^9 và tuỳ ý được thế bằng -C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, C_{1-6}alkyl-C(R^{12})=N-O-R^{12}, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^9, C_{2-6}alkenyl được thế bằng R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, hyđroxyC_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, R^{13} hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxy C_{1-6}alkyl-C(=O)- hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng–P(=O)(OC_{1-6}alkyl)$_2$;

mỗi nhóm R^4 và R^5 độc lập là hyđro, C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13} hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng R^{13};

R^6 là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, dị vòng một vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; mỗi nhóm C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, dị vòng một vòng có từ 4 đến 7 cạnh này tuỳ ý và độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, hyđroxyl, carboxyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, halogen, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập là hyđro, C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl;

R^9 là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, naphtyl, hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N,

O hoặc S, mỗi nhóm C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, naphtyl, hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh này tuỳ ý và độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ =O, C_{1-4}alkyl, hyđroxyl, carboxyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-4}alkyl được thế bằng C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-4}alkyl-C(=O)-, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-4}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, halogen, haloC_{1-4}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-4}alkyl, $-NR^{14}R^{15}$, $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkoxy, $-S(=O)_2-C_{1-4}$alkyl, $-S(=O)_2$-haloC_{1-4}alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2-C_{1-4}$alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-4}aklyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng R^{13}, phenyl tuỳ ý được thế bằng R^{16}, phenylC_{1-6}alkyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng R^{16}, dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S trong đó dị vòng này tuỳ ý được thế bằng R^{16};

hoặc nếu hai trong số các phần tử thế của R^9 được gắn vào cùng một nguyên tử, chúng có thể cùng nhau tạo thành dị vòng một vòng, no, có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

mỗi nhóm R^{10} và R^{11} độc lập là hyđro, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, $-C(=O)-R^6$, $-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, $-C(=O)$-hyđroxyC_{1-6}alkyl, $-C(=O)$-haloC_{1-6}alkyl, $-C(=O)$-hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$;

R^{12} là hyđro hoặc C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng C_{1-4}alkoxy;

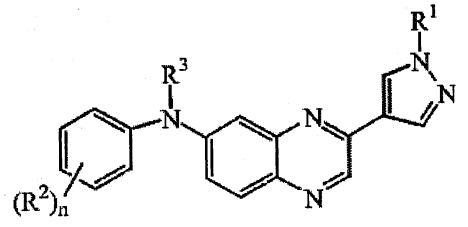
R^{13} là C_{3-8}xycloalkyl hoặc dị vòng một vòng no có từ 4 đến 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó C_{3-8}xycloalkyl hoặc dị vòng một vòng này tuỳ ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hyđroxyl, C_{1-6}alkyl, $-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkoxy, hoặc $-NR^{14}R^{15}$;

mỗi nhóm R^{14} và R^{15} độc lập là hyđro, hoặc haloC_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ hyđroxyl, C_{1-4}alkoxy, amino hoặc mono- hoặc đi(C_{1-4}alkyl)amino;

R^{16} là hyđroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxy, $-NR^{14}R^{15}$ hoặc $-C(=O)NR^{14}R^{15}$;

N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I^0):



(I^0)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

n là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R^1 là hyđro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, $-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, hyđroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, hyđroxyC_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, $-C(=O)-R^{13}$, C_{1-4}alkyl được thế bằng NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng NR^7R^8, $-NR^7R^8$ hoặc $-C(=O)-NR^7R^8$;

R^3 là C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)=C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxy, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen và $-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{12}-$

$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^{12}-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, -C_{1-6}alkyl-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^9, C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, hyđroxyC_{1-6}alkoxy, C_{2-6}alkenyl, C_{2-6}alkynyl, R^{13}, hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)-;

R^4 và R^5 độc lập là hyđro, C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13} hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng R^{13};

R^6 là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, dị vòng một vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; mỗi nhóm C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, dị vòng một vòng có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh này tuỳ ý và độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, hyđroxyl, carboxyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, halogen, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$;

R^7 và R^8 độc lập là hyđro, C_{1-6}alkyl, hyđroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl;

R^9 là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, mỗi nhóm C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, aryl hoặc dị vòng một vòng hoặc hai vòng có từ 3 đến 12 cạnh này tuỳ ý và độc lập được thế bằng từ 1 đến 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ =O, C_{1-4}alkyl, hyđroxyl, carboxyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, xyano, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-4}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, C_{1-4}alkyl-C(=O)-, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-4}alkyl có thể tuỳ ý được thế

bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, halogen, haloC1-4alkyl, hyđroxyhaloC1-4alkyl, -NR14R15, -C(=O)-NR14R15, C1-4alkyl được thế bằng -NR14R15, C1-4alkyl được thế bằng -C(=O)-NR14R15, C1-4alkoxy, S(=O)2-C1-4alkyl, S(=O)2-haloC1-4alkyl, -S(=O)2-NR14R15, C1-4alkyl được thế bằng -S(=O)2-NR14R15, C1-4alkyl được thế bằng -NH-S(=O)2-C1-4alkyl, C1-4alkyl được thế bằng -NH-S(=O)2-haloC1-4alkyl, C1-4alkyl được thế bằng -NH-S(=O)2-NR14R15, R13, -C(=O)-R13, C1-4alkyl được thế bằng R13, phenyl tuỳ ý được thế bằng R16, phenylC1-6alkyl, trong đó phenyl tuỳ ý được thế bằng R16, dị vòng thơm một vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S trong đó dị vòng này tuỳ ý được thế bằng R16;

hoặc nếu hai trong số các phần tử thế của R9 được gắn vào cùng một nguyên tử, chúng có thể cùng nhau tạo thành dị vòng một vòng no có 4, 5, 6 hoặc 7 cạnh, no chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S;

mỗi nhóm R10 và R11 độc lập là hyđro, C1-6alkyl, xyanoC1-6alkyl, C1-6alkyl được thế bằng -NR14R15, haloC1-6alkyl, hyđroxyC1-6alkyl, hyđroxyhaloC1-6alkyl, C1-6alkoxyC1-6alkyl, trong đó mỗi nhóm C1-6alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, R6, C1-6alkyl được thế bằng R6, -C(=O)-R6, -C(=O)-C1-6alkyl, -C(=O)-hyđroxyC1-6alkyl, -C(=O)-haloC1-6alkyl,-C(=O)-hyđroxyhaloC1-6alkyl, C1-6alkyl được thế bằng -Si(CH3)3, -S(=O)2-C1-6alkyl, -S(=O)2-haloC1-6alkyl, -S(=O)2-NR14R15, C1-6alkyl được thế bằng -S(=O)2-C1-6alkyl, C1-6alkyl được thế bằng -S(=O)2-haloC1-6alkyl, C1-6alkyl được thế bằng -S(=O)2-NR14R15, C1-6alkyl được thế bằng -NH-S(=O)2-C1-6alkyl, C1-6alkyl được thế bằng -NH-S(=O)2-haloC1-6alkyl hoặc C1-6alkyl được thế bằng -NH-S(=O)2-NR14R15;

R12 là hyđro hoặc C1-4alkyl tuỳ ý được thế bằng C1-4alkoxy;

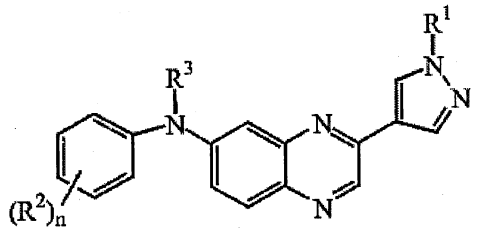
R13 là C3-8xycloalkyl hoặc dị vòng một vòng no có từ 4 đến 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó mỗi C3-8xycloalkyl hoặc dị vòng một vòng này tuỳ ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, hyđroxyl, C1-6alkyl, -(C=O)-C1-6alkyl, C1-6alkoxy, hoặc -NR14R15;

mỗi nhóm R14 và R15 độc lập là hyđro, hoặc haloC1-4alkyl, hoặc C1-4alkyl tuỳ ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ hyđroxyl, C1-4alkoxy, amino hoặc mono- hoặc đi(C1-4alkyl)amino;

R16 là hyđroxyl, halogen, xyano, C1-4alkyl, C1-4alkoxy, -NR14R15 hoặc -C(=O)NR14R15;

và N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I^0):



(I^0)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

n là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R^1 là hyđro,

C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$, $-CD_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$,

C_{2-4}alkenyl, ví dụ $-CH_2-CH=CH_2$,

hyđroxyC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$ hoặc $CH_2CHOHCH_2OH$,

haloC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2F$, $CH_2CH_2CH_2Cl$ hoặc CH_2CH_2Br,

C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, ví dụ $-CH_2CH_2OCH_3$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^4R^5$, ví dụ $-CH_2CH_2NH_2$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHS(=O)_2CH_3$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-NR^4R^5$, ví dụ $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, $-CH_2C(=O)NHCH_3$ hoặc $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$, $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ hoặc $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ hoặc $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-CH_2$-(pyroliđin-1-yl), $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$,

$-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, ví dụ $-S(=O)_2-CH_3$,

$-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, ví dụ $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2NHS(=O)_2-CH_3$,

R^6, ví dụ, 4-piperiđinyl, 2-tetrahyđropyranyl hoặc 4-tetrahyđropyranyl, 4-tetrahyđrofuranyl, 3-azetiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_2CH_2OH$, 4-piperiđinyl được

thế trên nguyên tử nitơ bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng -S(=O)$_2CH_3$, 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng -CH_3,

Nhóm C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, ví dụ, mỗi nhóm metyl hoặc etyl được thế bằng 4-piperiđinyl, 4-piperazinyl, 1-pyroliđinyl hoặc 4-tetrahyđropyranyl; propyl được thế bằng morpholinyl, trong đó morpholinyl được nối với propyl qua nguyên tử khác loại N; mỗi nhóm metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng -CH_3, 4-piperazinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, 4-piperazinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng -CH_2CH_2OH, 4-piperazinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng -$CH_2CH_2CH_2OH$, 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng -OH, 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng -O-CH_3; metyl được thế bằng 2-thiophenyl được thế ở vị trí 5 bằng clo; metyl được thế bằng 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- và ở vị trí 4 bằng -OH,

C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^6, ví dụ, -$C(CH_3)_2$-C(=O)-(piperazin-4-yl), -$C(CH_3)_2$-C(=O)-(piperazin-4-yl) được thế trên nguyên tử nitơ ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-, -CH_2-C(=O)-(pyroliđin-1-yl) được thế ở vị trí 3 bằng -OH,

hyđroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, ví dụ -$CH_2CHOHCH_2$- được thế bằng 1-piperiđinyl,

C_{1-6}alkyl được thế bằng -Si$(CH_3)_3$, ví dụ -$CH_2Si(CH_3)_3$, hoặc

xyanoC_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_2CH_2CN;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ hyđroxyl,

halogen, ví dụ flo, clo hoặc brom,

xyano,

C_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_3,

C_{2-4}alkenyl, ví dụ -CH=CH_2,

C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, $(CH_3)_2CHO$-, CH_3CH_2O-, CD_3O-,

hyđroxyC_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_2OH,

hyđroxyC_{1-4}alkoxy, ví dụ -OCH_2CH_2OH,

haloC_{1-4}alkyl, ví dụ -CF_3,

haloC_{1-4}alkoxy, ví dụ -OCH_2CH_2F, CHF_2O- hoặc -OCF_3,

C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2OCH_3$,

R^{13}, ví dụ 2-đioxolanyl,

C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, ví dụ $-OCH_2C_3H_5$,

$-C(=O)-R^{13}$, ví dụ -C(=O)-(1-pyroliđinyl),

C_{1-4}alkyl được thế bằng NR^7R^8, ví dụ $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$,

C_{1-4}alkoxy được thế bằng NR^7R^8, ví dụ $-OCH_2CH_2NH_2$,

$-NR^7R^8$, ví dụ $-NHCH_3$ hoặc $-N(CH_3)_2$,

$-C(=O)-NR^7R^8$; ví dụ $-C(=O)-NHCH_3$, hoặc

hai nhóm R^2 được gắn vào nguyên tử cacbon liền kề và cùng nhau tạo thành gốc có công thức $-O-(C(R^{17})_2)_p-O-$ trong đó R^{17} là hyđro và p là 1;

R^3 là:

C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH(CH_3)_2$,

hyđroxyC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH_2CHOHCH_3$, $-CH_2CHOHCH_2CH_3$, $-CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2OH$, $-CH_2C(CH_3)_2OH$, $-CD_2CD_2OH$, $-CD_2CD_2CD_2OH$, hoặc $CH(CH_3)CH_2OH$,

hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CHOHCF_3$,

haloC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$ hoặc $-CH_2CH_2I$,

haloC_{1-6}alkyl tuỳ ý được thế bằng $-O-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, ví dụ $-CH_2CH(CF_3)-O-C(=O)CH_3$, hyđroxy$C_{2-6}$alkynyl, ví dụ $-CH_2-C\equiv C-CH_2OH$ hoặc $-CH_2-C\equiv C-C(CH_3)_2OH$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-C_{1-6}$alkyl, ví dụ $CH_3-C(=O)-CH_2-$, $(CH_3)_2CH-C(=O)-CH_2-$,

C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxy, ví dụ $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CHOHCH_2OCH_3$,

C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl hoặc bằng -O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CH(-O-C(=O)CH_3)CH_2OCH_3$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, ví dụ:

$-CH_2-C_3H_5$ hoặc $-CH_2C_5H_9$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng xyclopropyl được thế bằng $-CH_2OH$, CH_3CH_2-O-C(=O)-4- pyriđinyl,

metyl được thế bằng 5-isoxazolyl mà được thế ở vị trí 3 bằng $-CH_3$ hoặc được thế bằng 3-isoxazolyl mà được thế ở vị trí 5 bằng $-CH_3$,

etyl hoặc propyl được thế bằng 4-morpholinyl, metyl được thế bằng 3-morpholinyl, metyl được thế bằng 6-morpholinyl,

etyl hoặc propyl được thế bằng 4-morpholinyl mà được thế ở các vị trí 2 và 6 bằng $-CH_3$,

metyl được thế bằng 2-morpholinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_2-C_6H_5$, metyl được thế bằng 3-morpholinyl được thế ở vị trí 5 bằng hai nhóm $-CH_3$, metyl được thế bằng 6-morpholinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH(CH_3)_2$, metyl được thế bằng 6-morpholinyl được thế ở vị trí 3 bằng =O và vị trí 4 bằng $-CH(CH_3)_2$, metyl được thế bằng 2-morpholinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_2-C_6H_5$, metyl được thế bằng 2-tetrahyđrofuranyl, 2-đioxolan, etylen oxit, 2-furanyl, hoặc 4-tetrahyđropyranyl,

metyl được thế bằng 3-oxetanyl mà được thế ở vị trí 3 bằng $-CH_3$, metyl được thế bằng 3-oxetanyl được thế ở vị trí 3 bằng $-CH_2NHCH(CH_3)_2$,

metyl được thế bằng 3-pyriđinyl hoặc 2-pyrazinyl hoặc propyl được thế bằng 4-pyriđinyl

metyl hoặc propyl được thế bằng 2-pyrimiđinyl,

metyl được thế bằng 3-pyriđinyl mà được thế ở vị trí 6 bằng clo hoặc metyl được thế bằng 2-pyriđinyl mà được thế ở vị trí 6 bằng brom,

propyl được thế bằng 6-pyriđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_3$, propyl được thế bằng 6-pyriđinyl được thế ở vị trí 3 bằng $-OCH_3$, metyl được thế bằng 2-pyriđinyl được thế ở vị trí 6 bằng $-OCH_3$, metyl được thế bằng 6-pyriđinyl được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_2NH_2$, metyl được thế bằng 6-pyriđinyl được thế ở vị trí 2 bằng $-NHCH_3$,

propyl được thế bằng 2-pyrimiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3, metyl được thế bằng 2-pyrimiđinyl được thế ở các vị trí 4 và 6 bằng -OCH_3, propyl được thế bằng 2-pyrimiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng -OH,

metyl được thế bằng 3-piperazinyl,

etyl được thế bằng 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng -$C(=O)-CH_3$, etyl được thế bằng 1-piperazinyl được thế ở vị trí 4 bằng -$CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$,

etyl hoặc propyl được thế bằng 1, 2, 3, 6-tetrahyđropyriđin,

C_{1-6}alkyl được thế bằng azetiđinyl,

propyl được thế bằng 1-azetiđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng hai flo,

propyl được thế bằng 1-azetiđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng một nhóm -OH,

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl hoặc 2-pyroliđinyl,

propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng hai flo hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng một flo,

propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng –CH_2Cl,

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng -OH,

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng =O,

propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng -$S(=O)_2-CH_3$,

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng -NH_2,

etyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng -$N(CH_3)_2$, propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng -$NHCH_3$,

etyl hoặc propyl được thế bằng a) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng -CH_3; b) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 và vị trí 5 bằng -CH_3; hoặc c) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng hai nhóm -CH_3,

etyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng -C(=O)OH,

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng -CH_2OH hoặc bằng pyroliđinyl mà được thế bằng -$C(CH_3)_2OH$ hoặc -CH_2CH_2OH,

propyl được thế bằng a) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng 1- piperiđinyl, hoặc b) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng 4-morpholinyl được thế ở các vị trí 2 và 6 bằng -CH_3,

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng -CN,

propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng -CH_2CN, hoặc etyl được thế bằng 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng -CH_2CN,

propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng -CH_2NH-$S(=O)_2$-CF_3,

metyl hoặc etyl được thế bằng a) 2-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)- hoặc b) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng CH_3-O-C(=O)-, metyl được thế bằng 3-pyroliđinyl được thế ở vị trí 1 bằng 2-pyriđinyl được thế ở vị trí 3 bằng -OCH_3 hoặc metyl được thế bằng 3-pyroliđinyl được thế ở vị trí 1 bằng 2-pyrimiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3,

metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng 4-piperiđinyl hoặc 1-piperiđinyl,

etyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng hai flo,

metyl hoặc etyl được thế bằng a) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng một nhóm -OH hoặc b) 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng một nhóm -OH,

etyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 3 hoặc vị trí 4 bằng -NH_2,

etyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -$N(CH_3)_2$,

metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng a) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng -CH_3, b) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 2 và vị trí 6 bằng -CH_3, c) 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 1 bằng -$CH(CH_3)_2$, d) 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 1 bằng -CH_3, e) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 3 và vị trí 5 bằng -CH_3,

etyl được thế bằng a) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -$C(CH_3)_2OH$, b) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -CH_2CH_2OH, c) 1- piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -CH_2OH,

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng -CN,

metyl hoặc etyl được thế bằng a) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng CH_3CH_2-O-C(=O)-, hoặc b) 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-

,

metyl được thế bằng 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -OH và ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-,

metyl được thế bằng 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$ và ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3C$-O-C(=O)-,

metyl hoặc etyl được thế bằng a) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$ hoặc b) 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$,

propyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-CF_3$,

etyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng $-C(=O)-NH_2$, etyl hoặc propyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 2 bằng $-C(=O)-NH_2$, etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng =O, hoặc propyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 2 bằng =O,

etyl được thế bằng 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_2NH_2$,

metyl được thế bằng 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng 2-pyrimiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$,

etyl, propyl hoặc butyl được thế bằng isoinđol-1,3-đion, $-CH(CH_3)CH_2$- được thế bằng isoinđolyl-1,3,-đion,

etyl được thế bằng 2-oxa-6-aza-spiro[3.3.]heptan,

etyl được thế bằng 1,4-đioxa-8-aza-spiro[4.5]đecan,

metyl được thế bằng 2-thiophenyl,

metyl được thế bằng 2-thiophenyl mà được thế ở vị trí 5 bằng clo,

metyl được thế bằng 4-thiazolyl mà được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_3$,

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-piperazinyl,

etyl được thế bằng 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng CH_3-C(=O)-,

etyl được thế bằng 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_2CH_2OH$,

etyl hoặc propyl được thế bằng a) 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 3 và vị trí 5 bằng $-CH_3$ hoặc b) 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_3$,

etyl được thế bằng 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng =O,

etyl được thế bằng 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -C(=O)-C_3H_5,

metyl được thế bằng 2-piperazinyl được thế ở vị trí 1 và vị trí 4 bằng metylphenyl, trong đó phenyl được thế ở vị trí 4 bằng CH_3O-, etyl được thế bằng 5-tetrazolyl,

metyl được thế bằng a) 2-(1, 3, 4-oxađiazoyl) mà được thế ở vị trí 5 bằng $-NH_2$ hoặc b) 2-(1, 3, 4-oxađiazolyl) mà được thế ở vị trí 5 bằng $-NH-CH_2CH_2OH$,

metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyrazolyl hoặc 2-imiđazolyl, metyl được thế bằng 3-pyrazolyl hoặc 5-pyrazolyl,

metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng a) 1-imiđazolyl mà được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_3$, b) 3-pyrazolyl mà được thế ở vị trí 1 và vị trí 5 bằng $-CH_3$, c) 1-imiđazolyl mà được thế ở vị trí 2 và vị trí 5 bằng $-CH_3$, d) 1-imiđazolyl mà được thế ở vị trí 2 và vị trí 4 bằng $-CH_3$, e) 2-imiđazolyl mà được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_3$ hoặc f) 2-imiđazolyl mà được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_2CH_3$, metyl được thế bằng 2-imiđazolyl được thế ở vị trí 5 bằng $-CH_3$ etyl được thế bằng 1-pyrazolyl được thế ở vị trí 3 bằng $-CH_3$

metyl được thế bằng 4-pyrazolyl được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_3$ metyl được thế bằng 2-imiđazolyl được thế ở vị trí 3 bằng $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ và ở vị trí 5 bằng $-CH_3$, metyl được thế bằng 5-pyrazolyl được thế ở vị trí 2 bằng 2-tetrahyđropyran, hoặc metyl được thế bằng 3-pyrazolyl được thế ở vị trí 1 bằng 2-tetrahyđropyran metyl được thế bằng 2-imiđazolyl mà được thế ở vị trí 1 bằng $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

metyl được thế bằng 4-(1, 2, 3-triazolyl),

metyl được thế bằng a) 4-(1, 2, 3-triazolyl) mà được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_2CH_2OH$ hoặc b) 4-(1, 2, 3-triazolyl) mà được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_2OH$,

metyl được thế bằng 4-(1, 2, 3-triazolyl) mà được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_2C(=O)-OCH_2CH_3$,

etyl được thế bằng 1-(1, 2, 4-triazolyl),

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-(1, 2, 4-triazolyl) được thế ở vị trí 3 bằng $-CH_3$,

etyl hoặc propyl được thế bằng 2-(1, 2, 4-triazolyl) được thế ở vị trí 3 bằng $-CH_3$,

etyl hoặc propyl được thế bằng 3-oxazoliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng =O, metyl được thế bằng 5-oxazoliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng =O, metyl được thế bằng 5-oxazoliđinyl được thế ở vị trí 2 bằng =O và ở vị trí 3 bằng $-CH(CH_3)_2$,

propyl được thế bằng 4-thiomorpholinyl mà được thế ở vị trí 1 bằng hai nhóm =O,

etyl được thế bằng 1-homopiperazinyl,

etyl được thế bằng homomorpholinyl,

$-CH_2-C_6H_5$,

metyl được thế bằng phenyl mà được thế ở các vị trí 2, 3 hoặc 4 bằng clo, xyanoC_{1-6}alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2CN$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2CN$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NR^{10}R^{11}$, ví dụ $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_3)NH_2$, $-CH(CH_3)CH_2NH_2$,

$-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CD_2-CD_2-NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH_2NHCH(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$,

$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_2N(CH_3)CH(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ hoặc $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$, $-CH(CH_3)CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH(CH_3)NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$, $-CH_2CH_2CH_2NHC(CH_3)_2CH_2F$, $-CD_2-CD_2-CD_2-NHCH_2CF_3$,

$-CH_2CH_2NH-C(=O)-CH_3$,

$-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_3$, $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-CH(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2NH-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

$-CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$,

$-CH_2CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$ hoặc $-CH_2CH_2NH-C(=O)-C(OH)(CH_3)CF_3$,

$-CH_2CH_2NH-C(=O)-C_3H_5$,

$-CH_2CH_2NH-C(=O)-$(piperiđin-3-yl) trong đó piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_3$,

$-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$,

$-CH_2CH_2NHC_3H_5$, $-CH_2CH_2NHC_5H_9$ hoặc $-CH_2CH_2NH-$(2,2,6,6-tetrametyl-piperiđin-4-yl) $-CH_2CH_2NH-$(piperiđin-4-yl) trong đó piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng $-S(=O)_2NH_2$,

$-CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$, $-CH_2CH_2NHCH_2-$(tetrahyđrofuran-2-yl), $-CH_2CH_2NHCH_2-$ (pyriđin-6-yl),

$-CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2NHC(=O)-CF_3$;

$-CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$,

$-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2-C_6H_5$,

một trong số các nhóm R^{10} và R^{11} là $-CH(CH_3)_2$ và nhóm còn lại là $-CH_2-C_6H_5$ trong đó phenyl được thế ở vị trí 4 bằng $-NH_2$,

$-CH_2CH_2N(CH(CH_3)_2)CH_2CH_2CH_2NH_2$,

$-CH_2CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$ hoặc $-CH_2CH_2NHCH_2C(=O)NH_2$,

$-CH_2CH_2CH_2N(CH_3)-OCH_3$,

$-CH_2CH_2NH-OCH_3$, hoặc

$-CH_2CH_2NHCH_2CHOHCF_3$;

$-CH_2CH_2CH_2NHCOOH$.

C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và $-NR^{10}R^{11}$, ví dụ $-CH_2CHOHCH_2NH_2$, $-CH_2CHOHCH_2NHCH_3$ hoặc $-CH_2CHOHCH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CHOHCH_2NHCH_2CF_3$, $-CH_2CHOHCH_2N(CH(CH_3)_2)-C(=O)CH_2Cl$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen và $-NR^{10}R^{11}$, ví dụ $-CH_2CHFCH_2NH_2$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, ví dụ $-CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)C(=O)-O-CH_2CH_3$,

C_{1-6}alkyl (ví dụ metyl) được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)-, ví dụ $-CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-O-C(=O)-NR^{10}R^{11}$, ví dụ $-CH_2-C(=O)NH_2$, $-CH_2-C(=O)NHCH_3$, $-CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$ hoặc $-CH_2CH_2C(=O)NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(pyroliđin-1-yl) hoặc $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-$(imiđazol-2-yl), $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2-C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2C(=O)-NHCH_2CF_3$ $-CH_2CH_2C(=O)N(CH_3)-OCH_3$, $-CH_2C(=O)NH-$(pyriđin-2-yl) trong đó pyriđin-2-yl được thế ở vị trí 3 bằng $-OCH_3$, $-CH_2C(=O)NH-$(pyriđin-6-yl) trong đó pyriđin-6-yl được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_3$ hoặc $-CH_2C(=O)NH-$(pyrimiđin-2-yl) trong đó pyrimiđin-2-yl được thế ở vị trí 4 bằng $-OCH_3$, $-CH_2C(=O)NH-$(pyriđin-3-yl), $-CH_2C(=O)NH-$(pyriđin-6-yl) hoặc $-CH_2C(=O)NH-$(pyriđin-4-yl),

C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, ví dụ $-CH_2C(=O)OH$ hoặc $-CH_2CH_2C(=O)OH$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, ví dụ -CH_2CH_2-O-C(=O)-$NHCH_3$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-CH_3, -$CH_2CH_2CH_2NH$-$S(=O)_2$-CH_3, -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-$CH(CH_3)_2$ hoặc -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-CH_2CH_3,

C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^{12}-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, ví dụ -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$ hoặc -$CH_2CH_2CH_2NH$-$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9 và tuỳ ý được thế bằng –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, R^9 là 1H-pyrolo[3,2-b]pyriđinyl, 1-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyriđinyl hoặc furo[3,2- b]pyriđinyl,

C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, ví dụ:

propyl được thế bằng -OH và 1-pyroliđinyl,

propyl được thế bằng -OH và 1-pyroliđinyl, trong đó 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng hai flo,

propyl được thế bằng -OH và 1-pyroliđinyl, trong đó 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng nhóm xyano,

propyl được thế bằng -OH và 4-morpholinyl,

propyl được thế bằng -OH và 1-piperiđinyl,

propyl được thế bằng -OH và 2-(1, 2, 4-triazolyl) được thế ở vị trí 3 bằng -CH_3,

propyl được thế bằng -OH và 1-imiđazolyl được thế ở vị trí 2 bằng -CH_3,

propyl được thế bằng -OH và isoinđol-1,3-đion,

-C_{1-6}alkyl-$C(R^{12})$=N-O-R^{12}, ví dụ -$CH_2C(CH_3)$=N-O-H, -$CH_2C(CH_2OCH_3)$=N-O-H hoặc -$CH_2C(CH(CH_3)_2)$=N-O-H-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, ví dụ –$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_2CH_2-$S(=O)_2$-CH_3, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, ví dụ:

-$CH_2C(=O)NH_2$,

-$CH_2C(=O)NHCH_3$,

-$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2OCH_3$,

-$CH_2C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(pyroliđin-1-yl) hoặc -$CH_2C(=O)$-NH-CH_2CH_2-(imiđazol-2-yl) -$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2OH$, -$CH_2C(=O)$-$NHCH_2CH_2NH_2$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^9, ví dụ -CH_2C(=O)-R^9 và R^9 là 1-pyroliđinyl, C_{2-6}alkenyl được thế bằng R^9, ví dụ -CH_2CH=CH-(2-pyrimiđinyl), -CH_2CH=CH-(2-pyrimiđinyl) trong đó 2-pyrimiđinyl được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3, -CH_2CH=CH-(2-pyriđinyl) trong đó 2-pyriđinyl được thế ở vị trí 4 bằng -CH_3 hoặc -CH_2CH=CH-(2-pyriđinyl) trong đó 2-pyriđinyl được thế ở vị trí 3 bằng –OCH_3,

C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, ví dụ:

-CH_2-C≡C-(2-imiđazolyl) trong đó 2-imiđazolyl được thế ở vị trí 1 bằng -CH_3 hoặc -CH_2-C≡C-(5-imiđazolyl) trong đó 5-imiđazolyl được thế ở vị trí 1 bằng -CH_3, -CH_2-C≡C-(4-pyriđinyl), -CH_2-C≡C-(3-pyriđinyl), -CH_2-C≡C-(2-pyriđinyl), -CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl), -CH_2-C≡C-(6-pyrazinyl),

-CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 2 hoặc 4 bằng -CH_2OH,

-CH_2-C≡C-(4-pyriđinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -OCH_3,-CH_2-C≡C-(2-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 hoặc 5 bằng -OCH_3,

-CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 4 hoặc 6 bằng -OCH_3,

-CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 2, 4 hoặc 5 with -OCH_3,

-CH_2-C≡C-(6-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3,

-CH_2-C≡C-(5-pyrazinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -OCH_3,

-CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -OCH_2CH_3,

-$C(CH_3)_2$-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3,

-CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -$OCH(CH_3)_2$;

-CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 2 hoặc vị trí 4 bằng xyano, -CH_2-C≡C-(4-pyriđinyl) được thế ở vị trí 5 hoặc 6-bằng xyano;

-CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 2 hoặc 4 bằng -NH_2, -CH_2-C≡C-(6-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 2 bằng -NH_2, -CH_2-C≡C-(2-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -NH_2, -CH_2-C≡C-(3-pyrazinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -NH_2, -CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 5 bằng -$NHCH_3$,

-CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 hoặc 4 bằng -CH_3, -CH_2-C≡C-(2-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -CH_3, -CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -CH_3, -CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -CH_2CH_3,

-CH_2-C≡C-(6-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 2 bằng -CH_3 và ở vị trí 4 bằng -NH_2,

-CH_2 C≡C-(6-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 2 bằng -NH_2 và ở vị trí 4 bằng -Cl,

-CH_2-C≡C-(2-pyrazinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -Cl, -CH_2-C≡C-(3-pyrazinyl) được thế ở vị trí 5 bằng -Cl, -CH_2-C≡C-(2-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -F, -CH_2-C≡C-(5-pyriđinyl) được thế ở vị trí 6 bằng -Br;

-CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -C(=O)-NH_2;

-CH_2-C≡C-(6-pyriđinyl) được thế ở vị trí 5 bằng CH_3-O-C(=O)-, -CH_2-C≡C-(2-pyrimiđinyl) được thế ở vị trí 6 bằng CH_3-O-C(=O)-;

-CH_2-C≡C-(2-pyriđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -CF_3,

-CH_2-C≡C-(5-thiazolyl),

-CH_2-C≡C-(phenyl),

-CH_2-C≡C-(phenyl) trong đó phenyl được thế ở vị trí 5 bằng -OCH_3,

-CH_2-C≡C-(3-azetiđinyl) được thế ở vị trí 1 bằng C(CH_3)$_3$-O-C(=O)- và ở vị trí 3 bằng -OH,

-CH_2-C≡C-(3-azetiđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -OH,

-CH_2-C≡C-(3-pyroliđinyl) được thế ở vị trí 1 bằng C(CH_3)$_3$-O-C(=O)- và ở vị trí 3 bằng -OH,

-CH_2-C≡C-(3-pyroliđinyl) được thế ở vị trí 3 bằng -OH,

-CH_2-C≡C-(4-piperiđinyl),

-CH_2-C≡C-(4-piperiđinyl) được thế ở vị trí 4 bằng -OH,

-CH_2-C≡C-(4-piperiđinyl) được thế ở vị trí 1 bằng C(CH_3)$_3$-O-C(=O)-,

-CH_2-C≡C-(4-tetrahyđrofuranyl) được thế ở vị trí 3 bằng -OH,

-CH_2-C≡C-(4-tetrahyđropyranyl) được thế ở vị trí 4 bằng -OH,

-CH_2-C≡C-(xyclohexyl),

C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm R^9, R^9 là nhóm dị vòng có liên kết cầu có từ 6 đến 8 cạnh, ví dụ 2,5-điaza-bixyclo[2,2,1]heptanyl tuỳ ý được thế bằng -C(=O)-O-C_4alkyl, C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, ví dụ -CH_2CHOHCH_2OCH_3,

C_{2-6}alkenyl, ví dụ -CH_2-CH=CH_2,

C_{2-6}alkynyl, ví dụ -CH_2-C≡C-H hoặc -C(CH_3)$_2$-C≡C-H,

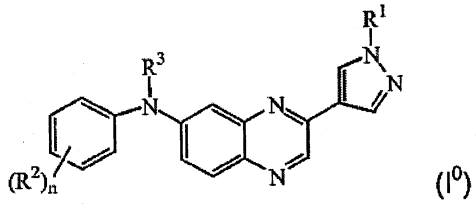
C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O)-, ví dụ -CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3, hoặc

R^{13}, ví dụ 3-oxetanyl, xyclohexanyl được thế ở vị trí 4 bằng -NH-$CH(CH_3)_2$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, trong đó R^9 là dị vòng no được thế bằng R^{13}, trong đó R^{13} là dị vòng no mà tuỳ ý được thế, ví dụ được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl. Theo một phương án, R^9 là piperazinyl được thế bằng R^{13}, trong đó R^{13} là piperiđinyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl,

C_{1-6}alkyl được thế bằng R^9, trong đó R^9 là dị vòng no được thế bằng R^{13}, trong đó R^{13} là dị vòng no mà tuỳ ý được thế, ví dụ được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl. Theo một phương án, R^9 là piperazinyl được thế bằng R^{13}, trong đó R^{13} là piperiđinyl được thế bằng –C(=O)-C_{1-6}alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I^0):



(I^0)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

n là số nguyên bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

R^1 là hyđro,

C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3, -CD_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$, -$CH_2CH(CH_3)_2$, -$CH(CH_3)_2$, -$CH_2CH(CH_3)_2$,

C_{2-4}alkenyl, ví dụ -CH_2-$CH=CH_2$,

hyđroxyC_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_2CH_2OH, -$CH_2C(CH_3)_2OH$ hoặc $CH_2CHOHCH_2OH$,

haloC_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_2CH_2F, $CH_2CH_2CH_2Cl$ hoặc CH_2CH_2Br,

C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxyl, ví dụ -$CH_2CH_2OCH_3$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^4R^5, ví dụ -$CH_2CH_2NH_2$ hoặc -$CH_2CH_2CH_2NH_2$, -$CH_2CH_2NHCH_3$, -$CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2NHS(=O)_2N(CH_3)_2$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-NR^4R^5, ví dụ -$CH_2C(=O)N(CH_3)_2$, -$CH_2C(=O)NHCH_3$ hoặc -$C(CH_3)_2C(=O)NHCH_3$ -$C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$ hoặc

$-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OH$, $-CH_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$ hoặc $-C(CH_3)_2C(=O)NHCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2-C(=O)-NH-CH_2-CH_2$-(pyroliđin-1-yl), $-CH_2CH_2CH_2NHCH_2CH_2-S(=O)_2-CH_3$,

$-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, ví dụ $-S(=O)_2-CH_3$,

$-S(=O)_2-NR^{14}R^{15}$, ví dụ $-S(=O)_2-N(CH_3)_2$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2S(=O)_2-CH_3$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-NH-S(=O)_2-C_{1-6}$alkyl, ví dụ $-CH_2CH_2NHS(=O)_2-CH_3$,

R^6, ví dụ 2-tetrahyđropyranyl, 3-azetiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_2CH_2OH$, 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $-S(=O)_2CH_3$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm R^6, ví dụ mỗi nhóm metyl hoặc etyl được thế bằng 4-piperiđinyl, 4-piperazinyl, 1-pyroliđinyl hoặc 4-tetrahyđropyranyl; propyl được thế bằng morpholinyl, trong đó morpholinyl được liên kết với propyl qua nguyên tử khác loại N; mỗi nhóm metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $-CH_3$, 4-piperazinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$, 4-piperazinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $-CH_2CH_2OH$, 4-piperazinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $-CH_2CH_2CH_2OH$, 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng -OH, 1-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng $-O-CH_3$; metyl được thế bằng 2-thiophenyl được thế ở vị trí 5 bằng clo; metyl được thế bằng 4-piperiđinyl được thế trên nguyên tử nitơ bằng $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ và ở vị trí 4 bằng -OH,

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^6$, ví dụ $-C(CH_3)_2-C(=O)$-(piperazin-4-yl), $-C(CH_3)_2-C(=O)$-(piperazin-4-yl) được thế trên nguyên tử nitơ ở vị trí 1 bằng $C(CH_3)_3-O-C(=O)-$, $-CH_2-C(=O)$-(pyroliđin-1-yl) được thế ở vị trí 3 bằng -OH,

hyđroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm R^6, ví dụ $-CH_2CHOHCH_2-$ được thế bằng 1-piperiđinyl; hoặc

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-Si(CH_3)_3$, ví dụ $-CH_2Si(CH_3)_3$;

mỗi nhóm R^2 độc lập được chọn từ:

halogen, ví dụ flo, clo hoặc brom,

xyano,

C_{1-4}alkyl, ví dụ $-CH_3$,

C_{2-4}alkenyl, ví dụ -CH=CH_2,

C_{1-4}alkoxy, ví dụ CH_3O-, $(CH_3)_2CHO$-, CH_3CH_2O-, CD_3O-,

hyđroxyC_{1-4}alkyl, ví dụ -CH_2OH,

hyđroxyC_{1-4}alkoxy, ví dụ -OCH_2CH_2OH,

haloC_{1-4}alkoxy, ví dụ -OCH_2CH_2F hoặc CHF_2O-,

C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, ví dụ -$CH_2CH_2OCH_3$,

R^{13}, ví dụ 2-đioxolanyl,

C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, ví dụ -$OCH_2C_3H_5$,

-C(=O)-R^{13}, ví dụ -C(=O)-(1-pyroliđinyl),

C_{1-4}alkyl được thế bằng NR^7R^8, ví dụ -$CH_2N(CH_2CH_3)_2$, -$CH_2N(CH_3)_2$ hoặc -$CH_2N(CH_2CH_3)(CH_3)$,

C_{1-4}alkoxy được thế bằng NR^7R^8, ví dụ -$OCH_2CH_2NH_2$,

-NR^7R^8, ví dụ -$NHCH_3$, hoặc

-C(=O)-NR^7R^8; ví dụ -C(=O)-$NHCH_3$;

R^3 là

C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH_2CH_2CH_3$ hoặc -$CH_2CH(CH_3)_2$,

hyđroxyC_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_2CH_2OH, -$CH_2CH_2CH_2OH$, -$CH_2CHOHCH_3$, -$CH_2CHOHCH_2CH_3$, -$CH_2CHOHCH(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2C(OH)(CH_3)_2$, -$CH_2CHOHCH_2OH$ hoặc -$CH_2C(CH_3)_2OH$,

hyđroxyhaloC_{1-6}alkyl, ví dụ -$CH_2CHOHCF_3$,

haloC_{1-6}alkyl, ví dụ -$CH_2CH_2CH_2Cl$ hoặc -$CH_2CH_2CH_2CH_2Cl$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-C_{1-6}alkyl, ví dụ CH_3-C(=O)-CH_2-, $(CH_3)_2CH$-C(=O)-CH_2-,

C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi nhóm C_{1-6}alkyl có thể tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hyđroxy, ví dụ -$CH_2CH_2OCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_2CH_3$ hoặc -$CH_2CHOHCH_2OCH_3$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm R^9, ví dụ:

-CH_2-C_3H_5 hoặc -$CH_2C_5H_9$,

C_{1-6}alkyl được thế bằng xyclopropyl được thế bằng $-CH_2OH$ hoặc CH_3CH_2-O-C(=O)-

metyl được thế bằng 5-isoxazoyl mà được thế ở vị trí 3 bằng $-CH_3$ hoặc được thế bằng 3-isoxazoyl mà được thế ở vị trí 5 bằng $-CH_3$;

etyl hoặc propyl được thế bằng 4-morpholinyl;

etyl hoặc propyl được thế bằng 4-morpholinyl mà được thế ở các vị trí 2 và 6 bằng $-CH_3$;

metyl được thế bằng 2-morpholinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_2-C_6H_5$;

metyl được thế bằng 2-tetrahyđrofuranyl, 2-đioxolan, etylen oxit, 2-furanyl, hoặc 4-tetrahyđropyranyl;

metyl được thế bằng 3-oxetanyl mà được thế ở vị trí 3 bằng $-CH_3$;

metyl được thế bằng 3-pyriđinyl hoặc 2-pyrazinyl;

metyl được thế bằng 3-pyriđinyl mà được thế ở vị trí 6 bằng clo hoặc metyl được thế bằng 2-pyriđinyl mà được thế ở vị trí 6 bằng brom;

etyl được thế bằng 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng 4-piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng $-C(=O)-CH_3$;

etyl hoặc propyl được thế bằng 1, 2, 3, 6-tetrahyđropyriđin;

C_{1-6}alkyl được thế bằng azetiđinyl;

propyl được thế bằng 1-azetiđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng hai nhóm flo, propyl được thế bằng 1-azetiđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng một nhóm –OH;

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl hoặc 2-pyroliđinyl;

propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng hai flo hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng một flo;

propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_2Cl$;

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng –OH;

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng =O;

propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng $-S(=O)_2-CH_3$;

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng $-NH_2$, etyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng $-N(CH_3)_2$, propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng $-NHCH_3$;

etyl hoặc propyl được thế bằng a) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_3$; b) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 và vị trí 5 bằng $-CH_3$; hoặc c) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng hai $-CH_3$;

etyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng -C(=O)OH;

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_2OH$ hoặc bằng pyroliđinyl mà được thế bằng $-C(CH_3)_2OH$ hoặc $-CH_2CH_2OH$;

propyl được thế bằng a) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng 1- piperiđinyl, hoặc b) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng 4-morpholinyl được thế ở các vị trí 2 và 6 bằng $-CH_3$;

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng -CN, propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_2CN$;

propyl được thế bằng 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_2NH-S(=O)_2-CF_3$,

metyl hoặc etyl được thế bằng a) 2-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3C-O-C(=O)-$ hoặc b) 1-pyroliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng $CH_3-O-C(=O)-$;

metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng 4-piperiđinyl hoặc 1-piperiđinyl;

etyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng hai nhóm flo,

metyl hoặc etyl được thế bằng a) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng một nhóm -OH hoặc b) 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng một nhóm –OH;

etyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 3 hoặc vị trí 4 bằng $-NH_2$;

etyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-N(CH_3)_2$;

metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng a) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng $-CH_3$, b) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 2 và vị trí 6 bằng $-CH_3$, c) 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 1 bằng $-CH(CH_3)_2$, d) 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_3$, e) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 3 và vị trí 5 bằng $-CH_3$;

etyl được thế bằng a) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-C(CH_3)_2OH$, b) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_2CH_2OH$, c) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng $-CH_2OH$;

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng –CN;

metyl hoặc etyl được thế bằng a) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng CH_3CH_2-O-C(=O)-, hoặc b) 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-;

metyl được thế bằng 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -OH và ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-;

metyl được thế bằng 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3 và ở vị trí 1 bằng $(CH_3)_3$C-O-C(=O)-;

metyl hoặc etyl được thế bằng a) 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3 hoặc b) 4-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -OCH_3;

propyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -CF_3;

etyl được thế bằng 1-piperiđinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng -C(=O)-NH_2;

etyl, propyl hoặc butyl được thế bằng isoinđol-1,3-đion;

etyl được thế bằng 2-oxa-6-aza-spiro[3.3.]heptan;

etyl được thế bằng 1,4-đioxa-8-aza-spiro[4.5]đecan;

metyl được thế bằng 2-thiophenyl;

metyl được thế bằng 2-thiophenyl mà được thế ở vị trí 5 bằng clo, metyl được thế bằng 4-thiazolyl mà được thế ở vị trí 2 bằng -CH_3;

etyl hoặc propyl được thế bằng 1-piperazinyl;

etyl được thế bằng 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng CH_3-C(=O)-;

etyl được thế bằng 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -CH_2CH_2OH;

etyl hoặc propyl được thế bằng a) 1-piperazinyl mà được thế ở các vị trí 3 và vị trí 5 bằng -CH_3 hoặc b) 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -CH_3;

etyl được thế bằng 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 3 bằng =O;

etyl được thế bằng 1-piperazinyl mà được thế ở vị trí 4 bằng -C(=O)-C_3H_5;

etyl được thế bằng 5-tetrazolyl;

metyl được thế bằng a) 2-(1, 3, 4-oxađiazoyl) mà được thế ở vị trí 5 bằng -NH_2 hoặc b) 2-(1, 3, 4-oxađiazoyl) mà được thế ở vị trí 5 bằng -NH-CH_2CH_2OH;

metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng 1-pyrazoyl hoặc 2-imiđazoyl;

metyl, etyl hoặc propyl được thế bằng a) 1-imiđazoyl mà được thế ở vị trí 2 bằng -CH_3, b) 3-pyrazolyl mà được thế ở vị trí 1 và vị trí 5 bằng -CH_3, c) 1-imiđazolyl mà được thế ở vị trí 2 và vị trí 5 bằng -CH_3, d) 1-imiđazolyl mà được thế ở vị trí 2 và vị trí 4 bằng -CH_3, e) 2-imiđazolyl mà được thế ở vị trí 1 bằng -CH_3 hoặc f) 2-imiđazolyl mà được thế ở vị trí 1 bằng -CH_2CH_3, metyl được thế bằng 2-imiđazolyl mà được thế ở vị trí 1 bằng -$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$;

metyl được thế bằng 4-(1, 2, 3-triazolyl);

metyl được thế bằng a) 4-(1, 2, 3-triazolyl) mà được thế ở vị trí 1 bằng -CH_2CH_2OH hoặc b) 4-(1, 2, 3-triazolyl) mà được thế ở vị trí 2 bằng -CH_2OH;

metyl được thế bằng 4-(1, 2, 3-triazolyl) mà được thế ở vị trí 1 bằng -$CH_2C(=O)$-OCH_2CH_3;

etyl hoặc propyl được thế bằng 3-oxazoliđinyl mà được thế ở vị trí 2 bằng =O;

propyl được thế bằng 4-thiomorpholinyl mà được thế ở vị trí 1 bằng hai nhóm =O;

etyl được thế bằng 1-homopiperazinyl;

-CH_2-C_6H_5;

metyl được thế bằng phenyl mà được thế ở các vị trí 2, 3 hoặc 4 bằng clo;

C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{10}R^{11}$, ví dụ -$CH_2CH_2NH_2$, -$CH_2CH_2CH_2NH_2$ hoặc -$CH_2CH_2CH_2CH_2NH_2$, -$CH_2CH_2NHCH_3$, -$CH_2CH_2CH_2NHCH_3$, -$CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, -$CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$ hoặc -$CH_2CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, -$CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, -$CH_2CH_2N(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$, -$CH_2CH_2CH_2NHCH_2CF_3$, -$CH_2CH_2NHCH_2CHF_2$ hoặc -$CH_2CH_2NHCH_2CH_2F$, -CH_2CH_2NH-$C(=O)$-CH_3, -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-CH_3, -$CH_2CH_2CH_2NH$-$S(=O)_2$-CH_3, -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-CH_2CH_3 hoặc -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-$CH(CH_3)_2$ -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$ hoặc -$CH_2CH_2CH_2NH$-$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$ -$CH_2CH_2NHCH_2CH_2OH$, -$CH_2CH_2CH_2NH$-$C(=O)$-$C(OH)(CH_3)CF_3$ hoặc -CH_2CH_2NH-$C(=O)$-$C(OH)(CH_3)CF_3$ -CH_2CH_2NH-$C(=O)$-C_3H_5 -CH_2CH_2NH-$C(=O)$-(piperiđin-3-yl) trong đó piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng -CH_3; -$CH_2CH_2NHCH_2CH_2CN$ -$CH_2CH_2NHC_3H_5$, -$CH_2CH_2NHC_5H_9$ hoặc -CH_2CH_2NH-(2,2,6,6-tetrametyl-piperiđin-4-yl), -$CH_2CH_2NHCH_2C_3H_5$, -$CH_2CH_2NHCH_2$- (tetrahyđrofuran-2-yl), -$CH_2CH_2NHC(=O)$-CF_3 hoặc -$CH_2CH_2CH_2NHC(=O)$-CF_3, -$CH_2CH_2NHCH_2Si(CH_3)_3$, -$CH_2CH_2N(CH_3)CH_2$-C_6H_5, -CH_2CH_2NH-(piperiđin-4-yl) trong đó piperiđinyl được thế ở vị trí 1 bằng -$S(=O)_2NH_2$;

C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và -$NR^{10}R^{11}$, ví dụ -$CH_2CHOHCH_2NH_2$, -$CH_2CHOHCH_2NHCH_3$ hoặc -$CH_2CHOHCH_2NHCH(CH_3)_2$, -$CH_2CHOHCH_2NHCH_2CF_3$;

C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm halogen và -$NR^{10}R^{11}$, ví dụ -$CH_2CHFCH_2NH_2$;

C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, ví dụ CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3 hoặc -CH_2CH_2-C(=O)-O-CH_2CH_3;

C_{1-6}alkyl được thế bằng -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, ví dụ -CH_2-C(=O)NH_2, -CH_2-C(=O)$NHCH_3$, -CH_2-C(=O)-$NHCH_2CH_2OCH_3$, -CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-(pyroliđin-1-yl) hoặc -CH_2-C(=O)-NH-CH_2CH_2-(imiđazol-2-yl), -CH_2-C(=O)-$NHCH_2CH_2OH$, -CH_2-C(=O)-$NHCH_2CH_2NH_2$;

C_{1-6}alkyl được thế bằng carboxyl, ví dụ -CH_2C(=O)OH hoặc -CH_2CH_2C(=O)OH;

C_{1-6}alkyl được thế bằng -O-C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, ví dụ -CH_2CH_2-O-C(=O)-$NHCH_3$;

C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, ví dụ -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-CH_3; -$CH_2CH_2CH_2NH$-$S(=O)_2$-CH_3, -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-$CH(CH_3)_2$ hoặc -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-CH_2CH_3;

C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^{12}-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, ví dụ -CH_2CH_2NH-$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$ hoặc -$CH_2CH_2CH_2NH$-$S(=O)_2$-$N(CH_3)_2$;

C_{1-6}alkyl được thế bằng hyđroxyl và R^9, ví dụ:

propyl được thế bằng -OH và 1-pyroliđinyl;

propyl được thế bằng -OH và 1-pyroliđinyl, trong đó 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng hai nhóm flo;

propyl được thế bằng -OH và 1-pyroliđinyl, trong đó 1-pyroliđinyl được thế ở vị trí 3 bằng nhóm xyano;

propyl được thế bằng -OH và 4-morpholinyl;

propyl được thế bằng -OH và 1-piperiđinyl;

propyl được thế bằng -OH và isoinđol-1,3-đion;

-C_{1-6}alkyl-C(R^{12})=N-O-R^{12}, ví dụ -$CH_2C(CH_3)$=N-O-H, -$CH_2C(CH_2OCH_3)$=N-O-H hoặc -$CH_2C(CH(CH_3)_2)$=N-O-H;

C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{10}R^{11}$, ví dụ:

$-CH_2C(=O)NH_2$;

$-CH_2C(=O)NHCH_3$;

$-CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OCH_3$;

$-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2$-(pyroliđin-1-yl) hoặc $-CH_2C(=O)-NH-CH_2CH_2$-(imiđazol-2-yl)-$CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2OH$,-$CH_2C(=O)-NHCH_2CH_2NH_2$;

C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-R^9$, ví dụ $-CH_2C(=O)-R^9$ và R^9 là 1-pyroliđinyl;

C_{2-6}alkynyl được thế bằng R^9, ví dụ $-CH_2-C\equiv C-$(2-imiđazolyl) trong đó 2-imiđazolyl được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_3$ hoặc $-CH_2-C\equiv C-$(5-imiđazolyl) trong đó 5-imiđazolyl được thế ở vị trí 1 bằng $-CH_3$;

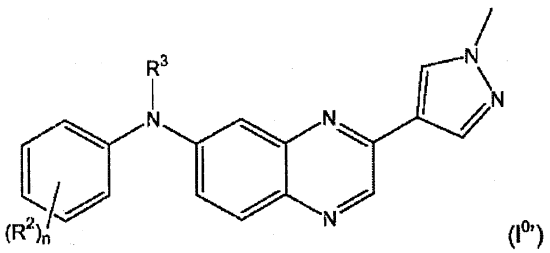
C_{2-6}alkenyl, ví dụ $-CH_2-CH=CH_2$;

C_{2-6}alkynyl, ví dụ $-CH_2-C\equiv C-H$;

C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl-C(=O), ví dụ $-CH_2-C(=O)-CH_2OCH_3$, hoặc

R^{13}.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I^0) là hợp chất có công thức ($I^{0'}$):

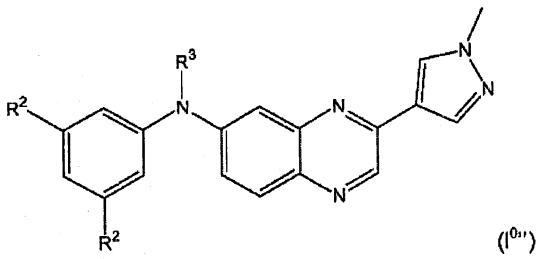


($I^{0'}$)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng;

và N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng, trong đó n, R^2 và R^3 là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I^0) là hợp chất có công thức ($I^{0''}$):

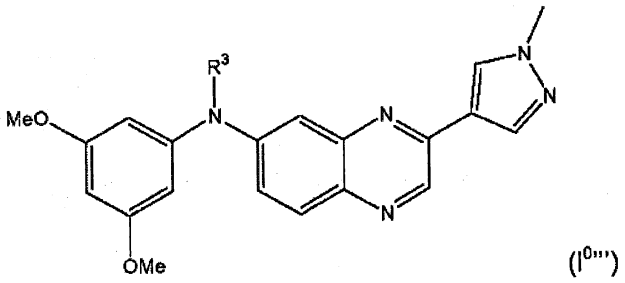


($I^{0'''}$)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng;

và N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng, trong đó R^2 và R^3 là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc công thức (I^0) là hợp chất có công thức ($I^{0'''}$):



($I^{0'''}$)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng;

và N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng, trong đó R^3 như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức ($I^{0'''}$) trong đó R^3 là như được xác định theo phương án bất kỳ ở trên, cụ thể là như được xác định ở từ trang 86 dòng 20 đến trang 92 dòng 17 (bản mô tả tiếng Anh được công bố WO2011/135376).

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất trong đó một nhóm R^{1a} được chọn từ hyđro, C_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng amino hoặc mono- hoặc đi(C_{1-4}alkyl)amino hoặc -NH(C_{3-8}xycloalkyl), xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo; và nhóm R^{1a} khác được chọn từ C_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng amino hoặc mono- hoặc đi(C_{1-4}alkyl)amino hoặc -NH(C_{3-8}xycloalkyl), xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo; và trong đó n, R^1, R^2 và R^3 là như được xác định trong bản mô tả này.

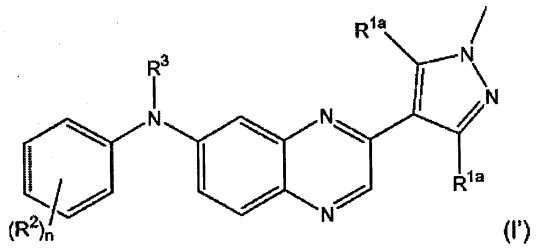
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất trong đó mỗi nhóm R^{1a} độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng amino hoặc mono- hoặc đi(C_{1-4}alkyl)amino hoặc -NH(C_{3-8}xycloalkyl), xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo; và nhóm R^{1a} khác được chọn từ C_{1-4}alkyl, hyđroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng amino hoặc mono- hoặc đi(C_{1-4}alkyl)amino hoặc -NH(C_{3-8}xycloalkyl), xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo; và trong đó n, R^1, R^2 và R^3 là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất trong đó mỗi nhóm R^{1a} là hyđro; và trong đó n, R^1, R^2 và R^3 là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, mỗi nhóm alkyl trong phần định nghĩa nhóm R^3 là nhóm C_{1-4}alkyl.

Theo một phương án, mỗi nhóm alkyl trong phần định nghĩa nhóm R^3 là nhóm C_{1-6}alkyl mạch thẳng, cụ thể là nhóm C_{1-4}alkyl mạch thẳng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I'):

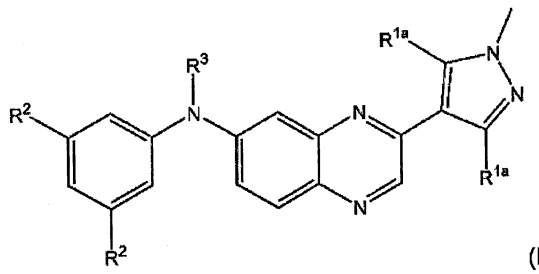


(I')

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng;

và N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng, trong đó n, R^{1a}, R^2 và R^3 là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I''):

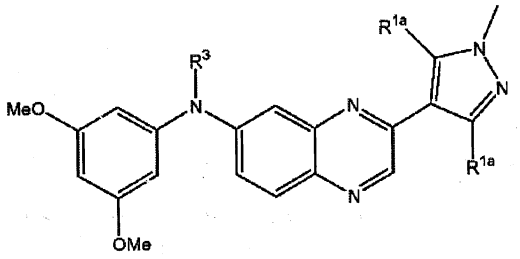


(I'')

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng;

và N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng, trong đó R^{1a}, R^2 và R^3 là như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I'''):



(I''')

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng;

và N-oxit của chúng, muối dược dụng của chúng hoặc solvat của chúng, trong đó R^{1a} và R^3 như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I'), (I''), (I'''), (I^0), ($I^{0'}$), ($I^{0''}$) hoặc ($I^{0'''}$) trong đó mỗi nhóm alkyl trong phần định nghĩa nhóm R^3 là nhóm C_{1-6}alkyl mạch thẳng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I'), (I''), (I'''), (I^0), ($I^{0'}$), ($I^{0''}$) hoặc ($I^{0'''}$) trong đó mỗi nhóm alkyl trong phần định nghĩa nhóm R^3 là nhóm C_{1-4}alkyl. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), (I'), (I''), (I'''), (I^0), ($I^{0'}$), ($I^{0''}$) hoặc ($I^{0'''}$) trong đó mỗi nhóm alkyl trong phần định nghĩa nhóm R^3 là nhóm C_{1-4}alkyl mạch thẳng.

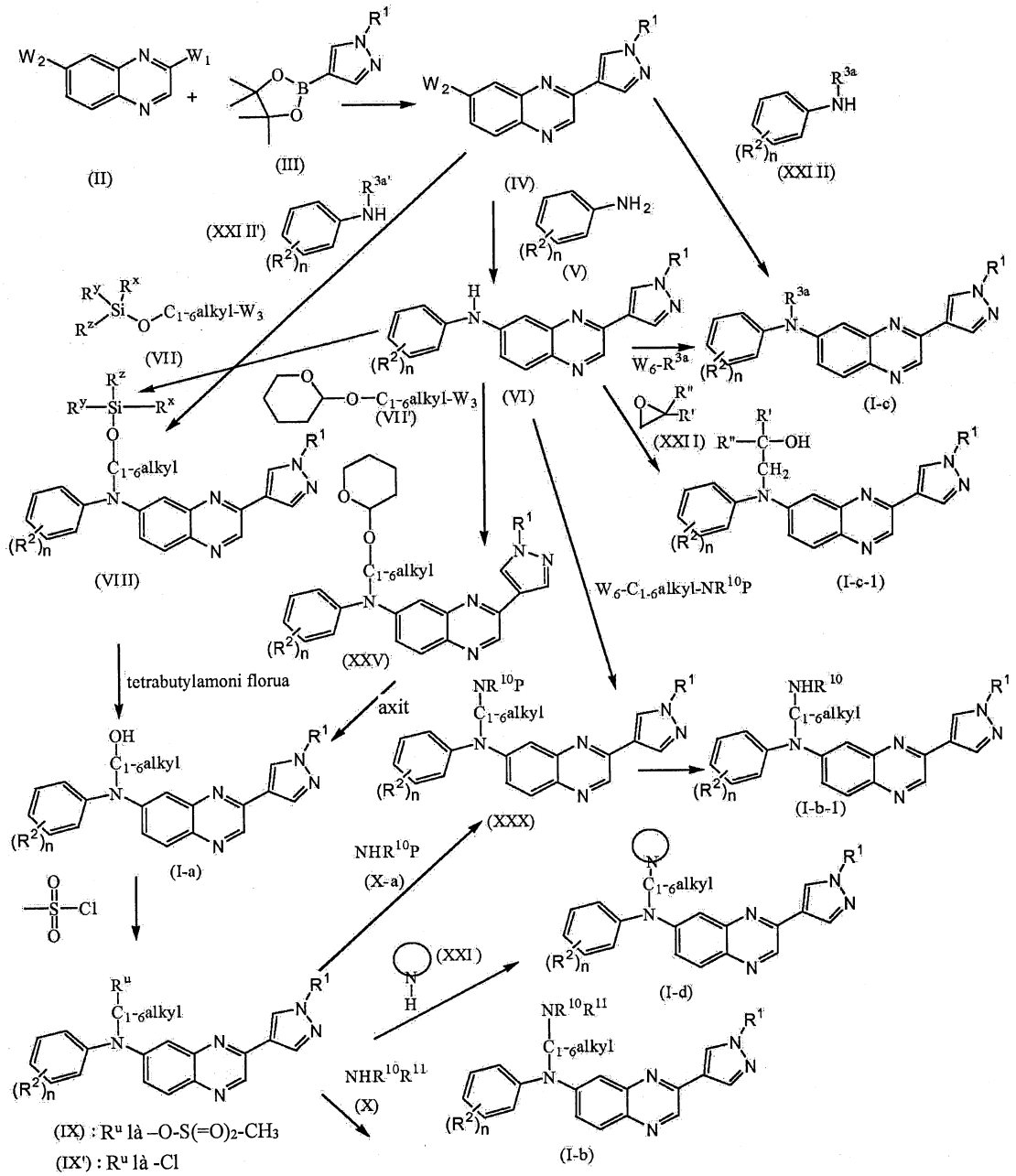
Để rõ ràng, cần hiểu rằng mỗi phương án ưu tiên, phương án và ví dụ cụ thể và tổng quát đối với một phần tử thế có thể được kết hợp với mỗi phương án ưu tiên, phương án và ví dụ tổng quát và cụ thể đối với một hoặc nhiều, tốt hơn là, tất cả các phần tử thế khác như được xác định trong bản mô tả này và rằng tất cả các phương án này đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I)

Trong phần này, cũng như trong tất cả các phần khác của bản mô tả này trừ khi có chỉ dẫn khác, việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) cũng bao gồm tất cả các hợp chất có nhóm phụ và ví dụ của chúng như được xác định trong bản mô tả này.

Nhìn chung, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1 sau đây.

Sơ đồ 1



Trong sơ đồ 1, hợp chất trung gian có công thức (IV) được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (II) trong đó mỗi nhóm W_1 và W_2 độc lập là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, halo, ví dụ, clo hoặc brom và nhóm tương tự, phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (III) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) hoặc paladi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri carbonat, phối tử thích hợp, chẳng hạn, như triphenylphosphin, và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylen glycol đimetylete và nước. Hợp chất trung gian có công thức (II) trong đó W_1 là clo và W_2 là brom có thể được điều chế bằng cách cho 7-bromo-2(1H)-quinoxalinon phản ứng với phospho oxyclorua, hoặc theo cách khác phản ứng với thionyl clorua và N,N-đimetylformamit trong dung môi thích hợp, chẳng hạn, như toluen. Hợp chất trung gian có công thức (IV) cũng có thể được điều chế bằng cách cho 7-bromo-2-(1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin phản ứng với hợp chất trung gian W_{10}-R^1 trong đó W_{10} là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, bromo và nhóm tương tự. Hợp chất trung gian có công thức (IV) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp có thể được điều chế theo quy trình giống như vậy nhưng trong đó 7-bromo-2-(1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin được cho phản ứng với hợp chất trung gian W_{10}-R^1-P trong đó P là nhóm bảo vệ thích hợp, chẳng hạn, như -C(=O)-O-C$(CH_3)_3$. Hợp chất trung gian có công thức (IV) sau đó được cho phản ứng tiếp trong bước tiếp theo với hợp chất trung gian có công thức (V) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như paladi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri tert-butoxit hoặc Cs_2CO_3, phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin], và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đioxan hoặc etylen glycol đimetylete và nước, thu được hợp chất trung gian có công thức (VI). Hợp chất trung gian có công thức (VI) này sau đó có thể được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (VII) trong đó W_3 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, brom và trong đó R^x và R^y là C_{1-4}alkyl, và R^z là C_{1-4}alkyl hoặc phenyl, chẳng hạn, như R^x và R^y là CH_3 và R^z là C$(CH_3)_3$ hoặc phenyl, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit hoặc N,N-đimetylaxetamit, thu được hợp chất trung gian có công thức (VIII). Hợp chất trung gian có công thức (VIII) hoặc hợp chất trung gian có công thức (VIII) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (IV) hoặc hợp chất trung gian có công thức (IV) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXIII') trong đó $R^{3a'}$ là -C_{1-6}alkyl-O-Si$(R^x)(R^y)(R^z)$ trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như paladi (II)

axetat, phối tử thích hợp, chẳng hạn, như raxemic -2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như Cs_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như 1,2-đimetoxyetan. Hợp chất trung gian có công thức (VIII) có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là -C_{1-6}alkyl-OH, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-a) hoặc hợp chất có công thức (I-a) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp, bằng phản ứng với tetrabutylamoni florua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran. Loại phản ứng này cũng có thể được thực hiện trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn, như axit axetic hoặc HCl, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran hoặc đioxan. Theo cách khác, hợp chất trung gian có công thức (VI) có thể phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (VII') trong đó W_3 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, bromo và nhóm tương tự, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit hoặc N,N-đimetylaxetamit, thu được hợp chất trung gian có công thức (XXV) mà sau đó có thể được khử bảo vệ trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn, như HCl, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, metanol hoặc isopropanol, để tạo ra hợp chất có công thức (I-a). Hợp chất có công thức (I-a) hoặc hợp chất có công thức (I-a) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp có thể được cho phản ứng với metansulfonyl clorua trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, điisopropyletanamin hoặc N,N-đimetyl-4-aminopyriđin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan hoặc tetrahyđrofuran, để thu được hợp chất trung gian có công thức (IX) (dẫn xuất mesylat) hoặc hợp chất trung gian có công thức (IX') (dẫn xuất clorua) hoặc hợp chất trung gian có công thức (IX) hoặc (IX') trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp. Hợp chất trung gian có công thức (IX) hoặc (IX') sau đó có thể được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (X) để thu được hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $NR^{10}R^{11}$, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-b) hoặc hợp chất có công thức (I-b) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp. Phản ứng này có thể tuỳ ý được thực hiện trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, K_2CO_3, Na_2CO_3 hoặc natri hyđrua và tuỳ ý dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril, tetrahyđrofuran, đioxan, N,N-đimetylformamit, 1-metyl-pyroliđinon, rượu thích hợp, ví dụ, 1-butanol và chất tương tự. Loại phản ứng này cũng có thể được thực hiện với muối thích hợp của hợp chất trung gian có công thức (X), ví dụ, muối HCl của hợp chất trung gian có công thức (X), hoặc có thể được thực hiện trong sự có mặt của kali iođua. Theo cách này có thể thu được hợp chất trong đó R^3 là iodoC_{1-6}alkyl. Hợp chất có công thức (I-b) trong đó phần tử thế R^1 mang nhóm bảo vệ thích hợp có thể được

chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I-b) bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn, như axit trifloaxetic, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

Hợp chất trung gian có công thức (IX) cũng có thể phản ứng với vòng có chứa nitơ thích hợp trong phần định nghĩa của nhóm R^9, vòng này được thể hiện bằng công thức (XXI) hoặc muối thích hợp của hợp chất trung gian có công thức (XXI), trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril, 1-metyl-2-pyroliđinon, hoặc rượu, ví dụ, 1-butanol, tuỳ ý trong sự có mặt của kali iođua hoặc bazơ thích hợp, chẳng hạn, như Na_2CO_3, K_2CO_3 hoặc trietylamin, thu được hợp chất có công thức (I-d). Hợp chất trung gian có công thức (IX) cũng có thể phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (X-a) trong đó P là nhóm bảo vệ thích hợp, chẳng hạn, như -C(=O)-O-C$(CH_3)_3$, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đimetylaxetamit, thu được hợp chất trung gian có công thức (XXX) mà có thể được khử bảo vệ để thu được hợp chất có công thức (I-b-1) trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn, như HCl hoặc axit trifloaxetic, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan hoặc rượu, ví dụ, metanol. Hợp chất trung gian có công thức (XXX) cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VI) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức W_6-C_{1-6}alkyl-$NR^{10}P$ trong đó W_6 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, bromo và nhóm tương tự, hoặc -O-S(=O)$_2$-CH_3, và P là như được định nghĩa ở trên, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, ví dụ, N,N-đimetylformamit hoặc N,N-đimetylaxetamit. Theo cách khác, hợp chất có công thức (I-d) hoặc (I-b-1) cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VI) phản ứng một cách tương ứng với hợp chất trung gian có công thức W_6-C_{1-6}alkyl-vòng N hoặc W_6-C_{1-6}alkyl-NHR^{10} trong đó W_6 là như được định nghĩa ở trên.

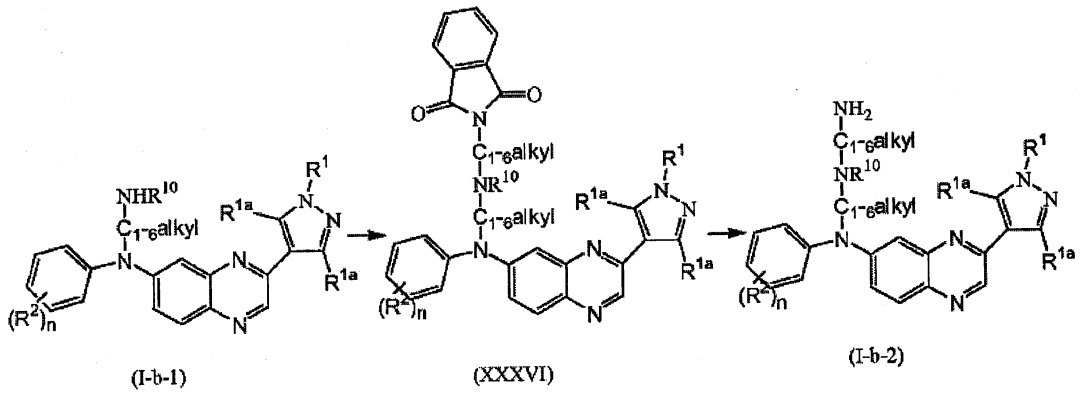
Hợp chất trung gian có công thức (VI) có thể phản ứng với W_6-R^{3a} trong đó W_6 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, bromo và nhóm tương tự, hoặc -O-S(=O)$_2$-CH_3, và R^{3a} là C_{1-6}alkyl được thế tuỳ ý, chẳng hạn, như -CH_2-C_3H_5, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua hoặc Cs_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit, N,N-đimetylaxetamit hoặc axetonitril, thu được hợp chất có công thức (I-c). Theo cách này, hợp chất có công thức (I-c) trong đó R^3 là -S(=O)$_2$-N$(CH_3)_2$ cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VI) phản ứng với đimetylsulfamoyl clorua, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I-c) trong đó R^{3a} là $-CH_2-C(OH)(R')(R'')$ trong đó R' là C_{1-4}alkyl được thế tuỳ ý và R'' là hyđro hoặc C_{1-4}alkyl được thế tuỳ ý, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-c-1), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VI) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXII) trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, Cs_2CO_3, hoặc kali hyđroxit, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit, N,N-đimetylaxetamit, axetonitril hoặc nước.

Hợp chất trung gian có công thức (IV) cũng có thể phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXIII) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như paladi (II) axetat hoặc tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi (0), bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri tert-butoxit, phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin] hoặc 2-đixyclohexylphosphino-2'-(N,N-đimetylamino)biphenyl, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đioxan, thu được hợp chất có công thức (I-c).

Hợp chất có công thức (I-b) trong đó R^{11} là C_{1-6}alkyl được thế bằng amino, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-b-2), cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1A sau đây.

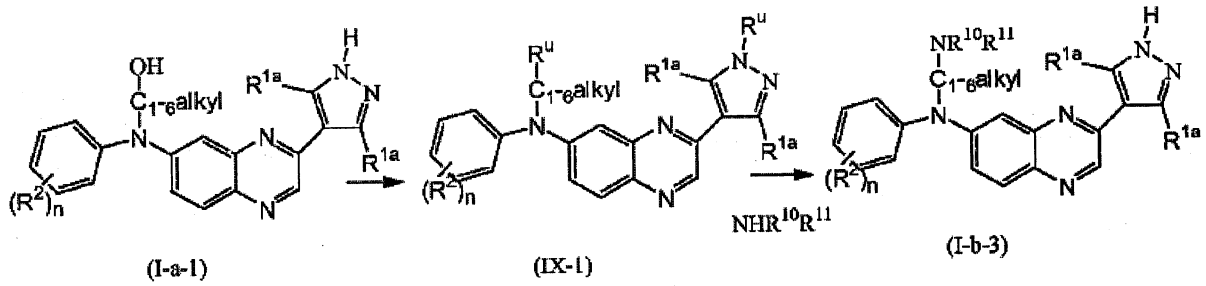
Sơ đồ 1A



Trong sơ đồ 1A, hợp chất có công thức (I-b-1) được cho phản ứng với N-(3-bromopropyl)phtalimit trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như kali carbonat, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril, thu được hợp chất trung gian có công thức (XXXVI) mà có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I-b-2) bằng phản ứng với hyđrazin trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, etanol.

Hợp chất có công thức (I-b) trong đó R^1 là hyđro, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-b-3) có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1A1.

Sơ đồ 1A1



(I-a-1) (IX-1) (I-b-3)

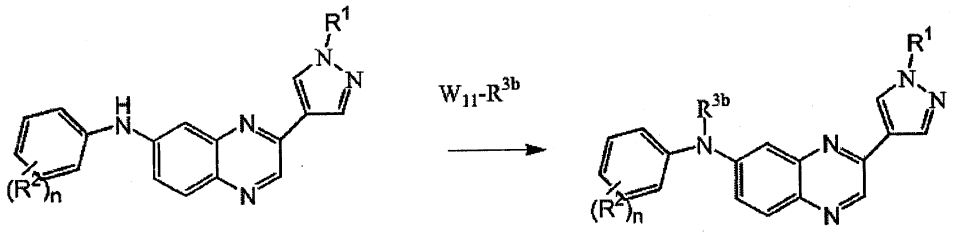
Trong sơ đồ 1A1, hợp chất trung gian có công thức (I-a-1) được cho phản ứng với metansulfonyl clorua trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan thu được hợp chất trung gian có công thức (IX-1) trong đó R^u là $-O-S(=O)_2-CH_3$, mà được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I-b-3) bằng phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (X) trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ về điều kiện và định nghĩa của R^{1a} trong các phản ứng của sơ đồ 1a và sơ đồ 1a1, nhóm bảo vệ có thể là thích hợp để các phản ứng được diễn ra. Chẳng hạn như, nhóm hyđroxyl trong phần định nghĩa của R^{1a} có thể được bảo vệ bằng gốc tert. butylđimetylsilyl; nhóm NH trong phần định nghĩa của R^{1a} có thể được bảo vệ bằng nhóm $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng hiểu rõ về các phản ứng khử bảo vệ thích hợp.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{2-6} alkynyl được thế tuỳ ý, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-k), có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1B.

Sơ đồ 1B



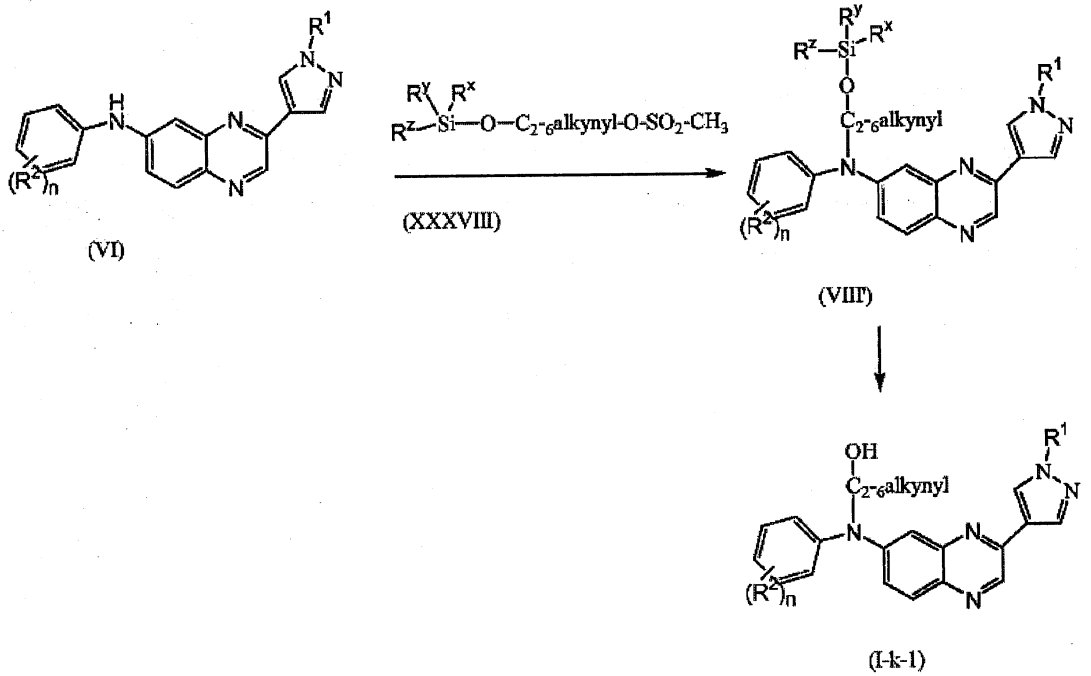
(VI) (I-k)

Trong sơ đồ 1B, hợp chất trung gian có công thức (VI) được cho phản ứng với hợp chất

trung gian có công thức W_{11}-R^{3b} trong đó R^{3b} là C_{2-6}alkynyl được thế tuỳ ý và W_{11} là nhóm rời chuyển thích hợp chẳng hạn, như halo, ví dụ, clo, hoặc -O-S(=O)$_2$-CH_3, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit. Hợp chất trung gian W_{11}-R^{3b} trong đó W_{11} là -O-S(=O)$_2$-CH_3, có thể được điều chế bằng cách cho dẫn xuất rượu tương ứng phản ứng với metansulfonyl clorua trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin hoặc 4-đimetylaminopyriđin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

Hợp chất có công thức (I-k), trong đó R^{3b} là C_{2-6}alkynyl được thế bằng hyđroxyl, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-k-1), có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1C sau đây.

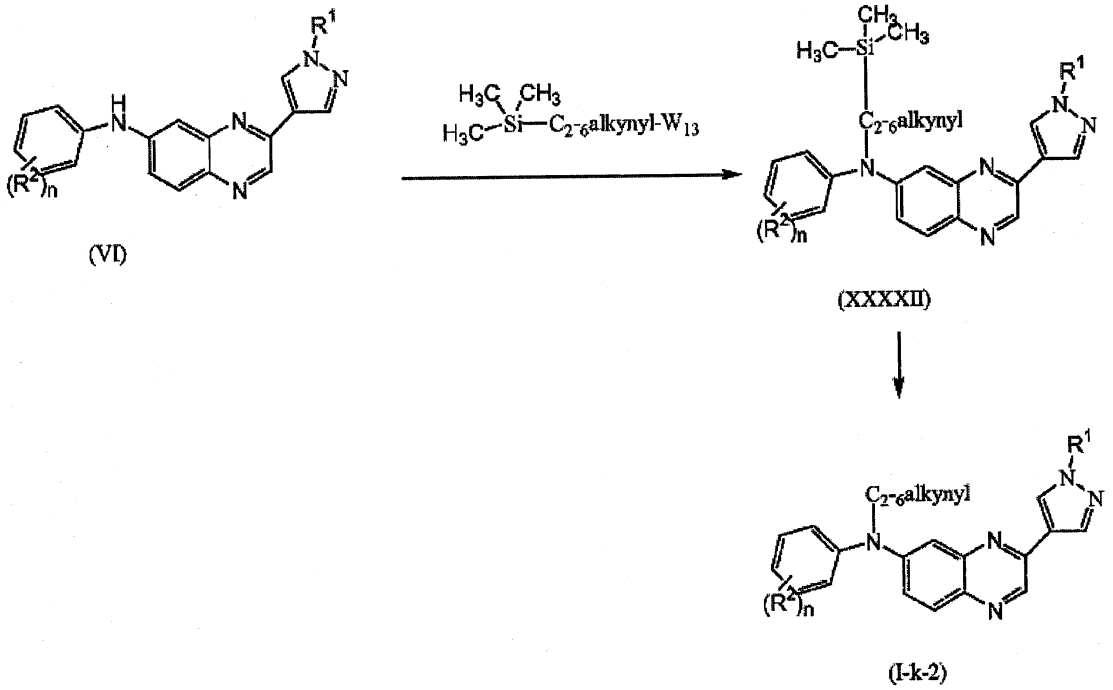
Sơ đồ 1C



Trong sơ đồ 1C, hợp chất trung gian có công thức (VI) được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXXVIII) trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,n-đimetylformamit, để thu được hợp chất trung gian có công thức (VIII'), mà được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I-k-1) bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn, như axit trifloaxetic, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran.

Hợp chất có công thức (I-k), trong đó R^{3b} là C_{2-6}alkynyl, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-k-2), có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1D sau đây.

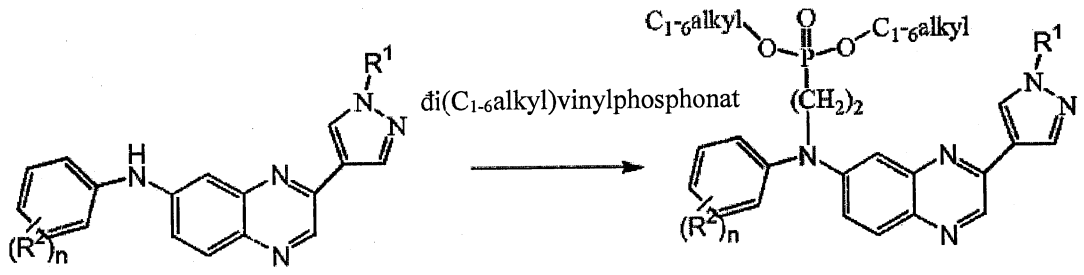
Sơ đồ 1D



Trong sơ đồ 1D, hợp chất có công thức (I-k-2) được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất trung gian có công thức (XXXXII) trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như K_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, metanol và chất tương tự. Hợp chất trung gian có công thức (XXXXII) này có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VI) phản ứng với W_{13}-C_{2-6}alkynyl-$Si(CH_3)_3$ trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là etyl được thế bằng $–P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-1), có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1E sau đây.

Sơ đồ 1E

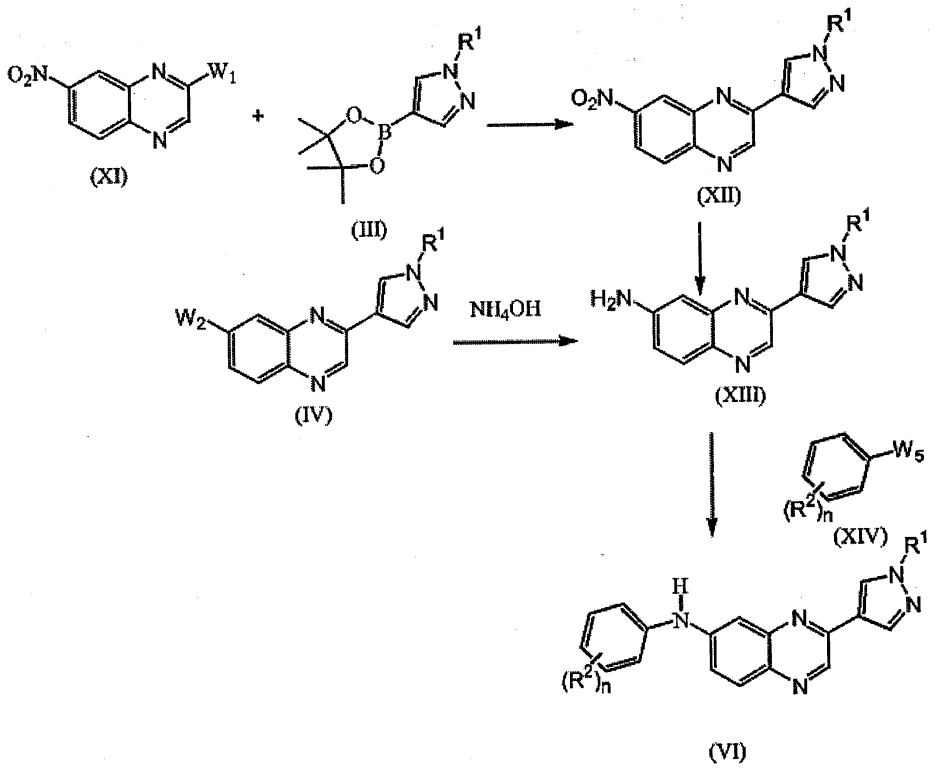


(VI) (I-1)

Trong Sơ đồ 1E, hợp chất trung gian có công thức (VI) được cho phản ứng với đi(C_{1-6}alkyl)vinylphosphonat trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như tri-N-butylphosphin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril, để thu được hợp chất có công thức (I-1).

Hợp chất trung gian có công thức (VI) cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 2 sau đây.

Sơ đồ 2



(XI) (III) (XII) (IV) (XIII) (XIV) (VI)

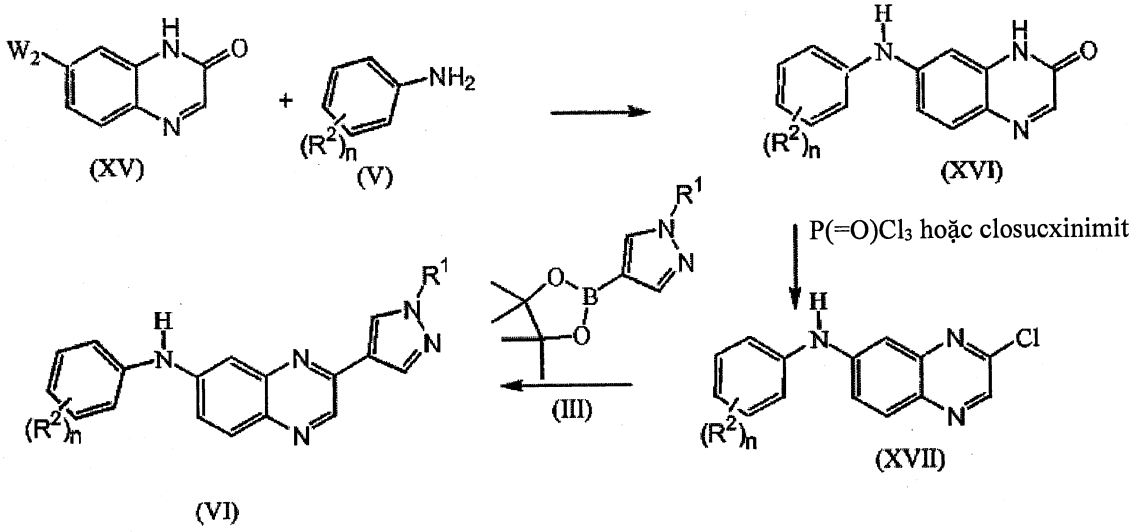
Trong sơ đồ 2, hợp chất trung gian có công thức (XII) được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XI) trong đó W_1 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, clo và nhóm tương tự, phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (III) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), bazơ thích hợp, chẳng hạn, như Na_2CO_3, và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylen glycol đimetylete và nước. Hợp chất trung gian có công thức (XII) được hyđro hoá trong bước tiếp theo thành hợp chất trung gian có công thức (XIII) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như Niken, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, metanol, hoặc tetrahyđrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng.

Hợp chất trung gian có công thức (XIII) cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (IV) phản ứng với NH_4OH trong sự có mặt của Cu_2O. Trong bước tiếp theo, hợp chất trung gian có công thức (XIII) được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XIV) trong đó W_5 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, brom và nhóm tương tự, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như paladi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri tert-butoxit, phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin], và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylen glycol đimetyl ete hoặc đioxan, để thu được hợp chất trung gian có công thức (VI). Phản ứng này có thể cũng được thực hiện trong sự có mặt của $Pd_2(dba)_3$ làm chất xúc tác, Xphos làm phối tử, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như Cs_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, butanol.

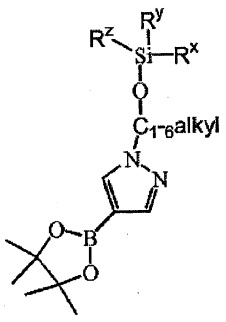
Hợp chất trung gian có công thức (IV) trong đó R^1 là hyđro có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (IV) trong đó R^1 không phải là hyđro, R^1 này được thể hiện bằng $R^{1'}$, bằng phản ứng với W_{14}-$R^{1'}$ trong đó W_{14} là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, brom, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit.

Theo cách khác, hợp chất trung gian có công thức (VI) có thể cũng được điều chế theo sơ đồ phản ứng 3 sau đây.

Sơ đồ 3



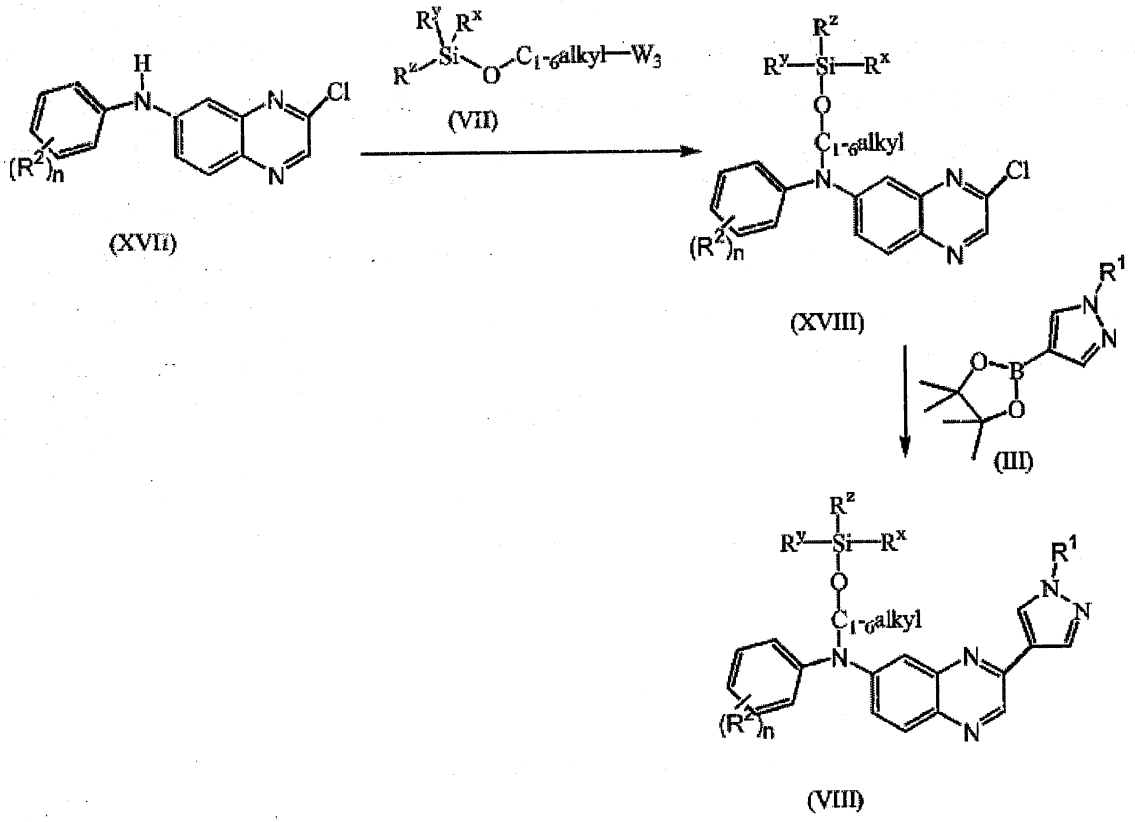
Trong sơ đồ 3, hợp chất trung gian có công thức (XV) được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như paladi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri tert-butoxit, phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin], và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylen glycol đimetyl ete, thu được hợp chất trung gian có công thức (XVI). Trong bước tiếp theo, hợp chất trung gian có công thức (XVI) được cho phản ứng với $P(=O)Cl_3$ hoặc closucxinimit, tuỳ ý trong sự có mặt của dung môi, chẳng hạn, như axetonitril, để thu được hợp chất trung gian có công thức (XVII) mà được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (VI) bằng phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (III) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) hoặc tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi (0), bazơ thích hợp, chẳng hạn, như Na_2CO_3 hoặc K_3PO_4, tuỳ ý trong sự có mặt của phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đimetoxybiphenyl, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylen glycol đimetylete.

Trong phản ứng trên, hợp chất có công thức (III) có thể phản ứng ở dạng được bảo vệ của nó, chẳng hạn, như  . Hợp chất trung gian được bảo vệ thu được có công thức (VI) có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian -C_{1-6}alkyl-OH

được khử bảo vệ bằng cách cho phản ứng với tetrabutylamoni florua, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran. -C_{1-6}alkyl-OH này có thể được chuyển hoá thành -C_{1-6}alkyl-NH_2 bằng cách trước tiên cho -C_{1-6}alkyl-OH phản ứng với metansulfonyl clorua trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan, sau đó cho hợp chất trung gian thu được phản ứng với đi-tert-butyl-iminocarboxylat trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit, sau đó là phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn, như axit trifloaxetic, trong dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

Theo cách khác, hợp chất trung gian có công thức (VIII) cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 4 sau đây.

Sơ đồ 4

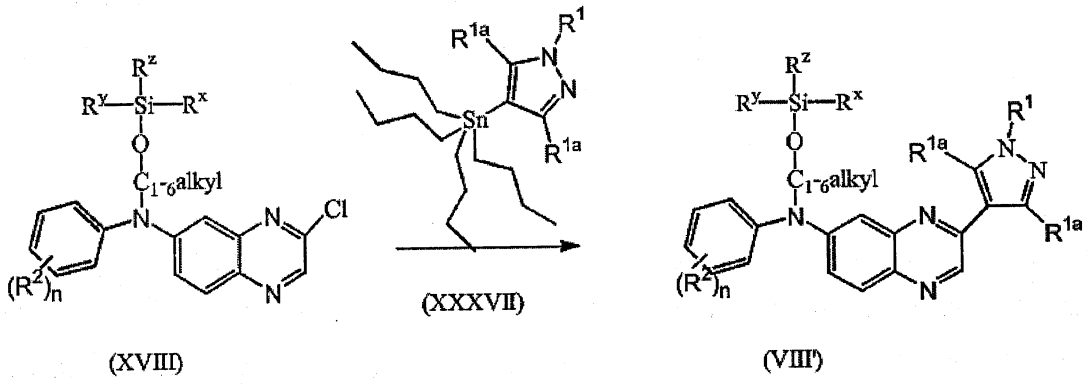


Trong sơ đồ 4, hợp chất trung gian có công thức (XVII) được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (VII) trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit, để thu được hợp chất trung gian có công thức (XVIII). Sau đó, hợp chất trung gian có công thức

(XVIII) có thể được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (III) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như $Pd_2(dba)_3$, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như K_3PO_4, phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đimetoxy-biphenyl hoặc S-Phos, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đioxan hoặc nước hoặc hỗn hợp chứa chúng.

Hợp chất trung gian có công thức (VIII') có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 4A sau.

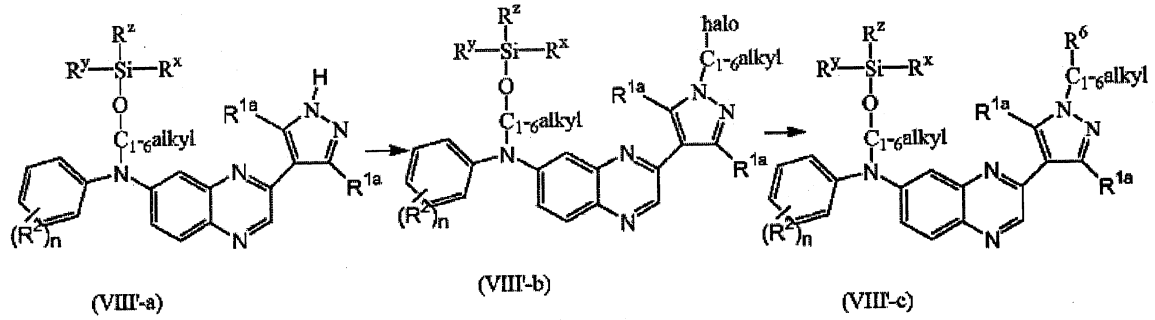
Sơ đồ 4A

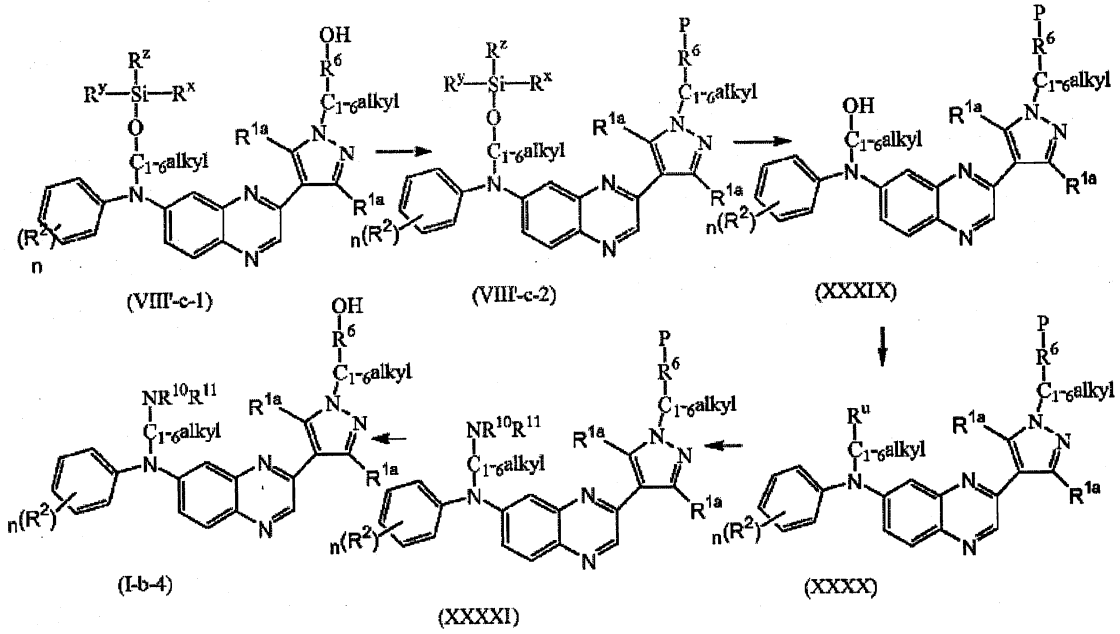


Trong sơ đồ 4A, hợp chất trung gian có công thức (XVIII) được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXXVII) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như tetrakis(triphenylphisphin)paladi (0), và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như toluen.

Hợp chất trung gian có công thức (VIII') có thể được phản ứng tiếp theo sơ đồ phản ứng 4B sau đây.

Sơ đồ 4B





Trong sơ đồ 4B, hợp chất trung gian có công thức (VIII') trong đó R^1 là hyđro, hợp chất trung gian này được thể hiện bằng công thức (VIII'-a), có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (VIII') trong đó R^1 là haloC_{1-6}alkyl, hợp chất trung gian này được thể hiện bằng công thức (VIII'-b) bằng phản ứng với W_{12}-C_{1-6}alkyl-halo trong đó W_{12} là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ clo, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit. Hợp chất trung gian có công thức (VIII'-b) này có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (VIII'-c) trong đó R^1 là R^6 tuỳ ý được thế, bằng phản ứng với R^6 tuỳ ý được thế trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như K_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril. Khi trong hợp chất trung gian có công thức (VIII'-c), R^6 mang nhóm hyđroxyl như trong hợp chất trung gian có công thức (VIII'-c-1), thì nhóm hyđroxyl này có thể được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp P, chẳng hạn, như –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl, bằng phản ứng với C_{1-6}alkyl-C(=O)-W_{12}, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, 4-đimetylaminopyriđin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan, thu được hợp chất trung gian có công thức (VIII'-c-2) mà có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (XXXIX) bằng phản ứng với tetrabutylamoni florua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran. Hợp chất trung gian có công thức (XXXIX) này có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (XXXX) bằng phản ứng với metansulfonyl clorua trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan, mà có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (XXXXI) bằng phản ứng với hợp chất trung gian có công

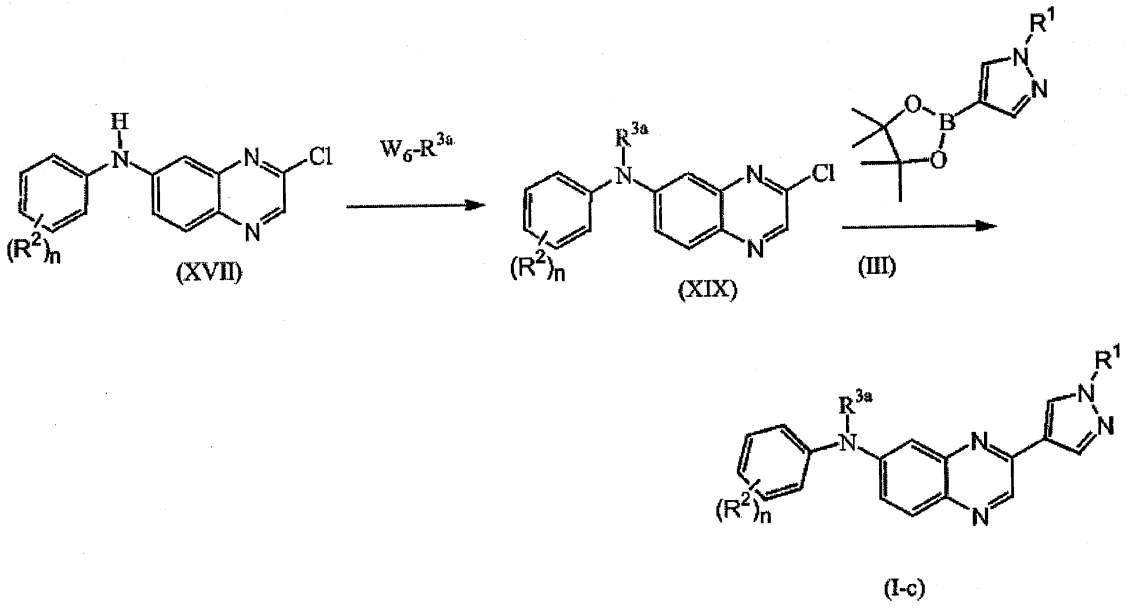
thức (X) trong dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril. Sau đó, hợp chất trung gian có công thức (XXXXI) này có thể được khử bảo vệ thành hợp chất có công thức (I-b-4) trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như K_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, metanol và chất tương tự.

Hợp chất trung gian có công thức (VIII') cũng có thể được phản ứng để điều chế hợp chất theo sáng chế theo các sơ đồ phản ứng như được thể hiện trong sơ đồ 1. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ về điều kiện và đối với phần định nghĩa của R^{1a}, nhóm bảo vệ có thể là thích hợp để các phản ứng được diễn ra. Chẳng hạn như, nhóm hydroxyl trong phần định nghĩa của R^{1a} có thể được bảo vệ bằng gốc tert. butyldimetylsilyl; nhóm NH trong phần định nghĩa của R^{1a} có thể được bảo vệ bằng nhóm $-C(=O)-O-C(CH_3)_3$.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cũng hiểu rõ về các phản ứng khử bảo vệ thích hợp.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế tuỳ ý, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-c), cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 5 sau đây.

Sơ đồ 5

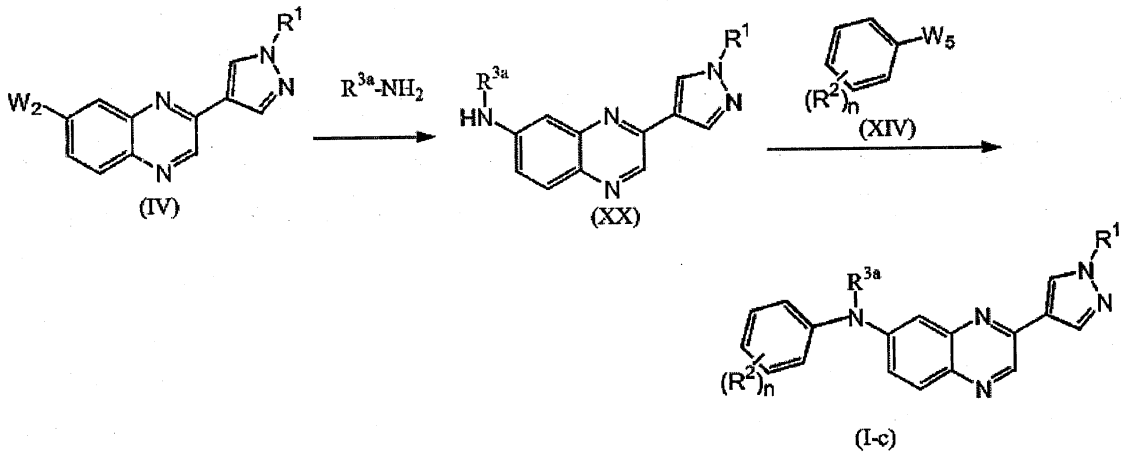


Trong sơ đồ 5, hợp chất trung gian có công thức (XVII) được cho phản ứng với W_6-R^{3a} trong đó W_6 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, brom và nhóm tương tự, và R^{3a} là C_{1-6}alkyl được thế tuỳ ý, chẳng hạn, như $-CH_2-C_3H_5$, trong sự

có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit, để thu được hợp chất trung gian có công thức (XIX). Trong bước tiếp theo, hợp chất trung gian có công thức (XIX) được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (III) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như tetrakis(triphenyl)phosphin paladi hoặc $Pd_2(dba)_3$ (tris(đibenzyliđenaxeton) đipaladi (0)), phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đimetoxybiphenyl, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như Na_2CO_3 hoặc K_3PO_4, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylen glycol đimetylete hoặc đioxan hoặc nước.

Theo cách khác, hợp chất có công thức (I-c) cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 6 sau đây.

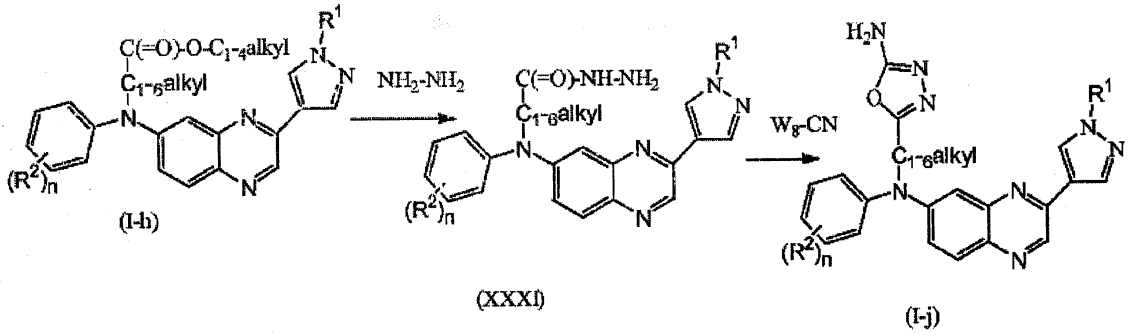
Sơ đồ 6



Trong sơ đồ 6, hợp chất trung gian có công thức (IV) được cho phản ứng với R^{3a}-NH_2 trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như paladi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri tert-butoxit, và phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin], để thu được hợp chất trung gian có công thức (XX) mà được cho phản ứng trong bước tiếp theo với hợp chất trung gian có công thức (XIV) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như paladi (II) axetat hoặc $Pd_2(dba)_3$ (tris(đibenzyliden axeton) đipaladi (0)), phối tử thích hợp chẳng hạn, như 2-đixyclohexylphosphino-tris-isopropyl-biphenyl hoặc 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin], bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri tert- butoxit, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylen glycol đimetylete.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 5-amino-1,3,4-oxađiazolyl có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 7 sau đây.

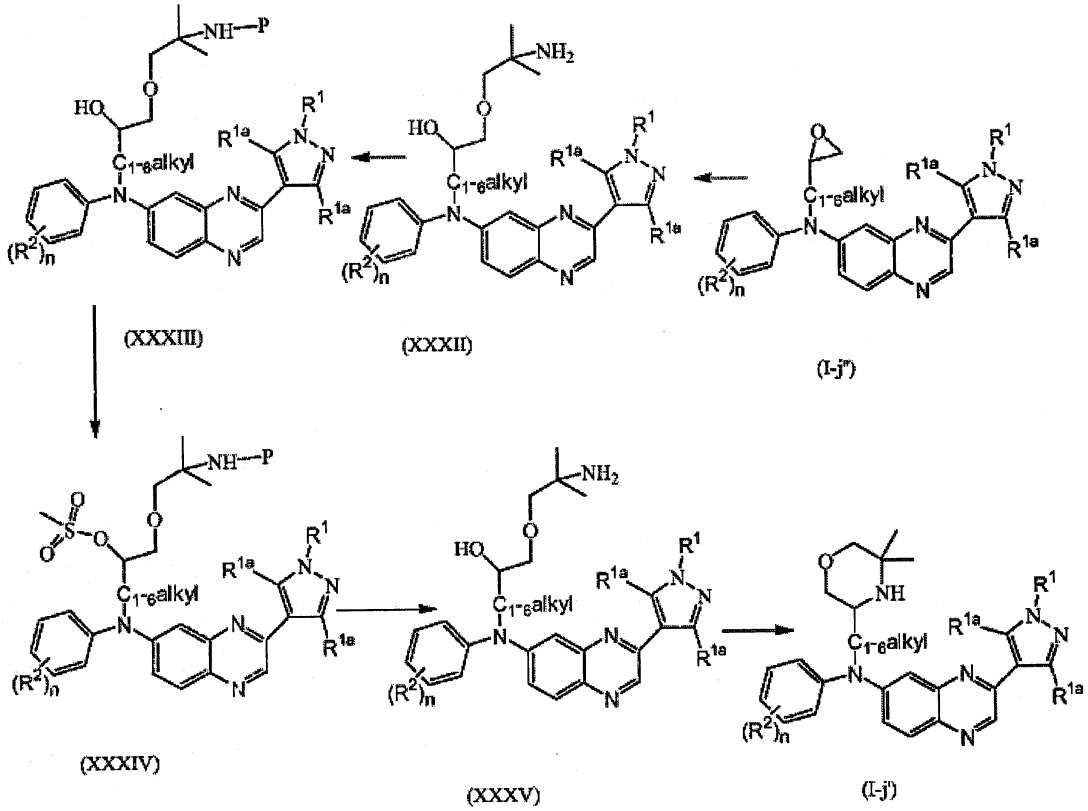
Sơ đồ 7



Trong sơ đồ 7, hợp chất có công thức (I-h) được cho phản ứng với NH_2-NH_2 trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, etanol, để thu được hợp chất trung gian có công thức (XXXI) mà sau đó được cho phản ứng với W_8-CN trong bước tiếp theo, trong đó W_8 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, brom, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như $NaHCO_3$, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như nước hoặc đioxan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 3,3-đimetyl-morpholin có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 7A sau đây.

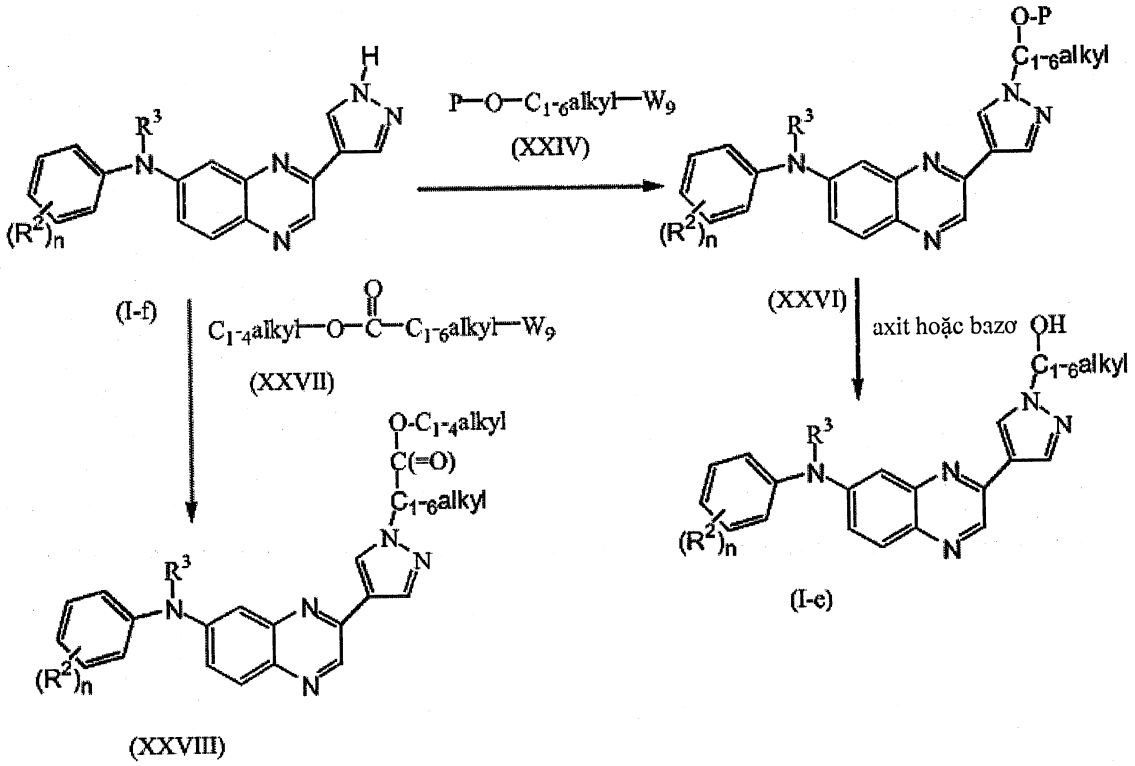
Sơ đồ 7A

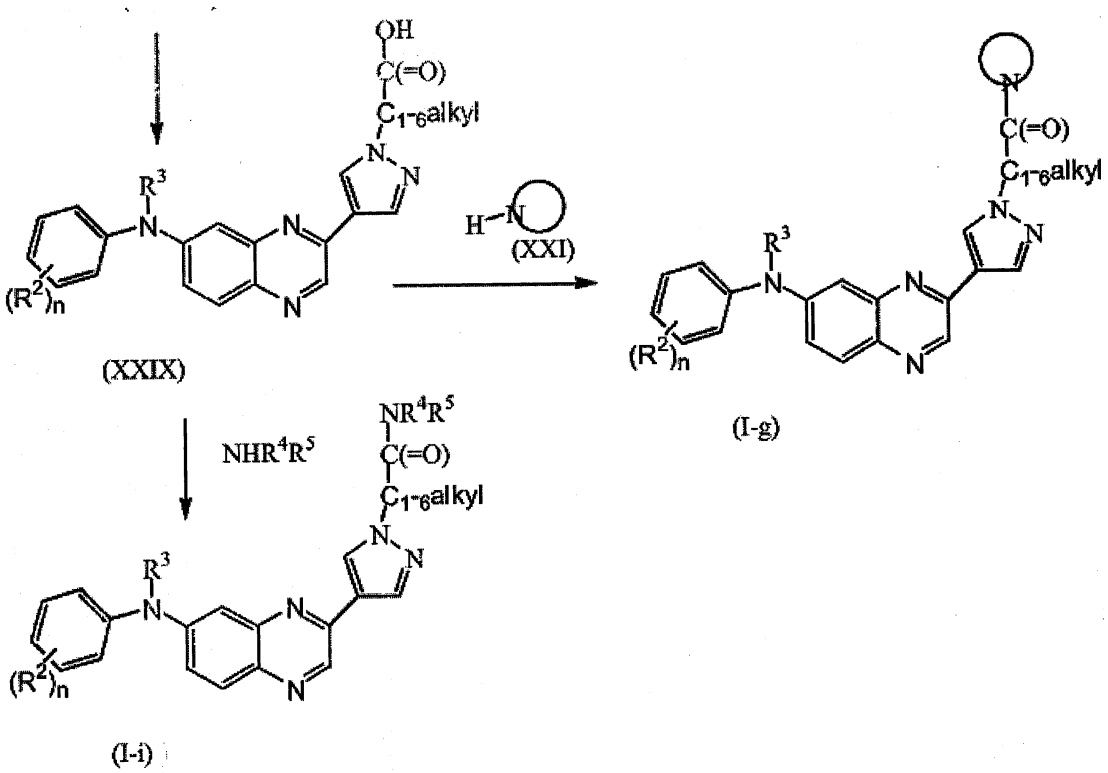


Trong sơ đồ 7A, hợp chất có công thức (I-j'') được cho phản ứng với 2-amino-2-metyl-1-propanol trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như NaH và trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit thu được hợp chất trung gian có công thức (XXXII) mà gốc NH_2 của nó được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ P thích hợp, chẳng hạn, như -C(=O)-O-C(CH_3)$_3$, bằng phản ứng với chẳng hạn, như đi-tert-butyl đicarbonat trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đioxan, và bazơ thích hợp, chẳng hạn, như $NaHCO_3$, thu được hợp chất trung gian có công thức (XXXIII). Trong bước tiếp theo, hợp chất trung gian này được cho phản ứng với metansulfonyl clorua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan, và bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, để thu được hợp chất trung gian có công thức (XXXIV) mà được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (XXXV) bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn, như axit trifloaxetic, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan. Hợp chất trung gian có công thức (XXXV) được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I-j') bằng phản ứng với bazơ thích hợp, chẳng hạn, như *N,N*-điisopropyletylamin và trietylamin trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, metanol.

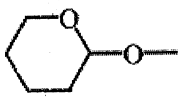
Như đã thể hiện ở trên, hợp chất có công thức (I) hoặc một số hợp chất trong số các hợp chất trung gian mô tả ở trên có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất được bảo vệ tương ứng. Các phản ứng bảo vệ-khử bảo vệ khác được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 8 sau đây.

Sơ đồ 8





Trong sơ đồ 8, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hyđroxyC_{1-6}alkyl, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-e), có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất trung gian có công thức (XXVI) trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn, như HCl hoặc axit trifloaxetic, hoặc chất khử silyl hoá thích hợp, chẳng hạn, như tetrabutyl amoni florua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, metanol, hoặc tetrahyđrofuran. Hợp chất trung gian có công thức (XXVI) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hyđro, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-f), phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXIV) trong đó W_9 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, brom và nhóm tương tự, và P là nhóm bảo vệ thích hợp, chẳng hạn, như -O-Si$(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ hoặc



, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua hoặc K_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit hoặc axetonitril.

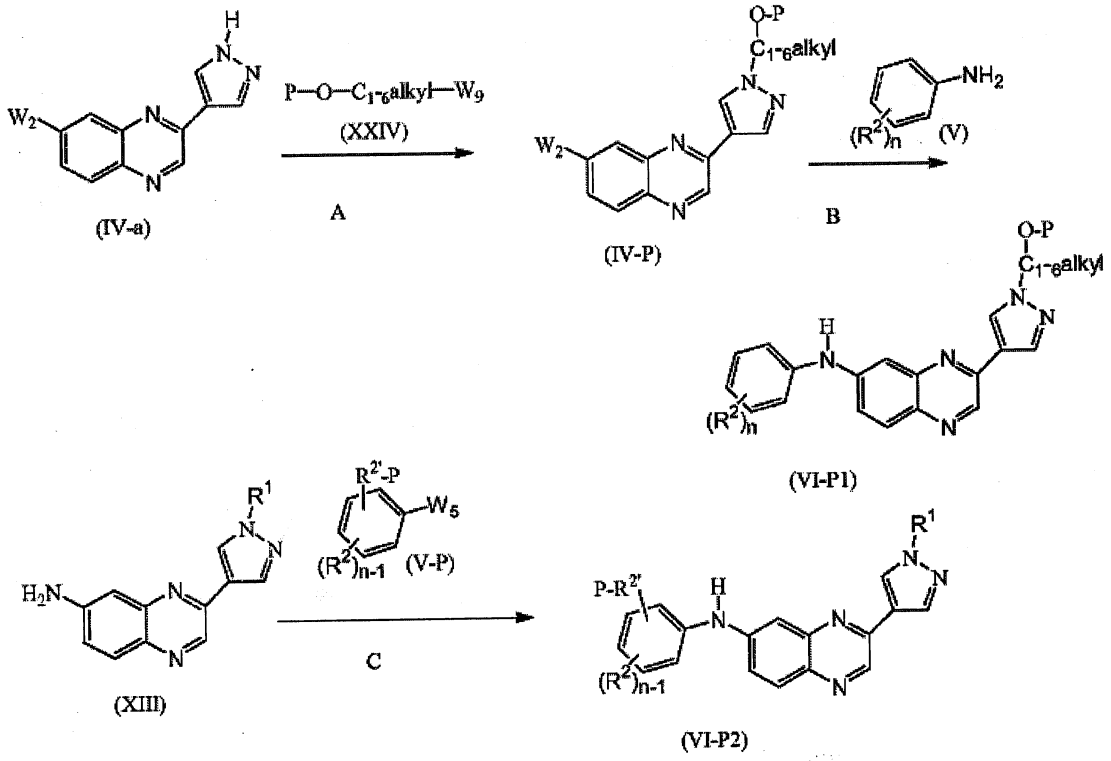
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^6 trong đó R^6 là vòng có chứa nitơ thích hợp được nối với gốc C(=O) thông qua nguyên tử nitơ, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-g), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXIX) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức

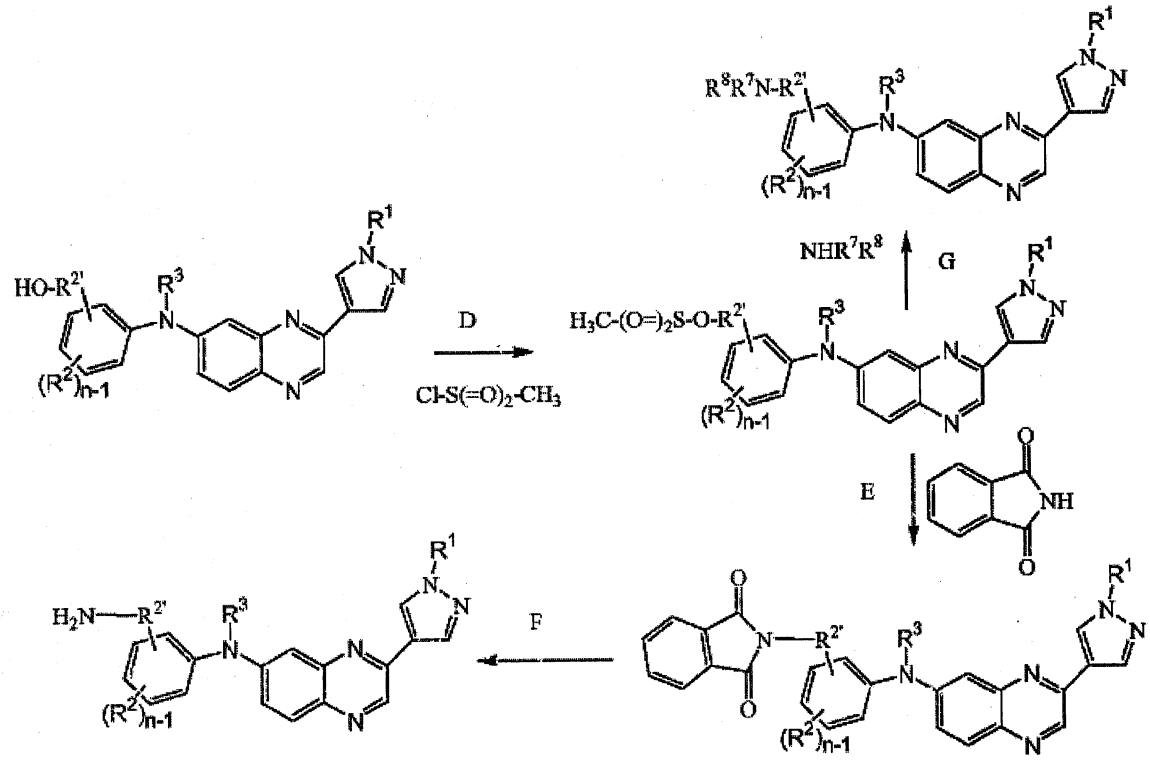
(XXI) trong sự có mặt của chất kết hợp peptit thích hợp chẳng hạn như, 1-hyđroxy-benzotriazol và 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etyl carbođiimit HCl. Hợp chất trung gian có công thức (XXIX) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXVIII) phản ứng với LiOH trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran hoặc nước. Hợp chất trung gian có công thức (XXVIII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (I-f) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXVII) trong đó W_9 là như được định nghĩa ở trên, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I-i) có thể được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian có công thức (XXIX) bằng phản ứng với NHR^4R^5 trong sự có mặt của chất kết hợp peptit thích hợp chẳng hạn, như 1-hyđroxy-benzotriazol và 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etyl carbođiimit HCl và bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

Các phản ứng bảo vệ-khử bảo vệ khác cũng có thể được sử dụng như được thể hiện trong sơ đồ phản ứng 9 sau đây.

Sơ đồ 9





Trong sơ đồ 9, các điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

A: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit.

B: trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như paladi (II)axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri tert-butoxit, phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin], và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đioxan hoặc etylen glycol đimetylete.

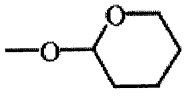
C: trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như paladi (II)axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri tert-butoxit, phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin], và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đioxan hoặc etylen glycol đimetylete.

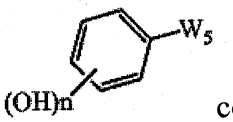
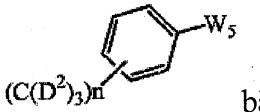
D: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

E: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như K_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như 1-metyl-2-pyroliđinon.

F: trong sự có mặt của hyđrazin monohyđrat, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, etanol.

G: trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như K_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rõ về điều kiện nào và nhóm bảo vệ trên phần nào của phân tử có thể là phù hợp. Chẳng hạn như, nhóm bảo vệ trên phần tử thế R^1 hoặc trên gốc pyrazol, hoặc nhóm bảo vệ trên phần tử thế R^3 hoặc trên phần tử thế R^2 hoặc dạng tổ hợp của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng có thể biết được nhóm bảo vệ khả thi nhất, chẳng hạn, như –C(=O)-O-C_{1-4}alkyl hoặc  hoặc O-Si$(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ hoặc -CH_2-O-CH_2CH_2-O-CH_3.

Sáng chế này cũng bao gồm hợp chất được đơtêri hoá. Các hợp chất được đơtêri hoá này có thể được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất trung gian được đơtêri hoá phù hợp trong quy trình tổng hợp. Chẳng hạn, như hợp chất trung gian có công thức (IV-a)  có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (IV-b)  bằng phản ứng với iodometan-D^3 trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như xesi carbonat, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được chuyển hoá lẫn nhau thông qua các phản ứng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc các biến đổi của nhóm chức.

Chẳng hạn như, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là tetrahyđropyranyl có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hyđro, bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn, như HCl hoặc axit trifloaxetic, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan, đioxan, hoặc rượu, ví dụ, metanol, isopropanol và dung môi tương tự.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là monohaloalkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng gốc vòng như được xác định ở trên bằng hợp chất trung gian có công thức (XXI) và được nối với gốc C_{1-6}alkyl bằng nguyên tử nitơ, bằng phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXI) tuỳ ý trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin hoặc K_2CO_3 hoặc natri hyđrua, và tuỳ ý trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril, N,N-đimetylformamit hoặc 1-metyl-2-pyroliđinon.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl-OH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl-F bằng phản ứng với đietylamino lưu huỳnh triflorua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan và trong sự có mặt của hàm lượng rượu làm xúc tác, chẳng hạn, như etanol. Tương tự, hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 hoặc R^9 trong đó R^6 hoặc R^9 này được thế bằng OH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 hoặc R^9 trong đó R^6 hoặc R^9 này được thế bằng F, bằng phản ứng với đietylamino lưu huỳnh triflorua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 hoặc R^9 trong đó R^6 hoặc R^9 này được thế bằng –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 hoặc R^9 trong đó R^6 hoặc R^9 này được thế bằng -CH_2-OH, bằng phản ứng với $LiAlH_4$ trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran.

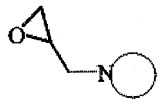
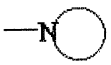
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 1,3-đioxo-2H-isoinđol-2-yl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng amino, bằng phản ứng với hyđrazin monohyđrat trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, etanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng amino, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, bằng phản ứng với Cl-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng halo, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NR^4R^5 hoặc $NR^{10}R^{11}$, bằng phản ứng với NHR^4R^5 hoặc $NHR^{10}R^{11}$, bằng cách sử dụng amino với lượng dư lớn hoặc trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như K_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril, N,N-đimetylaxetamit hoặc 1-metyl-pyrolidinon.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hyđro, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là polyhaloC_{1-6}alkyl hoặc polyhyđroxyC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl hoặc -S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$ hoặc -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, bằng phản ứng với polyhaloC_{1-6}alkyl-W hoặc polyhyđroxyC_{1-6}alkyl-W hoặc C_{1-6}alkyl-W hoặc W-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$ hoặc

W-S(=O)$_2$-C$_{1-6}$alkyl, trong đó W là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, brom và nhóm tương tự, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua hoặc K_2CO_3 hoặc trietylamin hoặc 4-đimetylamino-pyriđin hoặc điisopropylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit hoặc axetonitril hoặc điclometan. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hyđro cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C$_{1-6}$alkyl-OH, bằng phản ứng với W-C$_{1-6}$alkyl-O-Si(CH$_3$)$_2$(C(CH$_3$)$_3$) trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hyđro, cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là etyl được thế bằng –S(=O)$_2$-C$_{1-6}$alkyl, bằng phản ứng với C$_{1-6}$alkyl-vinylsulfon, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ metanol hoặc bằng phản ứng với C$_{1-6}$alkyl-2-bromoetylsulfon trong sự có mặt của chất khử proton thích hợp, chẳng hạn, như NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đimetyformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hyđro cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là -CH$_2$-CHOH-CH$_2$, bằng phản ứng với  trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit, trong đó  là vòng có chứa nitơ thích hợp trong phần định nghĩa của R^6.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C$_{1-6}$alkyl được thế bằng R^6 trong đó R^6 này được thế bằng -C(=O)-O-C$_{1-6}$alkyl hoặc -S(=O)$_2$-NR^{14}R^{15} hoặc trong đó R^3 là C$_{1-6}$alkyl được thế bằng R^9 trong đó R^9 này được thế bằng –C(=O)-O-C$_{1-6}$alkyl hoặc -S(=O)$_2$-NR^{14}R^{15}, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 hoặc R^9 là không được thế, bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn, như HCl và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đioxan, axetonitril hoặc rượu, ví dụ, rượu isopropyl. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C$_{1-6}$alkyl được thế bằng R^6 trong đó R^6 này là gốc vòng có chứa nguyên tử nitơ mà được thế bằng nhóm -CH$_2$-OH hoặc trong đó R^3 là C$_{1-6}$alkyl được thế bằng nhóm R^9, trong đó nhóm R^9 này là gốc vòng có chứa nguyên tử nitơ mà được thế bằng nhóm -CH$_2$-OH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 hoặc R^9 là không được thế, bằng phản ứng với natri hyđroxit, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm R^9, trong đó R^6 này hoặc R^9 này là không được thế, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 này hoặc R^9 này được thế bằng nhóm C_{1-6}alkyl, bằng phản ứng với W-C_{1-6}alkyl, trong đó W là như được định nghĩa ở trên, trong sự có mặt của bazơ thích hợp. Chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 hoặc R^3 là hyđroxyC_{1-6}alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất carbonyl tương ứng, bằng phản ứng với dess-Martin-periodinan, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm R^6 hoặc R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm R^9, trong đó R^6 này hoặc R^9 này được thế bằng C_{1-6}alkyl-halo, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 này hoặc R^9 này được thế bằng C_{1-6}alkyl-CN, bằng phản ứng với natri xyanua, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như nước hoặc rượu, ví dụ, etanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm R^6, trong đó nhóm R^6 này là không được thế hoặc trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm R^9, trong đó nhóm R^9 này là không được thế, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 hoặc R^9 được thế bằng $-CH_3$ hoặc $-CH(CH_3)_2$, bằng phản ứng với formalđehyt hoặc axeton và $NaBH_3CN$, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran hoặc rượu, ví dụ, metanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 có chứa phần tử thế R^6 được thế bằng nhóm OH hoặc trong đó R^3 có chứa phần tử thế R^9 được thế bằng nhóm OH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó phần tử thế R^6 hoặc R^9 được thế bằng nhóm C_{1-6}alkyloxy, bằng phản ứng với W-C_{1-6}alkyl, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 có chứa phần tử thế R^6 được thế bằng nhóm C_{1-6}alkyloxy hoặc, trong đó nhóm R^3 có chứa phần tử thế R^9 được thế bằng nhóm C_{1-6}alkyloxy, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó phần tử thế R^6 hoặc R^9 được thế bằng nhóm -OH bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn, như axit clohyđric.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 có chứa phần tử thế R^6 được thế bằng nhóm halo hoặc trong đó nhóm R^3 có chứa phần tử thế R^9 được thế bằng nhóm halo có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó phần tử thế R^6 hoặc R^9 được

thế bằng nhóm $-NR^{14}R^{15}$ bằng phản ứng với $NHR^{14}R^{15}$ trong dung môi thích hợp, chẳng hạn, như 1-metyl-pyroliđinon. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm $-C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm COOH, bằng phản ứng với LiOH trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm COOH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm $-C(=O)-NH_2$ hoặc $-C(=O)-NHCH_3$ hoặc $-C(=O)NR^{10}R^{11}$, bằng phản ứng với $NH(Si(CH_3)_3)_2$ hoặc $MeNH_3^+Cl^-$ hoặc $NHR^{10}R^{11}$ trong sự có mặt của chất kết hợp peptit thích hợp chẳng hạn, như 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit HCl và 1-hyđroxybenzotriazol, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin và dung môi thích hợp chẳng hạn, như điclometan hoặc N,N-đimetylformamit. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-C(=O)-O-C_{1-6}$alkyl, cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 2-imiđazolyl, bằng phản ứng trong môi trường N_2 với etylenđiamin và trimetyl nhôm trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như toluen và heptan. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 2-imiđazolyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm $-C(=O)-NH-(CH_2)_2-NH_2$ bằng phản ứng với natri hyđroxit. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm COOH, cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là nhóm C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm $-C(=O)-N(CH_3)(OCH_3)$ bằng phản ứng với đimetylhyđroxylamin, trong sự có mặt của carbonylđiimiđazol và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng , có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng 2 nhóm OH, bằng phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn, như axit trifloaxetic, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đioxan hoặc nước. Các hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là nhóm C_{1-6}alkyl được thế bằng , cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng OH và $NR^{10}R^{11}$, bằng phản ứng với $NH_2R^{10}R^{11}$ tuỳ ý ở dạng muối, chẳng hạn, như $NHR^{10}R^{11+}Cl^-$, tuỳ ý trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua hoặc Na_2CO_3 hoặc trietylamin hoặc KI, và trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit hoặc rượu, ví dụ, 1-butanol hoặc etanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-3}alkyl được thế bằng nhóm –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-3}alkyl được thế bằng nhóm -$C(CH_3)_2$-OH, bằng phản ứng với iodometan và bột Mg, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đietylete hoặc tetrahyđrofuran.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-5}alkyl được thế bằng nhóm –C(=O)-O-C_{1-6}alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm -OH, bằng phản ứng với $LiAlH_4$ trong dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran.

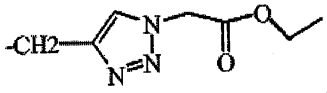
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-5}alkyl được thế bằng nhóm -OH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-5}alkyl được thế bằng nhóm –O-C(=O)-C_{1-6}alkyl bằng phản ứng với Cl-C(=O)-C_{1-6}alkyl trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran.

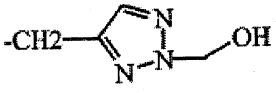
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là -CH_2-CH=CH_2, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là -CH_2-CHOH-CH_2-OH, bằng phản ứng với kali permanganat, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axeton hoặc nước. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng nhóm –C(=O)-C_{1-4}alkyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(C_{1-4}alkyl)=N-OH, bằng phản ứng với hyđroxylamin, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như pyriđin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, etanol.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NH_2, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-C(=O)-R^6 hoặc bằng -NH-C(=O)-C_{1-6}alkyl hoặc bằng -NH-C(=O)-polyhyđroxyC_{1-6}alkyl hoặc bằng -NH-C(=O)-polyhaloC_{1-6}alkyl hoặc bằng -NH-C(=O)-polyhyđroxypolyhaloCvalkyl, bằng phản ứng với chất tương tự COOH tương ứng, ví dụ, R^6-COOH hoặc CF_3-C(CH_3)(OH)-COOH và chất tương tự, trong sự có mặt của chất kết hợp peptit thích hợp chẳng hạn, như 1-hyđroxy-benzotriazol và 1-(3-đimetylamino)propyl)carbođiimit tuỳ ý trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NH_2, cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NH-C(=O)-CF_3, bằng phản ứng với trifloaxetic anhyđrit, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran. Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NH_2,

cũng có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng -NH-polyhaloC_{1-6}alkyl, ví dụ, -NH-CH_2-CH_2-F, bằng phản ứng với polyhaloC_{1-6}alkyl-W, với W như được định nghĩa ở trên, ví dụ, iodo-2-floetan, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như K_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit hoặc đioxan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng xyano, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng tetrazolyl bằng phản ứng với natri azit, và $NH_4^+Cl^-$ trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là -CH_2-C≡CH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là  , bằng phản ứng với etyl azidoaxetat trong sự có mặt của CuI và bazơ thích hợp, chẳng hạn, như điisopropylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetraydrofuran.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là -CH_2-C≡CH, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là  bằng phản ứng với natri azit và formalđehyt, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như $CuSO_4$ và natri L ascorbat, axit thích hợp, chẳng hạn, như axit axetic, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đioxan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{2-6}alkynyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{2-6}alkynyl được thế bằng nhóm R^9, bằng phản ứng với W-R^9 trong đó W là như được định nghĩa ở trên, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như điclobis(triphenylphosphin)paladi, chất đồng xúc tác thích hợp chẳng hạn, như CuI, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đimetylsulfoxit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm R^9 được thế bằng halo, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là R^9 được thế bằng nhóm -$NR^{14}R^{15}$ bằng phản ứng với $NHR^{14}R^{15}$ trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như 1-metyl-2-pyroliđinon.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm nhóm C_{2-6}alkynyl, có thể được hyđro hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm C_{2-6}alkyl trong sự có mặt

của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như paladi trên than, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylaxetat.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm nhóm C_{2-6}alkynyl, có thể được hyđro hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm C_{2-6}alkenyl trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như chất xúc tác Lindlar, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylaxetat.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$ có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là nhóm C_{1-6}alkyl được thế bằng $-P(=O)(OH)_2$ bằng phản ứng với bromotrimetylsilan trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó phần tử thế R^9 được thế bằng nhóm =O, có thể được chuyển hoá thành phần tử thế R^9 được khử tương ứng bằng phản ứng với chất khử thích hợp, chẳng hạn, như $LiAlH_4$ trong dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm $-NHR^{10}$ có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 bao gồm C_{1-6}alkyl tuỳ ý được thế bằng $-NR^{10}-(C=O)$, bằng phản ứng với C_{1-6}alkyl tuỳ ý được thế W-(C=O) tương ứng trong đó W là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, clo và nhóm tương tự, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NR^{10}(benzyl) có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^3 là C_{1-6}alkyl được thế bằng NHR^{10}, bằng phản ứng với 1-cloetylcloformat trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là piperiđin không được thế, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là 1-metyl-piperiđin, bằng phản ứng với iodometan trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như kali carbonat, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là hyđro có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl được thế tuỳ ý, bằng phản ứng với C_{1-6}alkyl-W được thế tuỳ ý trong đó W là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, brom và nhóm tương tự, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như kali carbonat, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là halo, ví dụ, brom, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là xyano, bằng phản ứng với kẽm xyanua, trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như $Pd_2(dba)_3$ và phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 1,1-bis(điphenylphosphino)feroxen, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit.

Phần tử thế R^2 là xyano này có thể được chuyển hoá thành $-CH_2-NH_2$ bằng cách hyđro hoá trong sự có mặt của NH_3 và Niken.

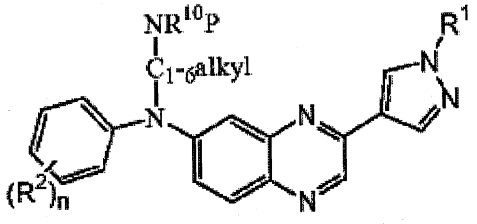
Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là $-OCH_3$ có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là -OH bằng phản ứng với bo tribromua trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là -OH có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là $-OCH_3$ bằng phản ứng với metyl iot trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như kali carbonat, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit.

Hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là hyđro, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I) trong đó R^2 là $-CHOH-CF_3$ bằng phản ứng với trifloaxetaldehyt metyl hemiketal.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

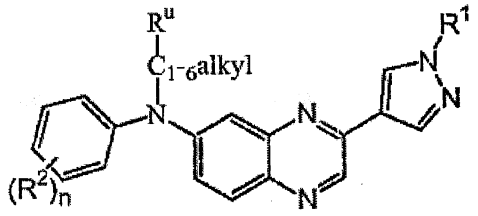
(i) khử bảo vệ hợp chất có công thức (XXX) trong đó P là nhóm bảo vệ thích hợp, chẳng hạn, như nhóm butyloxycarbonyl ($-CO_2C(CH_3)_3$) trong sự có mặt của axit thích hợp, như HCl hoặc axit trifloaxetic;



(XXX)

hoặc

(ii) cho hợp chất có công thức (IX) hoặc (IX'):

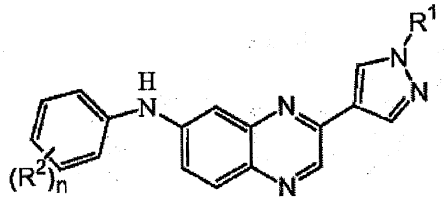


(IX): R^u là $-O-(S=O)_2-CH_3$

(IX'): R^u là Cl

hoặc dạng được bảo vệ của chúng, phản ứng với amin được thế phù hợp hoặc dẫn xuất phản ứng của chúng, chẳng hạn, như $NHR^{10}R^{11}$ (X), $NHR^{10}P$ (X-a) hoặc (XXI), ví dụ, trong bình kín, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua và/hoặc trong sự có mặt hoặc vắng mặt của dung môi, như axetonitril, N,N-đimetylformamit hoặc N,N-đimetylaxetamit; hoặc

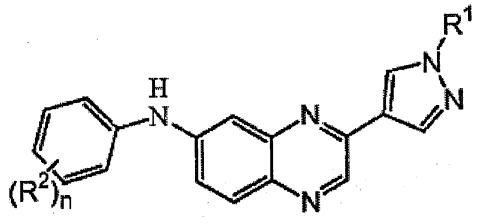
(iii) cho hợp chất có công thức (VI):



(VI)

hoặc dạng được bảo vệ của chúng, phản ứng với hợp chất có công thức W_6-C_{1-6}alkyl-$NR^{10}P$ trong đó P là nhóm bảo vệ thích hợp và W_6 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, brom và nhóm tương tự, hoặc $-O-S(=O)_2-CH_3$, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, ví dụ, N,N-đimetylformamit hoặc N,N-đimetylaxetamit, sau đó loại bỏ P và tuỳ ý loại bỏ nhóm bảo vệ khác bất kỳ có mặt; hoặc

(iv) cho hợp chất có công thức (VI):

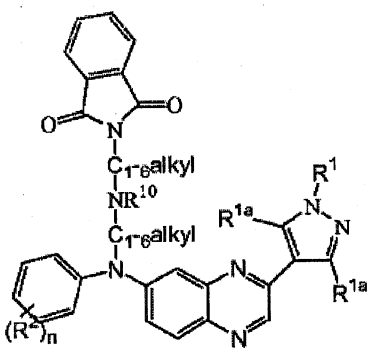


(VI)

hoặc dạng được bảo vệ của chúng, phản ứng với hợp chất có công thức W_6-C_{1-6}alkyl-NHR^{10} trong đó W_6 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, brom và

nhóm tương tự, hoặc -O-S(=O)$_2$-CH$_3$, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri hyđrua, và dung môi thích hợp, ví dụ, N,N-đimetylformamit hoặc N,N-đimetylaxetamit;

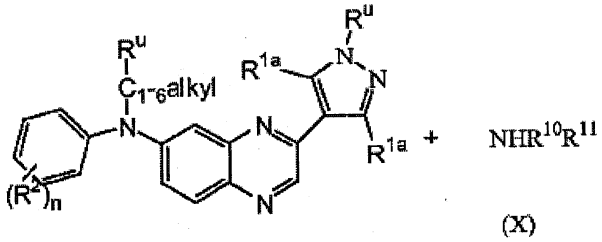
(v) cho hợp chất có công thức (XXXVI):



(XXXVI)

phản ứng với hyđrazin trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, etanol;

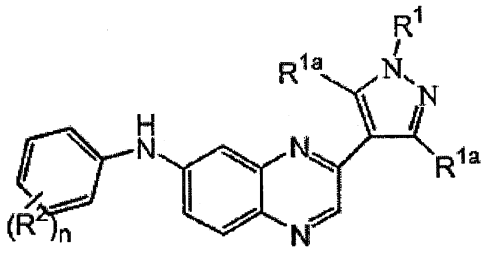
(vi) cho hợp chất có công thức (IX-1) trong đó R^u là -O-S(=O)$_2$-CH$_3$,



(IX-1)

phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (X) trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril;

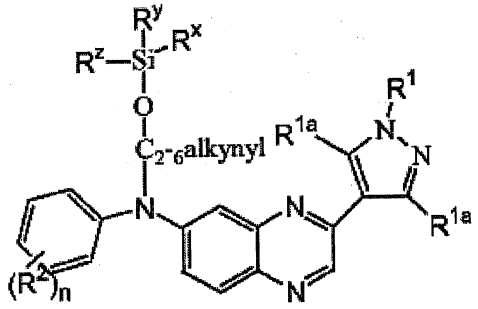
(vii) cho hợp chất có công thức (VI):



(VI)

phản ứng với hợp chất trung gian có công thức W_{11}-R^{3b} trong đó R^{3b} là C_{2-6}alkynyl được thế tuỳ ý và W_{11} là nhóm rời chuyển thích hợp chẳng hạn, như halo, ví dụ, clo, hoặc -O-S(=O)$_2$-CH_3, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như NaH, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như N,N-đimetylformamit;

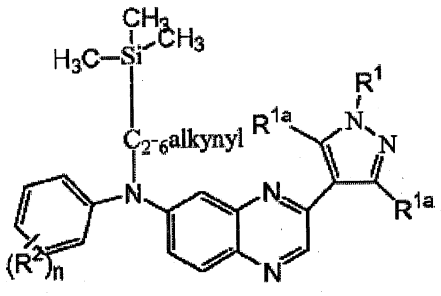
(viii) cho hợp chất có công thức (VIII') trong đó R^x và R^y là C_{1-4}alkyl, và R^z là C_{1-4}alkyl hoặc phenyl,



(VIII')

phản ứng với axit thích hợp, chẳng hạn, như axit trifloaxetic, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran;

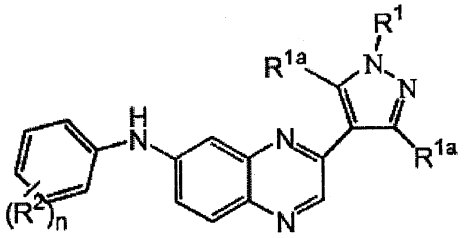
(viii) khử bảo vệ hợp chất có công thức (XXXXII):



(XXXXII)

trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như K_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, metanol và chất tương tự;

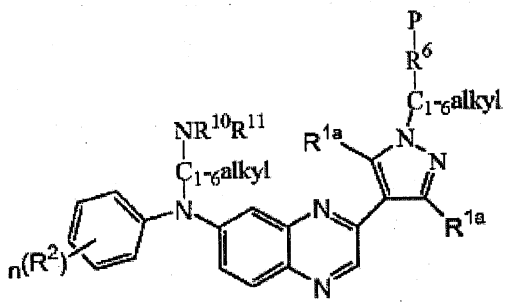
(ix) cho hợp chất có công thức (VI):



(VI)

phản ứng với đi(C_{1-6}alkyl)vinylphosphonat trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như tri-N-butylphosphin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như axetonitril;

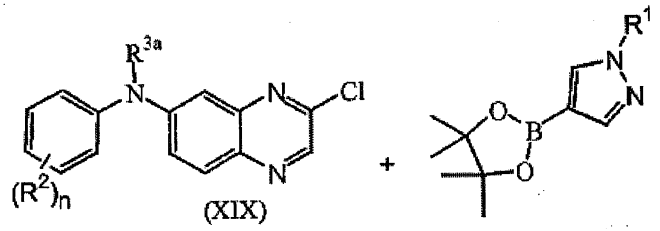
(x) khử bảo vệ hợp chất có công thức (XXXXI):



(XXXXI)

trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như K_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, metanol và chất tương tự;

xi) cho hợp chất có công thức (XIX) phản ứng với hợp chất có công thức (III):



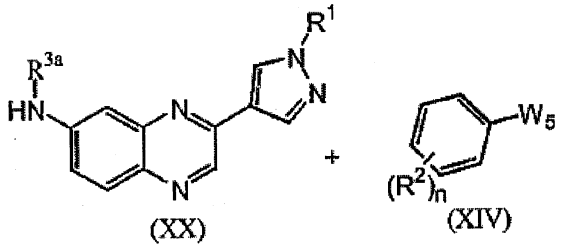
(XIX)

(III)

trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như tetrakis(triphenyl)phosphin

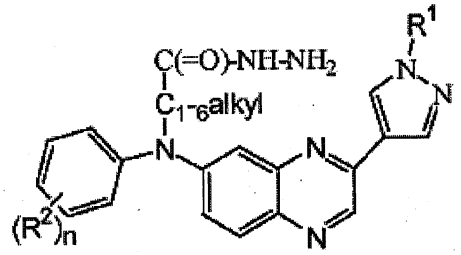
paladi hoặc $Pd_2(dba)_3$ (tris(đibenzylidenaxeton) đipaladi (0)), phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đimetoxybiphenyl, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như Na_2CO_3 hoặc K_3PO_4, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylen glycol đimetylete hoặc đioxan hoặc nước;

(xii) cho hợp chất có công thức (XX) trong đó R^{3a} là C_{1-6}alkyl được thế tuỳ ý, phản ứng với hợp chất có công thức (XIV):



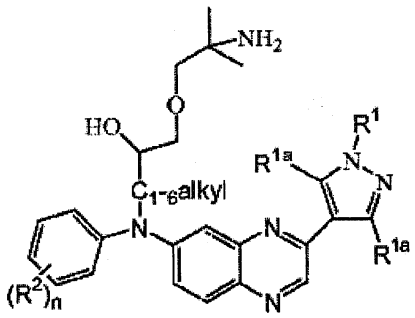
trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như paladi (II) axetat hoặc $Pd_2(dba)_3$ (tris(đibenzyliden axeton) đipaladi (0)), phối tử thích hợp chẳng hạn, như 2-đixyclohexylphosphino-tris-isopropyl-biphenyl hoặc 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin], bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri tert-butoxit, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylen glycol đimetylete;

(xiii) cho hợp chất có công thức (XXXI):



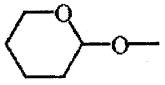
phản ứng với W_8-CN, trong đó W_8 là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, brom, trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như $NaHCO_3$, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như nước hoặc đioxan;

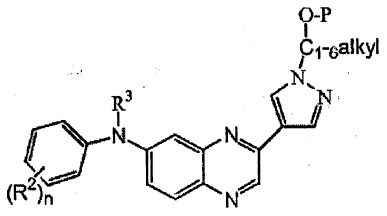
(xiv) cho hợp chất có công thức (XXXV):



(XXXV)

phản ứng với bazơ thích hợp, chẳng hạn, như *N*,*N*-điisopropyletylamin và trietylamin, trong sự có mặt của dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, metanol;

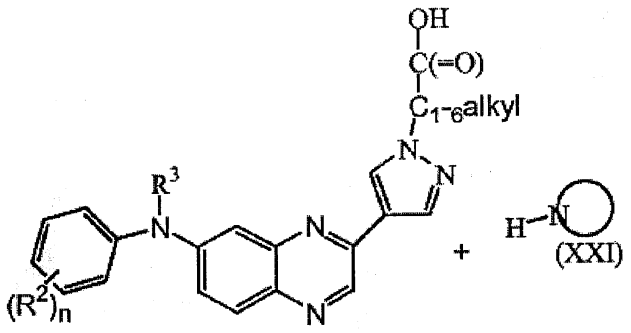
(xv) khử bảo vệ hợp chất có công thức (XXVI) trong đó P là nhóm bảo vệ thích hợp chẳng hạn, như -O-Si$(CH_3)_2(C(CH_3)_3)$ hoặc  ,



(XXVI)

trong sự có mặt của axit thích hợp, chẳng hạn, như HCl hoặc axit trifloaxetic, hoặc chất khử silyl hoá thích hợp, chẳng hạn, như tetrabutyl amoni florua, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, metanol, hoặc tetrahyđrofuran;

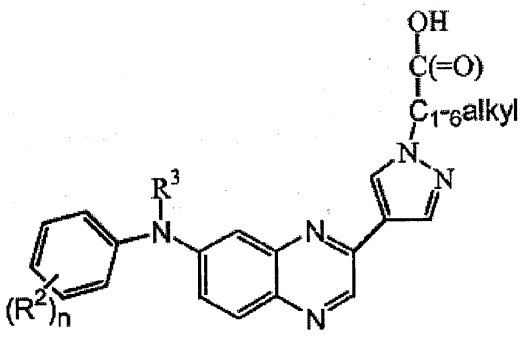
(xvi) cho hợp chất có công thức (XXIX) phản ứng với hợp chất có công thức (XXI):



(XXIX)

trong sự có mặt của chất kết hợp peptit thích hợp chẳng hạn như, 1-hyđroxy-benzotriazol và 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etyl carbođiimit HCl;

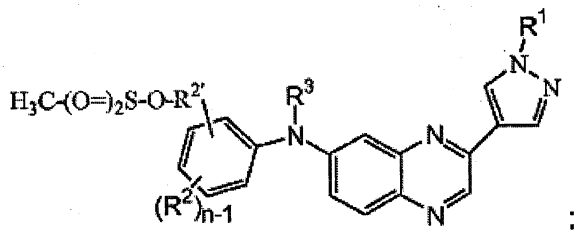
(xvii) cho hợp chất có công thức (XXIX):



(XXIX)

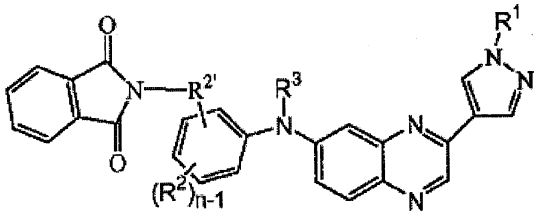
phản ứng với NHR^4R^5 trong sự có mặt của chất kết hợp peptit thích hợp chẳng hạn, như 1-hyđroxy-benzotriazol và 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etyl carbođiimit HCl và bazơ thích hợp, chẳng hạn, như trietylamin, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như điclometan;

(xviii) cho hợp chất sau đây:



phản ứng với NHR^7R^8 trong sự có mặt của bazơ thích hợp, chẳng hạn, như K_2CO_3, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như tetrahyđrofuran;

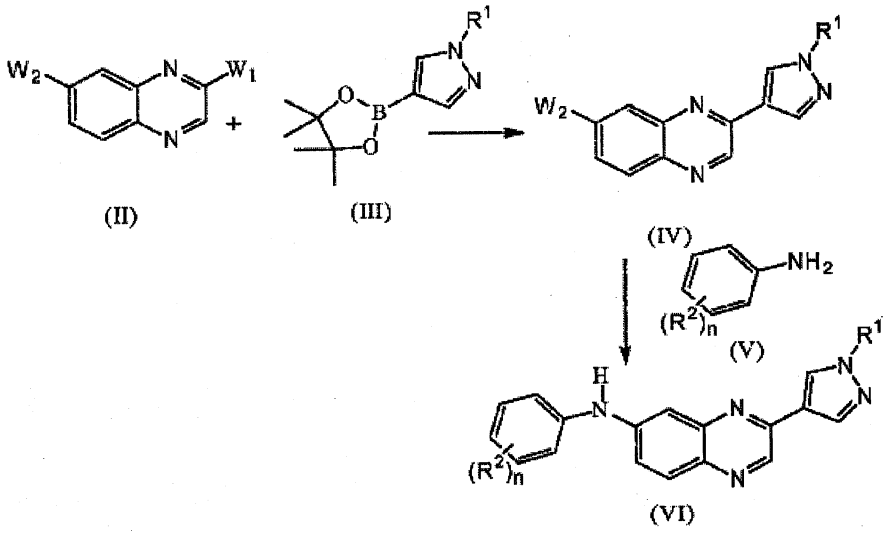
(xviii) khử bảo vệ hợp chất sau đây:



trong sự có mặt của hyđrazin monohyđrat, và dung môi thích hợp, chẳng hạn, như rượu, ví dụ, etanol;

trong đó R^1, R^{1a}, R^2, R^{10}, và n là như được xác định trong bản mô tả này; và sau đó tuỳ ý chuyển hóa hợp chất có công thức (I) thành hợp chất khác có công thức (I).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (VI) trong đó:



1) hợp chất có công thức (II) được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (III) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như tetrakis(triphenylphosphin)palađi (0) hoặc palađi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri carbonat, phối tử thích hợp, chẳng hạn, như triphenylphosphin, và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, chẳng hạn, như etylen glycol đimetylete và nước; trong đó mỗi nhóm W_1 và W_2 độc lập là nhóm rời chuyển thích hợp, chẳng hạn, như halo, ví dụ, clo hoặc brom;

và sau đó

2) hợp chất có công thức (IV) được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V) trong sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, chẳng hạn, như palađi (II) axetat, bazơ thích hợp, chẳng hạn, như natri tert-butoxit hoặc Cs_2CO_3, phối tử thích hợp, chẳng hạn, như 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin], và dung môi hoặc hỗn hợp dung môi thích hợp, chẳng hạn, như đioxan hoặc etylen glycol đimetylete và nước;

trong đó tuỳ ý hợp chất trung gian có công thức (II) trong đó W_1 là clo và W_2 là brom được điều chế bằng cách cho 7-bromo-2(1H)-quinoxalinon phản ứng với phospho oxyclorua, hoặc theo cách khác với thionyl clorua và N,N-đimetylformamit trong dung môi thích hợp, chẳng hạn, như toluen;

hoặc ngược lại, trong đó trước hết hợp chất có công thức (II) được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V) và sau đó được cho phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (III) bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả ở trên.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian mới. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian mới có công thức (II)-(XXXI). Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất trung gian mới có công thức (VI) hoặc công thức (IX). Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I-a)-(I-i).

Muối dược dụng, solvat hoặc dẫn xuất của chúng

Trong phần này, như trong tất cả các phần khác của bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) bao gồm việc đề cập đến tất cả các nhóm phụ, nhóm đối chiếu, phương án và ví dụ khác của chúng như được xác định trong bản mô tả này.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, việc đề cập đến hợp chất cụ thể cũng bao gồm các dạng ion, muối, solvat, chất đồng phân, chất hỗ biến, N-oxit, este, tiền dược chất, chất đồng vị và dạng được bảo vệ của chúng, ví dụ, như được đề cập dưới đây; tốt hơn là, dạng ion, hoặc muối hoặc chất hỗ biến hoặc chất đồng phân hoặc N-oxit hoặc solvat của chúng; và tốt hơn nữa là, dạng ion, hoặc muối hoặc chất hỗ biến hoặc solvat hoặc dạng được bảo vệ của chúng, còn tốt hơn nữa là muối hoặc chất hỗ biến hoặc solvat của chúng. Nhiều hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng muối, ví dụ, muối cộng axit hoặc, trong một số trường hợp nhất định muối của bazơ hữu cơ và vô cơ như muối carboxylat, sulphonat và phosphat. Tất cả các muối này thuộc phạm vi của sáng chế, và việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) bao gồm các dạng muối của các hợp chất này. Cần hiểu rằng việc đề cập đến "dẫn xuất" bao gồm cả dạng ion, muối, solvat, chất đồng phân, chất hỗ biến, N-oxit, este, tiền dược chất, chất đồng vị và dạng được bảo vệ của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này hoặc muối, chất hỗ biến, N-oxit hoặc solvat của chúng. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này hoặc muối hoặc solvat của chúng. Việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) và nhóm phụ của chúng như được xác định trong bản mô tả này bao gồm, trong phạm vi bảo hộ của nó, tất cả các muối hoặc solvat hoặc chất hỗ biến hoặc N-oxit của hợp chất.

Các dạng muối của hợp chất theo sáng chế là muối dược dụng thông thường, và các ví dụ về muối dược dụng được đề cập trong tài liệu Berge et al. (1977)

"Pharmaceutical Acceptable Salts," *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19. Tuy nhiên, muối không dược dụng cũng có thể được điều chế dưới dạng hợp chất trung gian mà sau đó có thể được chuyển hoá thành muối dược dụng. Các dạng muối không dược dụng này, mà có thể là hữu dụng, ví dụ, trong việc tinh chế hoặc tách các hợp chất theo sáng chế, cũng là một phần của sáng chế này.

Muối theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà có chứa gốc bazơ hoặc gốc axit bằng phương pháp hoá học thông thường như phương pháp được mô tả trong tài liệu *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, P. Heinrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, Hardcover, trang 388, tháng 8/2002. Thông thường, muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với bazơ hoặc axit phù hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp gồm cả hai; thông thường, môi trường không phải là nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được sử dụng. Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng muối đơn hoặc muối kép tuỳ thuộc vào pKa của axit mà muối được tạo thành từ đó.

Muối cộng axit có thể được tạo thành từ nhiều loại axit, cả vô cơ và hữu cơ. Ví dụ về muối cộng axit bao gồm muối được tạo thành với axit được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic, axit 2,2-đicloaxetic, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic (ví dụ, axit L-ascorbic), axit L-aspartic, axit benzensulphonic, axit benzoic, axit 4-axetamiđobenzoic, axit butanoic, axit (+) camphoric, axit camphor-sulphonic, axit (+)-(1S)-camphor-10-sulphonic, axit capric, axit caproic, axit caprylic, axit xinamic, axit xitric, axit xyclamic, axit dodexylsulphuric, axit etan-1,2-đisulphonic, axit etansulphonic, axit 2-hyđroxyetansulphonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit D-gluconic, axit glucuronic (ví dụ, axit D-glucuronic), axit glutamic (ví dụ, axit L-glutamic), axit α-oxoglutaric, axit glycolic, axit hippuric, axit bromhyđric, axit clohyđric, axit iodohydric, axit isethionic, axit lactic (ví dụ, axit (+)-L-lactic, axit (±)-DL-lactic), axit lactobionic, axit maleic, axit malic, axit (-)-L-malic, axit malonic, axit (±)-DL-mandelic, axit metansulphonic, axit naphtalensulphonic (ví dụ, axit naphtalen-2-sulphonic), axit naphtalen-1,5-đisulphonic, axit 1-hyđroxy-2-naphtoic, axit nicotinic, axit nitric, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit phosphoric, axit propionic, axit L-pyroglutamic, axit pyruvic, axit salixylic, axit 4-amino-salixylic, axit sebaxic, axit stearic, axit sucxinic, axit sulphuric, axit tannic, axit (+)-L-tartaric, axit thioxyanic, axit toluensulphonic (ví dụ, axit *p*-toluensulphonic), axit undexylenic và axit valeric, cũng như axit amin được axyl hoá và nhựa trao đổi cation.

Một nhóm các muối cụ thể bao gồm các muối được tạo thành từ axit axetic, axit clohyđric, axit iođohyđric, axit phosphoric, axit nitric, axit sulphuric, axit xitric, axit lactic, axit sucxinic, axit maleic, axit malic, axit isethionic, axit fumaric, axit benzensulphonic, axit toluensulphonic, axit metansulphonic (mesylat), axit etansulphonic, axit naphtalensulphonic, axit valeric, axit axetic, axit propanoic, axit butanoic, axit malonic, axit glucuronic và axit lactobionic. Nhóm khác của muối cộng axit bao gồm các muối được tạo thành từ axit axetic, axit adipic, axit ascorbic, axit aspartic, axit xitric, axit DL-Lactic, axit fumaric, axit gluconic, axit glucuronic, axit hippuric, axit clohyđric, axit glutamic, axit DL-malic, axit metansulphonic, axit sebaxic, axit stearic, axit sucxinic và axit tartaric.

Nếu hợp chất là anion, hoặc có nhóm chức mà có thể là anion (ví dụ, -COOH có thể là $-COO^-$), thì muối có thể được tạo thành với cation thích hợp. Ví dụ về cation vô cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ion kim loại kiềm như Na^+ và K^+, cation kim loại kiềm thổ như Ca^{2+} và Mg^{2+}, và các cation khác như Al^{3+}. Ví dụ về cation hữu cơ thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ion amoni (tức là, NH_4^+) và ion amoni được thế (ví dụ, NH_3R^+, $NH_2R_2^+$, NHR_3^+, NR_4^+).

Ví dụ về một số ion amoni được thế thích hợp là các ion amoni có nguồn gốc từ: etylamin, đietylamin, đixyclohexylamin, trietylamin, butylamin, etylenđiamin, etanolamin, đietanolamin, piperazin, benzylamin, phenylbenzylamin, cholin, meglumin, và tromethamin, cũng như axit amin, chẳng hạn, như lysin và arginin. Một ví dụ về ion amoni bậc bốn thông thường là $N(CH_3)_4^+$.

Nếu hợp chất có công thức (I) có chứa nhóm chức amin, chúng có thể tạo thành muối amoni bậc bốn, ví dụ, bằng phản ứng với chất alkyl hoá theo phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hợp chất amoni bậc bốn này thuộc phạm vi bảo hộ của hợp chất có công thức (I). Hợp chất có công thức (I) có chứa nhóm chức amin có thể cũng tạo thành N-oxit. Trong bản mô tả này, việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) mà có chứa nhóm chức amin cũng bao gồm cả N-oxit. Nếu hợp chất có chứa một số nhóm chức amin, thì một hoặc nhiều nguyên tử nitơ có thể được oxy hoá để tạo thành N-oxit. Các ví dụ cụ thể về N-oxit là N-oxit của amin bậc ba hoặc nguyên tử nitơ của dị vòng chứa nitơ. N-oxit có thể được tạo thành bằng cách xử lý amin tương ứng bằng chất oxy hoá như hyđro peroxit hoặc per-axit (ví dụ, axit peroxycarboxylic), ví dụ, xem tài liệu *Advanced Organic Chemistry*, của tác giả Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience. Cụ thể hơn là, N-oxit có thể được sản xuất bằng quy trình của L. W. Deady (*Syn. Comm.* (1977), 7, 509-514) trong đó hợp chất amin

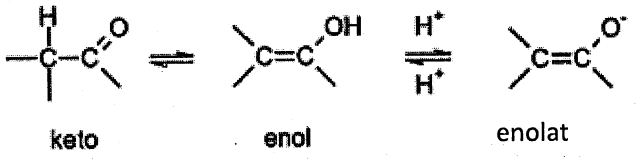
được cho phản ứng với axit m-cloperoxybenzoic (MCPBA), ví dụ, trong dung môi trơ như điclometan.

Hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành solvat, ví dụ, với nước (tức là, hyđrat) hoặc các dung môi hữu cơ thông thường. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "solvat" có nghĩa là sự kết hợp vật lý của hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Sự kết hợp vật lý này bao gồm các mức độ liên kết ion và cộng hoá trị khác nhau, bao gồm liên kết hyđro. Trong một số trường hợp nhất định, solvat có khả năng phân lập, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp trong mạng tinh thể của chất rắn kết tinh. Thuật ngữ "solvat" bao gồm cả solvat pha dung dịch và solvat có khả năng phân lập được. Ví dụ không giới hạn về solvat thích hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế kết hợp với nước, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, etyl axetat, axit axetic hoặc etanolamin và chất tương tự. Hợp chất theo sáng chế có thể có các tác động sinh học khi chúng ở trong dung dịch.

Solvat là đã được biết rõ trong hoá dược. Chúng có thể quan trọng trong quy trình điều chế chất (ví dụ, liên quan đến sự tinh chế, bảo quản của chất này (ví dụ, khả năng ổn định của nó) và việc dễ xử lý chất đó và thường được tạo thành dưới dạng một phần của giai đoạn phân lập hoặc tinh chế của quá trình tổng hợp hoá học. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định dựa vào các kỹ thuật chuẩn và được sử dụng lâu dài xem liệu hyđrat hoặc solvat khác sẽ được tạo thành bằng các điều kiện phân lập hoặc các điều kiện tinh chế được sử dụng để điều chế hợp chất nhất định. Ví dụ về các kỹ thuật này bao gồm phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA), phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (differential scanning calorimetry - DSC), tinh thể học tia X (ví dụ, tinh thể học tia X tinh thể đơn lẻ hoặc nhiễu xạ bột tia X) và NMR trạng thái rắn (SS-NMR, còn gọi là Magic Angle Spinning NMR hoặc MAS-NMR). Các kỹ thuật này là một phần của bộ công cụ phân tích chuẩn của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoá học như NMR, IR, HPLC và MS. Theo cách khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể chủ ý tạo thành solvat bằng cách sử dụng các điều kiện kết tinh mà bao gồm lượng dung môi cần cho solvat cụ thể. Sau đây, phương pháp chuẩn được mô tả ở trên có thể được sử dụng để xác định xem solvat đã được tạo thành hay chưa. Cũng bao gồm trong hợp chất có công thức (I) là phức chất bất kỳ (ví dụ, phức chất thành phần lồng nhau hoặc hợp chất mắt lưới với hợp chất như xyclodextrin, hoặc phức hợp với kim loại) của hợp chất.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể có một hoặc nhiều dạng đa hình (tinh thể) hoặc dạng vô định hình và như được dự định là bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại dưới dạng một số dạng đồng phân hình học, và hỗ biến khác nhau và việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các dạng này. Để rõ ràng, nếu hợp chất có thể tồn tại dưới dạng một trong số các dạng đồng phân hình học hoặc hỗ biến và chỉ có một dạng được mô tả hoặc thể hiện cụ thể, nhưng tất cả các dạng khác vẫn được bao gồm bởi hợp chất có công thức (I). Ví dụ khác về các dạng hỗ biến bao gồm, ví dụ, dạng keto-, enol-, và enolat-, ví dụ, như trong các cặp hỗ biến sau đây: keto/enol (được minh hoạ dưới đây), imin/enamin, amit/rượu imino, amiđin/eneđiamin, nitroso/oxim, thioketon/enethiol, và nitro/aci-nitro.



Nếu hợp chất có công thức (I) có chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và có thể tồn tại ở dạng của hai hoặc nhiều chất đồng phân quang học, thì việc đề cập đến hợp chất có công thức (I) bao gồm tất cả các dạng đồng phân quang học của chúng (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh, epime và chất đồng phân không đối quang), cả dưới dạng chất đồng phân quang học cụ thể, hoặc hỗn hợp (ví dụ, hỗn hợp raxemic) của hai hoặc nhiều chất đồng phân quang học, trừ khi có chỉ dẫn khác. Chất đồng phân quang học có thể được xác định đặc điểm và được nhận diện bởi hoạt tính quang học của chúng (tức là chất đồng phân + và -, hoặc chất đồng phân *d* và *l*) hoặc chúng có thể được xác định đặc điểm theo hoá học lập thể tuyệt đối của chúng bằng cách sử dụng danh pháp "R và S" được phát triển bởi Cahn, Ingold và Prelog, xem tài liệu Advanced Organic Chemistry của tác giả Jerry March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, trang 109-114, và xem tài liệu Cahn, Ingold & Prelog (1966) Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 5, 385-415. Chất đồng phân quang học có thể được tách bằng một số kỹ thuật bao gồm sắc ký không đối xứng (sắc ký trên chất đỡ không đối xứng) và các kỹ thuật này là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Một cách khác với sắc ký không đối xứng, chất đồng phân quang học có thể được tách bằng cách tạo thành muối đồng phân không đối quang với axit không đối xứng như axit (+)-tartaric, axit (-)-pyroglutamic, axit (-)-di-toluoyl-L-tartaric, axit (+)-mandelic, axit (-)-malic, và axit (-)-

camphorsulphonic, tách chất đồng phân không đối quang bằng cách kết tinh ưu tiên, và sau đó phân ly muối để tạo ra chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ của bazơ tự do.

Nếu hợp chất có công thức (I) tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều dạng đồng phân quang học, thì một chất đồng phân đối ảnh trong cặp chất đồng phân đối ảnh có thể có ưu điểm hơn so với chất đồng phân đối ảnh kia, ví dụ, theo quan điểm hoạt tính sinh học. Do đó, trong các trường hợp nhất định, có thể mong muốn sử dụng chỉ một chất trong cặp chất đồng phân đối ảnh, hoặc chỉ một chất trong số một số chất đồng phân không đối quang làm chất trị liệu. Vì vậy, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, trong đó ít nhất 55% (ví dụ, ít nhất 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% hoặc 95%) hợp chất có công thức (I) là có mặt dưới dạng chất đồng phân quang học đơn lẻ (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang). Theo một phương án tổng quát, 99% tổng lượng hợp chất có công thức (I) hoặc nhiều hơn thế (ví dụ, gần như là tất cả) có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân quang học đơn lẻ (ví dụ, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang).

Hợp chất theo sáng chế bao gồm hợp chất có một hoặc nhiều sự thay thế đồng vị, và việc đề cập đến thành phần cụ thể bao gồm trong phạm vi của nó tất cả các chất đồng vị của thành phần này. Ví dụ, việc đề cập đến hyđro bao gồm trong phạm vi của nó ^{1}H, ^{2}H (D), và ^{3}H (T). Tương tự, việc đề cập đến cacbon và oxy lần lượt bao gồm trong phạm vi của nó ^{12}C, ^{13}C và ^{14}C và ^{16}O và ^{18}O. Chất đồng vị có thể là chất đồng vị hoạt tính phóng xạ hoặc chất đồng vị không có hoạt tính phóng xạ. Theo một phương án của sáng chế, hợp chất này không chứa chất đồng vị hoạt tính phóng xạ. Hợp chất này được ưu tiên để sử dụng trong trị liệu. Tuy nhiên, theo một phương án khác, hợp chất này có thể có chứa một hoặc nhiều chất đồng vị phóng xạ. Hợp chất chứa chất đồng vị phóng xạ này có thể hữu dụng trong việc chẩn đoán.

Este chẳng hạn như este của axit carboxylic và este axyloxy của hợp chất có công thức (I) mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hyđroxyl cũng được bao gồm trong hợp chất có công thức (I). Theo một phương án của sáng chế, hợp chất có công thức (I) bao gồm trong phạm vi của nó este của hợp chất có công thức (I) mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hyđroxyl. Theo một phương án khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I) không bao gồm trong phạm vi của nó este của hợp chất có công thức (I) mang nhóm axit carboxylic hoặc nhóm hyđroxyl. Ví dụ về este là hợp chất có chứa nhóm -C(=O)OR, trong đó R là phần tử thế este, ví dụ, nhóm C_{1-6}alkyl, nhóm dị vòng, hoặc nhóm C_{5-20}

aryl, tốt hơn là nhóm C_{1-6} alkyl. Ví dụ cụ thể về nhóm este bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, -C(=O)$OC(CH_3)_3$, và -C(=O)OPh.

Ví dụ về nhóm axyloxy (este ngược) được thể hiện dưới dạng -OC(=O)R, trong đó R là phần tử thế axyloxy, ví dụ, nhóm C_{1-7} alkyl, nhóm dị vòng C_{3-20}, hoặc nhóm C_{5-20} aryl, tốt hơn là nhóm C_{1-7} alkyl. Ví dụ cụ thể về nhóm axyloxy bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, -OC(=O)CH_3 (axetoxy), -OC(=O)CH_2CH_3, -OC(=O)$C(CH_3)_3$, -OC(=O)ph, và -OC(=O)CH_2Ph.

Ví dụ, một số tiền dược chất là este của hoạt chất (ví dụ, este không bền về mặt chuyển hoá chấp nhận được về mặt sinh lý). "Tiền dược chất" có nghĩa là, ví dụ, hợp chất bất kỳ mà được chuyển hoá in vivo thành hoạt chất sinh học có công thức (I). Trong quá trình chuyển hoá, nhóm este (-C(=O)OR) được tách ra để thu được dược chất có hoạt tính. Este này có thể được tạo thành bằng cách este hoá, ví dụ, nhóm axit carboxylic bất kỳ (-C(=O)OH) trong hợp chất gốc, với, nếu thích hợp, việc bảo vệ sẵn các nhóm phản ứng bất kỳ khác có mặt trong hợp chất gốc, sau đó khử bảo vệ nếu cần.

Ví dụ về este không bền về mặt chuyển hoá bao gồm các este có công thức -C(=O)OR trong đó R là: C_{1-6}alkyl (ví dụ, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu); C_{1-6}aminoalkyl [ví dụ, aminoetyl; 2-(N,N-đietylamino)etyl; 2-(4-morpholino)etyl); và axyloxy-C_{1-7}alkyl [ví dụ, axyloxymetyl; axyloxyetyl; pivaloyloxymetyl; axetoxymetyl; 1-axetoxyetyl; 1-(1-metoxy-1-metyl)etyl-carbonyloxyetyl; 1-(benzoyloxy)etyl; isopropoxy-carbonyloxymetyl; 1-isopropoxy-carbonyloxyetyl; xyclohexyl-carbonyloxymetyl; 1-xyclohexyl-carbonyloxyetyl; xyclohexyloxy-carbonyloxymetyl; 1-xyclohexyloxy-carbonyloxyetyl; (4-tetrahyđropyranyloxy) carbonyloxymetyl; 1-(4-tetrahyđropyranyloxy)carbonyloxyetyl; (4-tetrahyđropyranyl)carbonyloxymetyl; và 1-(4-tetrahyđropyranyl)carbonyloxyetyl]. Ngoài ra, một số tiền dược chất được hoạt hoá bằng enzym để thu được hoạt chất, hoặc hợp chất mà, nhờ phản ứng hoá học khác, tạo ra hoạt chất (ví dụ, như trong liệu pháp tiền dược chất enzym hướng kháng nguyên (antigen-directed enzyme pro-drug therapy: ADEPT), liệu pháp tiền dược chất enzym hướng gen (gene-directed enzyme pro-drug therapy: GDEPT) và liệu pháp tiền dược chất enzym hướng phối tử (ligand-directed enzyme pro-drug therapy: LIDEPT) v.v.). Ví dụ, tiền dược chất có thể là dẫn xuất đường hoặc chất liên hợp glycosit khác, hoặc có thể là dẫn xuất este của axit amin.

Protein Tyrosin Kinaza (PTK)

Hợp chất theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này ức chế hoặc điều biến hoạt tính của một số tyrosin kinaza nhất định, và do đó hợp chất này sẽ hữu dụng trong việc điều trị hoặc phòng bệnh, cụ thể là điều trị, các trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi tyrosin kinaza, cụ thể là FGFR.

FGFR

Họ yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGF) của thụ thể protein tyrosin kinaza (PTK) điều hoà mạng lưới đa dạng của các chức năng sinh lý bao gồm nguyên phân, làm lành vết thương, sự biệt hoá tế bào và sự hình thành mạch, và sự phát triển. Cả sự sinh trưởng tế bào bình thường và ác tính cũng như sự tăng sinh đều bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi nồng độ tại chỗ của FGF, phân tử tín hiệu ngoại bào mà đóng vai trò làm yếu tố tự tiết cũng như yếu tố cận tiết. Sự phát tín hiệu tự tiết FGF có thể là đặc biệt quan trọng trong sự tiến triển của bệnh ung thư phụ thuộc hormon steroit chuyển thành trạng thái không phụ thuộc hormon. Các FGF và các thụ thể của chúng được biểu hiện với hàm lượng tăng lên ở một số mô và các dòng tế bào và sự biểu hiện quá mức được tin là góp phần gây ra kiểu hình ác tính. Ngoài ra, một số gen gây ung thư là thể tương đồng của gen mã hoá cho thụ thể yếu tố sinh trưởng, và có khả năng hoạt hoá khác thường sự phát tín hiệu phụ thuộc FGF ở bệnh ung thư tuyến tuỵ ở người (Knights et al., Pharmacology and Therapeutics 2010 125:1 (105-117); Korc M. et al Current Cancer Drug Targets 2009 9:5 (639-651)).

Hai thành phần kiểu nguyên thuỷ là yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi có tính axit (aFGF hoặc FGF1) và yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi có tính bazơ (bFGF hoặc FGF2), và đến nay, ít nhất hai mươi thành phần họ FGF riêng biệt đã được nhận diện. Sự đáp ứng tế bào đối với FGF được dẫn truyền thông qua bốn loại thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi protein tyrosin-kinaza xuyên màng ái lực cao (FGFR) được đánh số thứ tự từ 1 đến 4 (từ FGFR1 đến FGFR4).

Sự phá vỡ con đường FGFR1 ảnh hưởng đến sự tăng sinh tế bào khối u vì kinaza này được hoạt hoá ở nhiều loại khối u ngoài việc làm tăng sinh tế bào nội mô. Sự biểu hiện quá mức và sự hoạt hoá của FGFR1 trong hệ mạch liên kết với khối u cho thấy vai trò đối với các phân tử này trong sự hình thành mạch khối u.

Nghiên cứu gần đây chỉ ra mối liên hệ giữa sự biểu hiện FGFR1 và sự tạo khối u ở caxinom tiểu thuỳ cổ điển (Classic Lobular Caxinom - CLC). CLC chiếm đến 10-15% tất cả các bệnh ung thư vú và, nhìn chung, thiếu hụt sự biểu hiện p53 và Her2 trong khi duy trì sự biểu hiện của thụ thể oestrogen. Sự khuếch đại gen của 8p12-p11.2 được biểu

hiện trong khoảng 50% trường hợp CLC và điều này thể hiện nó có mối liên hệ với sự biểu hiện gia tăng của FGFR1. Các nghiên cứu sơ bộ với siARN trực tiếp đối với FGFR1, hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của thụ thể, thể hiện dòng tế bào chứa sự khuếch đại này đặc biệt nhạy với sự ức chế của con đường tín hiệu này. Sacom cơ vân (RMS) là sacom mô mềm ở trẻ em phổ biến nhất có khả năng bắt nguồn từ sự tăng sinh và sự biệt hoá bất thường trong quá trình tạo cơ xương. FGFR1 được biểu hiện quá mức trong khối u sacom cơ vân cơ bản và có liên quan đến sự hypometyl hoá của đảo 5'CpG và sự biểu hiện bất thường của các gen AKT1, NOG, và BMP4.

Thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 2 có ái lực cao đối với yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi có tính axit và/hoặc có tính bazơ, cũng như phối tử yếu tố sinh trưởng tế bào keratin. Thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 2 cũng tăng hiệu quả tạo xương hoạt lực của FGF trong quá trình phát triển và biệt hoá nguyên bào xương. Các đột biến ở thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 2, dẫn đến sự thay đổi chức năng phức hợp, được thể hiện là gây ra sự hoá xương bất thường của đường khớp sọ (chứng dính liền sớm khớp sọ), chứng tỏ vai trò chính của sự phát tín hiệu FGFR trong sự hình thành xương trong màng. Ví dụ, trong hội chứng Apert (AP), được đặc trưng ở sự hoá xương đường khớp sọ sớm, hầu hết các trường hợp có liên quan đến đột biến điểm gây ra sự gia tăng chức năng ở thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 2. Ngoài ra, việc sàng lọc đột biến ở bệnh nhân mắc hội chứng dính liền sớm khớp sọ dùng để chỉ một số đột biến FGFR2 hồi quy là nguyên nhân gây ra các dạng nghiêm trọng của hội chứng Pfeiffer. Các đột biến cụ thể của FGFR2 bao gồm W290C, D321A, Y340C, C342R, C342S, C342W, N549H, K641R ở FGFR2.

Một số bất thường nghiêm trọng trong sự phát triển xương người, bao gồm hội chứng Apert, Crouzon, Jackson-Weiss, Beare-Stevenson cutis gyrata, và Pfeiffer là có liên quan đến sự xuất hiện của đột biến ở thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 2. Hầu hết, nếu không phải là tất cả, các trường hợp của hội chứng Pfeiffer (PS) cũng được gây ra bởi sự đột biến lần đầu của gen thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 2, và gần đây cho thấy rằng sự đột biến ở thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 2 phá vỡ một trong số các nguyên tắc chính chi phối tính đặc hiệu phối tử. Cụ thể là, hai dạng ghép nối đột biến của thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi, FGFR2c và FGFR2b, đã đạt được khả năng liên kết với và được hoạt hoá bởi phối tử FGF không điển hình. Sự mất tính đặc hiệu phối tử dẫn đến việc truyền tín hiệu sai lệch và cho thấy rằng kiểu hình xấu của các hội chứng bệnh này bắt nguồn từ sự hoạt hoá phụ thuộc phối tử sai lệch của thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi 2.

Sự sai lệch di truyền của tyrosin kinaza thụ thể FGFR3 như sự đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể hoặc sự đột biến điểm dẫn đến thụ thể FGFR3 được biểu hiện sai lệch hoặc được điều hoà giảm, có hoạt tính cơ định. Sự bất thường này có liên quan đến tập hợp nhỏ gồm đa u tủy và ở caxinom bàng quang, tế bào gan, tế bào vảy ở miệng và caxinom cổ tử cung. Vì vậy, chất ức chế FGFR3 sẽ hữu dụng trong việc điều trị đa u tủy, caxinom bàng quang và cổ tử cung. FGFR3 cũng được biểu hiện quá mức trong bệnh ung thư bàng quang, cụ thể là bệnh ung thư bàng quang xâm lấn. FGFR3 thường được hoạt hoá bởi sự đột biến ở caxinom đường tiết niệu (Urothelial Carcinoma -UC). Sự biểu hiện gia tăng là có liên quan đến sự đột biến (85% khối u đột biến có sự biểu hiện ở mức độ cao) nhưng còn 42% khối u không có đột biến có thể phát hiện được thể hiện sự biểu hiện quá mức, kể cả khối u xâm lấn cơ.

Sự biểu hiện quá mức của FGFR4 có liên quan tới sự tiên lượng kém ở cả caxinom tuyến tiền liệt và caxinom tuyến giáp. Ngoài ra, hiện tượng đa hình dòng tế bào gốc (Gly388Arg) là có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh tăng lên ở bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, ruột kết, gan (HCC) và tuyến tiền liệt. Ngoài ra, dạng cắt cụt của FGFR4 (bao gồm miền kinaza) cũng đã được phát hiện là có mặt trong 40% khối u tuyến yên nhưng không có mặt trong mô bình thường. Sự biểu hiện quá mức FGFR4 được quan sát thấy ở khối u gan, ruột kết và phổi. FGFR4 đã được ngầm hiểu ở bệnh ung thư ruột kết-trực tràng và bệnh ung thư gan trong đó sự biểu hiện của phối tử FGF19 của nó thường được tăng lên.

Các điều kiện hoá xơ là vấn đề y học chính bắt nguồn từ sự tích tụ bất thường hoặc quá mức của mô sợi. Điều này xảy ra ở nhiều bệnh, kể cả bệnh xơ gan, viêm thận tiểu cầu, bệnh xơ hoá phổi, bệnh xơ hoá toàn thân, bệnh viêm khớp dạng thấp, cũng như quy trình làm lành vết thương tự nhiên. Cơ chế của sự xơ hoá bệnh lý chưa được hiểu đầy đủ nhưng được cho là bắt nguồn từ hoạt động của các xytokin khác nhau (bao gồm yếu tố hoại tử khối u (TNF), yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGF), yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) và yếu tố sinh trưởng biến nạp beta. (TGFβ) tham gia vào sự tăng sinh của nguyên bào sợi và sự tích tụ của protein cơ chất ngoại bào (bao gồm colagen và fibronectin). Điều này dẫn đến sự thay đổi của cấu trúc và chức năng mô và bệnh lý kéo theo.

Một số nghiên cứu cận lâm sàng đã chứng tỏ sự điều hoà tăng của yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi trong các mẫu cận lâm sàng của bệnh xơ hoá phổi. TGFβ1 và PDGF đã được báo cáo là tham gia vào quá trình phát triển xơ và các công trình đã được công bố khác đề xuất sự gia tăng của FGF và sự gia tăng tiếp theo của sự tăng sinh

nguyên bào sợi, có thể là để đáp ứng với TGFβ1 tăng lên. Lợi ích trị liệu tiềm năng của việc hướng đích cơ chế xơ hoá trong các điều kiện như bệnh xơ hoá phổi tự phát (IPF) được cho là do hiệu quả lâm sàng đã được báo cáo của chất chống xơ hoá pirfenidon. Bệnh xơ hoá phổi tự phát (còn được gọi là viêm phế nang xơ hoá nguồn gốc ẩn) là tình trạng bệnh tiến triển bao gồm việc tạo sẹo của phổi. Dần dần, các túi khí của phổi bị thay thế bởi mô sợi, trở nên dày hơn, gây ra sự biến mất không phục hồi khả năng của mô để chuyển oxy vào dòng máu. Triệu chứng của tình trạng bệnh này bao gồm thở ngắn, ho khan mãn tính, mệt mỏi, đau ngực và mất cảm giác thèm ăn dẫn đến giảm cân nhanh. Tình trạng bệnh này đặc biệt nghiêm trọng với tỷ lệ tử vong xấp xỉ 50% sau 5 năm.

Như vậy, hợp chất ức chế FGFR sẽ hữu dụng trong việc cung cấp phương tiện ngăn ngừa sự sinh trưởng hoặc gây ra sự chết tế bào theo chương trình ở khối u, cụ thể là bằng cách ức chế sự hình thành mạch. Do đó, lường trước được rằng các hợp chất này sẽ hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư. Cụ thể là khối u với thể đột biến hoạt hóa của thụ thể tyrosin kinaza hoặc sự điều hoà tăng của thụ thể tyrosin kinaza có thể là đặc biệt nhạy cảm với chất ức chế. Bệnh nhân có thể đột biến hoạt hóa của chất đồng phân bất kỳ của RTK cụ thể được thảo luận trong bản mô tả này cũng có thể được điều trị bằng chất ức chế RTK đặc biệt có lợi.

Yếu tố phát triển nội mô mạch (VEGFR)

Bệnh tăng sinh mãn tính thường kèm theo sự hình thành mạch đã được nghiên cứu, mà có thể góp phần vào hoặc duy trì tình trạng viêm và/hoặc tăng sinh, hoặc dẫn đến sự phá huỷ mô thông qua sự tăng sinh xâm lấn của mạch máu.

Sự hình thành mạch thường được sử dụng để mô tả sự phát triển của mạch máu mới hoặc sự thay thế mạch máu, hoặc sự hình thành mạng lưới vi mạch chức năng. Đây là quy trình sinh lý bình thường và cần thiết nhờ đó hệ mạch được hình thành trong phôi. Sự hình thành mạch không xảy ra, nhìn chung, ở hầu hết các mô trưởng thành bình thường, ngoại trừ các vị trí rụng trứng, vị trí tạo kinh nguyệt và làm lành vết thương. Tuy nhiên, nhiều bệnh được đặc trưng ở sự hình thành mạch dai dẳng và không được điều hoà. Chẳng hạn như, ở bệnh viêm khớp, mao mạch máu mới xâm lấn khớp và phá huỷ sụn. Ở bệnh tiểu đường (và trong nhiều bệnh về mắt khác nhau), các mạch mới xâm lấn điểm vàng hoặc võng mạc hoặc các cấu trúc mắt khác, và có thể gây mù. Tiến trình của chứng vữa xơ động mạch có liên quan tới sự hình thành mạch. Sự phát triển khối u và sự di căn đã được phát hiện là phụ thuộc vào sự hình thành mạch.

Việc nhận biết sự tham gia của sự hình thành mạch trong các bệnh chính đã được thực hiện bằng nghiên cứu để xác định và phát triển chất ức chế sự hình thành mạch. Các chất ức chế này thường được phân loại về đáp ứng với đích tiết trong đợt hình thành mạch, như sự hoạt hoá của tế bào nội mô bằng tín hiệu tạo mạch; sự tổng hợp và giải phóng enzym thoái hoá; sự di trú tế bào nội mô; sự tăng sinh tế bào nội mô; và sự hình thành ống mao dẫn. Do đó, sự hình thành mạch xảy ra ở nhiều giai đoạn và người ta nỗ lực để khám phá và phát triển hợp chất mà có tác dụng phong bế sự hình thành mạch ở các giai đoạn khác nhau này.

Các tài liệu công bố cho biết rằng chất ức chế sự hình thành mạch, hoạt động theo các cơ chế đa dạng, là có lợi đối với các bệnh như bệnh ung thư và di căn, bệnh về mắt, bệnh viêm khớp và u mạch.

Yếu tố phát triển nội mô mạch (VEGF), polypeptit, gây phân bào đối với tế bào nội mô *in vitro* và kích thích đáp ứng tạo mạch *in vivo*. VEGF cũng có mối quan hệ với sự hình thành mạch không phù hợp. VEGFR là các protein tyrosin kinaza (PTK). PTK xúc tác quá trình phosphoryl hoá của gốc tyrosin cụ thể trong các protein tham gia vào chức năng tế bào, nhờ đó điều hoà sự sinh trưởng, sự sống sót và sự biệt hoá tế bào.

Ba thụ thể PTK đối với VEGF đã được nhận diện: VEGFR-1 (Flt-1); VEGFR-2 (Flk-1 hoặc KDR) và VEGFR-3 (Flt-4). Các thụ thể này tham gia vào sự hình thành mạch và tham gia vào sự truyền tín hiệu. Được đặc biệt quan tâm là VEGFR-2, là thụ thể PTK xuyên màng được biểu hiện chủ yếu ở tế bào nội mô. Sự hoạt hoá VEGFR-2 bởi VEGF là bước có tính quyết định trong con đường truyền tín hiệu mà khơi mào sự hình thành mạch khối u. Sự biểu hiện VEGF có thể cấu thành tế bào khối u và cũng có thể được điều hoà tăng để đáp ứng với sự kích thích nhất định. Một sự kích thích như vậy là chứng giảm oxy huyết, trong đó sự biểu hiện VEGF được điều hoà tăng ở cả khối u và mô chủ liên quan. Phối tử VEGF hoạt hoá VEGFR-2 bằng cách liên kết với vị trí liên kết VEGF ngoại bào của nó. Điều này dẫn đến sự đime hoá thụ thể của VEGFR và sự tự phosphoryl hoá của gốc tyrosin ở miền kinaza nội bào của VEGFR- 2. Miền kinaza hoạt động để chuyển phosphat từ ATP sang gốc tyrosin, nhờ đó tạo ra vị trí liên kết để phát tín hiệu protein về phía VEGFR-2 cuối cùng dẫn đến khơi mào sự hình thành mạch.

Sự ức chế ở vị trí liên kết miền kinaza của VEGFR-2 sẽ phong bế quá trình phosphoryl hoá của gốc tyrosin và nhằm phá vỡ sự khơi mào quá trình hình thành mạch.

Sự hình thành mạch là quy trình sinh lý của sự hình thành mạch máu mới được điều tiết bởi các xytokin khác nhau gọi là yếu tố tạo mạch. Mặc dù vai trò sinh lý bệnh

học tiềm năng của nó trong khối u rắn đã được nghiên cứu rộng rãi trong hơn 3 thập kỷ, nhưng việc tăng cường sự hình thành mạch trong bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL) và các rối loạn máu ác tính khác mới được nhận ra gần đây. Mức độ tăng lên của sự hình thành mạch đã được ghi nhận trong tài liệu bằng các phương pháp thí nghiệm khác nhau cả ở tuỷ xương và hạch bạch huyết của bệnh nhân mắc CLL. Mặc dù vai trò của sự hình thành mạch trong sinh lý bệnh của bệnh này vẫn cần được làm sáng tỏ đầy đủ, nhưng dữ liệu thí nghiệm cho thấy rằng một số yếu tố tạo mạch đóng vai trò trong sự tiến triển bệnh. Các chỉ thị sinh học của sự hình thành mạch cũng thể hiện là thích hợp để tiên lượng trong CLL. Điều này cho thấy rằng chất ức chế VEGFR có thể cũng có lợi đối với bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu như CLL.

Để khối lượng khối u nằm ngoài kích cỡ tới hạn, cần phải phát triển hệ mạch liên quan. Đã có đề xuất rằng việc hướng đích hệ mạch khối u sẽ giới hạn sự lan rộng khối u và có thể là liệu pháp chữa ung thư hữu hiệu. Theo dõi sự phát triển khối u đã cho thấy rằng khối u khối lượng nhỏ có thể vẫn còn trong mô mà không có hệ mạch đặc hiệu khối u bất kỳ. Sự kìm hãm phát triển của khối u không có hệ mạch được cho là do tác động của chứng giảm oxy huyết ở trung tâm của khối u. Gần đây hơn, nhiều yếu tố tiền tạo mạch và yếu tố chống tạo mạch đã được nhận diện và dẫn đến khái niệm "chuyển đổi tạo mạch," quy trình trong đó sự phá vỡ tỷ lệ bình thường của chất kích thích tạo mạch và chất ức chế trong khối u cho phép phân bố mạch tự động. Quy trình chuyển đổi sự tạo mạch dường như được điều tiết bởi chính sự thay đổi di truyền mà điều khiển sự biến đổi di căn: sự hoạt hoá gen gây ung thư và sự mất gen triệt khối u. Một số yếu tố sinh trưởng đóng vai trò làm chất điều hoà dương của sự hình thành mạch. Trước hết trong số này là yếu tố sinh trưởng nội mô mạch (VEGF), yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi có tính bazơ (bFGF), và angiogenin. Protein như thrombospondin (Tsp-1), angiostatin, và endostatin đóng vai trò làm chất điều hoà âm của sự hình thành mạch.

Sự ức chế VEGFR2 nhưng không ức chế VEGFR1 phá vỡ đáng kể quá trình chuyển đổi sự tạo mạch, sự hình thành mạch dai dẳng, và sự phát triển khối u ban đầu ở chuột. Trong khối u giai đoạn muộn, tính kháng kiểu hình đối với sự phong bế VEGFR2 xuất hiện, dưới dạng khối u phát triển trở lại trong quá trình điều trị sau giai đoạn ngăn chặn phát triển ban đầu. Tính kháng này đối với sự phong bế VEGF bao gồm sự hoạt hoá lại quá trình hình thành mạch khối u, sự độc lập của VEGF và liên quan đến sự cảm ứng qua trung gian chứng giảm oxy huyết của yếu tố tiền tạo mạch khác, bao gồm các thành phần của họ FGF. Các tín hiệu tiền tạo mạch khác này có liên quan về mặt chức năng

trong sự phân bố lại mạch và sự phát triển lại của khối u trong pha lệch, khi sự phong bế FGF làm suy yếu sự tiến triển mặc dù có sự ức chế VEGF.

Có bằng chứng về sự bình thường hoá mạch máu u nguyên bào xốp ở bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza pan-VEGF, AZD2171, trong nghiên cứu pha 2. Sự xác định MRI của sự bình thường hoá mạch kết hợp với việc tuần hoàn các chỉ thị sinh học đem lại phương tiện hữu hiệu để đánh giá sự đáp ứng với chất chống tạo mạch.

PDGFR

Khối u ác tính là sản phẩm của sự tăng sinh tế bào không kiểm soát. Sự sinh trưởng tế bào được kiểm soát bởi sự cân bằng tinh tế giữa các yếu tố thúc đẩy sự sinh trưởng và ức chế sự sinh trưởng. Trong mô bình thường, quá trình sản xuất và hoạt tính của các yếu tố này dẫn đến việc các tế bào biệt hoá phát triển theo phương thức có kiểm soát và được điều hoà mà duy trì tính toàn vẹn bình thường và chức năng của bộ phận. Tế bào ác tính tránh được sự kiểm soát này; sự cân bằng tự nhiên bị phá vỡ (thông qua nhiều cơ chế khác nhau) và không được điều hoà, sự sinh trưởng tế bào lệch lạc xảy ra. Yếu tố sinh trưởng quan trọng trong sự phát triển khối u là yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) bao gồm họ các yếu tố sinh trưởng peptit mà phát tín hiệu qua thụ thể tyrosin kinaza bề mặt tế bào (PDGFR) và kích thích các chức năng tế bào khác nhau bao gồm sự phát triển, sự tăng sinh, và sự biệt hoá.

Ưu điểm của chất ức chế chọn lọc

Sự phát triển của chất ức chế FGFR kinaza với profil chọn lọc biệt hoá mang lại cơ hội mới để sử dụng các chất đích này trong nhóm nhỏ bệnh nhân mắc bệnh do sự mất điều hoà FGFR. Hợp chất có hoạt tính ức chế giảm trên kinaza khác, cụ thể là VEGFR2 và PDGFR-beta, mang lại cơ hội để có profil tác dụng phụ biệt hóa hoặc profil tính độc và như vậy cho phép điều trị hiệu quả hơn các bệnh này. Chất ức chế của VEGFR2 và PDGFR-beta là có liên quan đến tính độc như chứng tăng huyết áp hoặc chứng phù. Trong trường hợp chất ức chế VEGFR2, tác dụng tăng huyết áp này thường giới hạn liều, có thể bị cấm dùng đối với một số bệnh nhân nhất định và đòi hỏi có sự giám sát lâm sàng.

Hoạt tính sinh học và các ứng dụng để trị liệu

Hợp chất theo sáng chế, và nhóm phụ của chúng, có hoạt tính ức chế hoặc điều biến thụ thể yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGFR) và/hoặc có hoạt tính ức chế hoặc điều biến thụ thể yếu tố phát triển nội mô mạch (VEGFR), và/hoặc có hoạt tính ức chế

hoặc điều biến thụ thể yếu tố sinh trưởng có nguồn gốc tiểu cầu (PDGFR), và sẽ hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế, và nhóm phụ của chúng, sẽ hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi kinaza. Việc đề cập đến sự ngăn ngừa hoặc phòng bệnh hoặc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh như bệnh ung thư bao gồm trong phạm vi của nó việc làm thuyên giảm hoặc giảm tỷ lệ mắc bệnh ung thư.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "sự điều biến", dùng cho hoạt tính của kinaza, dùng để chỉ sự thay đổi mức độ hoạt tính sinh học của protein kinaza. Do đó, sự điều biến bao gồm sự thay đổi sinh lý mà làm tăng hoặc giảm hoạt tính protein kinaza có liên quan. Trong trường hợp làm giảm hoạt tính, sự điều biến có thể được mô tả là "sự ức chế". Sự điều biến có thể phát sinh trực tiếp hoặc gián tiếp, và có thể được điều tiết bởi cơ chế bất kỳ và ở mức độ sinh lý bất kỳ, bao gồm ví dụ, ở mức độ biểu hiện gen (bao gồm, ví dụ, sự phiên mã, sự dịch mã và/hoặc sự cải biến sau dịch mã), ở mức độ biểu hiện của gen mã hoá cho các yếu tố điều hoà mà tác động trực tiếp hoặc gián tiếp lên mức độ hoạt tính kinaza. Do đó, sự điều biến có thể bao gồm sự biểu hiện tăng lên/giảm đi hoặc sự biểu hiện quá mức hoặc quá thấp của kinaza, kể cả sự khuếch đại gen (tức là nhiều bản sao gen) và/hoặc sự biểu hiện tăng lên hoặc giảm đi do hiệu quả phiên mã, cũng như hoạt tính tăng (hoặc giảm) và sự hoạt hoá (sự khử hoạt hoá) của (các) protein kinaza (bao gồm sự hoạt hoá (sự khử hoạt hoá)) bằng (các) đột biến. Các thuật ngữ "được điều biến", "điều biến" và "việc điều biến" cần được hiểu như vậy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "qua trung gian", được sử dụng, ví dụ, cùng với kinaza như được mô tả trong bản mô tả này (được sử dụng, ví dụ, cho các quy trình sinh lý, bệnh, trạng thái bệnh, tình trạng bệnh, liệu pháp, phương pháp điều trị hoặc sự can thiệp khác nhau) dùng để chỉ việc hoạt động có giới hạn sao cho các quy trình, bệnh, trạng thái bệnh, tình trạng bệnh, phương pháp điều trị và sự can thiệp khác nhau mà thuật ngữ này được áp dụng là các quy trình, bệnh, trạng thái bệnh, tình trạng bệnh, phương pháp điều trị và sự can thiệp khác nhau trong đó kinaza đóng vai trò sinh học. Trong các trường hợp trong đó thuật ngữ này được sử dụng cho bệnh, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh, vai trò sinh học của kinaza có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể là cần thiết và/hoặc đủ để có các triệu chứng của bệnh, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh (hoặc căn nguyên bệnh hoặc sự tiến triển của nó). Do đó, hoạt tính kinaza (và cụ thể là mức độ khác thường về hoạt tính kinaza, ví dụ, sự biểu hiện quá mức kinaza) không cần thiết phải là nguyên nhân trực tiếp của bệnh, trạng thái bệnh hoặc tình

trạng bệnh: mà, nó được hiểu là bệnh, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian kinaza bao gồm bệnh, trạng thái bệnh hoặc tình trạng bệnh có căn nguyên bệnh nhiều yếu tố và sự tiến triển phức hợp trong đó kinaza quan tâm chỉ tham gia một phần. Trong các trường hợp trong đó thuật ngữ được sử dụng cho việc điều trị, phòng bệnh hoặc can thiệp, vai trò của kinaza có thể là trực tiếp hoặc gián tiếp và có thể là cần thiết và/hoặc đủ cho hoạt động điều trị, phòng bệnh hoặc can thiệp. Do đó, trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi kinaza bao gồm sự phát triển tính kháng với thuốc ung thư hoặc việc điều trị bệnh ung thư cụ thể bất kỳ.

Do đó, ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc làm thuyên giảm hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh ung thư.

Cụ thể hơn, hợp chất có công thức (I) và các nhóm phụ của chúng là các chất ức chế của FGFR. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính kháng FGFR1, FGFR2, FGFR3, và/hoặc FGFR4, và cụ thể là FGFR được chọn từ FGFR1, FGFR2 và FGFR3; hoặc cụ thể là hợp chất có công thức (I) và các nhóm phụ của chúng là các chất ức chế FGFR4.

Hợp chất được ưu tiên là hợp chất ức chế một hoặc nhiều FGFR được chọn từ FGFR1, FGFR2, FGFR3, và FGFR4. Hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 0,1μm.

Hợp chất theo sáng chế cũng có hoạt tính kháng VEGFR.

Ngoài ra, nhiều hợp chất theo sáng chế thể hiện tính chọn lọc đối với FGFR 1, 2, và/hoặc 3, và/hoặc 4 so với VEGFR (cụ thể là VEGFR2) và/hoặc PDGFR và các hợp chất này là một phương án được ưu tiên theo sáng chế. Cụ thể là, hợp chất này thể hiện tính chọn lọc cao hơn VEGFR2. Ví dụ, nhiều hợp chất theo sáng chế có giá trị IC_{50} kháng FGFR1, 2 và/hoặc 3 và/hoặc 4 mà nằm trong khoảng từ một phần mười đến một phần một trăm của IC_{50} khángVEGFR (cụ thể là VEGFR2) và/hoặc PDGFR B. Cụ thể là, hợp chất được ưu tiên theo sáng chế có hoạt tính lớn hơn ít nhất 10 lần kháng hoặc ức chế FGFR, cụ thể là FGFR1, FGFR2, FGFR3 và/hoặc FGFR4 so với VEGFR2. Tốt hơn nữa là, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính lớn hơn ít nhất 100 lần kháng hoặc ức chế FGFR, cụ thể là FGFR1, FGFR2, FGFR3 và/hoặc FGFR4 so với VEGFR2. Điều này có thể được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Do hoạt tính của chúng trong việc điều biến hoặc ức chế kinaza FGFR, và/hoặc VEGFR, các hợp chất này sẽ hữu dụng trong việc tìm ra phương tiện ngăn ngừa sự sinh trưởng hoặc gây ra sự chết tế bào theo chương trình của khối u, cụ thể là ức chế sự hình

thành mạch. Do đó, dự đoán được rằng hợp chất này sẽ hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh như bệnh ung thư. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị các bệnh trong đó có sự rối loạn tăng sinh, sự chết tế bào theo chương trình hoặc sự biệt hoá.

Trong các khối u cụ thể có thể đột biến hoạt hóa của VEGFR hoặc sự điều hoà tăng của VEGFR và bệnh nhân có hàm lượng lactat đehyđrogenaza trong huyết thanh tăng có thể là đặc biệt nhạy cảm với hợp chất theo sáng chế. Bệnh nhân có thể đột biến hoạt hóa của chất đồng phân bất kỳ của RTK đặc hiệu được thảo luận trong bản mô tả này cũng có thể đặc biệt có lợi khi điều trị bằng hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, sự biểu hiện quá mức VEGFR trong tế bào bệnh bạch cầu cấp tính trong đó tế bào thủy tổ tách dòng có thể biểu hiện VEGFR. Ngoài ra, khối u cụ thể có đột biến hoạt hóa hoặc sự điều hoà tăng hoặc sự biểu hiện quá mức của chất đồng phân bất kỳ của FGFR như FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4 có thể là đặc biệt nhạy đối với hợp chất theo sáng chế và do đó bệnh nhân như được thảo luận trong bản mô tả này có khối u cụ thể có thể cũng đặc biệt có lợi khi được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế. Có thể được ưu tiên là sự điều trị có liên quan tới hoặc hướng vào dạng đột biến của một trong số các thụ thể tyrosin kinaza, như được thảo luận trong bản mô tả này. Sự chẩn đoán khối u có đột biến này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và như được mô tả trong bản mô tả này như RTPCR và FISH.

Ví dụ về bệnh ung thư mà có thể được điều trị (hoặc được ức chế) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, caxinom, ví dụ, caxinom ở bàng quang, vú, ruột kết (ví dụ, caxinom ruột kết-trực tràng như adenocaxinom ruột kết và adenoma ruột kết), thận, biểu bì, gan, phổi (ví dụ, adenocaxinom, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và caxinom phổi tế bào không nhỏ), thực quản, đầu và cổ, túi mật, buồng trứng, tuyến tuỵ (ví dụ, caxinom tuyến tuỵ ngoại tiết), dạ dày, bệnh ung thư dạ dày - ruột (còn được gọi là dạ dày) (ví dụ, khối u stroma dạ dày - ruột), cổ tử cung, màng trong dạ con, tuyến giáp, tuyến tiền liệt, hoặc da (ví dụ, caxinom tế bào vảy hoặc u sacôm xơ da); khối u tạo máu của dòng lympho, ví dụ, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, u lympho tế bào B (ví dụ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa), u lympho tế bào T, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho tế bào lông, hoặc u lympho Burkett; khối u tạo máu của dòng tuỷ, ví dụ, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu sinh tuỷ cấp tính và mạn tính, bệnh bạch cầu đơn nhân tuỷ mạn tính (CMML), rối loạn tăng sinh tuỷ, hội chứng tăng sinh tuỷ, hội chứng loạn sản tuỷ, hoặc bệnh bạch cầu tiền tuỷ bào; bệnh đa u tủy;

bệnh ung thư nang tuyến giáp; khối u có nguồn gốc trung mô (ví dụ, sacom Ewing), ví dụ, sacom sợi hoặc sacom cơ vân; khối u của hệ thần kinh trung ương hoặc ngoại vi, ví dụ, u tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm (như nhiều dạng u nguyên bào xốp) hoặc u bao sợi thần kinh; u mêlanin; u tinh seminom; caxinom quái thai; sacom xương; bệnh khô da sắc tố; u gai sừng (keratoctanthoma); bệnh ung thư nang tuyến giáp; hoặc sacom Kaposi.

Một số bệnh ung thư nhất định kháng việc điều trị bằng thuốc cụ thể. Điều này có thể là do thể loại khối u hoặc có thể phát sinh do điều trị bằng hợp chất. Liên quan đến vấn đề này, việc đề cập đến bệnh đa u tủy bao gồm bệnh đa u tủy nhạy bortezomib hoặc bệnh đa u tủy dai dẳng. Tương tự, việc đề cập đến bệnh bạch cầu sinh tuỷ mạn tính bao gồm bệnh bạch cầu sinh tuỷ mạn tính nhạy imitanib và bệnh bạch cầu sinh tuỷ mạn tính dai dẳng. Bệnh bạch cầu sinh tuỷ mạn tính còn gọi là bệnh bạch cầu dạng tuỷ mạn tính, bệnh bạch cầu hạt mạn tính hoặc CML. Tương tự, bệnh bạch cầu sinh tuỷ cấp tính, còn gọi là bệnh bạch cầu nguyên bào tuỷ cấp tính, bệnh bạch cầu bạch cầu hạt cấp tính, bệnh bạch cầu không lympho bào cấp tính hoặc AML.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong việc điều trị bệnh tạo máu khi tăng sinh tế bào bất thường tiền ác tính hoặc ổn định như bệnh tăng sinh tuỷ. Bệnh tăng sinh tuỷ ("MPD") là nhóm bệnh của tuỷ xương trong đó sản xuất ra các tế bào thừa. Chứng có liên quan đến, và có thể là tiến triển thành, hội chứng loạn sản tuỷ. Bệnh tăng sinh tuỷ bao gồm bệnh tăng hồng cầu vô căn, chứng tăng tiểu cầu tiên phát và bệnh xơ hoá tuỷ xương nguyên phát. Một rối loạn máu khác là hội chứng tăng tính ưa eosin. Bệnh tăng sinh tế bào lympho T bao gồm các tế bào có nguồn gốc từ tế bào Killer tự nhiên.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh ung thư dạ dày - ruột (còn được gọi là dạ dày), ví dụ, khối u stroma dạ dày - ruột. Bệnh ung thư dạ dày - ruột dùng để chỉ tình trạng bệnh ác tính của dải dạ dày - ruột, bao gồm thực quản, dạ dày, gan, hệ mật, tuyến tuỵ, ruột, và hậu môn.

Do đó, trong dược phẩm, ứng dụng hoặc phương pháp theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm sự sinh trưởng tế bào bất thường, bệnh hoặc tình trạng bệnh có chứa sự sinh trưởng tế bào bất thường theo một phương án là bệnh ung thư.

Tập hợp nhỏ cụ thể của bệnh ung thư bao gồm bệnh đa u tủy, caxinom bàng quang, caxinom cổ, caxinom tuyến tiền liệt và caxinom tuyến giáp, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, và bệnh ung thư ruột kết.

Tập hợp nhỏ khác của bệnh ung thư bao gồm bệnh đa u tủy, caxinom bàng quang, caxinom tế bào gan, caxinom tế bào vảy ở miệng và caxinom cổ tử cung.

Hợp chất theo sáng chế, có hoạt tính ức chế FGFR như hoạt tính ức chế FGFR1, có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư vú, cụ thể là caxinom tiểu thuỳ cổ điển (CLC).

Vì hợp chất theo sáng chế có hoạt tính FGFR4 nên chúng cũng sẽ hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt hoặc tuyến yên, hoặc chúng sẽ hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư gan (HCC) hoặc bệnh ung thư phổi.

Đặc biệt là, hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế FGFR, hữu dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy, bệnh ung thư niêm mạc tử cung, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư ruột kết-trực tràng, và caxinom tế bào vảy ở miệng.

Tập hợp nhỏ khác của bệnh ung thư là bệnh đa u tủy, bệnh ung thư niêm mạc tử cung, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết-trực tràng và caxinom tuyến giáp.

Đặc biệt là, hợp chất theo sáng chế hữu dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy (cụ thể là bệnh đa u tủy với sự chuyển đoạn t(4;14) hoặc biểu hiện quá mức FGFR3), bệnh ung thư tuyến tiền liệt (caxinom tuyến tiền liệt kháng hormon), bệnh ung thư niêm mạc tử cung (cụ thể là khối u niêm mạc tử cung với đột biến hoạt hóa ở FGFR2) và bệnh ung thư vú (cụ thể là bệnh ung thư vú tiểu thuỳ).

Đặc biệt là, các hợp chất này hữu dụng trong việc điều trị caxinom tiểu thuỳ như CLC (caxinom tiểu thuỳ cổ điển).

Vì hợp chất này có hoạt tính kháng FGFR3 nên chúng sẽ hữu dụng trong việc điều trị bệnh đa u tủy và bệnh ung thư bàng quang.

Đặc biệt là, các hợp chất này hữu dụng để điều trị bệnh đa u tủy dương tính chuyển đoạn t(4;14).

Theo một phương án, các hợp chất này có thể hữu dụng để điều trị sacom. Theo một phương án, các hợp chất này có thể hữu dụng để điều trị bệnh ung thư phổi, ví dụ, caxinom tế bào vảy.

Vì hợp chất này có hoạt tính kháng FGFR2 nên chúng sẽ hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư niêm mạc tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư dạ dày và bệnh ung thư ruột kết-trực tràng. FGFR2 cũng được biểu hiện quá mức ở bệnh ung thư buồng trứng biểu mô, do đó hợp chất theo sáng chế có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư buồng trứng như bệnh ung thư buồng trứng biểu mô.

Theo một phương án, các hợp chất này có thể hữu dụng để điều trị bệnh ung thư phổi, cụ thể là NSCLC, caxinom tế bào vảy, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư ruột kết-trực tràng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Hợp chất theo sáng chế có thể cũng hữu dụng trong việc điều trị khối u đã được điều trị trước bằng chất ức chế VEGFR2 hoặc kháng thể VEGFR2 (ví dụ, Avastin).

Đặc biệt là, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị khối u kháng VEGFR2. Chất ức chế VEGFR2 và kháng thể được sử dụng trong việc điều trị caxinom tuyến giáp và caxinom tế bào thận, do đó hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị caxinom tuyến giáp và tế bào thận kháng VEGFR2.

Bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư nhạy với sự ức chế của một hoặc nhiều FGFR bất kỳ được chọn từ FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, ví dụ, một hoặc nhiều FGFR được chọn từ FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3.

Bất chấp bệnh ung thư cụ thể có phải là bệnh ung thư nhạy với sự ức chế của FGFR hoặc VEGFR hay không, việc truyền tín hiệu có thể được xác định bằng phương thức thử nghiệm sự sinh trưởng tế bào như được nêu dưới đây hoặc bằng phương pháp như được nêu trong phần "Phương pháp chẩn đoán".

Hợp chất theo sáng chế, và cụ thể là hợp chất có hoạt tính ức chế FGFR, hoặc VEGFR, có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư thuộc loại có liên quan đến hoặc đặc trưng bởi sự có mặt của hàm lượng FGFR, hoặc VEGFR tăng, ví dụ, các bệnh ung thư được đề cập ở đây trong phần giới thiệu của bản mô tả này.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị cho người trưởng thành. Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng để điều trị cho trẻ em.

Đã phát hiện ra rằng một số chất ức chế FGFR có thể được sử dụng kết hợp với chất chống ung thư khác. Ví dụ, có thể có lợi khi kết hợp chất ức chế gây ra sự chết tế bào theo chương trình với một chất khác mà hoạt động thông qua cơ chế khác để điều

hòa sự sinh trưởng tế bào, do đó điều trị hai dấu hiệu đặc trưng của sự phát triển ung thư. Ví dụ về sự kết hợp như vậy được nêu dưới đây.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh khác mà bắt nguồn từ các rối loạn tăng sinh như bệnh đái tháo đường mellitus không phụ thuộc insulin hoặc bệnh đái tháo đường typ II, bệnh tự miễn, tổn thương đầu, đột quỵ, chứng động kinh, bệnh thoái hóa thần kinh như Alzheimer, bệnh nơron vận động, chứng liệt trên thân tiến triển, bệnh thoái hoá vỏ não và bệnh Pick, ví dụ, bệnh tự miễn và bệnh thoái hóa thần kinh.

Một nhóm phụ của trạng thái bệnh và tình trạng bệnh mà hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng gồm có bệnh viêm, bệnh tim mạch và làm lành vết thương.

FGFR, và VEGFR cũng đã biết là đóng vai trò trong quá trình gây chết tế bào theo chương trình, hình thành mạch, tăng sinh, biệt hoá và phiên mã và do đó hợp chất theo sáng chế có thể cũng hữu dụng trong việc điều trị các bệnh sau đây ngoài bệnh ung thư; bệnh viêm mạn tính, ví dụ, lupus ban đỏ toàn thân, viêm thận tiểu cầu qua trung gian tự miễn, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh vảy nến, bệnh viêm ruột, bệnh đái tháo đường tự miễn, phản ứng quá mẫn Eczema, bệnh hen, COPD, viêm mũi, và bệnh đường hô hấp trên; bệnh tim mạch ví dụ, bệnh to tim, chứng tái phát hẹp van tim, chứng vữa xơ động mạch; rối loạn thoái hóa thần kinh, ví dụ, bệnh Alzheimer, chứng mất trí liên quan đến AIDS, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, viêm võng mạc sắc tố, teo cơ cột sống và thoái hoá tiểu não; viêm thận tiểu cầu; hội chứng loạn sản tuỷ, nhồi máu cơ tim liên quan đến tổn thương do thiếu máu cục bộ, đột quỵ và tổn thương tái tưới máu (reperfusion injury), chứng loạn nhịp tim, chứng vữa xơ động mạch, bệnh gan liên quan đến rượu hoặc do độc tố gây ra, bệnh máu, ví dụ, bệnh thiếu máu mạn tính và bệnh thiếu máu không tái tạo; bệnh thoái hoá của hệ cơ xương, ví dụ, chứng loãng xương và bệnh viêm khớp, viêm mũi xoang nhạy aspirin, xơ nang, bệnh đa xơ cứng, bệnh thận và chứng đau do ung thư.

Ngoài ra, sự đột biến của FGFR2 có liên quan đến một số bất thường nghiêm trọng trong sự phát triển xương người và do đó hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị sự bất thường trong sự phát triển xương người, bao gồm sự hoá xương bất thường của đường khớp sọ (chứng dính liền sớm khớp sọ), hội chứng Apert (AP), hội chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng hồi chuyển chân bì Beare-Stevenson, và hội chứng Pfeiffer.

Hợp chất theo sáng chế, có hoạt tính ức chế FGFR như FGFR2 hoặc FGFR3, có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh về xương. Bệnh về xương cụ thể là chứng loạn sản sụn hoặc chứng lùn sợ chết (còn được gọi là chứng loạn sản sợ chết).

Hợp chất theo sáng chế, có hoạt tính ức chế FGFR như FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3, có thể là đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh trong đó sự xơ hoá tiến triển là một triệu chứng. Tình trạng bệnh xơ hoá trong đó hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị bao gồm bệnh thể hiện sự tích tụ bất thường hoặc quá mức của mô sợi, ví dụ, trong bệnh xơ gan, viêm thận tiểu cầu, bệnh xơ hoá phổi, bệnh xơ hoá toàn thân, bệnh viêm khớp dạng thấp, cũng như quy trình làm lành vết thương tự nhiên. Cụ thể là hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh xơ hoá phổi, cụ thể là bệnh xơ hoá phổi tự phát.

Sự biểu hiện quá mức và sự hoạt hoá của FGFR và VEGFR trong hệ mạch liên quan đến khối u cũng được cho là có vai trò đối với hợp chất theo sáng chế trong việc ngăn ngừa và phá vỡ sự khơi mào của sự hình thành mạch khối u. Cụ thể là hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư, di căn, bệnh bạch cầu như CLL, bệnh về mắt như thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi tác, cụ thể là dạng ướt của bệnh thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi tác, bệnh võng mạc tăng sinh do thiếu máu cục bộ như bệnh võng mạc sớm (ROP) và bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh viêm khớp dạng thấp và u mạch.

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế làm chất ức chế FGFR1-4, VEGFR và/hoặc PDGFR A/B có thể được đo bằng cách sử dụng các thử nghiệm được nêu trong các ví dụ dưới đây và mức độ hoạt tính được thể hiện bởi hợp chất nhất định có thể được xác định theo quan điểm về giá trị IC_{50}. Hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất có giá trị IC_{50} nhỏ hơn 1μm, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,1μm.

Sáng chế đề xuất hoạt chất ức chế hoặc điều biến FGFR, mà có thể hữu dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong trị liệu, để sử dụng làm thuốc. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc điều trị, cụ thể là trong việc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza.

Do đó, ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc làm thuyên giảm hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh của bệnh ung thư. Do đó, theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, cụ thể là điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án, hợp chất như được xác định trong bản mô tả này là để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư phụ thuộc FGFR. Theo một phương án, hợp chất như được xác định trong bản mô tả này là để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư được điều tiết bởi FGFR kinaza.

Vì vậy, ngoài các đối tượng khác, sáng chế đề xuất:

- Phương pháp phòng hoặc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp phòng hoặc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp làm thuyên giảm hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh của trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp ức chế FGFR kinaza, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho kinaza tiếp xúc với hợp chất ức chế kinaza có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp điều biến quy trình tế bào (ví dụ, sự phân chia tế bào) bằng cách ức chế hoạt tính của FGFR kinaza bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng làm chất điều biến quy trình tế bào (ví dụ, sự phân chia tế bào) bằng cách ức chế hoạt tính của FGFR kinaza.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, đặc biệt là điều trị bệnh ung thư.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này để sử dụng làm chất điều biến (ví dụ, chất ức chế) của FGFR.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza, hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị trạng thái hoặc tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, đặc biệt là điều trị bệnh ung thư.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để điều biến (ví dụ, ức chế) hoạt tính của FGFR.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng trong việc sản xuất thuốc để điều biến quy trình tế bào (ví dụ, sự phân chia tế bào) bằng cách ức chế hoạt tính của FGFR kinaza.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh đặc trưng bởi sự điều hoà tăng của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4).

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư, bệnh ung thư là bệnh đặc trưng bởi sự điều hoà tăng của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4).

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ nhóm phụ có sự sai lệch di truyền của FGFR3 kinaza.

- Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này được sử dụng để sản xuất thuốc để phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chẩn đoán là thuộc nhóm phụ có sự sai lệch di truyền của FGFR3 kinaza.

- Phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh đặc trưng bởi sự điều hoà tăng của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4), trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp làm thuyên giảm hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh của bệnh hoặc tình trạng bệnh đặc trưng bởi sự điều hoà tăng của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4), trong đó phương pháp này bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp phòng hoặc điều trị (hoặc làm thuyên giảm hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh của) bệnh ung thư ở bệnh nhân mắc bệnh hoặc nghi ngờ mắc bệnh ung thư; phương pháp này bao gồm các bước (i) cho bệnh nhân tham gia vào thí nghiệm chẩn đoán để xác định xem bệnh nhân này có mang sự sai lệch di truyền của gen FGFR3 hay không; và (ii) nếu bệnh nhân mang biến thể này, thì cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức (I) có hoạt tính ức chế FGFR3 kinaza như được xác định trong bản mô tả này.

- Phương pháp phòng hoặc điều trị (hoặc làm thuyên giảm hoặc làm giảm tỷ lệ mắc bệnh của) trạng thái hoặc tình trạng bệnh đặc trưng bởi sự điều hoà tăng của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4); phương pháp này bao gồm các bước (i) cho bệnh nhân tham gia vào thí nghiệm chẩn đoán để phát hiện chỉ thị đặc trưng của sự điều hoà tăng của FGFR kinaza (ví dụ, FGFR1 hoặc FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4) và (ii) nếu thí nghiệm chẩn đoán cho thấy sự điều hoà tăng của FGFR kinaza, thì cho bệnh nhân dùng hợp chất có công thức (I) có hoạt tính ức chế FGFR kinaza như được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án, bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza là bệnh liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh ung thư). Theo một phương án, bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza là bệnh không liên quan đến ung thư (ví dụ, bệnh bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này ngoại trừ bệnh ung thư). Theo một phương án, bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza là tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án, bệnh được điều tiết bởi FGFR kinaza là tình trạng bệnh về xương được mô tả trong bản mô tả này. Sự bất thường cụ thể trong sự phát triển xương người, bao gồm sự hoá xương bất thường của đường khớp sọ (chứng dính liền sớm khớp sọ), hội chứng Apert (AP), hội chứng Crouzon, hội chứng Jackson-Weiss, hội chứng hồi chuyển chân bì Beare-Stevenson, hội chứng Pfeiffer, chứng loạn sản sụn và chứng lùn sợ chết (còn được gọi là chứng loạn sản sợ chết).

Kinaza đột biến

Đột biến kinaza kháng thuốc có thể xuất hiện trong nhóm bệnh nhân được điều trị bằng chất ức chế kinaza. Điều này xảy ra, một phần, trong các vùng của protein mà liên kết với hoặc tương tác với chất ức chế cụ thể được sử dụng trong trị liệu. Sự đột biến như vậy làm giảm hoặc làm tăng khả năng của chất ức chế trong việc liên kết với và ức chế kinaza quan tâm. Điều này có thể xảy ra ở gốc axit amin bất kỳ mà tương tác với chất ức chế hoặc đóng vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ sự liên kết của chất ức chế này với đích. Chất ức chế mà liên kết với kinaza đích không cần tương tác với gốc axit amin đột biến dường như không bị ảnh hưởng bởi đột biến và sẽ vẫn là chất ức chế hiệu quả của enzym.

Nghiên cứu bệnh phẩm của bệnh nhân mắc bệnh ung thư dạ dày cho thấy có sự hiện diện của hai đột biến ở FGFR2, Ser167Pro ở exon IIIa và đột biến vị trí nối ghép 940-2A-G ở exon IIIc. Các đột biến này giống với đột biến hoạt hoá dòng tế bào mầm mà gây ra hội chứng dính liền khớp sọ và quan sát được ở 13% mô ung thư dạ dày nguyên phát được nghiên cứu. Ngoài ra, đột biến hoạt hoá ở FGFR3 quan sát được ở 5% mẫu bệnh phẩm của bệnh nhân được thử nghiệm và sự biểu hiện quá mức của FGFR là có liên hệ với sự tiên lượng kém ở nhóm bệnh nhân này.

Ngoài ra, có đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể hoặc đột biến điểm mà quan sát được ở FGFR làm tăng sự gia tăng chức năng, được biểu hiện quá mức, hoặc tình trạng sinh học có hoạt tính cơ định.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có ứng dụng đặc biệt đối với bệnh ung thư mà biểu hiện đích phân tử đột biến như FGFR. Sự chẩn đoán khối u có đột biến này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và như được mô tả trong bản mô tả này như RTPCR và FISH.

Điều này cho thấy rằng các đột biến của gốc threonin bảo toàn ở vị trí liên kết ATP của FGFR sẽ dẫn đến tính kháng chất ức chế. Axit amin valin 561 bị đột biến thành methionin ở FGFR1 mà tương ứng với sự đột biến đã được báo cáo trước đây được tìm thấy ở Abl (T315) và EGFR (T766) mà đã được chứng minh là mang lại tính kháng đối với chất ức chế chọn lọc. Dữ liệu thử nghiệm đối với FGFR1 V561M cho thấy rằng đột biến này mang lại tính kháng đối với chất ức chế tyrosin kinaza so với tính kháng kiểu dại.

Phương pháp chẩn đoán

Trước khi dùng hợp chất có công thức (I), bệnh nhân có thể được sàng lọc để xác định xem bệnh hoặc tình trạng bệnh mà bệnh nhân mắc phải hoặc có thể mắc phải là bệnh hoặc tình trạng bệnh dễ bị ảnh hưởng bởi việc điều trị bằng hợp chất có hoạt tính kháng FGFR, và/hoặc VEGFR hay không.

Ví dụ, mẫu sinh học lấy từ bệnh nhân có thể được phân tích để xác định xem tình trạng bệnh hoặc bệnh, như bệnh ung thư, ở bệnh nhân mắc bệnh hoặc có thể mắc bệnh là bệnh hoặc tình trạng bệnh được đặc trưng bởi sự bất thường di truyền hoặc sự biểu hiện protein bất thường mà dẫn đến sự điều hoà tăng của mức độ hoặc hoạt tính của FGFR, và/hoặc VEGFR hoặc dẫn đến sự nhạy cảm với con đường đến hoạt tính FGFR, và/hoặc VEGFR bình thường, hoặc sự điều hoà tăng của các con đường phát tín hiệu yếu tố sinh trưởng này như hàm lượng phối tử yếu tố sinh trưởng hoặc hoạt tính phối tử yếu tố sinh trưởng hoặc sự điều hoà tăng của con đường sinh hoá hướng về sự hoạt hoá FGFR, và/hoặc VEGFR.

Ví dụ về sự bất thường dẫn đến sự hoạt hoá hoặc sự nhạy với tín hiệu FGFR, và/hoặc VEGFR như vậy bao gồm sự mất, hoặc sự ức chế con đường chết gây tế bào theo chương trình, sự điều hoà tăng của thụ thể hoặc phối tử, hoặc sự có mặt của biến thể đột biến của thụ thể hoặc phối tử, ví dụ, biến thể PTK. Khối u có các thể đột biến của FGFR1, FGFR2 hoặc FGFR3 hoặc FGFR4 hoặc sự điều hoà tăng, cụ thể là sự biểu hiện quá mức của FGFR1, hoặc thể đột biến gia tăng chức năng của FGFR2 hoặc FGFR3 có thể là đặc biệt nhạy cảm với chất ức chế FGFR.

Ví dụ, đột biến điểm gây ra sự gia tăng chức năng của FGFR2 đã được nhận diện trong một số tình trạng bệnh. Đặc biệt là đột biến hoạt hoá ở FGFR2 đã được nhận diện ở 10% khối u niêm mạc tử cung.

Ngoài ra, sự sai lệch di truyền của thụ thể tyrosin kinaza FGFR3 như đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể hoặc đột biến điểm dẫn đến thụ thể FGFR3 được biểu hiện sai lệch hoặc được điều hoà giảm, có hoạt tính cơ định đã được nhận diện và liên quan đến tập hợp con gồm bệnh đa u tủy, caxinom bàng quang và caxinom cổ tử cung. Đột biến T674I cụ thể của thụ thể PDGF được nhận diện ở bệnh nhân được điều trị bằng imatinib. Ngoài ra, sự khuếch đại gen của 8p12-p11.2 được chứng minh ở ~50% trường hợp bệnh ung thư vú tiểu thuỳ (CLC) và điều này thể hiện sự liên quan với sự biểu hiện tăng của FGFR1. Các nghiên cứu sơ bộ với siARN trực tiếp dựa trên FGFR1, hoặc chất ức chế phân tử nhỏ của thụ thể, thể hiện dòng tế bào chứa sự khuếch đại là đặc biệt nhạy với sự ức chế của con đường tín hiệu này.

Theo cách khác, mẫu sinh học lấy từ bệnh nhân có thể được phân tích về việc mất chất điều hoà âm hoặc gen ức chế của FGFR hoặc VEGFR. Trong trường hợp này, thuật ngữ "mất" bao gồm sự làm khuyết gen mã hoá chất điều hoà hoặc gen ức chế, sự cắt cụt gen (ví dụ, bằng đột biến), sự cắt cụt sản phẩm phiên mã của gen, hoặc sự bất hoạt của sản phẩm phiên mã (ví dụ, bằng đột biến điểm) hoặc sự giải trình tự bằng sản phẩm gen khác.

Thuật ngữ sự điều hoà tăng bao gồm sự biểu hiện tăng hoặc sự biểu hiện quá mức, bao gồm sự khuếch đại gen (tức là nhiều bản sao gen) và sự biểu hiện tăng bởi tác động phiên mã, và hoạt tính tăng và sự hoạt hoá, bao gồm sự hoạt hoá bằng đột biến. Do đó, bệnh nhân có thể được trải qua thí nghiệm chẩn đoán để phát hiện chỉ thị đặc trưng của sự điều hoà tăng của FGFR, và/hoặc VEGFR. Thuật ngữ sự chẩn đoán bao gồm việc sàng lọc. Thuật ngữ "chỉ thị" bao gồm các chỉ thị di truyền bao gồm, ví dụ, phép đo thành phần ADN để xác định đột biến của FGFR, và/hoặc VEGFR. Thuật ngữ "chỉ thị" cũng bao gồm các chỉ thị mà đặc trưng cho sự điều hoà tăng của FGFR và/hoặc VEGFR, bao gồm hoạt tính enzym, hàm lượng enzym, trạng thái enzym (ví dụ, được phosphoryl hoá hay không) và hàm lượng mARN của protein nêu trên.

Thí nghiệm chẩn đoán và sàng lọc thường được thực hiện trên mẫu sinh học được chọn từ mẫu sinh thiết khối u, mẫu máu (phân lập và làm giàu tế bào khối u shed), sinh thiết phân, nước bọt, phân tích nhiễm sắc thể, dịch màng phổi, dịch màng bụng, mầm má, sinh thiết hoặc nước tiểu.

Phương pháp xác định và phân tích đột biến và điều hoà tăng của protein là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Phương pháp sàng lọc có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các phương pháp chuẩn như phản ứng chuỗi polymeraza phiên mã ngược (RT-PCR) hoặc lai hoá tại chỗ như lai hoá huỳnh quang tại chỗ (FISH).

Việc xác định cá thể mang đột biến ở FGFR, và/hoặc VEGFR có thể có nghĩa là bệnh nhân đặc biệt thích hợp để điều trị bằng chất ức chế FGFR, và/hoặc VEGFR. Khối u có thể tốt hơn là được sàng lọc về sự có mặt biến thể FGFR, và/hoặc VEGFR trước khi điều trị. Quy trình sàng lọc thường bao gồm việc đọc trình tự trực tiếp, phân tích vi dãy oligonucleotit, hoặc kháng thể đặc hiệu thể đột biến. Ngoài ra, sự chẩn đoán khối u có đột biến này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và như được mô tả trong bản mô tả này , như RT-PCR và FISH.

Ngoài ra, dạng đột biến của, ví dụ, FGFR hoặc VEGFR2, có thể được nhận diện bằng cách đọc trình tự trực tiếp của, ví dụ, sinh thiết khối u bằng cách sử dụng PCR và phương pháp để đọc trình tự sản phẩm PCR trực tiếp như được mô tả ở trên. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng tất cả các kỹ thuật đã được biết rõ này để phát hiện sự biểu hiện quá mức, sự hoạt hoá hoặc đột biến của protein nêu trên có thể áp dụng được trong trường hợp này.

Trong quá trình sàng lọc bằng RT-PCR, hàm lượng mARN trong khối u được đánh giá bằng cách tạo ra bản sao cADN của mARN sau đó là khuếch đại cADN bằng PCR. Phương pháp khuếch đại PCR, việc chọn lọc đoạn mồi, và điều kiện khuếch đại, là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Xử lý thủ công axit nucleic và PCR được thực hiện bằng các phương pháp chuẩn, như được mô tả, ví dụ, trong tài liệu Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc., hoặc Innis, M.A. et al., eds. (1990) PCR Protocols: guide to methods and applications, Academic Press, San Diego. Phản ứng và phương pháp xử lý thủ công bao gồm các kỹ thuật axit nucleic cũng được mô tả trong tài liệu Sambrook et al., (2001), 3rd Ed, Molecular Cloning: Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press. Theo cách khác, kit có sẵn trên thị trường dùng cho RT- PCR (ví dụ, Roche Molecular Biochemicals) có thể được sử dụng, hoặc hệ phương pháp như nêu trong các patent Mỹ 4,666,828; 4,683,202; 4,801,531; 5,192,659, 5,272,057, 5,882,864, và 6,218,529 và được kết hợp ở đây để tham khảo. Một ví dụ về kỹ thuật lai hoá tại chỗ để đánh giá sự biểu hiện mARN là sự lai hoá huỳnh quang (FISH) tại chỗ (xem:Angerer (1987) Meth. Enzymol., 152: 649).

Thông thường, sự lai hoá tại chỗ bao gồm các bước chính sau đây: (1) cố định mô cần phân tích; (2) xử lý trước lai hoá mẫu để làm tăng khả năng tiếp cận của axit nucleic đích, và để làm giảm sự liên kết không đặc hiệu; (3) lai hoá hỗn hợp gồm axit nucleic với axit nucleic trong cấu trúc sinh học hoặc mô; (4) rửa sau lai hoá để loại bỏ các phân đoạn axit nucleic không được liên kết trong khi lai hoá, và (5) phát hiện các phân đoạn axit nucleic được lai hoá. Các mẫu dò được sử dụng trong các ứng dụng này thường được đánh dấu, ví dụ, bằng chất đồng vị phóng xạ hoặc chất chỉ báo huỳnh quang. Các mẫu dò được ưu tiên phải đủ dài, ví dụ, từ khoảng 50, 100, hoặc 200 nucleotit đến khoảng 1000 nucleotit hoặc nhiều hơn, để có thể lai hoá đặc hiệu với (các) axit nucleic đích trong điều kiện nghiêm ngặt. Phương pháp tiêu chuẩn để thực hiện FISH được mô tả trong tài liệu Ausubel, F.M. et al., eds. (2004) Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons Inc and Fluorescence In Situ Hybridization: Technical Overview by John M. S.

Bartlett in Molecular Diagnosis of Cancer, Methods and Protocols, 2nd ed.; ISBN: 1-59259-760-2; March 2004, pps. 077-088; Series: Methods in Molecular Medicine.

Phương pháp định hình sự biểu hiện gen được mô tả bởi (DePrimo et al. (2003), *BMC Cancer*, 3:3). Một cách tóm tắt, quy trình là như sau: cADN sợi kép được tổng hợp từ ARN tổng bằng cách sử dụng oligome (dT)24 để làm mồi cho việc tổng hợp cADN sợi thứ nhất, sau đó là việc tổng hợp cADN sợi thứ hai bằng đoạn mồi hexame ngẫu nhiên. cADN sợi kép được sử dụng làm khuôn cho sự phiên mã *in vitro* của cRNA bằng cách sử dụng ribonucleotit được biotinyl hoá. cARN được phân cắt hoá học theo quy trình được mô tả bởi Affymetrix (Santa Clara, CA, USA), và sau đó được lai hoá qua đêm trên dàn gen người (Human Genome Arrays).

Theo cách khác, sản phẩm protein được biểu hiện từ mARN có thể được thử nghiệm bằng hoá miễn dịch các mẫu khối u, thử nghiệm miễn dịch pha rắn với đĩa vi chuẩn độ, thẩm tách Western, điện di trên gel SDS-polyacrylamit 2 chiều, ELISA, đếm tế bào theo dòng và các phương pháp khác đã biết trong lĩnh vực này để phát hiện protein cụ thể. Các phương pháp phát hiện bao gồm việc sử dụng kháng thể đặc hiệu vị trí. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng tất cả các kỹ thuật đã biết để phát hiện sự điều hoà tăng của FGFR, và/hoặc VEGFR, hoặc phát hiện biến thể hoặc thể đột biến FGFR, và/hoặc VEGFR có thể áp dụng được trong trường hợp này.

Hàm lượng bất thường của protein như FGFR hoặc VEGFR có thể được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm enzym chuẩn, ví dụ, các thử nghiệm được mô tả trong bản mô tả này. Sự hoạt hoá hoặc sự biểu hiện quá mức cũng có thể được phát hiện trong mẫu mô, ví dụ, mô khối u. Bằng cách đo hoạt tính tyrosin kinaza bằng thử nghiệm như thử nghiệm nêu trong Chemicon International. Tyrosin kinaza quan tâm được kết tủa miễn dịch từ mẫu dịch tan tế bào và hoạt tính của nó được đo.

Phương pháp khác để đo sự biểu hiện quá mức hoặc sự hoạt hoá của FGFR hoặc VEGFR kể cả các chất đồng phân của chúng, bao gồm phép đo tỷ trọng vi mạch. Nó có thể, ví dụ, được đo bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả bởi Orre và Rogers (Int J Cancer (1999), 84(2) 101-8). Phương pháp thử nghiệm cũng bao gồm việc sử dụng các chỉ thị, ví dụ, trong trường hợp của VEGFR chúng bao gồm CD31, CD34 và CD105. Do đó, tất cả các kỹ thuật này cũng được sử dụng để xác định khối u đặc biệt thích hợp để điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế đặc biệt hữu dụng trong việc điều trị bệnh nhân có FGFR đột biến. Đột biến G697C ở FGFR3 quan sát được ở 62% caxinom tế bào vảy ở miệng

và gây ra sự hoạt hoá cơ định của hoạt tính kinaza. Đột biến hoạt hoá của FGFR3 cũng được tìm thấy trong các trường hợp caxinom bàng quang. Các thể đột biến này có 6 loại với mức độ phổ biến khác nhau: R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q. Ngoài ra, hiện tượng đa hình Gly388Arg ở FGFR4 được phát hiện là có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh tăng lên và tính xâm lấn của bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư gan (HCC) và bệnh ung thư vú.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế bao gồm việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng trạng thái hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân đã được sàng lọc và được xác định là mắc, hoặc có nguy cơ mắc, bệnh hoặc tình trạng bệnh mà dễ bị tác động khi được điều trị bằng hợp chất có hoạt tính kháng FGFR.

Các thể đột biến cụ thể mà bệnh nhân được sàng lọc bao gồm đột biến G697C, R248C, S249C, G372C, S373C, Y375C, K652Q ở FGFR3 và hiện tượng đa hình Gly388Arg ở FGFR4.

Theo khía cạnh khác, sáng chế bao gồm hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc phòng hoặc điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân được chọn từ nhóm phụ mang biến thể của gen FGFR (ví dụ, đột biến G697C ở FGFR3 và hiện tượng đa hình Gly388Arg ở FGFR4).

Việc xác định MRI của quá trình bình thường hoá mạch (ví dụ, bằng cách sử dụng sự tăng cường độ tương phản, tiếng vọng spin, và tiếng vọng gradien MRI để đo thể tích máu, kích thước mạch tương đối, và khả năng thấm mạch) kết hợp với việc làm tuần hoàn các chỉ thị sinh học (tuần hoàn các tế bào đầu dòng (CPC), CEC, SDF1, và FGF2) cũng có thể được sử dụng để xác định khối u kháng VEGFR2 để điều trị bằng hợp chất theo sáng chế.

Dược phẩm và dạng tổ hợp

Dựa trên các tính chất dược lý hữu dụng của chúng, hợp chất theo sáng chế có thể được pha chế thành các dạng dược phẩm khác nhau cho các mục đích sử dụng.

Theo một phương án, dược phẩm (ví dụ, chế phẩm) bao gồm ít nhất một hoạt chất theo sáng chế cùng với một hoặc nhiều chất mang, chất bổ trợ, tá dược, chất pha loãng, chất độn, chất đệm, chất làm ổn định, chất bảo quản, chất làm trơn dược dụng, hoặc các nguyên liệu khác đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và tuỳ ý các chất trị liệu hoặc phòng bệnh khác.

Để bào chế dược phẩm theo sáng chế, lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, làm thành phần hoạt tính, được kết hợp trong hỗn hợp được trộn nhuyễn với chất mang dược dụng, mà chất mang này có thể có rất nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng của dược phẩm mong muốn để sử dụng. Dược phẩm có thể ở dạng bất kỳ thích hợp để dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, tại chỗ, trong mũi, mắt, tai, trực tràng, trong âm đạo, hoặc qua da. Các dược phẩm này được mong muốn là ở dạng liều đơn vị thích hợp, tốt hơn là, để dùng qua đường miệng, trực tràng, dưới da, hoặc tiêm ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, khi bào chế dược phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường thuốc thông thường bất kỳ có thể được sử dụng, chẳng hạn như, nước, glycol, dầu, rượu và chất tương tự trong trường hợp của dược phẩm lỏng dùng qua đường miệng chẳng hạn, như huyền phù, xi rô, cồn ngọt và dung dịch; hoặc chất mang rắn chẳng hạn, như tinh bột, đường, cao lanh, chất làm trơn, chất kết dính, chất phân rã và chất tương tự ở dạng bột, viên tròn, viên nang và viên nén.

Do dễ sử dụng, viên nén và viên nang là dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng thích hợp nhất, trong trường hợp đó chất mang dược dạng rắn hiển nhiên được sử dụng. Đối với dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường bao gồm nước vô trùng, ít nhất ở lượng lớn, dù có các thành phần khác, để hỗ trợ khả năng hòa tan, ví dụ, có thể được bao gồm. Dung dịch tiêm, ví dụ, có thể được pha chế trong đó chất mang bao gồm dung dịch muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp gồm nước muối và dung dịch glucoza. Huyền phù tiêm cũng có thể được pha chế, trong trường hợp đó chất mang lỏng phù hợp, chất tạo huyền phù và chất tương tự có thể được sử dụng. Trong dược phẩm thích hợp để dùng dưới da, chất mang tuỳ ý bao gồm chất tăng cường thấm và/hoặc chất làm ẩm thích hợp, tuỳ ý được kết hợp với chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ ở tỷ lệ nhỏ, mà chất phụ gia này không gây ra tác dụng có hại đáng kể cho da. Chất phụ gia này có thể thuận tiện để dùng cho da và/hoặc có thể hữu dụng để pha chế dược phẩm mong muốn. Các dược phẩm này có thể được dùng theo nhiều cách, ví dụ, dưới dạng miếng dán qua da, dưới dạng chấm chính xác, dưới dạng thuốc mỡ. Đặc biệt có lợi để tạo ra dược phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ dàng sử dụng và đồng nhất về liều lượng. Dạng liều đơn vị như được sử dụng trong phần mô tả và các yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này dùng để chỉ các đơn vị liều riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn vị, mỗi đơn vị chứa lượng thành phần hoạt tính định trước được tính toán để tạo ra hiệu quả trị liệu mong muốn kết hợp với chất mang dược dụng cần thiết. Ví dụ về dạng liều đơn vị là viên nén (bao gồm viên nén có khía hoặc được bao), viên nang, viên tròn, gói bột, viên

nhện, dung dịch tiêm hoặc huyền phù, thìa cà phê, thìa canh và các liều tương tự, và các dạng phân liều riêng rẽ của chúng.

Đặc biệt có lợi khi bào chế dược phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị để dễ dàng cho việc dùng và đồng nhất về liều lượng. Dạng liều đơn vị như được sử dụng trong phần mô tả và các yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này dùng để chỉ đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn vị, mỗi đơn vị chứa lượng thành phần hoạt tính định trước, được tính toán để đem lại hiệu quả trị liệu mong muốn, kết hợp với chất mang cần thiết. Ví dụ về dạng liều đơn vị là viên nén (bao gồm viên nén có khía hoặc được bao), viên nang, viên tròn, gói bột, viên nhện, dung dịch tiêm hoặc huyền phù, thìa cà phê, thìa canh và dạng tương tự, và dạng phân liều riêng rẽ của chúng.

Hợp chất theo sáng chế được dùng ở lượng đủ để gây ra hoạt tính kháng khối u của nó.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định lượng hữu hiệu từ kết quả thử nghiệm được trình bày sau đây. Nhìn chung nó được hiểu là lượng hữu hiệu để trị liệu nằm trong khoảng từ 0,005 mg/kg đến 100 mg/kg thể trọng, và cụ thể là từ 0,005 mg/kg đến 10 mg/kg thể trọng. Có thể phù hợp khi sử dụng liều được yêu cầu dưới dạng một, hai, ba, bốn hoặc nhiều liều nhỏ ở các khoảng thời gian phù hợp trong ngày. Các liều nhỏ này có thể được pha chế dưới dạng liều đơn vị, ví dụ, có chứa từ 0,5 đến 500mg, đặc biệt là từ 1mg đến 500mg, đặc biệt hơn là từ 10mg đến 500mg thành phần hoạt tính trong mỗi dạng liều đơn vị.

Phụ thuộc vào phương thức sử dụng, tốt hơn là dược phẩm chứa từ 0,05 đến 99% theo khối lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 70% theo khối lượng, còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 50% theo khối lượng hợp chất theo sáng chế, và, từ 1 đến 99,95% theo khối lượng, tốt hơn nữa là từ 30 đến 99,9% theo khối lượng, còn tốt hơn nữa là từ 50 đến 99,9% theo khối lượng chất mang dược dụng, tất cả tỉ lệ phần trăm được dựa trên tổng khối lượng của dược phẩm.

Theo một khía cạnh khác của sáng chế, dạng tổ hợp của hợp chất theo sáng chế với chất chống ung thư khác được đề xuất, đặc biệt là để sử dụng làm thuốc, đặc biệt hơn là để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư hoặc bệnh liên quan.

Để điều trị tình trạng bệnh nêu trên, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác theo hướng có lợi, cụ thể hơn là, với chất chống ung thư khác hoặc chất phụ gia trong trị liệu ung thư.

Ví dụ về chất chống ung thư hoặc chất bổ trợ (chất hỗ trợ trong trị liệu) bao gồm nhưng không giới hạn ở:

- Hợp chất phối trí platin, ví dụ, cisplatin tuỳ ý được kết hợp với amifostin, carboplatin hoặc oxaliplatin;

- Hợp chất taxan, ví dụ, paclitaxel, hạt liên kết protein paclitaxel (Abraxane^{TM}) hoặc docetaxel;

- Chất ức chế topoisomeraza I như hợp chất camptothexin ví dụ, irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;

- Chất ức chế topoisomeraza II như epipodophyllotoxin kháng khối u hoặc dẫn xuất podophyllotoxin, ví dụ, etoposid, etoposid phosphat hoặc teniposid;

- Alkaloid vinca kháng khối u, ví dụ, vinblastin, vincristin hoặc vinorelbin;

- Dẫn xuất nucleosit kháng khối u, ví dụ, 5-flouraxin, leucovorin, gemxitabin, gemxitabin hcl, capexitabin, cladribin, fludarabin, nelarabin;

- Chất alkyl hoá như hơi cay nitơ hoặc nitrosoure, ví dụ, xyclophosphamit, clorambuxil, carmustin, thiotepa, mephalan (melphalan), lomustin, altretamin, busulfan, dacarbazin, estramustin, ifosfamit tuỳ ý kết hợp với mesna, pipobroman, procarbazin, streptozoxin, telozolomit, uraxin;

- Dẫn xuất anthraxyclin kháng khối u, ví dụ, daunorubixin, doxorubixin tuỳ ý kết hợp với dexrazoxan, doxil, idarubixin, mitoxantron, epirubixin, epirubixin hcl, valrubixin;

- Phân tử hướng đích vào thụ thể IGF-1, ví dụ, picropodophilin;

- Dẫn xuất tetracarcin, ví dụ, tetrocarcin A;

- Glucocorticoiden, ví dụ, prednison;

- Kháng thể, ví dụ, trastuzumab (kháng thể HER2), rituximab (kháng thể CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamixin, cetuximab, pertuzumab, bevacizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;

- Chất đối kháng thụ thể estrogen hoặc chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc hoặc chất ức chế tổng hợp estrogen, ví dụ, tamoxifen, fulvestrant, toremifen, droloxifen, faslodex, raloxifen hoặc letrozol;

- Chất ức chế aromataza như exemestan, anastrozol, letrazol, testolacton và vorozol;

- Chất biệt hoá như retinoit, vitamin D hoặc axit retinoic và chất phong bế chuyển hoá axit retinoic (RAMBA), ví dụ, accutan;

- Chất ức chế ADN metyl transferaza, ví dụ, azacytidin hoặc decitabin;

- Antifolat, ví dụ, premetrexed đinatri;

- Chất kháng sinh, ví dụ, antinomyxin D, bleomyxin, mitomyxin C, dactinomyxin, carminomyxin, daunomyxin, levamisol, plicamyxin, mithramyxin;

- Chất chống chuyển hoá, ví dụ, clofarabin, aminopterin, xytosin arabinosit hoặc methotrexat, azacitidin, xytarabin, floxuridin, pentostatin, thioguanin;

- Chất gây chết tế bào theo chương trình và chất chống tạo mạch như chất ức chế Bcl-2, ví dụ, YC 137, BH 312, ABT 737, gossypol, HA 14-1, TW 37 hoặc axit decanoic;

- Chất liên kết tubulin, ví dụ, combrestatin, colchixin hoặc nocodazol;

- Chất ức chế kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô), MTKI (chất ức chế kinaza đa đích), chất ức chế mTOR) ví dụ, flavoperidol, imatinib mesylat, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosylat, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleat, temsirolimus;

- Chất ức chế farnesyltransferaza, ví dụ, tipifarnib;

- Chất ức chế histon đeaxetylaza (HDAC), ví dụ, natri butyrat, axit suberoylanilit hyđroxamit (SAHA), depsipeptit (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, trichostatin A, vorinostat;

- Chất ức chế con đường ubiquitin-proteasom, ví dụ, PS-341, MLN.41 hoặc bortezomib;

- Yondelis;

- Chất ức chế telomeraza, ví dụ, telomestatin;

- Chất ức chế metalloproteinaza cơ chất, ví dụ, batimastat, marimastat, prinostat hoặc metastat;

- Interleukin tái tổ hợp, ví dụ, aldesleukin, denileukin diftitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, peginterferon alfa 2b;

- Chất ức chế MAPK;

- Retinoid, ví dụ, alitretinoin, bexaroten, tretinoin;

- Arsen trioxit;

- Asparaginaza;

- Steroit, ví dụ, dromostanolon propionat, megestrol axetat, nandrolon (decanoat, phenpropionat), dexamethason;

- Chất chủ vận hoặc chất đối kháng hormon giải phóng gonadotropin, ví dụ, abarelix, goserelin axetat, histrelin axetat, leuprolid axetat;

- Thalidomit, lenalidomid;

- Mercaptopurin, mitotan, pamidronat, pegademaza, pegaspargaza, rasburicaza;

- Chất giả BH3, ví dụ, ABT-737;

- Chất ức chế MEK, ví dụ, PD98059, AZD6244, CI-1040;

- Chất tương tự yếu tố kích thích cụm khuẩn, ví dụ, filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; erythropoietin hoặc chất tương tự của chúng (ví dụ, darbepoetin alfa); interleukin 11; oprelvekin; zoledronat, axit zoledronic; fentanyl; bisphosphonat; palifermin.

- Chất ức chế steroidal xytocrom P450 17alpha-hyđroxylaza-17,20-lyaza (CYP17), ví dụ, abirateron, abirateron axetat.

Hợp chất theo sáng chế cũng có ứng dụng trị liệu trong việc làm nhạy cảm các tế bào khối u để xạ trị và hóa trị.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm "chất gây cảm thụ bức xạ" và/hoặc "chất gây cảm thụ hoá học" hoặc có thể được kết hợp với "chất gây cảm thụ bức xạ" và/hoặc "chất gây cảm thụ hoá học" khác.

Thuật ngữ "chất gây cảm thụ bức xạ", như được sử dụng trong bản mô tả này, được xác định là phân tử, tốt hơn là phân tử có khối lượng phân tử thấp, được dùng cho động vật với lượng hữu hiệu để trị liệu để làm tăng độ nhạy cảm của tế bào đối với bức xạ ion hoá và/hoặc để thúc đẩy việc điều trị bệnh mà có thể điều trị bằng bức xạ ion hóa.

Thuật ngữ "chất gây cảm thụ hoá học", như được sử dụng trong bản mô tả này, được xác định là phân tử, tốt hơn là phân tử có khối lượng phân tử thấp, được dùng cho động vật với lượng hữu hiệu để trị liệu để làm tăng độ nhạy cảm của tế bào đối với hóa trị và/hoặc để thúc đẩy việc điều trị bệnh mà có thể điều trị bằng hóa trị.

Một vài cơ chế đối với phương thức hoạt động của chất gây cảm thụ bức xạ đã được đề xuất trong tài liệu bao gồm: chất gây cảm thụ bức xạ tế bào giảm oxy máu (ví dụ, hợp chất 2-nitroimiđazol và hợp chất benzotriazin đioxit) bắt chước oxy hoặc theo cách khác hoạt động giống chất khử sinh học trong chứng giảm oxy máu; chất gây cảm thụ bức xạ tế bào không giảm oxy máu (ví dụ, pyrimiđin được halogen hoá) có thể là chất tương tự của bazơ ADN và tốt hơn là kết hợp vào ADN của tế bào ung thư và bằng cách đó thúc đẩy sự phá vỡ do bức xạ gây ra của phân tử ADN và/hoặc ngăn chặn cơ chế sửa chữa ADN bình thường; và các cơ chế tác động tiềm năng khác nhau khác được giả định đối với chất gây cảm thụ bức xạ trong việc điều trị bệnh.

Nhiều phác đồ điều trị bệnh ung thư hiện nay sử dụng chất gây cảm thụ bức xạ kết hợp với bức xạ tia X. Ví dụ về chất gây cảm thụ bức xạ được hoạt hoá bởi tia X bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất sau đây: metronidazol, misonidazol, desmetylmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomyxin C, RSU 1069, SR 4233, E09, RB 6145, nicotinamit, 5-bromodeoxyuriđin (BUdR), 5- iododeoxyuriđin (IUdR), bromodeoxyxytiđin, flodeoxyuriđin (FudR), hyđroxyure, xisplatin, và các chất tương tự hữu hiệu để trị liệu và các dẫn xuất của chúng.

Liệu pháp quang động học (PDT) của bệnh ung thư sử dụng ánh sáng nhìn thấy làm chất hoạt hoá bức xạ của chất làm nhạy cảm. Ví dụ về chất gây cảm thụ bức xạ quang động học bao gồm các chất sau, nhưng không giới hạn ở: dẫn xuất hematoporphyrin, Photofrin, dẫn xuất benzoporphyrin, thiếc etioporphyrin, pheoborbide-a, vi khuẩn chứa clophyl-a (bacteriochlorophyll-a), naphtaloxyanin, phtaloxyanin, kẽm phtaloxyanin, và các chất tương tự hữu hiệu để trị liệu và các dẫn xuất của chúng.

Chất gây cảm thụ bức xạ có thể được dùng kết hợp với lượng hữu hiệu để trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm nhưng không giới hạn ở: hợp chất mà thúc đẩy sự kết hợp của chất gây cảm thụ bức xạ với tế bào đích; hợp chất mà kiểm soát dòng chảy của chất trị liệu, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy vào tế bào đích; chất hoá trị mà tác động đến khối u có hoặc không có bức xạ bổ sung; hoặc hợp chất hữu hiệu để trị liệu khác để điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh khác.

Chất gây cảm thụ hoá học có thể được dùng kết hợp với lượng hữu hiệu để trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất khác, bao gồm nhưng không giới hạn ở: hợp chất mà thúc đẩy sự kết hợp của chất gây cảm thụ hoá học vào tế bào đích; hợp chất mà kiểm soát dòng chảy của chất trị liệu, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy vào tế bào đích; chất hoá trị mà tác động đến khối u hoặc hợp chất hữu hiệu để trị liệu khác để điều trị bệnh ung thư hoặc

bệnh khác. Chất đối kháng canxi, ví dụ, verapamil, được phát hiện là hữu dụng khi kết hợp với chất kháng khối u để tạo ra độ cảm thụ hoá học ở tế bào khối u kháng chất hoá trị được chấp nhận và để tăng hiệu lực của hợp chất này trong u ác tính nhạy thuốc.

Nhờ các tính chất dược hữu dụng của chúng, các thành phần của tổ hợp theo sáng chế, tức là một hoặc nhiều thuốc khác và hợp chất theo sáng chế này có thể được pha chế thành các dạng dược phẩm khác nhau cho các mục đích sử dụng. Các thành phần có thể được bào chế riêng lẻ trong dược phẩm cụ thể hoặc trong dược phẩm đơn vị có chứa tất cả các thành phần.

Do đó, sáng chế này cũng đề cập đến dược phẩm có chứa một hoặc nhiều thuốc khác và hợp chất theo sáng chế này kết hợp với chất mang dược.

Sáng chế này còn đề cập đến việc sử dụng tổ hợp theo sáng chế trong việc sản xuất dược phẩm để ức chế sự sinh trưởng của tế bào khối u.

Sáng chế này còn đề cập đến sản phẩm có chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính thứ nhất và một hoặc nhiều chất chống ung thư làm thành phần hoạt tính tiếp theo, dưới dạng dược phẩm tổ hợp để sử dụng đồng thời, riêng lẻ hoặc lần lượt trong việc điều trị bệnh nhân mắc bệnh ung thư.

Một hoặc nhiều thuốc khác và hợp chất theo sáng chế này có thể được dùng đồng thời (ví dụ, trong dược phẩm riêng lẻ hoặc dược phẩm liều đơn vị) hoặc lần lượt theo thứ tự. Trong trường hợp sử dụng lần lượt, hai hoặc nhiều hợp chất sẽ được dùng trong khoảng thời gian và với lượng và phương thức mà đủ để đảm bảo đạt được hiệu quả có lợi hoặc hiệp đồng. Sẽ hiểu được rằng phương pháp và thứ tự dùng và liều lượng tương ứng và chế độ được ưu tiên cho mỗi thành phần của tổ hợp phụ thuộc vào thuốc khác cụ thể và hợp chất theo sáng chế được dùng, đường dùng của chúng, khối u cụ thể được điều trị và vật chủ cụ thể được điều trị. Phương pháp và thứ tự dùng và liều lượng và chế độ tối ưu có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường và dựa trên các thông tin nêu trong bản mô tả này.

Tỷ lệ khối lượng của hợp chất theo sáng chế này và một hoặc nhiều chất chống ung thư khác khi cung cấp dưới dạng tổ hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Tỷ lệ này và liều chính xác và tần suất dùng phụ thuộc vào hợp chất cụ thể theo sáng chế và (các) chất chống ung thư khác được sử dụng, tình trạng bệnh cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh được điều trị, tuổi, thể trọng, giới tính, chế độ ăn, thời gian dùng và tình trạng sinh lý chung của bệnh nhân

cụ thể, phương thức sử dụng cũng như các thuốc khác mà bệnh nhân có thể đang sử dụng, như đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, có bằng chứng là lượng hàng ngày hữu hiệu có thể được giảm đi hoặc được tăng lên tuỳ thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc tuỳ thuộc vào sự đánh giá của bác sĩ kê đơn hợp chất theo sáng chế này. Tỷ lệ khối lượng cụ thể đối với hợp chất có công thức (I) và chất chống ung thư khác có thể nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1, tốt hơn nữa là từ 1/5 đến 5/1, còn tốt hơn nữa là từ 1/3 đến 3/1.

Hợp chất phối trí platin được dùng theo hướng có lợi ở liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 500mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, từ 50 đến 400 mg/m^2, đặc biệt là đối với xisplatin thì ở liều lượng vào khoảng 75mg/m^2 và đối với carboplatin thì ở khoảng 300mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Hợp chất taxan được dùng theo hướng có lợi ở liều lượng nằm trong khoảng từ 50 đến 400mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, từ 75 đến 250mg/m^2, đặc biệt là đối với paclitaxel thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 175 đến 250mg/m^2 và đối với docetaxel thì nằm trong khoảng từ 75 đến 150mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Hợp chất camptothexin được dùng theo hướng có lợi ở liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 400mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, từ 1 đến 300mg/m^2, đặc biệt là đối với irinotecan thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 350mg/m^2 và đối với topotecan thì nằm trong khoảng từ 1 đến 2mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Dẫn xuất podophyllotoxin kháng khối u được dùng theo hướng có lợi ở liều lượng nằm trong khoảng từ 30 đến 300mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, từ 50 đến 250mg/m^2, đặc biệt là đối với etoposit thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 35 đến 100mg/m^2 và đối với teniposit thì nằm trong khoảng từ 50 đến 250mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Vinca alkaloid kháng khối u được dùng theo hướng có lợi ở liều lượng nằm trong khoảng từ 2 đến 30mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, đặc biệt là đối với vinblastin thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 12mg/m^2, đối với vincristin thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 2mg/m^2, và đối với vinorelbin thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 30mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Dẫn xuất nucleosit kháng khối u được dùng theo hướng có lợi ở liều lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 2500mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví

dụ, từ 700 đến 1500mg/m^2, đặc biệt là đối với 5-FU thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 200 đến 500mg/m^2, đối với gemxitabin thì ở liều dùng nằm trong khoảng từ 800 đến 1200mg/m^2 và đối với capexitabin thì nằm trong khoảng từ 1000 đến 2500mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Chất alkyl hoá như hơi cay nitơ hoặc nitrosoure được dùng theo hướng có lợi ở liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 500mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, từ 120 đến 200mg/m^2, đặc biệt là đối với xyclophosphamit thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 500mg/m^2, đối với clorambuxil thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,2mg/kg, đối với carmustin thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 150 đến 200mg/m^2, và đối với lomustin thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 100 đến 150mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Dẫn xuất anthraxyclin kháng khối u được dùng theo hướng có lợi ở liều lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 75mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ, từ 15 đến 60mg/m^2, đặc biệt là đối với doxorubixin thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 75mg/m^2, đối với daunorubixin thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 25 đến 45mg/m^2, và đối với idarubixin thì ở liều lượng nằm trong khoảng từ 10 đến 15mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Chất kháng estrogen được dùng theo hướng có lợi ở liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 100mg hàng ngày phụ thuộc vào chất cụ thể và tình trạng bệnh được điều trị. Tamoxifen được dùng theo hướng có lợi qua đường miệng với liều lượng nằm trong khoảng từ 5 đến 50mg, tốt hơn là từ 10 đến 20mg hai lần một ngày, tiếp tục trị liệu trong thời gian đủ để đạt được và duy trì hiệu quả trị liệu. Toremifen được dùng theo hướng có lợi qua đường miệng với liều lượng khoảng 60mg một lần một ngày, tiếp tục trị liệu trong thời gian đủ để đạt được và duy trì hiệu quả trị liệu. Anastrozol được dùng theo hướng có lợi qua đường miệng với liều lượng khoảng 1mg một lần một ngày. Droloxifen được dùng theo hướng có lợi qua đường miệng với liều lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 100mg một lần một ngày. Raloxifen được dùng theo hướng có lợi qua đường miệng với liều lượng khoảng 60mg một lần một ngày. Exemestan được dùng theo hướng có lợi qua đường miệng với liều lượng khoảng 25mg một lần một ngày.

Kháng thể được dùng theo hướng có lợi với liều lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 5mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, hoặc như đã biết trong tình trạng kỹ thuật, nếu khác. Trastuzumab được dùng theo hướng có lợi với liều lượng nằm

trong khoảng từ 1 đến 5mg cho mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, đặc biệt là từ 2 đến 4mg/m^2 cho mỗi đợt điều trị.

Các liều lượng này có thể được dùng, ví dụ, một lần, hai lần hoặc nhiều lần cho mỗi đợt điều trị, mà có thể được lặp lại, ví dụ, mỗi đợt 7, 14, 21 hoặc 28 ngày.

Hợp chất có công thức (I), các muối cộng dược dụng, đặc biệt là muối cộng axit dược dụng, và các dạng đồng phân lập thể của chúng có thể có tính chất chẩn đoán có giá trị ở chỗ chúng có thể được sử dụng để phát hiện hoặc xác định sự hình thành phức hợp giữa hợp chất đánh dấu và các phân tử, peptit, protein, enzym hoặc thụ thể khác.

Phương pháp phát hiện hoặc xác định có thể sử dụng hợp chất mà được đánh dấu bằng chất đánh dấu như chất đồng vị phóng xạ, enzym, chất phát huỳnh quang, chất phát quang, v.v.. Ví dụ về chất đồng vị phóng xạ bao gồm ^{125}I, ^{131}I, ^{3}H và ^{14}C. Enzym thường được tạo ra để có thể phát hiện được bằng cách tiếp hợp với cơ chất phù hợp mà cơ chất này lại xúc tác cho phản ứng phát hiện. Ví dụ về chúng bao gồm, ví dụ, beta-galactosidaza, beta-glucosidaza, phosphataza kiềm, peroxidaza và malat đehyđrogenaza, tốt hơn là peroxidaza củ cải đen. Chất phát quang bao gồm, ví dụ, luminol, dẫn xuất luminol, luciferin, aequorin và luciferaza.

Mẫu sinh học có thể là mô cơ thể hoặc dịch thể. Ví dụ về dịch thể là dịch não tuỷ, máu, huyết tương, huyết thanh, nước tiểu, đờm, nước bọt và chất tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp tổng hợp chung

Các ví dụ sau đây minh hoạ sáng chế này nhưng các ví dụ này chỉ nhằm mục đích làm ví dụ, và không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế dưới hình thức bất kỳ.

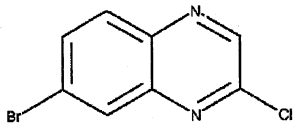
Phần thử nghiệm

Sau đây, thuật ngữ 'CH_3CN' có nghĩa là axetonitril, 'DCM' có nghĩa là điclometan, 'TBAF' có nghĩa là tetrabutylamoni florua, 'K_2CO_3' có nghĩa là kali carbonat, '$MgSO_4$' có nghĩa là magie sulphat, 'MeOH' có nghĩa là metanol, 'EtOH' có nghĩa là etanol, 'EtOAc' có nghĩa là etyl axetat, 'Et_3N' có nghĩa là trietylamin, 'HOBt' có nghĩa là 1-hyđroxy-1H-benzotriazol, 'DPPP' có nghĩa là 1,3-propandiylbis[điphenylphosphin, 'DIPE' có nghĩa là điisopropyl ete, 'THF' có nghĩa là tetrahyđrofuran, 'NH_4Cl' có nghĩa là amoni clorua, '$Pd(PPh_3)_4$' có nghĩa là tetrakis(triphenylphosphin)paladi, 'DIPEA' có nghĩa là *N*-etyl-*N*-(1-metyletyl)-2-propylamin, 'DMF' có nghĩa là N,N-đimetylformamit, 'NaH' có nghĩa là natri hyđrua,

'$Pd_2(dba)_3$' có nghĩa là tris(đibenzylidenaxeton) đipalađi (0), 'HOAc' có nghĩa là axit axetic, 'PPh_3' có nghĩa là triphenylphosphin, 'NH_4OH' có nghĩa là amoni hyđroxit, 'TBDMSCl' có nghĩa là tert-butylđimetylsilyl clorua, 'S-Phos' có nghĩa là đixyclohexyl(2',6'-đimetoxy[1,1'-biphenyl]-2-yl)-phosphin, 'X-Phos' có nghĩa là đixyclohexyl[2',4',6'-tris(1-metyletyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-phosphin, 'Na_2SO_4' có nghĩa là natri sulfat, 'i-PrOH' có nghĩa là 2-propanol, 't-BuOH' có nghĩa là 2-metyl-2-propanol, 'K_3PO_4' có nghĩa là kali phosphat, MP có nghĩa là điểm nóng chảy.

A. Điều chế hợp chất trung gian

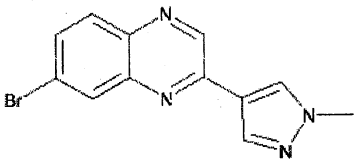
Ví dụ A1

a-1) Điều chế hợp chất trung gian 1 

7-bromo-2(1H)-quinoxalinon (47,2g; 210mmol) được bổ sung vào phospho oxyclorua (470ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được cho vào DCM và được rót vào nước đá, nước và bột K_2CO_3. Hỗn hợp được lọc qua xelit. Xelit được rửa hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 49g (96%) hợp chất trung gian 1 (chất rắn màu xám). Điểm nóng chảy =146°C.

Hợp chất trung gian 1 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây:

Thionyl clorua (407,5ml; 5,59mol), sau đó là N,N-đimetylformamit (34,6ml; 0,45mol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp gồm 7-bromo-2(1H)-quinoxalinon (500g; 2,24mol) trong toluen (7,61L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 17 giờ sau đó được làm nguội xuống 35°C và được rót cẩn thận vào nước. Hỗn hợp hai pha được khuấy trong thời gian 30 phút và sau đó được gạn. Lớp hữu cơ được làm bay hơi đến khô và phần cặn được kết tinh trong metyl-tert-butyl ete, được lọc và chất kết tủa được rửa bằng metyl-tert-butyl ete và được làm khô để thu được 407g (74,7%) hợp chất trung gian 1. Phần dịch lọc được làm bay hơi và được tái kết tinh trong metyl-tert-butyl ete để thu được phân đoạn thứ hai chứa 72g (13,2%) hợp chất trung gian 1.



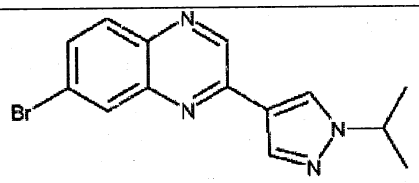
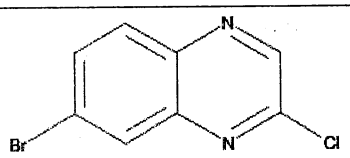
b-1) Điều chế hợp chất trung gian 2

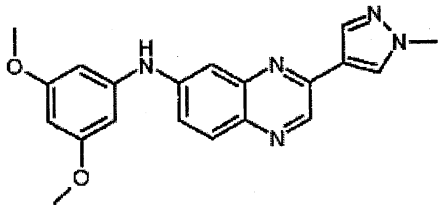
Trong môi trường N_2, hợp chất trung gian 1 (20g; 82,1mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (17,1g; 82,1mmol), dung dịch natri carbonat trong nước 2M (41,1ml; 82,1mmol) trong etylen glycol đimetyl ete (200ml) được loại khí bằng cách sục khí nitơ qua đó trong thời gian 15 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,95g; 0,82mmol) được bổ sung và được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 29,9g. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 1000g MATREX; pha động 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% CH_3OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô đến khô để thu được 19,5g (82%) hợp chất trung gian 2. Điểm nóng chảy =172°C.

Hợp chất trung gian 2 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây:

Hợp chất trung gian 1 (502g; 2,06mol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (450,42g; 2,16mol), triphenylphosphin (10,82g; 0,041mol) và paladi(II) axetat được bổ sung vào hỗn hợp gồm natri carbonat (240,37g; 2,267mol), 1,2-đimetoxyetan (5,48L) và nước (1,13L). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 20 giờ, sau đó 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (42,9g; 0,206mol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu đến khi sự chuyển hoá kết thúc (4 giờ). Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, được lọc và chất kết tủa được rửa bằng nước. Chất kết tủa sau đó được nghiền nhỏ trong metanol và được lọc. Chất kết tủa được rửa bằng metanol và được làm khô để thu được 532,2g (89%) hợp chất trung gian 2 (bột màu trắng đục).

Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình nêu trên	Bắt đầu từ

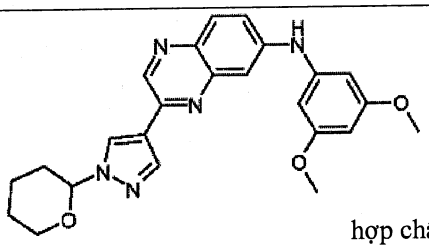
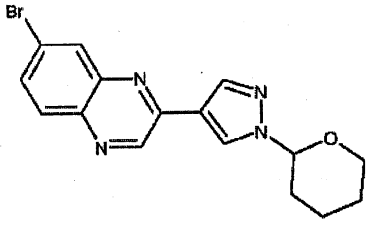
	

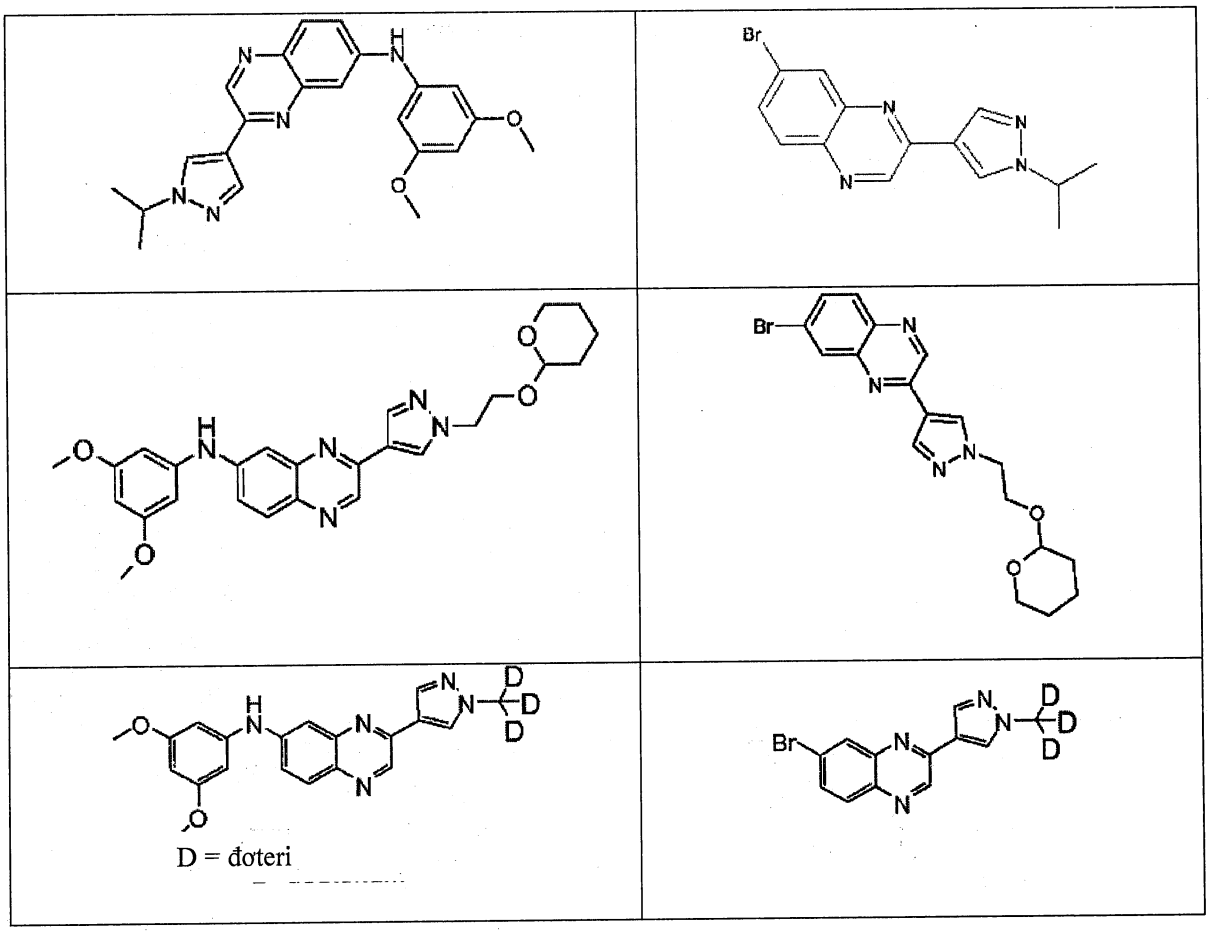


c-1) Điều chế hợp chất trung gian 3

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 2 (20g; 69,2mmol), 3,5-đimetoxyanilin (10,6g; 69,2mmol), natri tert-butoxit (20g; 0,21mol) và 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin (2,2g; 3,5mmol) trong đioxan (500ml) được loại khí ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2. Sau thời gian 10 phút, paladi(II) axetat (0,78g; 3,5mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa nước và EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được 40g hợp chất thô. Phần cặn này được cho vào DCM/Et_2O (3/7) và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 20g hợp chất trung gian 3 (chất rắn màu nâu). Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được 40g hợp chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g MATREX; Pha động 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% CH_3OH). Các phân đoạn tinh khiết được cô để thu được 4,2g hợp chất trung gian 3 (chất rắn màu nâu). Điểm nóng chảy =199°C (DSC).

Hiệu suất tổng cộng = 96,8%.

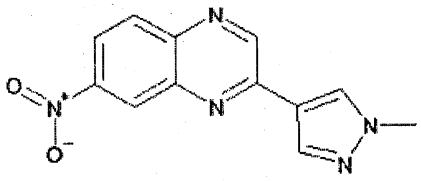
Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình nêu trên	Bắt đầu từ
 hợp chất trung gian 49	



Hợp chất trung gian 3 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây.

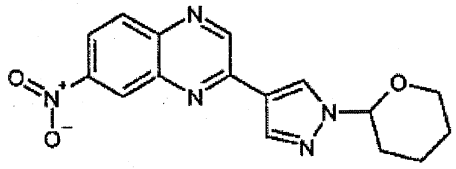
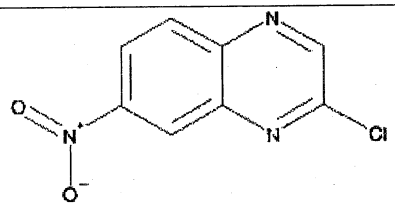
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 2 (80g; 277mmol), 3,5-đimetoxyanilin (47,6g; 304mmol) và xesi carbonat (108,2g; 332mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (1,1L) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong dòng khí N_2 và sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng (dung dịch A). Trong bình thót cổ khác, trong môi trường N_2, hỗn hợp gồm paladi(II)axetat (0,62g; 2,8mmol) và raxemic -2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (1,76g; 2,8mmol) được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 15 phút và sau đó được bổ sung vào dung dịch A ở nhiệt độ 35°C. Hỗn hợp phản ứng mới được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 20 giờ, được làm nguội xuống 50°C và nước được bổ sung (1,11L). Hỗn hợp phản ứng được gieo mầm bằng tinh thể của hợp chất trung gian 3 và một lượng nước nữa (0,55L) được thêm vào trước khi nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng nước, sau đó được tái kết tinh trong rượu isopropylic (có gieo mầm kết tinh). Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng điisopropyl ete và được làm khô để thu được 79,2g (79,2%) hợp chất trung gian 3.

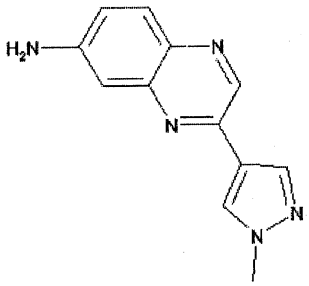
Hợp chất trung gian 3 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây.



a-2) Điều chế hợp chất trung gian 4

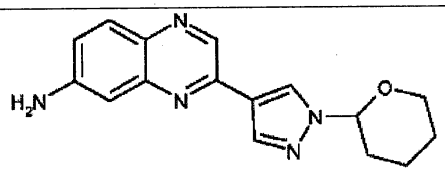
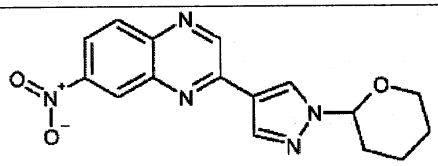
2-Clo-7-nitroquinoxalin (27,8g, 133mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (30,4g, 146mmol), dung dịch nước Na_2CO_3 2M (66,3ml, 133mmol) trong etylen glycol đimetyl ete (330ml) được loại khí bằng N_2 trong thời gian 15 phút. Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (1,5g, 1,33mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Chất kết tủa được lọc ra, được trộn với EtOAc, sau đó được lọc và được làm khô trong chân không để thu được 31,4g (93%) hợp chất trung gian 4 (chất rắn màu vàng). Điểm nóng chảy=231°C (DSC).

Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình nêu trên	Bắt đầu từ
	



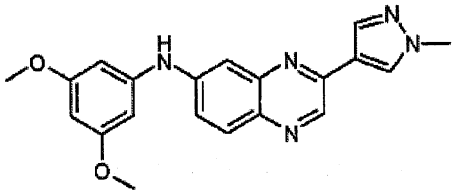
b-2) Điều chế hợp chất trung gian 5

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 4 (15,7g, 61,5mmol) và Raney Niken (16g) trong CH_3OH (380mL) và THF (60ml) được hyđro hoá dưới áp suất 3 bar qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên đệm xelit mà đệm này được rửa 3 lần bằng CH_3OH/DCM (50/50), sau đó một số lần bằng hỗn hợp gồm MeOH/axeton. Các phần dịch lọc gom lại được làm bay hơi đến khô để thu được 13,1g (95%) hợp chất trung gian 5 (chất rắn màu nâu). Điểm nóng chảy =240°C (DSC).

Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình nêu trên	Bắt đầu từ
	

Hợp chất trung gian 5 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây.

Nồi hấp bằng thép không gỉ dung tích 200ml trong môi trường khí N_2 được nạp hợp chất trung gian 2 (5g, 17,3mmol), NH_4OH (100mL) và Cu_2O (0,1g). Nồi hấp được đậy lại và phản ứng được diễn ra trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ 150°C. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$) và được lọc. Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (kromasil C18 100A 5µm, Eka nobel; pha động, từ 90% của dung dịch 0,25% amoni bicarbonat trong nước, từ 10% MeOH đến 100% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại để thu được 2,4g (61,6%) hợp chất trung gian 5.

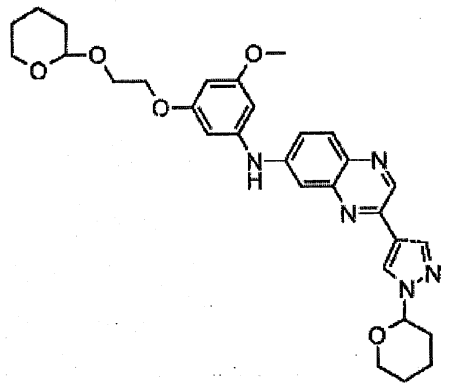
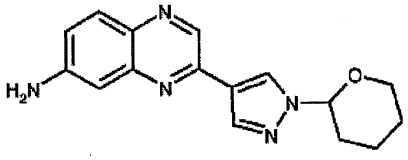
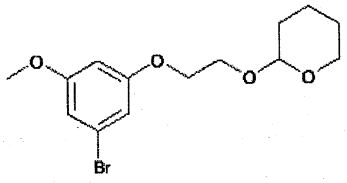
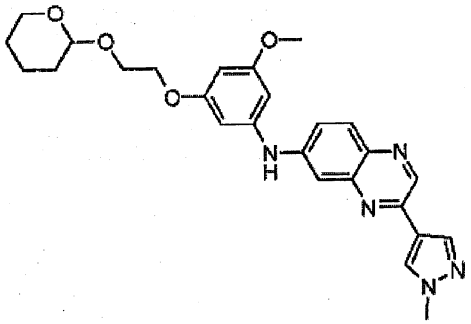
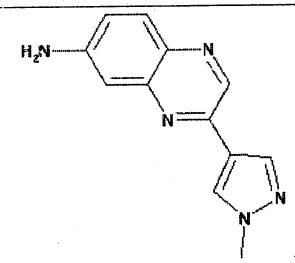
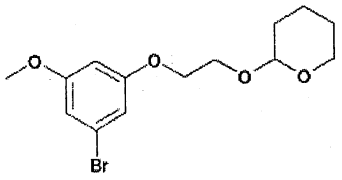
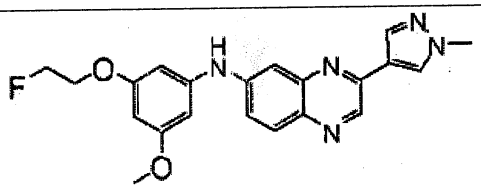
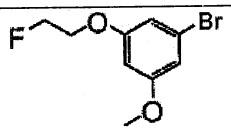


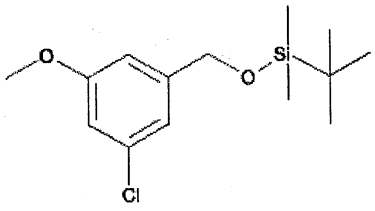
c-2) Điều chế hợp chất trung gian 3

Thử nghiệm được thực hiện 3 lần với lượng sau đây.

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 5 (2,12g, 9,4mmol), 1-bromo-3,5-đimetoxybenzen (2,25g, 10,4mmol), natri tert-butoxit (2,71g, 28,3mmol) và 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin] (0,29g, 0,47mmol) trong etylen glycol đimetyl ete (40ml) được loại khí bằng N_2 trong thời gian 10 phút. Paladi(II) axetat (0,21g, 0,94mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 135°C trong thời gian 60 phút trong sự chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào H_2O và EtOAc. Ba thử nghiệm được kết hợp để xử lý. Hỗn hợp được lọc qua xelit. Phần dịch lọc được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 11,3g hợp

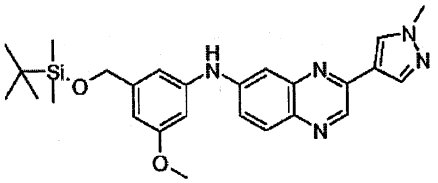
chất thô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, (450g) MATREX; pha động 0,1% NH_4OH, 95% DCM, 5% iPrOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 7,6g (74%) hợp chất trung gian 3 (chất rắn màu nâu).

Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình nêu trên	Bắt đầu từ
	  và
	 và 
	



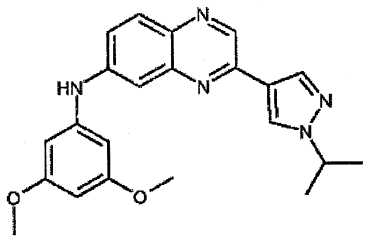
a-4) Điều chế hợp chất trung gian 6

Tert-butylđimetylsilyl clorua (2,096g, 13,9mmol) được bổ sung vào 3-clo-5-metoxybenzenmetanol (2g, 11,6mmol) trong DCM (40ml) ở nhiệt độ 0°C, sau đó là bổ sung imiđazol (2,5g, 36,85mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. 2 pha được tách riêng, pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô để tạo ra dầu mà dầu này được hoá rắn khi đứng yên. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 90g; pha động 30% EtOAc, 70% pentan). Các phân đoạn được thu gom và dung môi được làm bay hơi, thu được 2,56g (77%) hợp chất trung gian 6.



b-4) Điều chế hợp chất trung gian 7

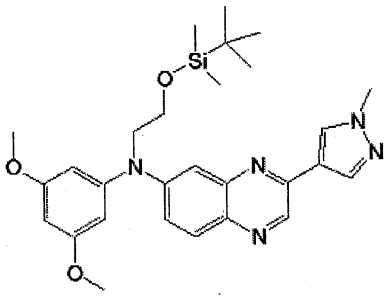
Hợp chất trung gian 6 (1,39g, 3,9mmol), hợp chất trung gian 5 (0,7g, 3,1mmol), Cs_2CO_3 (3g, 0,3mmol), tris(đibenzilidenaxeton)đipalađi (0,28g, 0,3mmol) và X-Phos (0,33g, 0,68mmol) trong t-BuOH (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và phần dịch lọc được cô đến ~1/3 thể tích ban đầu. H_2O và EtOAc được bổ sung vào và pha hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8mu (Shandon); građien pha động từ 70% của dung dịch 0,25% amoni bicarbonat trong nước30% CH_3CN đến 10% của dung dịch 0,25% amonibicarbonat trong nước90% CH_3CN). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 418mg hợp chất trung gian 7.



a-5) Điều chế hợp chất trung gian 8

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 13 (xem dưới đây) (9,45g, 29,9mmol), 1-(1-metyletyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (8,48g, 35,9mmol), kali phosphat (15,88g, 74,8mmol) và đixyclohexyl(2',6'-đimetoxy[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (1,23g, 3,0mmol) trong đioxan (125ml) và H_2O (25ml) được loại khí ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Sau thời gian 10 phút, $Pd(PPh_3)_4$ (1,73g, 1,5mmol) được bổ sung từng phần. Sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (20,2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 1000g MATREX; pha động 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được thu gom và dung môi được làm bay hơi, thu được 10g (85%) hợp chất trung gian 8.

Ví dụ A2



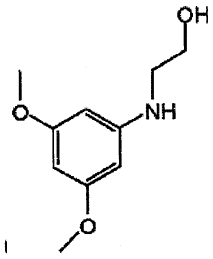
Điều chế hợp chất trung gian 9

NaH (1,77g; 44,27mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (8g; 22,13mmol) trong N,N-đimetylformamit (160ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, (2-bromoetoxy)-tert-butylđimetylsilan (9,5ml; 44,27mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C sau đó, được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 17g phần cặn mà cặn này được tinh chế bằng sắc

ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 200g; građien pha động từ 100% DCM đến 96% DCM, 4% MeOH).

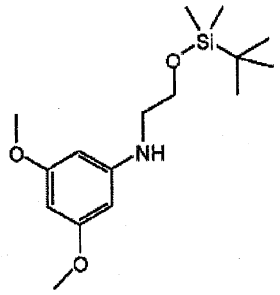
Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 11g (95%) hợp chất trung gian 9.

Hợp chất trung gian 9 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây.



a) Điều chế hợp chất trung gian 40

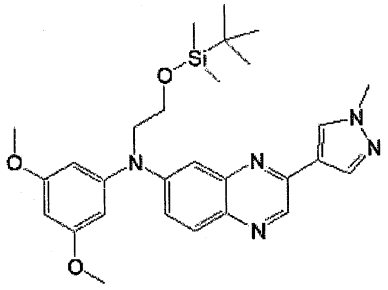
Hỗn hợp gồm 3,5-đimetoxyphenylamin (250g; 1,63mol), xesi carbonat (319g; 0,98mol) và nước (0,33L) trong 1,2-đimetoxyetan (2L) được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. Sau đó axit carbonocloridic, 2-cloetyl este (250g; 1,75mol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Dung dịch kali hyđroxit (458g; 8,2mol) trong nước (1,3L) được bổ sung một lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút, sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C để chưng cất 1,2-đimetoxyetan bằng cách sử dụng bẫy Dean-Starck. Phần cặn được làm nguội xuống 50°C và được chiết bằng metyl-tert-butyl ete (1,14L). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh trong hỗn hợp gồm metyl-tert-butyl ete và heptan. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô để thu được 241,8g (75%) hợp chất trung gian 40.



b) Điều chế hợp chất trung gian 41

TBDMSCl (262,7g; 1,74mol) được bổ sung từng phần trong thời gian 10 phút, trong môi trường khí N_2, vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 40 (327,4g; 1,66mol) và 1H-imiđazol (124,3g; 1,825mol) trong DCM (3,3L) ở nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng kết thúc, nước (3,3L) được bổ sung và lớp hữu cơ được gạn ra, được rửa bằng nước

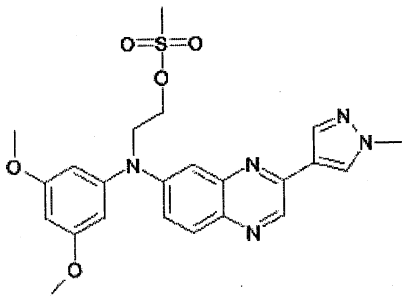
(3,3L), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và phần dịch lọc được lọc trên silica gel và được cô để thu được 496g (95,9%) hợp chất trung gian 41, được sử dụng làm chất thô trong bước tiếp theo.



c) Điều chế hợp chất trung gian 9

Trong môi trường khí trơ, dung dịch chứa palađi(II) axetat (1,16g; 5,2mmol), raxemic 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (4,4g; 6,9mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (52ml) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 2 (100g; 346mmol), hợp chất trung gian 41 (118,5g; 380,5mmol) và xesi carbonat (135g; 415mmol) trong 1,2-đimetoxyetan (1,4L). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ, được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 2 giờ và được hồi lưu qua đêm. Nước (0,5L) và DCM (1,5L) sau đó được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước và được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất trung gian 9 dạng thô (211g) mà có thể được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

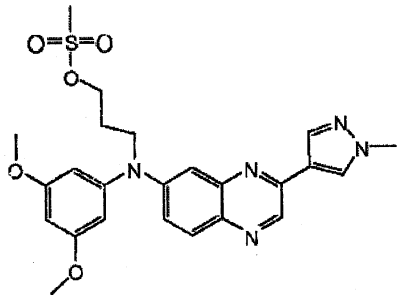
Ví dụ A3



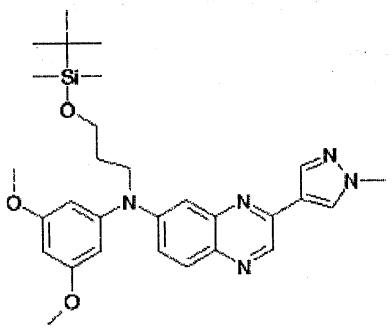
Điều chế hợp chất trung gian 10

Metansulfonyl clorua (3,8ml; 49,33mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 1 (10g; 24,66mmol) và Et_3N (8,58ml; 61,67mmol) trong DCM (250mL) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô (30°C). Phần cặn được làm kết tủa bằng cách bổ

sung DIPE. Chất rắn được lọc để thu được, sau khi làm khô, 10,09g (94%) hợp chất trung gian 10 (chất rắn màu đỏ). Điểm nóng chảy = 161°C (kofler).

Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình trên	Bắt đầu từ
Hợp chất trung gian 17a 	Hợp chất 3

Ví dụ A4

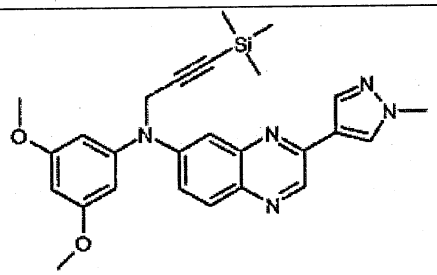
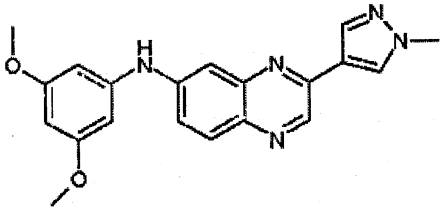


a-1) Điều chế hợp chất trung gian 11

NaH (1,1g; 27,67mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (5g; 13,83mmol) trong N,N-đimetylformamit (80mL) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ sau đó (3-bromopropoxy) (1,1-đimetyletyl)đimetylsilan (6,41ml, 27,67mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ ở nhiệt độ 5°C sau đó được làm ấm lên nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được phần cặn thô (9,1g). Tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm; gradien pha động từ 100% DCM đến 98% DCM, 2% MeOH) thu được, sau khi cô các phân đoạn tinh khiết, 7g (94%) hợp chất trung gian 11.

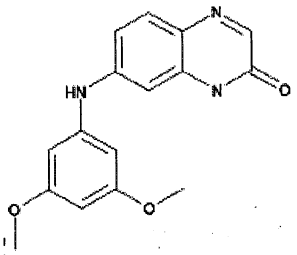
Hợp chất trung gian 11 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây.

NaH (31,65g, 60% trọng lượng/trọng lượng trong dầu; 0,79mol) được bổ sung từng phần trong thời gian 15 phút vào dung dịch lạnh (-2°C) chứa hợp chất trung gian 3 (130g; 0,36mol) trong N,N-đimetylaxetamit. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -2°C trong thời gian 30 phút trước khi bổ sung (3-bromopropoxy) (1,1-đimetyletyl)đimetylsilan (100,2g; 0,4mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm ở nhiệt độ -2°C trong thời gian 1,5 giờ và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng sau khi loại bỏ hệ thống làm lạnh. Sau đó hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (2,5L), DCM (1L) được bổ sung vào và độ pH được điều chỉnh về 6 bằng axit axetic. Các lớp được tách riêng, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đến khô để thu được 167,2g (87%) hợp chất trung gian 11.

Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình trên	Bắt đầu từ
 Hợp chất trung gian 62	 Hợp chất trung gian 3

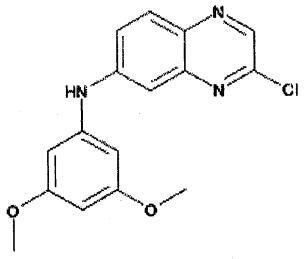
Hợp chất trung gian 11 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây.

a-2) Điều chế hợp chất trung gian 12



7-Bromo-2(1H)-quinoxalinon (25g; 0,11mol), 3,5-đimetoxyanilin (20,42g; 0,133mol), natri tert-butoxit (32g; 0,333mol), 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-diphenylphosphin] (6,9g; 0,011mol) trong etylen glycol đimetyl ete (400ml) được loại

khí bằng N_2 trong thời gian 10 phút. Paladi(II) axetat (2,5g; 0,011mol) được bổ sung và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được cô trong chân không đến 150ml. Phần cặn được rót vào nước đá (1,5L) có khuấy và EtOAc được bổ sung (100mL). Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước, sau đó bằng CH_3CN và được làm khô, thu được 33g hợp chất trung gian 12.

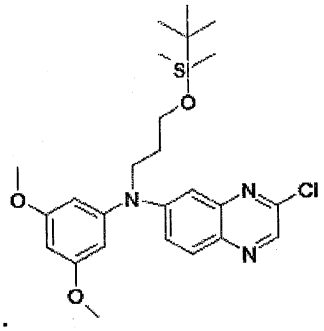


b-2-a) Điều chế hợp chất trung gian 13

Hợp chất trung gian 12 (30g; 0,1mol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ trong phòng vào phospho oxyclorua (415mL). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và phosphorơ oxyclorua được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được rót cẩn thận vào dung dịch nước K_2CO_3. Lớp nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 450g; pha động, gradien nằm trong khoảng từ 100% DCM đến 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được thu gom và dung môi được làm bay hơi, để thu được 22,6g (70%) hợp chất trung gian 13. Điểm nóng chảy =137°C (Kofler).

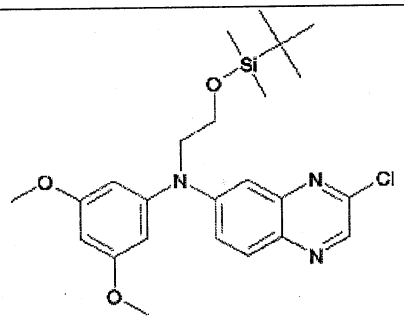
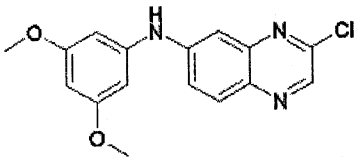
Hợp chất trung gian 13 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây.

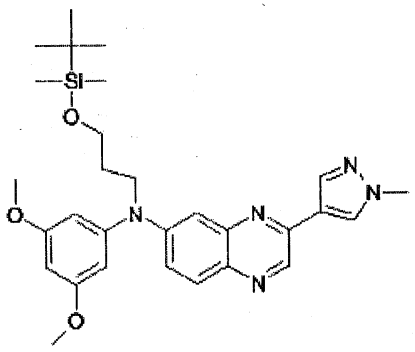
b-2-b) N-closucxinimit (11,23g; 84,08mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ trong phòng vào huyền phù của PPh_3 (22,05g, 84,08mmol) trong đioxan (500ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút. Hợp chất trung gian 12 (5g; 16,8mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 5 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được kiềm hóa bằng Et_3N (10ml) có khuấy. Huyền phù được khuấy qua đêm và vật liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Phần dịch lọc được cô và phần cặn (35g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 400g; pha động 100% DCM). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô, thu được 2g (37%) hợp chất trung gian 13.



c-2) Điều chế hợp chất trung gian 14 ·

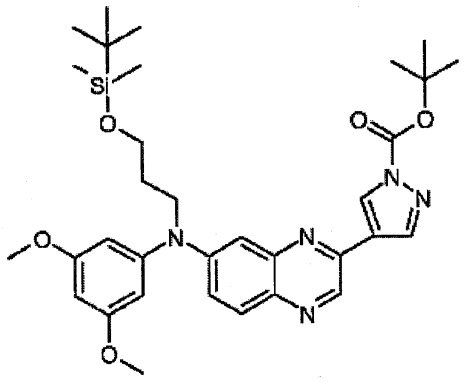
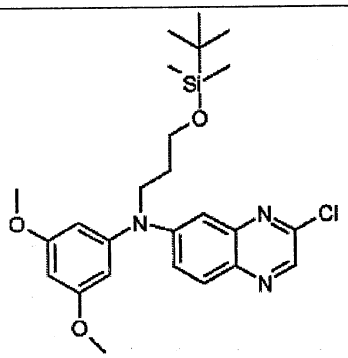
NaH (1,48g; 37,1mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 13 (9g; 28,50mmol) trong DMF (100ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó, (3-bromopropoxy)(1,1-đimetyletyl)đimetylsilan (8,58ml; 37,1mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C sau đó được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (17,5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 1000g, MATREX; pha động 98% DCM, 2% xyclohexan). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 13,3g (95%) hợp chất trung gian 14.

Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình trên	Bắt đầu từ
	

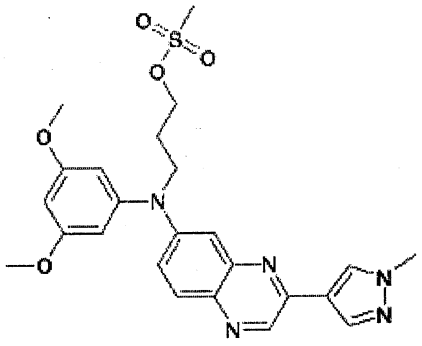


d-2) Điều chế hợp chất trung gian 11

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 14 (15,5g; 31,8mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (9,9g; 47,6mmol), kali phosphat (13,5g; 63,5mmol) và đixyclohexyl(2',6'-đimetoxy[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (1,3g; 3,2mmol) trong đioxan (380ml) và H_2O (150ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Sau thời gian 10 phút, $Pd_2(dba)_3$ (1,45g; 1,6mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. Hỗn hợp được lọc qua xelit. Xelit được rửa bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi, thu được 21g (99%) hợp chất trung gian 11.

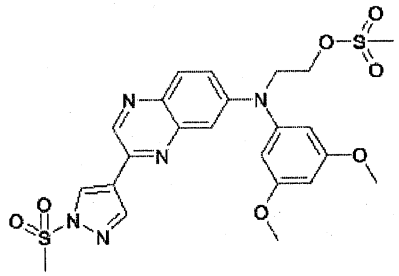
Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình trên	Bắt đầu từ
 Hợp chất trung gian 56	 (Hợp chất trung gian 14=A4 c-2)

Ví dụ A5



a) Điều chế hợp chất trung gian 15

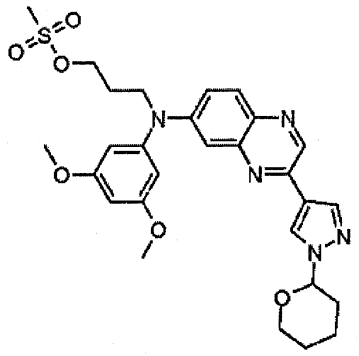
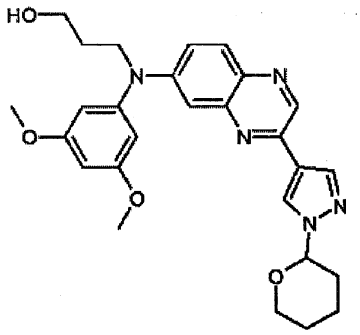
Metansulfonyl clorua (3,53ml, 45,77mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 3 (9,6g, 22,88mmol) và trietylamin (7,96mL, 57,21mmol) trong DCM (250ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ để nhiệt độ tăng lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn thô được cho vào DIPE. Chất kết tủa được lọc để thu được 10,5g (92%) hợp chất trung gian 15 sau khi làm khô.

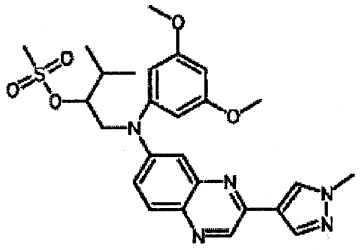


b) Điều chế hợp chất trung gian 16

Metansulfonyl clorua (0,97ml, 12,52mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù của hợp chất 2 (0,98g, 2,50mmol) và Et_3N (2,09ml, 15,02mmol) trong DCM (50ml) ở nhiệt độ 5°C trong môi trường N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Dung dịch được làm bay hơi ở nhiệt độ trong phòng thu được 1,38g hợp chất trung gian 16. Phần cặn được sử dụng mà không cần tinh chế trong bước tiếp theo.

Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình trên	Bắt đầu từ

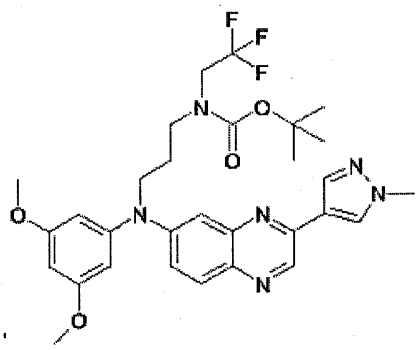
	
Hợp chất trung gian 48	Hợp chất 49



c) Điều chế hợp chất trung gian 143

Metansulfonyl clorua (519µl, 6,7mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 389 (1,5g, 3,35mmol), trietylamin (1,2ml, 8,4mmol), 4-đimetylaminopyriđin (40,95mg, 0,335mmol) trong DCM (50ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 36 giờ. Nước và DCM được bổ sung và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ axetonitril và Et_2O. Chất rắn thu được được lọc và được làm khô để thu được 622 mg (35%) hợp chất trung gian 143 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Ví dụ A6

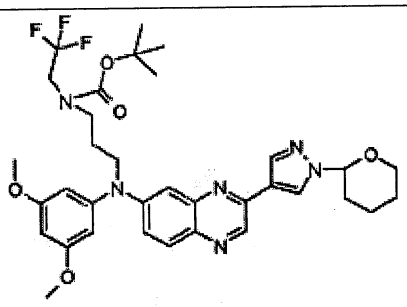
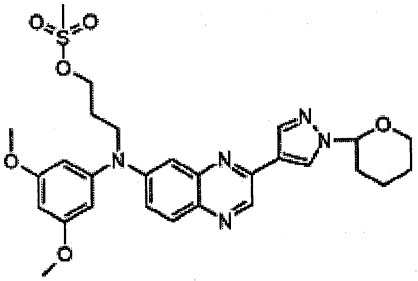


a-1) Điều chế hợp chất trung gian 17 '

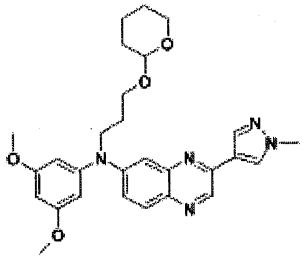
NaH (16,88g; 0,42mol) trong huyền phù trong heptan được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 17a (100g; 0,201mol) và 1,1-đimetyletyl este của axit N-(2,2,2-trifloetyl)-carbamic (48,03g; 0,241mol) trong N,N-đimetylaxetamit (1L) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội thận trọng bằng nước (1L) và dung dịch được chiết hai lần bằng DCM. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, được gạn ra và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được hòa tan trong toluen, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được làm bay hơi đến khô để thu được 147g hợp chất trung gian 17 được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Hợp chất trung gian 17 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây:

a-2) NaH (1g; 24,94mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (4,5g; 12,47mmol) và hợp chất trung gian 69 (5,02g; 14,96mmol) trong DMF (47ml) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết hợp với phân đoạn sản phẩm được điều chế tương tự (bằng cách sử dụng 1,4g hợp chất trung gian 3) và sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15/40µm) gradien pha động từ 99% DCM/1% CH_3OH đến 97% DCM/3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô, thu được 5,8g (77%) hợp chất trung gian 17. Điểm nóng chảy =113°C.

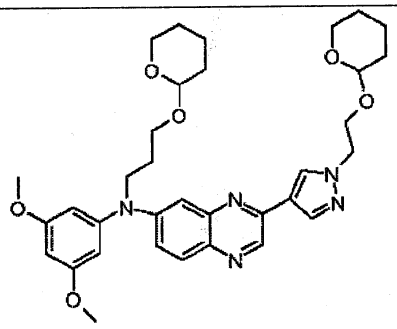
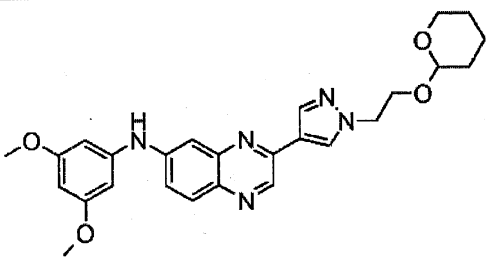
Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình trên	Bắt đầu từ
 Hợp chất trung gian 50	 Hợp chất 48 (được điều chế theo A5b)

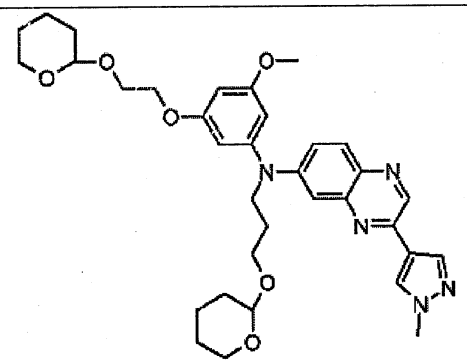
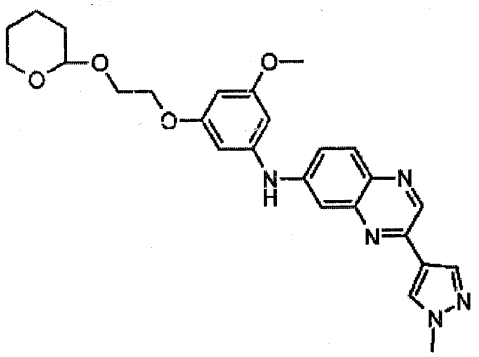
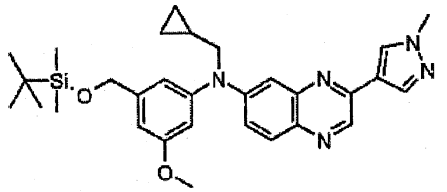
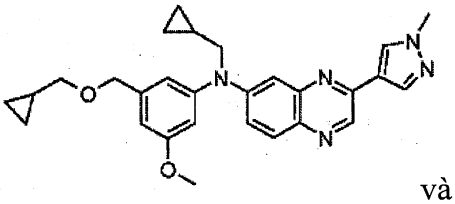
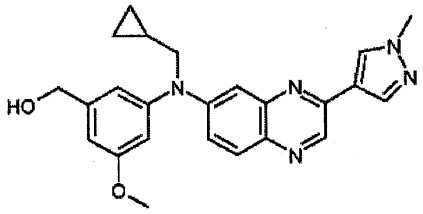
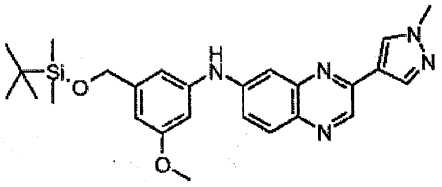
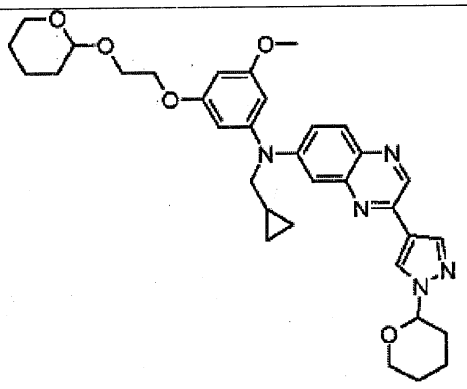
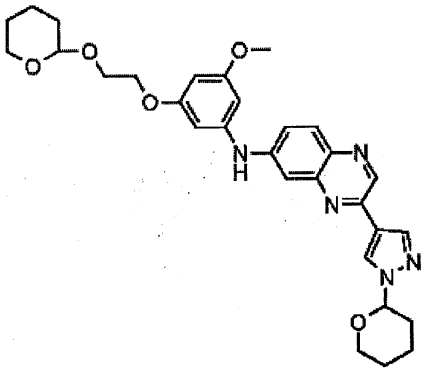
Ví dụ A7

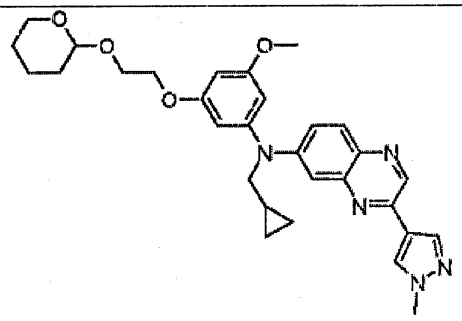
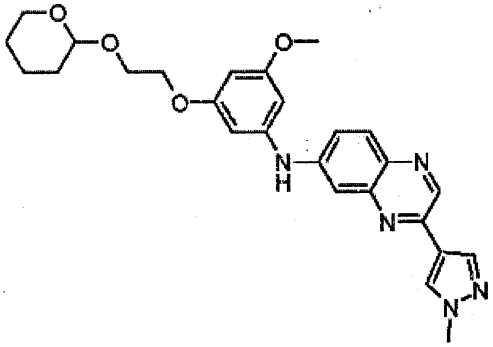
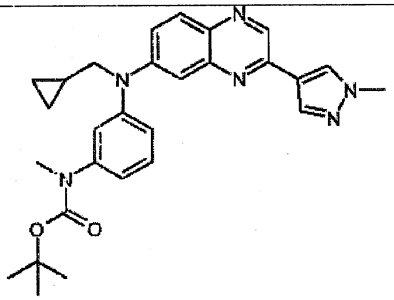
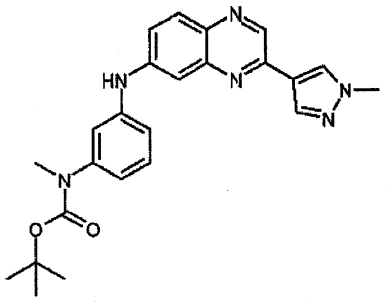
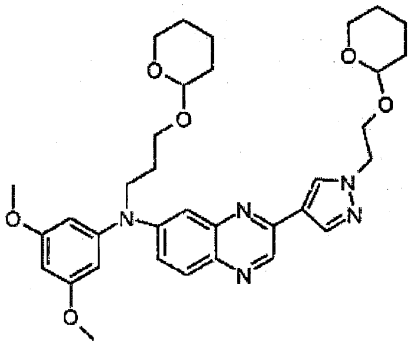
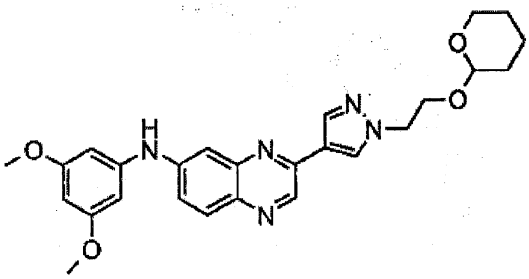


a) Điều chế hợp chất trung gian 18

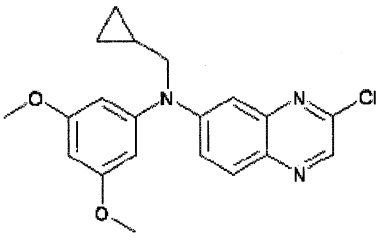
NaH (830mg; 20,75mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (5g; 13,84mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (150ml) ở nhiệt độ 5^{0}C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5^{0}C trong thời gian 1 giờ, sau đó dung dịch chứa 2-(3-bromopropoxy)tetrahyđro-2H-pyran (3,5ml; 20,75mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5^{0}C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5^{0}C, sau đó được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được 8,46g hợp chất trung gian 18.

Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình nêu trên	Bắt đầu từ
	

 Hợp chất trung gian 59	
Hỗn hợp của  ,  và  Hợp chất trung gian 60	
 Hợp chất trung gian 51	

 Hợp chất trung gian 55	
 Hợp chất trung gian 57	
 Hợp chất trung gian 58	

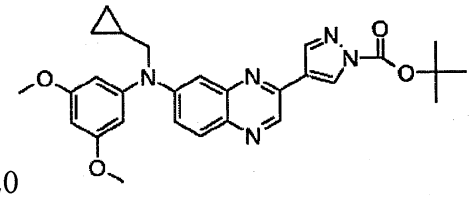
Ví dụ A8



a) Điều chế hợp chất trung gian 19

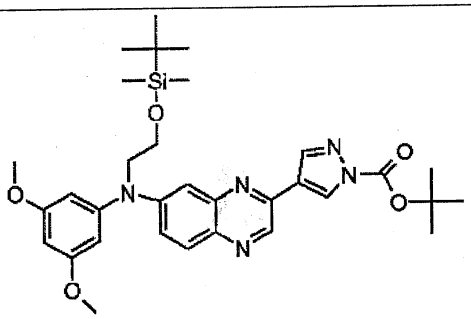
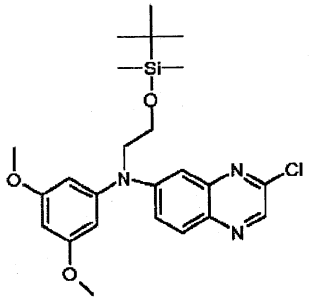
NaH (882mg; 22,04mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 13 (5,8g; 18,4mmol) trong DMF (100mL) trong môi trường N_2 ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 20 phút và

(bromometyl)xyclopropan (2,2ml; 22,04mmol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp được khuấy thêm 20 phút nữa ở nhiệt độ 5°C, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào H_2O và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô, thu được 6,7g (98%) hợp chất trung gian 19.

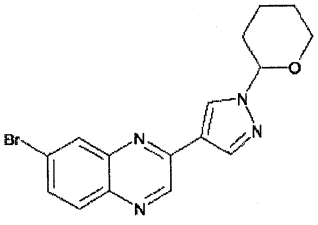


b) Điều chế hợp chất trung gian 20

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 19 (3g; 8,1mmol), pinacol este của axit 1-boc-pyrazol-4-boronic (2,86g; 9,7mmol), kali phosphat (3,44g; 16,2mmol), 2-đixyclohexylphosphino-2',6'-đimetoxybiphenyl (0,33g; 0,811mmol) trong đioxan (60ml) và H_2O (6mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Sau thời gian 10 phút, tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi (0,3g; 0,41mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và hỗn hợp được lọc qua lớp xelit. Xelit được rửa bằng EtOAc, sau đó phần dịch lọc được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g MERCK; pha động 0,05% NH_4OH, 99% DCM, 1% iPrOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô, thu được 1,48g (36%) hợp chất trung gian 20.

Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình nêu trên	Bắt đầu từ
 Hợp chất trung gian 47	

Ví dụ A9

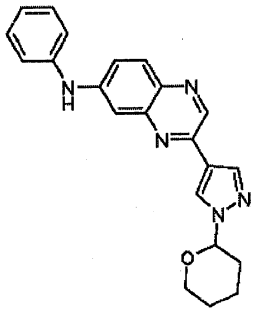


a-1) Điều chế hợp chất trung gian 21

7-Bromo-2-cloquinoxalin (10g, 41,1mmol), 1-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (11,42g, 41,1mmol), natri carbonat 2M (20,5ml, 41,1mmol) trong etylen glycol đimetyl ete (100ml) được loại khí bằng N_2 trong thời gian 15 phút, $Pd(PPh_3)_4$ (1,4g, 1,2mmol) được bổ sung và được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào H_2O và EtOAc. Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được 12g (84%) hợp chất trung gian 21.

Hợp chất trung gian 21 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây.

a-2) Axit trifloaxetic (5,55µl; 0,075mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 7-bromo-2-(1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin (410mg; 1,5mmol) và 3,4-đihyđro-2H-pyran (0,16mL; 1,8mmol) trong toluen (4mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 ngày, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi đến khô, thu được 550mg hợp chất trung gian 21.

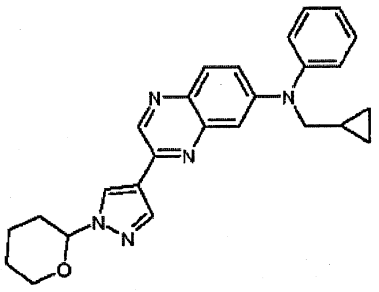


b) Điều chế hợp chất trung gian 22

Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 21 (1,5g; 4,2mmol), anilin (0,58ml; 6,23mmol), natri *tert*-butoxit (1,2g; 12,5mmol) và 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin] (260mg; 0,42mmol) trong etylen glycol đimetyl ete (45ml) được loại khí bằng N_2 trong thời gian 30 phút, sau đó paladi(II) axetat (93,7mg; 0,42mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. H_2O/nước đá được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa

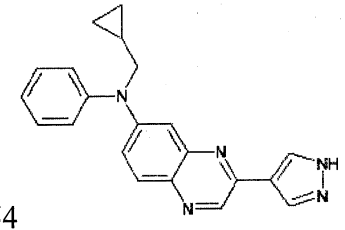
bằng H_2O, dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều 15-40µm, 90g; građien pha động từ 99% DCM/1% MeOH đến 97% DCM/3% MeOH/0,1% NH_4OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô thu được 1,1g (70%) hợp chất trung gian 22. Một phân đoạn (0,7g) được tái tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Sunfire Silica 5µ 150x30,0mm; građien pha động từ 100% DCM đến 0,4% NH_4OH, 96% DCM, 4% CH_3OH). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi đến khô, thu được 0,071g (4,5%) hợp chất trung gian 22.

c) Điều chế hợp chất 123

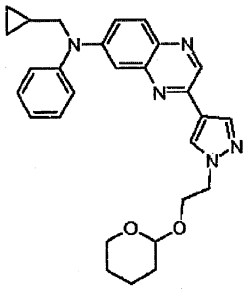


NaH (116,3mg; 2,9mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 22 (0,9g; 2,4mmol) trong DMF (14ml) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút. (Bromometyl)xyclopropan (0,28ml; 2,9mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào H_2O và được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaCl bão hòa, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 30g, 15-40µm; pha động 98% DCM/2% CH_3OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 0,5g (48%) hợp chất. Phân đoạn (0,4g) được tinh chế lại bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g, PharmPrep MERCK; pha động 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 85mg (8%) hợp chất 123.

c) Điều chế hợp chất 54

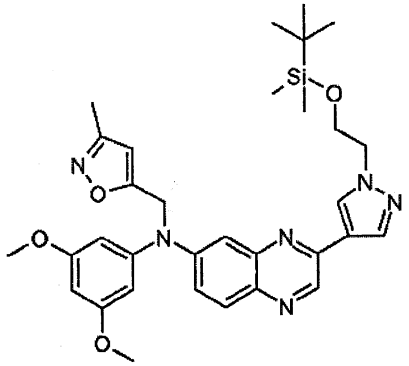
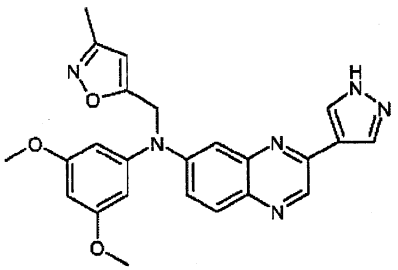


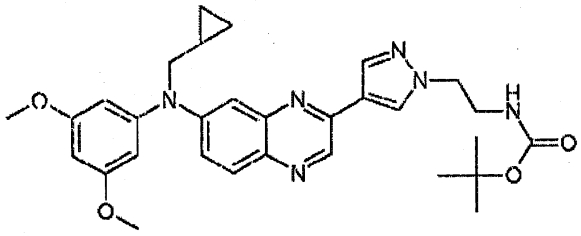
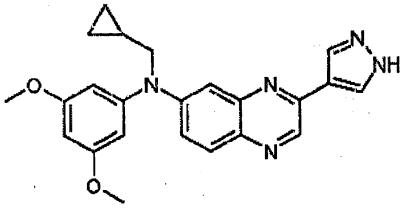
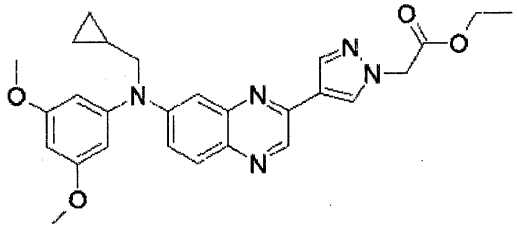
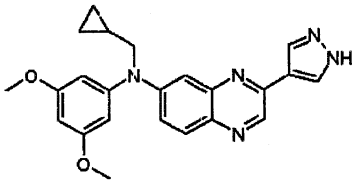
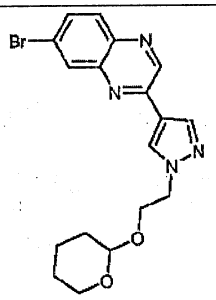
Ở nhiệt độ 5°C, HCl/*i*-PrOH (80µl 5/6N; 0,4mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 123 (85mg; 0,2mmol) trong CH_3OH (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 4 giờ. Đietyl ete (8ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không, thu được 58mg (71%) hợp chất 54. Điểm nóng chảy =138°C (Kofler).

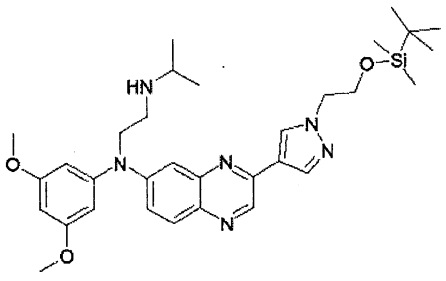


e) Điều chế hợp chất trung gian 23

Phản ứng được thực hiện trong môi trường nitơ. NaH (0,058g; 1,46mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 54 (0,25g; 0,73mmol) trong DMF (5ml) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó 2-(2-bromoetoxy)tetrahyđro-2H-pyran (0,23ml; 1,46mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước kali carbonat và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm 30g; pha động 0,1% NH_4OH, 99% DCM, 1% CH_3OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô, thu được 250mg (72%) hợp chất trung gian 23.

Hợp chất trung gian/hợp chất được điều chế theo quy trình nêu trên	Bắt đầu từ
 Hợp chất trung gian 54	

 Hợp chất trung gian 52	 Hợp chất 17
Hợp chất trung gian 65 	 Hợp chất 17
	7-bromo-2-(1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin



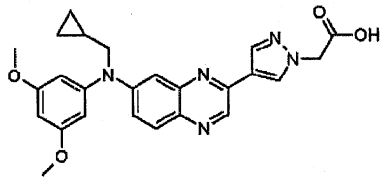
Hợp chất trung gian 691 được sử dụng để điều chế hợp chất 691 theo B14A, được điều chế theo cách tương tự:

Thử nghiệm được thực hiện 4 lần theo lượng sau đây.

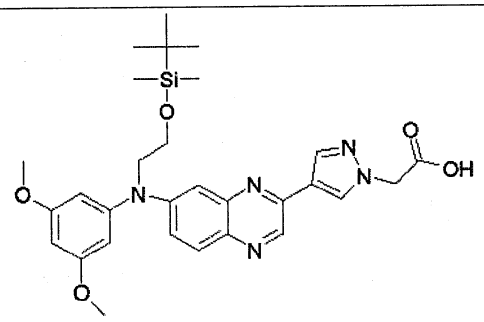
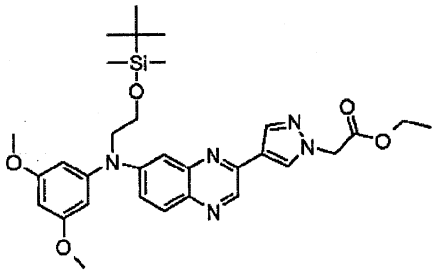
Hỗn hợp gồm hợp chất 137 (muối HCl) (2g; 4,6mmol), 2-bromoetoxy-*t*-butyl đimetylsilan (1,3ml; 7,4mmol) và K_2CO_3 (1,3g; 9,3mmol) trong CH_3CN (80ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (12,3g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 15-40µm, 450; gradien pha động

từ 0,5% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH đến 0,5% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 6g hợp chất trung gian 691.

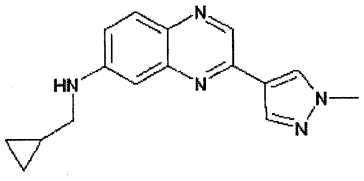
Ví dụ A10

Điều chế hợp chất trung gian 24 

Bổ sung lithi hyđroxit monohyđrat (0,34g; 4,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 65 (1,1g; 2,25mmol) trong THF (15mL) và H_2O (15mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. THF được làm bay hơi và H_2O và HCl được bổ sung. Chất kết tủa được lọc và được làm khô, thu được 976mg (94%) hợp chất trung gian 24.

Hợp chất trung gian được điều chế theo quy trình nêu trên	Bắt đầu từ
 Hợp chất trung gian 53	

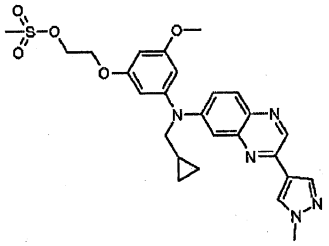
Ví dụ A11

Điều chế hợp chất trung gian 25 

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 2 (1g; 0,35mmol), xyclopropanmetylamin (0,51g, 6,9mmol), 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin] (0,215g, 0,35mmol) và natri *tert*-butoxit (1,0g, 10,4mmol) trong etylenglycol-đimetylete (15mL) được loại khí bằng N_2 trong thời gian 10 phút. Sau đó paladi(II) axetat (Pd 47%)

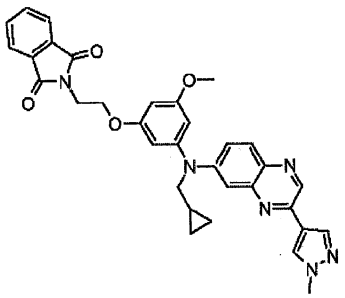
(77,6mg, 0,35mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt bằng chiếu xạ vi sóng đến nhiệt độ 135°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót vào dung dịch nước của K_2CO_3 và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm; pha động, gradien từ 10% DCM đến 95% DCM/5% MeOH/0,1% NH_4OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi, thu được 710mg (74%) hợp chất trung gian 25. Điểm nóng chảy =149°C (kofler).

Ví dụ A12



a) Điều chế hợp chất trung gian 26

Metansulfonyl clorua (61µl, 0,78mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 24 (0,13g, 0,26mmol), Et_3N (0,18mL, 1,3mmol) trong DCM (10ml) ở nhiệt độ 5°C trong môi trường N_2. Dung dịch được khuấy trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ 10°C. Dung dịch được rót vào nước đá, lớp hữu cơ được chiết, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi đến khô ở nhiệt độ trong phòng, thu được 137mg hợp chất trung gian 26.

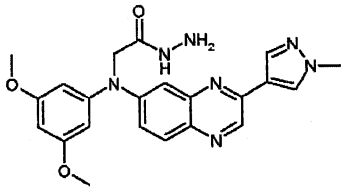


b) Điều chế hợp chất trung gian 27

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 26 (0,31g; 0,0006mol), phtalimit (0,17g, 0,0012mol) và K_2CO_3 (0,21g; 0,0015mol) trong 1-metyl-2-pyroliđinon (10ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 150°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được trộn với DCM, sau đó dung dịch

nước K_2CO_3 (10%) được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g PharmPrep MERCK; pha động 0,1% NH_4OH/99% DCM/1% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 212mg (63%) hợp chất trung gian 27.

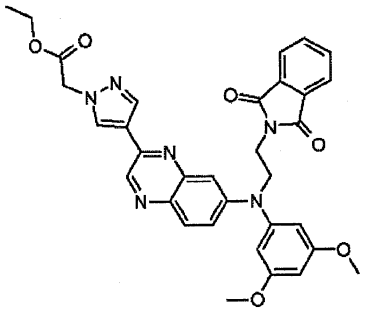
Ví dụ A13



a) Điều chế hợp chất trung gian 28

Hyđrazin monohyđrat (2,57ml, 0,083mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 65 (3,71g, 8,29mmol) trong EtOH (35ml). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ hồi lưu. Hyđrazin monohyđrat (2,57ml, 0,083mol) lại được bổ sung và hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 15 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng EtOH và được làm khô để thu được 2,6g (72%) hợp chất trung gian 28.

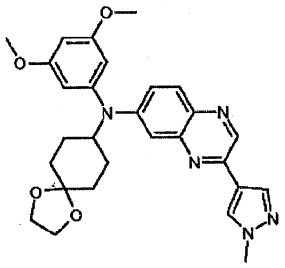
Ví dụ A14



a) Điều chế hợp chất trung gian 29

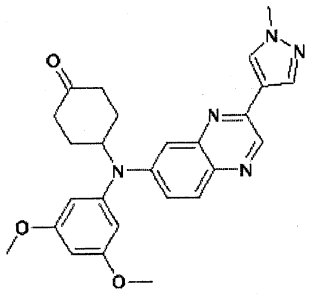
NaH (0,077g; 2mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 107 (0,63g; 1,2mmol) trong DMF (10ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 60 phút, sau đó etyl bromoaxetat (0,16ml, 1,45mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (1g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô, thu được 0,55g (75%) hợp chất trung gian 29.

Ví dụ A15



a) Điều chế hợp chất trung gian 30

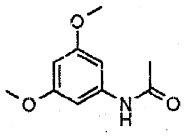
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 2 (700mg; 2,4mmol), hợp chất trung gian 39 (781mg; 2,66mmol), natri *tert*-butoxit (698mg; 7,3mmol), 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin] (151mg; 0,24mmol) trong đioxan (12mL) được loại khí ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Sau thời gian 10 phút, paladi (II) axetat (109mg; 0,48mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Phản ứng được thực hiện trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót lên nước đá và được lọc qua xelit. Xelit được rửa bằng DCM. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g MERCK; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% iPrOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 320mg (26%) hợp chất trung gian 30.



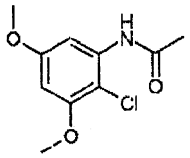
b) Điều chế hợp chất trung gian 31

Hợp chất trung gian 30 (300mg, 0,598mmol) trong HCl (3N) (10,96ml, 33mmol) và THF (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 2 giờ, sau đó trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 70°C, và được rót vào đá. Dung dịch được kiềm hóa bằng bột K_2CO_3 và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi, thu được 270mg (98%) hợp chất trung gian 31.

Ví dụ A16

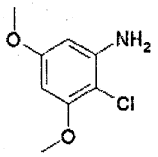
a) Điều chế hợp chất trung gian 32 

Axetic anhyđrit (3,24ml) được bổ sung từng phần trong thời gian mười phút vào huyền phù được khuấy của 3,5-đimetoxyanilin (5g, 32,64mmol) trong toluen (25ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ, ete dầu mỏ được bổ sung và chất kết tủa được gom lại bằng cách lọc hút và được làm khô trong chân không. Sản phẩm thô (6,1g, 96%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

b) Điều chế hợp chất trung gian 33 

N-(3,5-đimetoxy-phenyl)-axetamit (hợp chất trung gian 32) (15g, 76,8mmol) được hòa tan trong AcOH (50ml). Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và dung dịch nước axit clohyđric 32% (41ml, 461mmol) được bổ sung. Dung dịch natri clorat (3,5g, 33mmol) trong nước (4ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào đá và nước và được kiềm hóa bằng bột K_2CO_3. Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng nước.

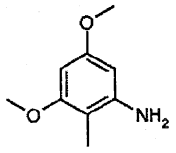
Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g MERCK; pha động 80% DCM, 20% EtOAc) để thu được 8,8g (50%) hợp chất trung gian 33.

c) Điều chế hợp chất trung gian 34 

Kali hydroxit (10,7g, 192mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa *N*-(2-clo-3,5-đimetoxy-phenyl)-axetamit (hợp chất trung gian 33) (8,8g, 38,3mmol) trong EtOH (500ml) và nước (50ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 18 giờ. Khi đã nguội, nước được bổ sung (xấp xỉ 30ml) và EtOH được loại bỏ trong chân không. Phần cặn sau đó được phân bố giữa nước và đietyl ete. Lớp hữu cơ

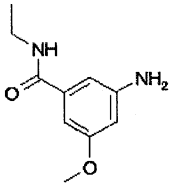
được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô để thu được 7g (97%) hợp chất trung gian 34 (chất rắn màu trắng).

Ví dụ A17

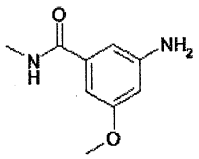
Điều chế hợp chất trung gian 35 

Hỗn hợp gồm 2,4-đimetoxy-6-nitrotoluen (2g, 10,1mmol) và niken (2g) trong MeOH (30ml) được hyđro hoá dưới áp suất 3 bar trong thời gian 6 giờ. Sản phẩm được lọc qua đệm xelit và được rửa 3 lần bằng dung dịch chứa MeOH/DCM (50/50). Các phần dịch lọc đã kết hợp được làm bay hơi đến khô để thu được 1,68g (99%) hợp chất trung gian 35.

Ví dụ A18

a) Điều chế hợp chất trung gian 36 

Hỗn hợp gồm axit 3-amino-5-metoxy-benzoic (300mg, 1,8mmol), 1-hyđroxybenzotriazol (292mg, 2,1mmol), *N*-etyl-*N'*-β-đimetylaminocarbođiimit hyđroclorua (413mg, 2,1mmol), và etyl amin (2,7ml, 5,4mmol, 2M trong MeOH) trong đimetylformamit (6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được phân bố giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được chiết thêm bằng DCM. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel giải hấp bằng 2% MeOH/DCM. Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 150mg (43%) hợp chất trung gian 36 (dầu không màu).

b) Điều chế hợp chất trung gian 135 

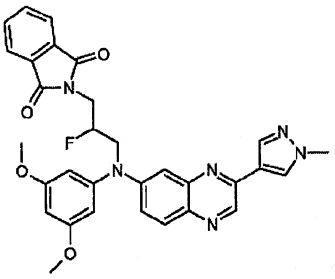
Hỗn hợp gồm axit 3-amino-5-flobenzoic (10g; 64,5mmol), metylamin trong THF (96,7ml; 193,4mmol), 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit hyđroclorua (14,8g;

77,4mmol), 1-hyđroxybenzotriazol (10,5g; 77,4mmol), trong N,N-đimetylformamit (150ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch chứa natri hyđroxit 1N và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi.

Lớp nước được trung hòa bằng HCl đậm đặc và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 5g 3-amino-5-metoxy-N-metyl-benzamit (hợp chất trung gian 135).

Ví dụ A19

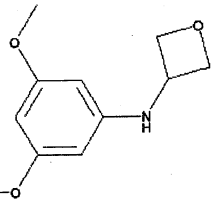
Điều chế hợp chất trung gian 37



Dung dịch deoxoflo trong toluen (0,478mmol; 0,176ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 124 (0,159mmol; 90mg) trong DCM (8ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Sau thời gian 5 phút, EtOH (một giọt) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Hỗn hợp được kiềm hóa bằng K_2CO_3 10% và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được (0,090g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (SiOH không đều,15/40µm, 30g; građien pha động từ 100% DCM đến 97% DCM/3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,070g, 77%) được kết tinh từ đietyl ete/CH_3CN, được lọc và được làm khô trong chân không, thu được 0,055g (60%) hợp chất trung gian 37.

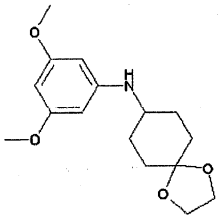
Ví dụ A20

Điều chế hợp chất trung gian 38



Trong bình thót cổ đáy tròn, 3,5-đimetoxybenzenamin (500mg, 3,26mmol), 3-oxetanon (588mg, 8,16mmol) và axit axetic (374µl, 6,53mmol) được pha loãng trong MeOH (21ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, natri xyanobohyđrua (410mg, 6,53mmol) trong MeOH (5ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, NaOH 3N (15ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước và DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô. Phần cặn (1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15 - 40µm; pha động 100% DCM). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 377mg (55%) hợp chất trung gian 38 (dầu không màu).

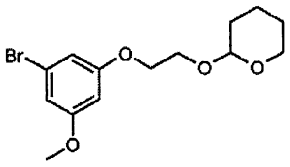
Ví dụ A21



Điều chế hợp chất trung gian 39

Natri xyanobohyđrua (4,55g, 72,5mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3,5-đimetoxyanilin (3,7g, 24,15mmol), 1,4-xyclohexanđion mono-etylen ketal (15g, 96,6mmol) và axit axetic (5,5ml, 96mmol) trong CH_3CN (50ml) ở nhiệt độ trong phòng (quan sát được sự tỏa nhiệt). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Dung dịch nước $NaHCO_3$ được bổ sung và hỗn hợp được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm khô. Phần cặn (21g) được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (SiO_2 không đều, 15-40µm, 90g; građien pha động từ 100% DCM đến 7% CH_3OH/93% DCM). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô để thu được 4,2g (59%) hợp chất trung gian 39.

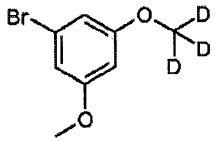
Ví dụ A22



Điều chế hợp chất trung gian 42

Dung dịch chứa 3-bromo-5-metoxy phenol (3,12g; 15,4mmol), 2-(2-bromoetoxy)tetrahyđro-2H-pyran (2,66mL; 16,9mmol) và K_2CO_3 (1,63g; 11,8mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong CH_3CN (40mL) qua đêm. Dung dịch được để nguội và hỗn hợp được rót vào nước lạnh, sản phẩm được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O và được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô (5,5g). Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 200g; pha động 80% xyclohexan, 20% EtOAc). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 3,7g (73%) hợp chất trung gian 42.

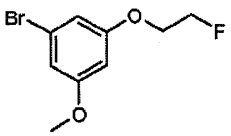
Ví dụ A23



Điều chế hợp chất trung gian 43

Natri hyđrua (1,03g, 25,86mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 3-bromo-5-metoxy phenol (3,5g, 17,24mmol) trong DMF (20mL) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 0,5 giờ, sau đó dung dịch chứa iodometan được đoteri hóa (1,29mL, 20,69mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 2 giờ. Phản ứng được rót vào nước đá, và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được 4g hợp chất trung gian 43, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ A24

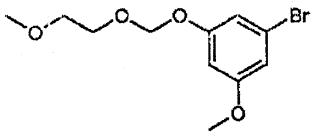


Điều chế hợp chất trung gian 44

Dung dịch chứa 3-bromo-5-metoxyphenol (2g, 9,85mmol), 1-bromo-2-floetan (1,56g, 0,012mol) và K_2CO_3 (1,4g, 10mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong CH_3CN (30mL) qua đêm. Dung dịch được để nguội và hỗn hợp được rót vào nước lạnh, sản phẩm được chiết bằng Et_2O. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được

làm bay hơi đến khô để thu được 2,27g hợp chất trung gian 44 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

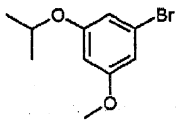
Ví dụ A25



Điều chế hợp chất trung gian 45

Trong môi trường N_2 ở nhiệt độ 10°C, bazơ Hunig (9,64ml; 55,16mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-bromo-5-metoxy phenol (5,6g, 27,58mmol) trong THF (100ml). 2-Metoxyetoxymetylclorua (CAS 3970-21-6) (6,3mL, 55,16mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch được rót vào nước lạnh, và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 8g (99,6%) hợp chất trung gian 45 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

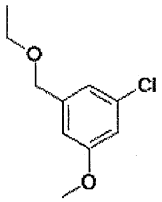
Ví dụ A26



Điều chế hợp chất trung gian 46

Dung dịch 3-bromo-5-metoxyphenol (0,3g, 1,5mmol), 2-iodopropan (0,21mL, 1,6mmol) và K_2CO_3 (1,63g, 12mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong CH_3CN (20mL) trong thời gian 24 giờ. Dung dịch được làm nguội và hỗn hợp được rót vào nước lạnh, sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O và được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 350mg (97%) hợp chất trung gian 46 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ A26A

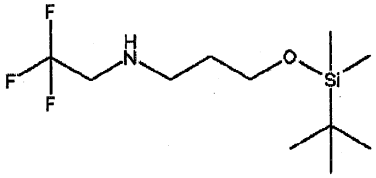


Điều chế hợp chất trung gian 136

NaH (0,74g; 18,4mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa (3-clo-5-metoxyphenyl) metanol (2,9g; 16,7mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (30ml) ở nhiệt độ

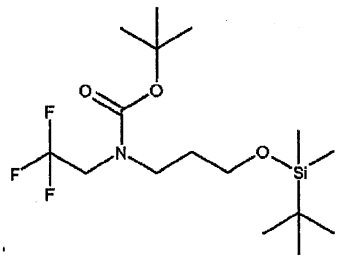
5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, etyl iođua (0,96ml; 12,0mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 0,8g (25%) hợp chất trung gian 136.

Ví dụ A27



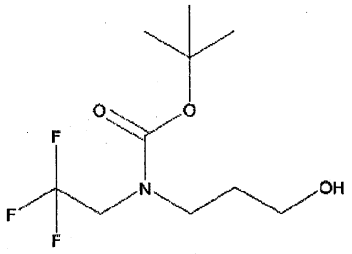
a) Tổng hợp hợp chất trung gian 66

Hỗn hợp gồm (3-bromopropoxy)-tert-butyldimetylsilan (20g; 79mmol) và 2,2,2-trifloetylamin (31mL; 395mmol) trong DMSO (140mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng Et_2O. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 19,5g (91%) hợp chất trung gian 66.



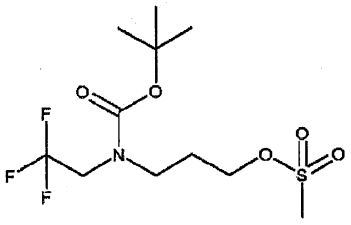
b) Tổng hợp hợp chất trung gian 67

Đi-tert-butyl-đicarbonat (7,96; 36,5mmol), trietylamin (6mL; 43,11mmol) và N,N-đimetyl-4-aminopyriđin (202mg; 1,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 66 (9g; 33,16mmol) trong DCM (90ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, được pha loãng bằng DCM và nước. Lớp hữu cơ được gạn, lần lượt được rửa bằng nước, dung dịch HCl (0,5N) và dung dịch nước K_2CO_3 (10%). Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 11,3g (92%) hợp chất trung gian 67.



c) Tổng hợp hợp chất trung gian 68

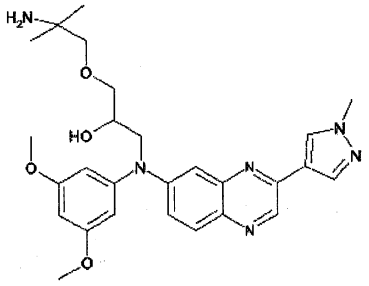
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 67 (10,8g; 29,1mmol) và tetrabutylamoni florua (34,9mL dung dịch 1M trong THF; 34,9mmol) trong THF (80ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 80g; pha động, građien từ 99% DCM, 1% MeOH đến 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô để thu được 3,65g (49%) hợp chất trung gian 68.



d) Tổng hợp của hợp chất trung gian 69

Metan sulfonyl clorua (431µl; 5,8mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 68 (1g; 3,9mmol) và trietylamin (811µl; 5,8mmol) trong DCM (15ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và hợp chất trung gian 69 thu được được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

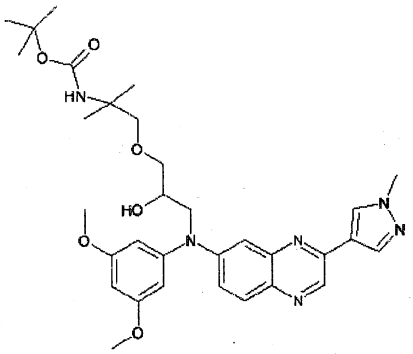
Ví dụ A28



a) Điều chế hợp chất trung gian 70

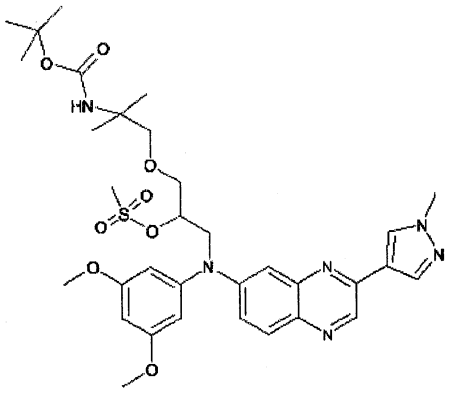
Thử nghiệm được thực hiện 5 lần theo lượng sau đây.

NaH (0,25g; 5,4mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 2-amino-2-metyl-1-propanol (1,54ml; 16,1mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (12ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, hợp chất 76 (1,4g; 3,35mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 10,5g phần cặn mà được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động 1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và cô thu được 3,6g (42%) hợp chất trung gian 70.



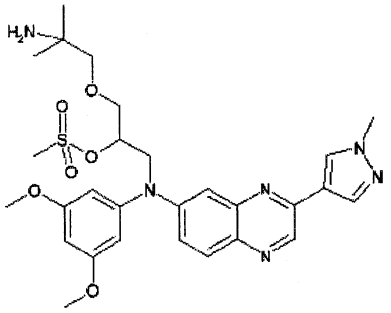
b) Điều chế hợp chất trung gian 71

Đi-tert-butyl đicarbonat (0,24g; 1,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 70 (0,62g; 1,1mmol) và $NaHCO_3$ (0,19g; 2,3mmol) trong đioxan (15ml) và nước (15ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,8g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 5µm 150*30mm; pha động 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi để thu được 0,59g (85%) hợp chất trung gian 71.



c) Điều chế hợp chất trung gian 72

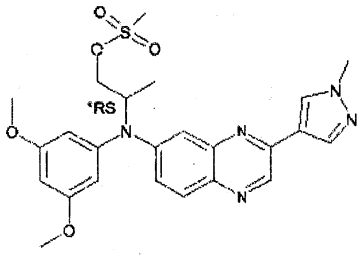
Metansulfonyl clorua (0,96ml; 12,4mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 71 (2,7g, 4,45mmol) và trietylamin (1,86ml; 13,35mmol) trong DCM (25ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 18 giờ để nhiệt độ tăng lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (4,1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động 0,2% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi để thu được 3g (100%) hợp chất trung gian 72.



d) Điều chế hợp chất trung gian 73

Axit trifloaxetic (0,97ml; 13,1mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 72 (0,6g; 0,87mmol) trong DCM (12,5ml) ở nhiệt độ 0°C. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Hỗn hợp được kiềm hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ và lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được 597mg hợp chất trung gian 73 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

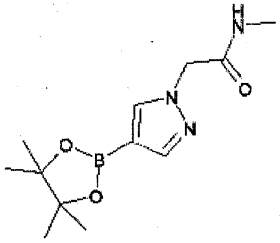
Ví dụ A29



Điều chế hợp chất trung gian 74

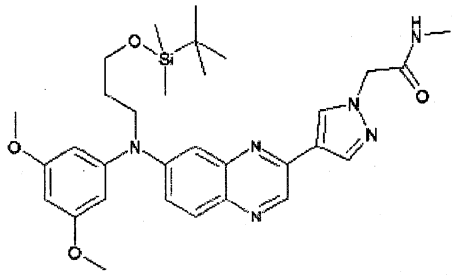
Metansulfonyl clorua (3,32ml; 42,9mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 606 (6g; 14,3mmol) và trietylamin (10ml; 71,5mmol) trong DCM (240ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C và để nhiệt độ tăng lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 9,6g hợp chất trung gian 74 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ A30



a) Điều chế hợp chất trung gian 75

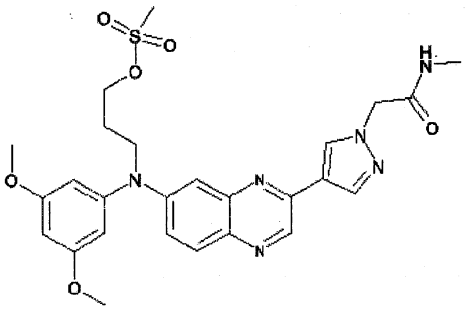
NaH (11,4g; 82,5mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 4,4,5,5-tetrametyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,2-đioxaborolan (4g; 20,6mmol) trong axeton (60ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, axetamit, 2-bromo-N-metyl (6,3g; 41,3mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng DCM. Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô, được trộn vào DIPE/dietyl ete và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng DCM. Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được 9g hợp chất trung gian 75 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



b) Điều chế hợp chất trung gian 76

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 14 (5,7g; 11,7mmol), hợp chất trung gian 75 (*N*-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-axetamit) (6,2g; 23,5mmol), kali phosphat (7,5g; 35,2mmol) và đixyclohexyl(2',6'-đimetoxy[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,482g; 1,2mmol) trong đioxan (140ml) và H_2O (60ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Sau thời gian 10 phút, $Pd_2(dba)_3$ (1g; 1,2mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. Hỗn hợp được lọc qua đệm xelit®, được rửa bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (8,3g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-40µm, 450g; pha động 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 3,5g (51%) hợp chất trung gian 76.

Ví dụ A31

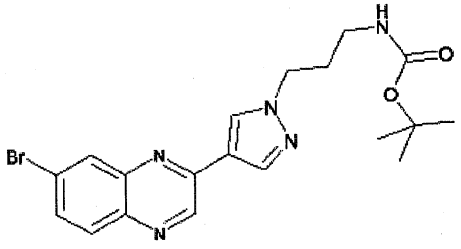


Điều chế hợp chất trung gian 77

Metansulfonyl clorua (0,73ml; 9,4mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 614 (1,5g; 3,15mmol) và trietylamin (2,2ml; 15,7mmol) trong DCM (40ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C và để nhiệt độ tăng lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để

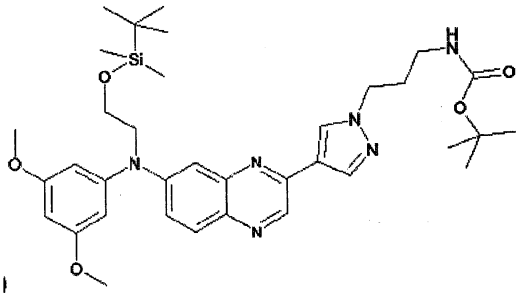
thu được 2,5g hợp chất trung gian 77 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ A32



a) Điều chế hợp chất trung gian 78

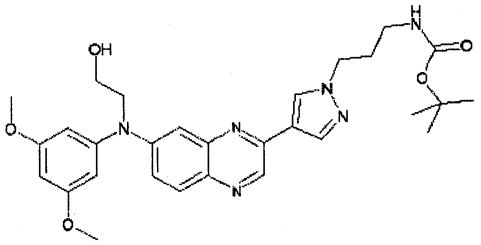
NaH (0,44g; 10,9mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 7-bromo-2-(1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin (1,5g; 5,45mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (40ml) ở nhiệt độ 0°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, axit carbamic, N-(3-bromopropyl)-1,1-đimetyletyl este (2,6g; 10,9mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước, đietyl ete, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để thu được 1,3g hợp chất trung gian 78 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



b) Điều chế hợp chất trung gian 79

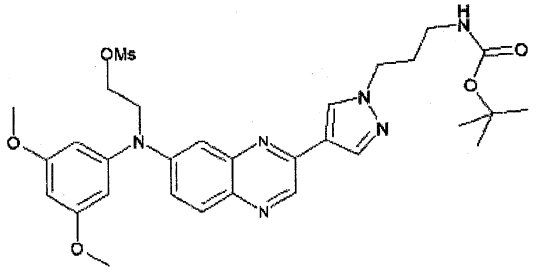
Trong môi trường khí trơ, dung dịch chứa paladi axetat (0,11g; 0,48mmol), raxemic 2,2'-bis (điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,3g; 0,48mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 41 (3,3g; 10,6mmol), hợp chất trung gian 78 (4,2g; 9,63mmol) và xesi carbonat (3,8g; 11,6mmol) trong đimetoxyetan (50ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá, K_2CO_3 10% và EtOAc được bổ sung. Hỗn hợp được lọc qua đệm xelit®. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (8,5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-

40µm, 450g; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 3,3g (52%) hợp chất trung gian 79.



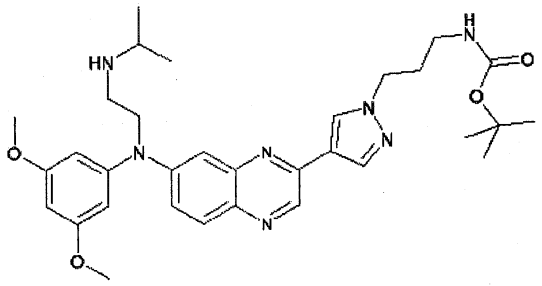
c) Điều chế hợp chất trung gian 80

Dung dịch 1M tetrabutylamoni florua trong THF (5,5ml; 5,5mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 79 (3,3g; 5mmol) trong THF (60ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Hỗn hợp được kiềm hóa bằng K_2CO_3 10% và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ đietyl ete/CH_3CN. Chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 2g (73%) hợp chất trung gian 80.



d) Điều chế hợp chất trung gian 81

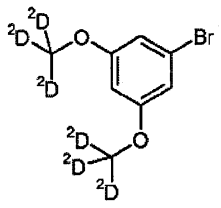
Metansulfonyl clorua (0,85ml; 10,9mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 80 (2g; 3,65mmol) và trietylamin (2,54ml; 18,2mmol) trong DCM (50ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C và để nhiệt độ tăng lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 2,5g hợp chất trung gian 81 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



e) Điều chế hợp chất trung gian 82

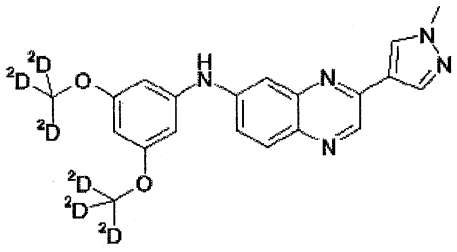
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 81 (2,5g; 4mmol) và isopropylamin (5,2ml; 59,9mmol) trong axetonitril (25ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong bình kín trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (3g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-40µm, 450g; pha động từ 0,1% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 1,1g (47%) hợp chất trung gian 82.

Ví dụ A33



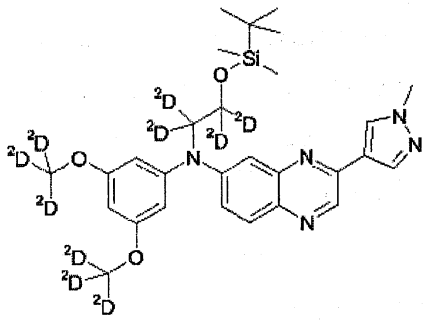
a) Điều chế hợp chất trung gian 83

Hỗn hợp gồm 5-bromo-benzen-1,3-diol (7,3g; 38,6mmol), xesi carbonat (37,75g; 115,9mmol) và iodometan-D3 (4,8ml; 77,25mmol) trong CH_3CN (150ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được 5,3g hợp chất trung gian 83 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



b) Điều chế hợp chất trung gian 84

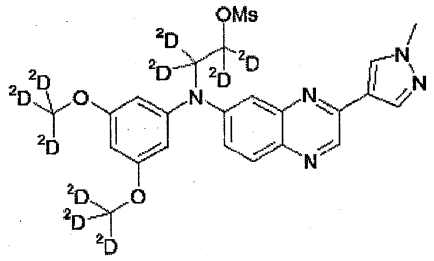
Trong môi trường khí trơ, dung dịch chứa paladi axetat (0,21g; 0,9mmol), racemic 2,2'-bis (diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,57g; 0,9mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 5 (2g; 10,6mmol), hợp chất trung gian 83 (2,45g; 11mmol) và natri tert butoxit (2,64g; 27,4mmol) trong đioxan (150ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Hỗn hợp được lọc qua đệm xelit®. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (6g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (4g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 3,6g (90%) hợp chất trung gian 84. Điểm nóng chảy: 198°C (DSC)



c) Điều chế hợp chất trung gian 85

NaH (0,107g; 2,69mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 84 (0,49g; 1,35mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch chứa (2-bromoetoxy)(1,1-đimetyletyl)đimetyl-silan được đơteri hóa (phiên bản được đơteri hóa của CAS 86864-60-0; được điều chế bằng phương pháp đơteri hóa đã biết trong lĩnh vực này) (0,65g; 2,7mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được 0,88g hợp chất trung gian 85 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

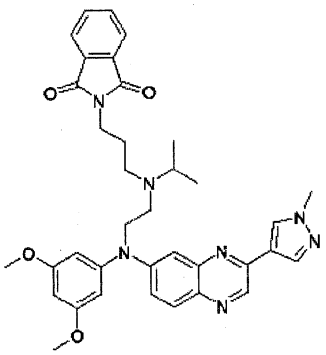
Ví dụ A34



Điều chế hợp chất trung gian 86

Metansulfonyl clorua (0,17ml, 2,1mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 617 (0,294g, 0,7mmol) và trietylamin (0,49ml, 3,5mmol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C và nhiệt độ được tăng lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 0,45g hợp chất trung gian 86 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

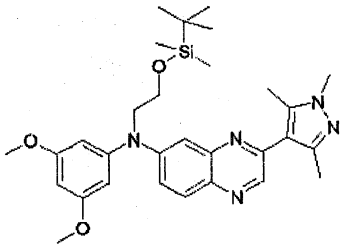
Ví dụ A35



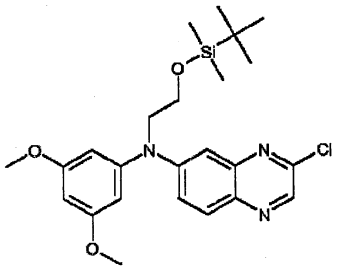
Điều chế hợp chất trung gian 87

Hỗn hợp gồm hợp chất 4 (1,3g; 2,9mmol), N-(3-bromopropyl) phtalimit (1,56g; 5,8mmol) và K_2CO_3 (0,805g; 5,8mmol) trong CH_3CN (100ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,566g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 15-40µm, 50g; pha động 0,1% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi để thu được 1,26g (34%) hợp chất trung gian 87.

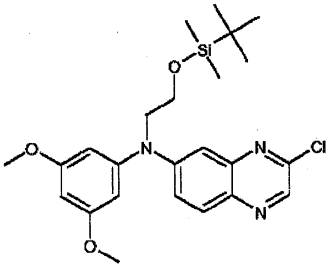
Ví dụ A36A



Điều chế hợp chất trung gian 88



Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 88b (xem A4c-2) (0,53g; 1,1mmol), 1,3,5-trimetyl-4-(tributylstannyl)-1H-pyrazol (Synthesis, (13), 1949-1958; 2001) (1,33g; 3,33mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,064g; 0,055mmol) trong toluen (3ml) được khuấy ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 40 phút bằng cách sử dụng một lò vi sóng kiểu đơn (Biotage). Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 40µm; gradien pha động từ 90% DCM, 10% heptan đến 100% DCM, sau đó 99% DCM 1% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,41g (68%) hợp chất trung gian 88.

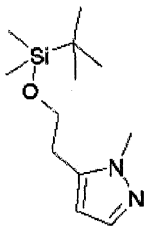


Hợp chất trung gian 88b

Dung dịch chứa tetrabutylamoni florua (3,016mmol; 3,016ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 88b (2,742mmol; 1,30g) trong THF (25ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, EtOAc được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel (SiO_2=30g-15/40µm) Chất rửa giải: CH_2Cl_2 100 đến CH_2Cl_2 98/$MeOH_2$, thu được hợp chất trung gian 88a.

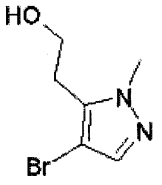
Dẫn xuất pyrazol khác mà có thể được sử dụng trong quy trình nêu trên có thể được điều chế như sau:

A)



a) Điều chế hợp chất trung gian 125

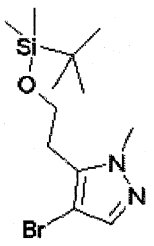
N-butyllithi 1,6M trong hexan (33,5ml; 53,6mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1-metylpyrazol (4g; 48,8mmol) trong THF (66ml) ở nhiệt độ -78°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C, sau đó (2-bromoetoxy)-tert-butylđimetylsilan (12,5ml; 58,5mmol) được bổ sung vào dung dịch này ở nhiệt độ -78°C và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được tăng lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (16g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 1000g; pha động 65% heptan, 35% EtOAc). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 3g (25%) hợp chất trung gian 125.



b) Điều chế hợp chất trung gian 126

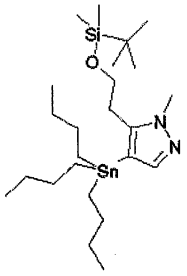
Pyriđini bromua perbromua 95% (3,5g; 10,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 125 (2,6g; 10,8mmol) trong MeOH (130ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được rót vào nước và K_2CO_3 10%. DCM được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (2,5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-40µm, 300g; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3%

MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 2g (92%) hợp chất trung gian 126.



c) Điều chế hợp chất trung gian 127

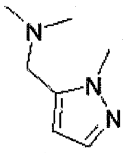
Tert-Butylđimetylsilyl clorua (1,9g; 12,7mmol), imiđazol (1,6g; 23,4mmol) lần lượt được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 126 (2g; 9,75mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (7ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và được chiết bằng Et_2O. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 10-40µm, 90g; pha động từ 100% DCM đến 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 2,8g (90%) hợp chất trung gian 127.



d) Điều chế hợp chất trung gian 128

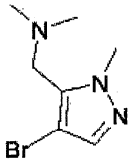
N-butyllithi 1,6M trong hexan (0,22ml; 0,35mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 127 (0,102g; 0,32mmol) trong Et_2O (1,5ml) ở nhiệt độ -78°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó thiếc tributyl clorua (0,095ml; 0,35mmol) được bổ sung vào dung dịch và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và Et_2O được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,160g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g; pha động 80% heptan, 20% EtOAc). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,055g (32%) hợp chất trung gian 128.

B)



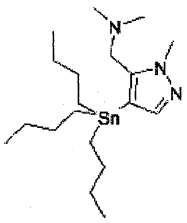
a) Điều chế hợp chất trung gian 129

N-butyllithi 1,6M trong hexan (25ml; 40,2mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1-metylpyrazol (3ml; 35,5mmol) trong THF (50ml) ở nhiệt độ -78°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C, sau đó muối Eschenmoser (8,1g; 43,85mmol) được bổ sung vào dung dịch ở nhiệt độ -78°C và được khuấy trong thời gian 1 giờ. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được tăng lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được 3,1g hợp chất trung gian 129.



b) Điều chế hợp chất trung gian 130

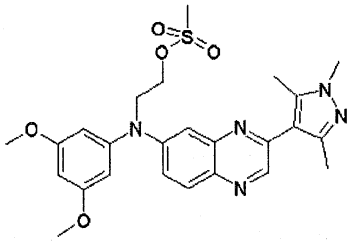
Pyriđini bromua perbromua 95% (6,9g; 21,6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 130 (3g; 21,6mmol) trong MeOH (200ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được rót vào nước và dung dịch K_2CO_3 10%. DCM được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (3,1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-40µm, 450g; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 1,35g (29%) hợp chất trung gian 130.



c) Điều chế hợp chất trung gian 131

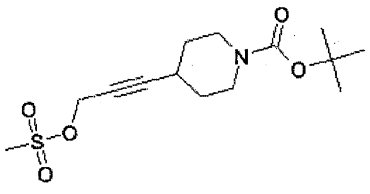
N-butyllithi 1,6M trong hexan (0,8ml; 1,26mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 130 (0,25g; 1,15mmol) trong Et_2O/THF (1/2) (3ml) ở nhiệt độ -78°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, thiếc tributyl clorua (1,58ml; 5,8mmol) được bổ sung vào dung dịch và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và Et_2O được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 0,52g hợp chất trung gian 131 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ A36B

Điều chế hợp chất trung gian 89 

Metansulfonyl clorua (0,066ml; 0,85mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 622 (0,185g; 0,43mmol), trietylamin (0,14ml; 0,98mmol) và 4-đimetylaminopyriđin (0,005g; 0,043mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được tăng lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 0,26g (dầu màu vàng) của hợp chất trung gian 89 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

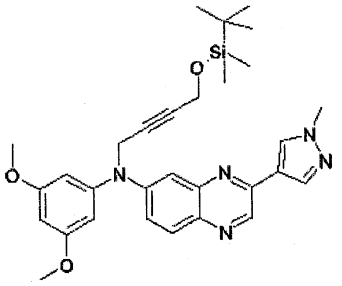
Ví dụ A37

Điều chế hợp chất trung gian 91 

Metansulfonyl clorua (1ml; 12,8mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa axit 1-piperiđincarboxylic, 4-(3-hyđroxy-1-propyn-1-yl)-, 1,1-đimetyletyl este (2g; 8,5mmol), trietylamin (1,8ml; 12,8mmol) và 4-đimetylaminopyriđin (10,4g; 85mmol) trong DCM (20ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng được tăng đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô

($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 1,41g hợp chất trung gian 91 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

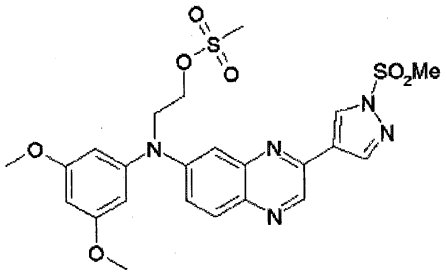
Ví dụ A38



Điều chế hợp chất trung gian 92

NaH (0,24g; 6,0mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (1g; 3,0mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (30ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, 2-butyn-1-ol, 4-[[(1,1-đimetyletyl)đimetylsilyl]oxy]-, 1-metansulfonat (4,2g; 15,0mmol) được bổ sung từng giọt trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (4,2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều 15-40µm, 300g; pha động 60% heptan, 4% MeOH, 36% EtOAc). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,185g (11%) hợp chất trung gian 92.

Ví dụ A39



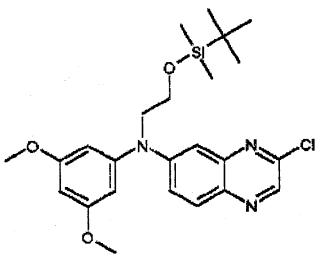
Điều chế hợp chất trung gian 93

Metansulfonyl clorua (9,9ml; 127,7mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 2 (10g; 25,55mmol), trietylamin (24,9ml; 178,8mmol) trong DCM (400ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung

môi được làm bay hơi đến khô để thu được 17,6g hợp chất trung gian 93 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ A40

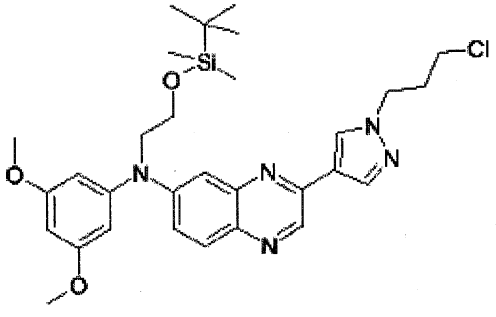
Điều chế hợp chất trung gian 94



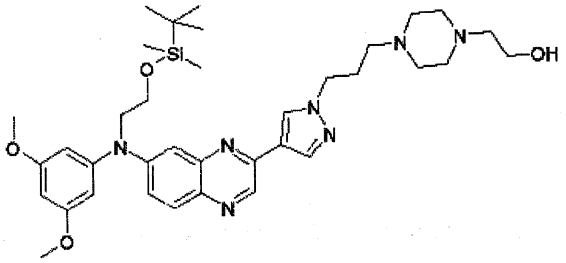
(xem A4c-2)(9,5g; 20mmol), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,2-đioxaborolan (4,3g; 22mmol), kali phosphat (8,5g; 40mmol) trong đioxan (1L) và nước (120ml) được loại khí bằng N_2 trong thời gian 15 phút, sau đó S-Phos (0,83g; 2mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (7,6g; 6,6mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, EtOAc được bổ sung và được lọc trên đệm Xelit®. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (18,5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều 20-45µm, 1000g; pha động 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 5,1g (51%) hợp chất trung gian 94.

Ví dụ A41

a) Điều chế hợp chất trung gian 95

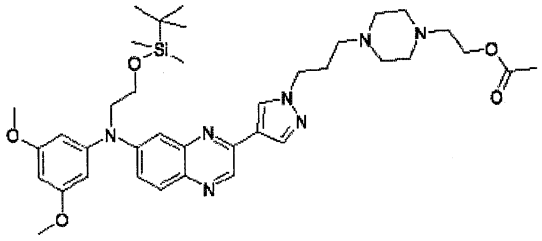


NaH (0,2g; 4,75mmol) được bổ sung từng phần vào hợp chất trung gian 94 (2g; 4mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (30ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó 1-bromo-3-clopropan (0,5ml; 4,75mmol) được bổ sung từng giọt trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được 2,5g hợp chất trung gian 95 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



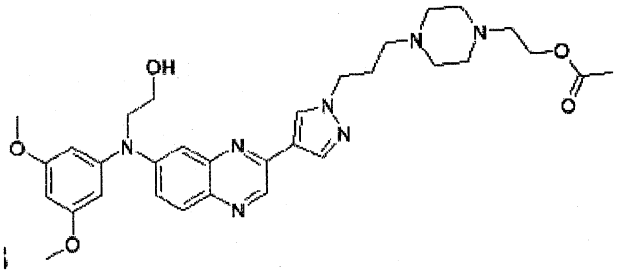
b) Điều chế hợp chất trung gian 96

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 95 (1,1g; 1,48mmol), 1-(2-hyđroxyletyl)piperazin (0,407g; 2,95mmol), K_2CO_3 (1,92g; 14,74mmol) trong CH_3CN (10ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 0,9g hợp chất trung gian 96 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



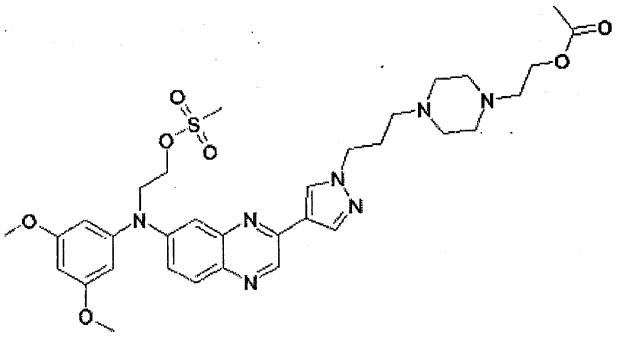
c) Điều chế hợp chất trung gian 97

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 96 (0,56g; 0,83mmol), axetyl clorua (0,12ml; 1,66mmol), trietylamin (0,27ml; 1,9mmol) và 4-đimetylaminopyriđin (0,01g; 0,083mmol) được khuấy trong DCM (10ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 0,85g hợp chất trung gian 97 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



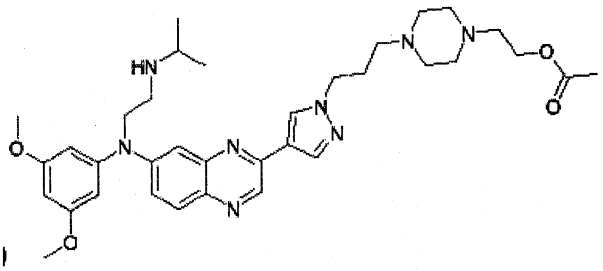
d) Điều chế hợp chất trung gian 98

Dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (2,5ml, 2,5mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 97, (0,75g, 0,84mmol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá, được kiềm hóa bằng dung dịch K_2CO_3 10% và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. DCM và một ít MeOH được bổ sung, sau đó, phân đoạn không tan được lọc ra và phần dịch lọc được làm bay hơi. Phần cặn và chất kết tủa được kết hợp và được hòa tan trong DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 15-40µm, 90g; pha động từ 0,3% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH đến 1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,238g (47%) hợp chất trung gian 98.



e) Điều chế hợp chất trung gian 99

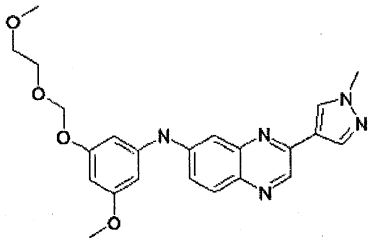
Metansulfonyl clorua (0,1ml; 1,3mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 98 (0,19g; 0,26mmol) và trietylamin (0,11ml; 0,78mmol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 0,51g hợp chất trung gian 99-AAA được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



f) Điều chế hợp chất trung gian 100

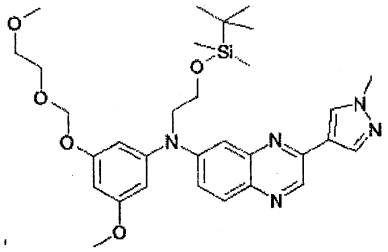
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 99 (0,51g; 0,26mmol) và isopropylamin (5,9ml; 68,9mmol) trong axetonitril (1ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong bình kín trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,59g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động 0,7% NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,09g (54%) hợp chất trung gian 100.

Ví dụ A42



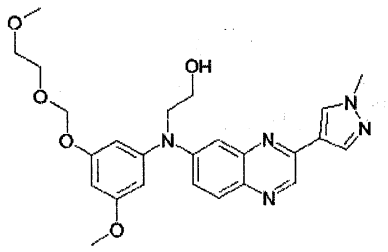
a) Điều chế hợp chất trung gian 101

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 5 (3g; 13,3mmol), hợp chất trung gian 45 (3,9g; 13,3mmol), natri tert-butoxit (3,9g; 40mmol) và 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin (0,83g; 1,33mmol) trong etylen glycol đimetyl ete (100ml) được loại khí bằng N_2 trong thời gian 10 phút. Paladi(II) axetat (0,3g; 1,33mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào H_2O và DCM. Hỗn hợp được lọc trên đệm xelit®. Phần dịch lọc được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 5g hợp chất thô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 20-45µm, 40g; Pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 3,6g (62%) hợp chất trung gian 101.



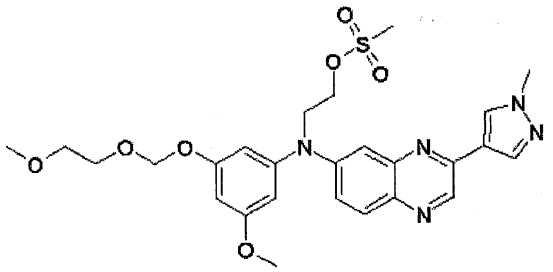
b) Điều chế hợp chất trung gian 102:

NaH (0,37g; 9,2mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 101 (2g; 4,6mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (20ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, (2-bromoetoxy)-tert-butyldimetylsilan (1,3ml; 6,0mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 3g hợp chất trung gian 102.



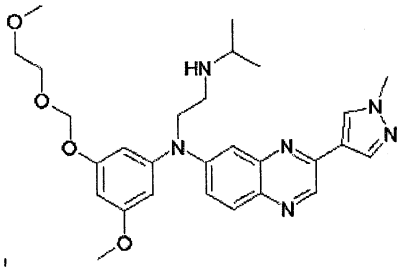
c) Điều chế hợp chất trung gian 103

Dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (5ml; 5mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 102 (3g; 5mmol) trong THF (50ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá, được kiềm hóa bằng dung dịch K_2CO_3 10% và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (3g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 15-40µm,40g; pha động 0,1% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 2,2g (61%) hợp chất trung gian 103.



d) Điều chế hợp chất trung gian 104

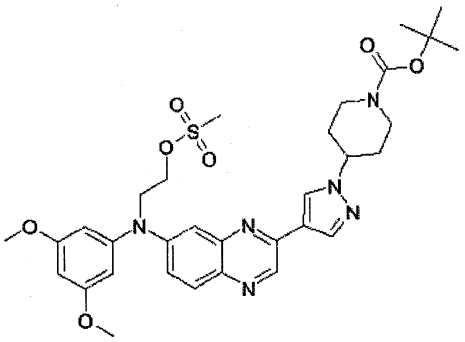
Metansulfonyl clorua (0,7ml; 9,2mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 103 (2,2g; 4,6mmol), trietylamin (1,6ml; 11,5mmol) trong DCM (30ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 2,8g hợp chất trung gian 104 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



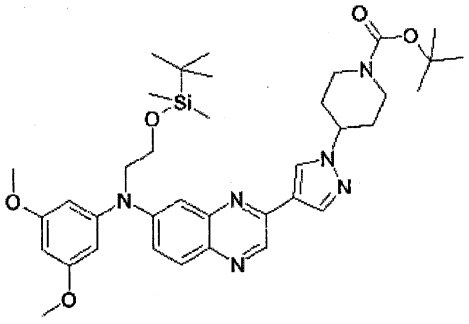
e) Điều chế hợp chất trung gian 105

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 104 (2g; 3,6mmol) và 2-propanamin (1,6ml; 17,9mmol) trong axetonitril (15ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong bình kín trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (2,2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 15-40µm, 40g; pha động 0,1% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,8g (43%) hợp chất trung gian 105.

Ví dụ A43

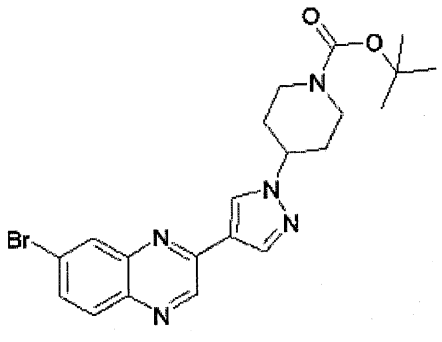


Điều chế hợp chất trung gian 107

Metansulfonyl clorua (0,19ml; 2,4mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 625 (0,69g; 1,2mmol) (được điều chế theo quy trình được mô tả trong tài liệu B39 bắt đầu từ  mà được điều chế theo quy trình được mô tả trong tài liệu A2c) bắt đầu từ hợp chất trung gian 41 và hợp chất trung gian 106), trietylamin (0,4ml; 3mmol) trong DCM (10ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 0,8g hợp chất trung gian 107 dưới dạng dầu màu da cam được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 107 được chuyển hóa thành hợp chất 650 theo quy trình được mô tả trong tài liệu B3 (quy trình thay thế thứ nhất).

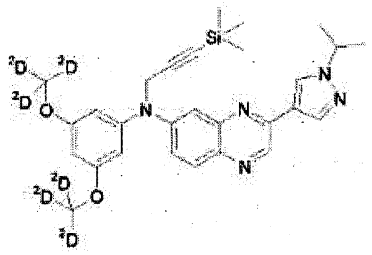
Ví dụ A43A



Điều chế hợp chất trung gian 106

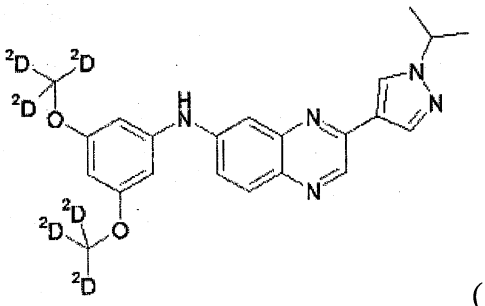
NaH (0,3g; 7,2mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 7-bromo-2-(1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin (1,5g; 6mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (100ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, 4-metylsulfonyloxy-1-piperidincarboxylat CAS [141699-59-4] (3,5g; 12,6mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (8,4g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-40µm; 450g; pha động 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 3,7g (67%) hợp chất trung gian 106 (dầu màu vàng).

Ví dụ A44



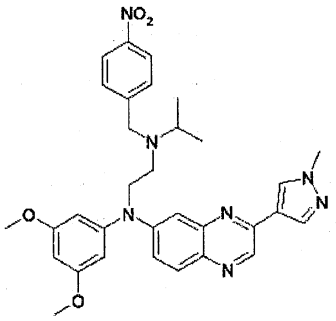
Điều chế hợp chất trung gian 109

NaH (0,29g; 7,4mmol) được bổ sung từng phần vào hợp chất trung gian 108



(1,5g; 3,7mmol) (được điều chế theo quy trình được mô tả trong tài liệu A33b) trong *N,N*-đimetylformamit (25ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, 3-bromo-(1-trimetylsilyl)-1-propyn (1,6ml; 10,2mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 15-40µm, 80g pha động 98% DCM, 2% MeOH) để thu được 1,4g hợp chất trung gian 109.

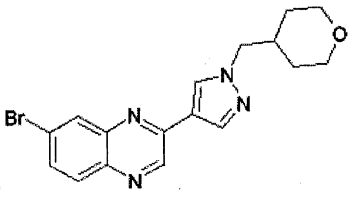
Ví dụ A45



Điều chế hợp chất trung gian 110

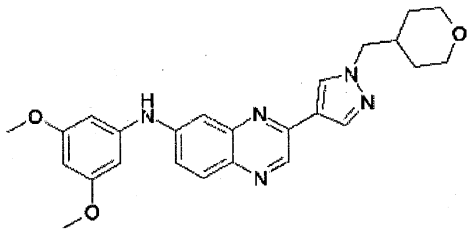
Hỗn hợp gồm hợp chất 4 (0,5g; 1,2mmol), 4-nitrobenzyl bromua (0,29g; 1,35mmol) và K_2CO_3 (0,24g; 51,8mmol) trong CH_3CN (20ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,8g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH ổn định, 5µm, 150*30mm; gradien pha động từ 71% heptan, từ 1% MeOH, 28% EtOAc đến 20% MeOH, 80% EtOAc). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi để thu được 0,34g (52%) hợp chất trung gian 110.

Ví dụ A46



a) Điều chế hợp chất trung gian 113

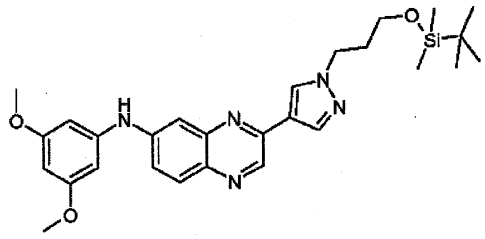
NaH (0,52g; 13mmol) được bổ sung từng phần vào 7-bromo-2-(1H-pyrazolyl-4-yl)quinoxalin (3g; 11mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (30ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, 4-bromometyltetrahydropyran (2,4ml; 13mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được để đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ DIPE và CH_3CN. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 2,6g (64%) hợp chất trung gian 113.



b) Điều chế hợp chất trung gian 112

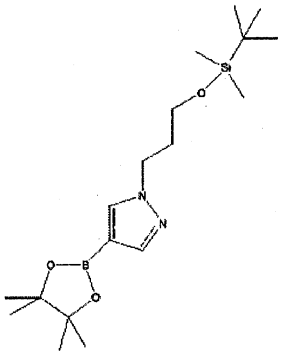
Trong môi trường khí trơ, dung dịch chứa paladi axetat (0,08g; 0,35mmol), raxemic 2,2'-bis (điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,22g; 0,35mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 113 (2,6g; 7,0mmol), 3,5-đimetoxyanilin (1g; 7,0mmol) và natri tert butoxit (2g; 21mmol) trong đioxan (40ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Hỗn hợp được lọc qua đệm xelit®. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (3,5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 15-40µm, pha động 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 1,6g (63%) hợp chất trung gian 112.

Ví dụ A47

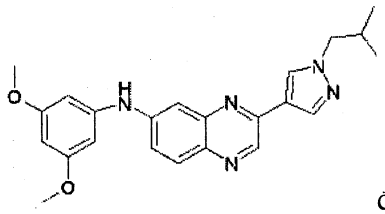


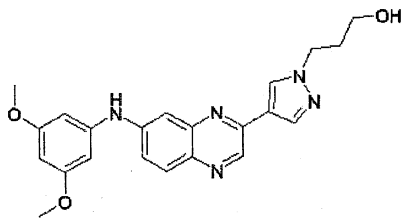
a) Điều chế hợp chất trung gian 114

Hợp chất trung gian 13 (9g; 28,5mmol), hợp chất trung gian 132 (20,9g; 57mmol), kali phosphat (12,1g; 57mmol) trong đioxan (200ml) và nước (80ml) được loại khí bằng N_2 trong thời gian 15 phút, sau đó S-Phos (1,2g; 2,9mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (1,3g, 1,4mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, EtOAc được bổ sung và được lọc trên đệm Xelit®. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (28g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều 20-45µm, 1000g; pha động 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 13,6g (92%) hợp chất trung gian 114.

Hợp chất trung gian 132  được điều chế như sau:

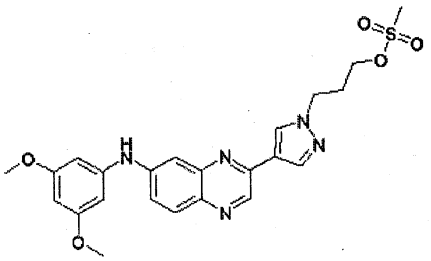
NaH (77,3mmol; 3g) được bổ sung vào dung dịch chứa 4,4,5,5 tetrametyl-2-(1H-pyrazol-4-yl)-1,3,2-đioxaborolan (10g; 51,5mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (150ml) ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2.Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, dung dịch chứa (3-bromopropoxy)-tert-butylđimetylsilan (18,5ml; 77,3mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được 23,8g (70%) hợp chất trung gian 132 được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian  được điều chế theo quy trình nêu trên để thu được hợp chất trung gian 114.

b) Điều chế hợp chất trung gian 115 

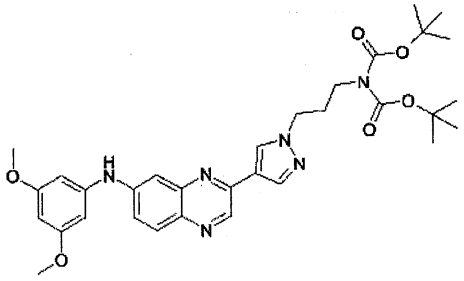
Dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (24ml; 24mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 114 (12,5g; 24mmol) trong THF (250ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá, được kiềm hóa bằng dung dịch K_2CO_3 10% và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần

cặn được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô để thu được 8,8g (90%) hợp chất trung gian 115. Điểm nóng chảy: 118°C (Kofler).



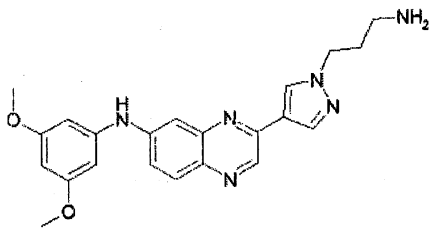
c) Điều chế hợp chất trung gian 116

Metansulfonyl clorua (1,9ml; 24,7mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 115 (2g; 5,0mmol), trietylamin (4,9ml; 34,5mmol) trong DCM (80ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 3,4g hợp chất trung gian 116 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



d) Điều chế hợp chất trung gian 117

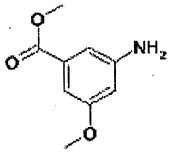
NaH (0,42g; 10,4mmol) được bổ sung từng phần vào đi-tert-butyl-iminocarboxylat (2,3g; 10,4mmol) trong N,N-đimetylformamit (40ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, hợp chất trung gian 116 (2,5g; 5,2mmol) được bổ sung từng giọt trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ, sau đó được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (4g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (15-40µm; 80g; pha động 98% DCM, 20% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 1,7g (54%) hợp chất trung gian 117.



e) Điều chế hợp chất trung gian 118

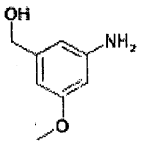
Axit trifloaxetic (3ml; 39,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 117 (1,5g; 2,5mmol) trong DCM (20ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, được kiềm hóa bằng dung dịch K_2CO_3 10%, EtOAc được bổ sung. Các lớp được tách riêng, sau đó lớp nước được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được hòa tan trong MeOH. Chất kết tủa được lọc ra và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được hòa tan trong DCM. Chất kết tủa được lọc ra và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được 0,45g (45%) hợp chất trung gian 118. Điểm nóng chảy: 96°C (Kofler).

Ví dụ A48



a) Điều chế hợp chất trung gian 119

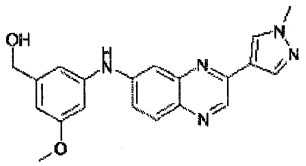
Thionyl clorua (26ml; 359mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa axit 3-amino-5-metoxybenzoic (10g; 59,82mmol) trong MeOH (150ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng DIPE và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C để thu được 8,6g (79%) hợp chất trung gian 119 (chất rắn màu trắng).



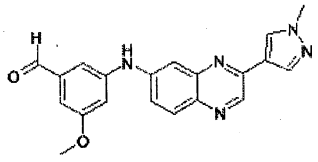
b) Điều chế hợp chất trung gian 120

Dung dịch lithi 2,4M trong THF (35,8ml; 85,9mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 119 (8,62g; 39,6mmol) trong THF khan (150ml) ở nhiệt độ 0°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng NH_4CL và được khuấy trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ 0°C. Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng EtOAc. Phần dịch lọc được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (6g) được tinh chế

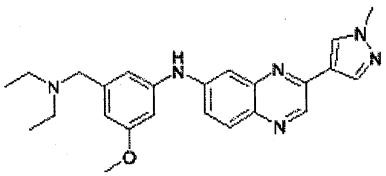
bằng sắc ký trên silica gel (200g; gradien pha động từ 100% DCM đến 7% MeOH trong DCM). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 3,26g hợp chất trung gian 120.

c) Điều chế hợp chất trung gian 121 

Trong môi trường khí trơ, dung dịch chứa tris(dibenzylaxeton)paladi (0) (1,12g; 1,2mmol), 2-đixyclohexylphospino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl (1,28g; 2,7mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 2 (3,52g; 12,2mmol), hợp chất trung gian 120 (3,3g; 17,45mmol) và xesi carbonat (11,9g; 36,49mmol) trong *t*- BuOH (80ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 105°C trong thời gian 1 giờ bằng cách sử dụng một lò vi sóng kiểu đơn. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước đá (400ml) và được khuấy trong thời gian 15 phút. Chất kết tủa được lọc ra và được rửa bằng nước. Chất kết tủa được hòa tan trong DCM/MeOH (95/5) và sản phẩm không tan được lọc ra và được làm khô để thu được 4,7g hợp chất trung gian 121 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

d) Điều chế hợp chất trung gian 122 

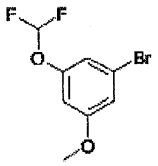
MnO_2 (5,65g; 65mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 121 (4,7g; 13mmol) trong THF (270ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit®. Phần dịch lọc được làm bay hơi để thu được 1,5g (32%) hợp chất trung gian 122 được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

e) Điều chế hợp chất trung gian 123 

Hợp chất trung gian 122 (0,3g; 0,64mmol) và đietylamin (0,14g; 1,9mmol) được bổ sung vào Pd/C 10% (0,05g) và 0,2ml dung dịch thiophen 4% trong DIPE trong MeOH/THF (100ml) trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C

trong môi trường khí H_2 75 atm đến khi 1 đương lượng hydro được hấp thụ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm xelit®. Phần dịch lọc được làm bay hơi để thu được 0,354g hợp chất trung gian 123.

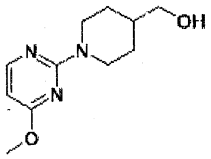
Ví dụ A49



Điều chế hợp chất trung gian 124

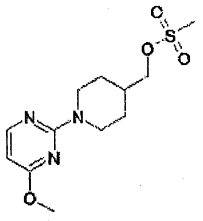
Hỗn hợp gồm 3-bromo-5-metoxyphenol (2g; 9,8mmol), xesi carbonat (6,4g; 19,7mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (20ml) và nước (4ml) được loại khí trong dòng khí N_2 trong thời gian 1 giờ, sau đó axit axetic-2-clo-2,2-điflo-muối natri (5,3g; 34,5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (2,5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; građien pha động từ 95% heptan, 5% EtOAc đến 90% heptan, 10% EtOAc). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,56g (23%) hợp chất trung gian 124.

Ví dụ A50



a) Điều chế hợp chất trung gian 133

Hỗn hợp gồm 2-clo-4-metoxypyrimiđin (1,24g; 8,5mmol), 4-piperiđinmetanol (1,2g; 10,25mmol) và K_2CO_3 (2,4g; 17,0mmol) trong CH_3CN (15ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (1,8g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 15- 40µm, 40g; pha động 0,1% NH_4OH, 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 1,6g (83%) hợp chất trung gian 133.

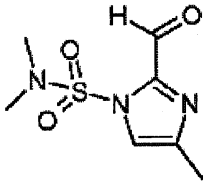


b) Điều chế hợp chất trung gian 134

Metansulfonyl clorua (0,94ml; 12,1mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 133 (0,54g; 2,42mmol), trietylamin (2,4ml; 16,9mmol) trong DCM (15ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (1,1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 15-40µm, 40g; pha động từ 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,5g (69%) hợp chất trung gian 134.

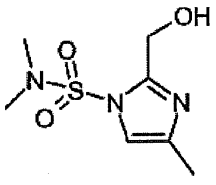
Hợp chất trung gian này được sử dụng để điều chế hợp chất 839.

Ví dụ A51



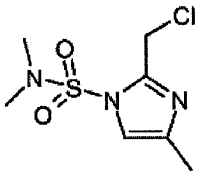
a) Điều chế hợp chất trung gian 137

4-Metyl-1-đimetylsulfamoylimiđazol (2,9g, 15,6mmol) được pha loãng trong THF (105ml). Dung dịch thu được được làm lạnh xuống -78°C và *N* butyl lithi 2M trong xyclohexan (11,7ml, 18,7mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ -78°C, *N,N*-đimetylformamit (7,6ml, 98,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C, sau đó được để đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước NH_4Cl và sau đó được rót vào nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô để thu được 3,7g hợp chất trung gian 137.



b) Điều chế hợp chất trung gian 138

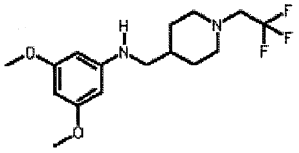
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 137 (3,7g; 17mmol) được hòa tan trong MeOH (32ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và natri bohyđrua (0,6g; 17mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được cô, được rót vào nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô để thu được 2,9g (78%) hợp chất trung gian 138. Hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



c) Điều chế hợp chất trung gian 139

Hợp chất trung gian 138 (3,2g; 14,3mmol) được hòa tan trong THF (26ml) và *N* *N*-đimetylformamit (13ml). Sau đó, dung dịch được làm lạnh xuống 0°C và sau đó lần lượt bổ sung trietylamin (4,1ml; 28,6mmol), sau đó là metansulfonyl clorua (1,3ml; 17,2mmol) và lithi clorua (1,8g; 43mmol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được rửa một lần bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô. Phần cặn (3,5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (pha động gradien từ 100% DCM đến 0,1% NH_4OH, 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom, dung môi được làm bay hơi để thu được 2,2g (70%) hợp chất trung gian 139 được sử dụng để điều chế hợp chất 695.

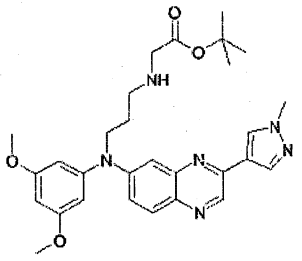
Ví dụ A52



Điều chế

Hỗn hợp gồm axit 3,5-đimetoxyboronic (18,5g; 101,5mmol), 1-(2,2,2-trifloetyl)-4-piperiđinmetanamin (16,6g; 61,7mmol), đồng (II) axetat (18,5g; 101,5mmol) và trietylamin (59,8ml; 425mmol) trong DCM (350ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (pha động gradien từ 89% ete dầu mỏ/11% etyl axetat đến 45% ete dầu mỏ/55% etyl axetat). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi để thu được 3,8g (19%) hợp chất.

Ví dụ A53

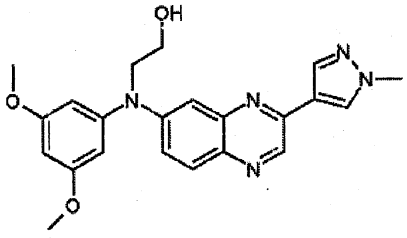


Điều chế hợp chất trung gian 142

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 15 (1,8g; 3,6mmol) và glyxin tert butyl este (2,5g; 18mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (25ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (2,52g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 20-45µm, 450g; pha động 0,1% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,96g (50%) hợp chất trung gian 142, hợp chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

B. Điều chế hợp chất

Ví dụ B1



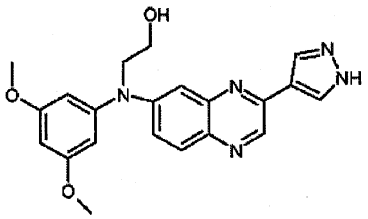
Điều chế hợp chất 1

Tetrabutylamoni florua (38,5ml, 38,5mmol;) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 9 (20g, 38,5mmol) trong THF (350ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Hỗn hợp được kiềm hóa bằng dung dịch K_2CO_3 10% và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được nghiền nhỏ từ đietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không, thu được 11,7g (75%) hợp chất 1. Điểm nóng chảy = 153°C (DSC).

Theo cách khác, hợp chất 1 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình sau đây.

525g (1,01mol) hợp chất trung gian 9 được hòa tan trong hỗn hợp gồm THF (0,89L), axit axetic (2,68L) và nước (0,89L) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

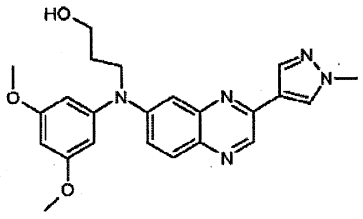
50°C cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn thành rượu. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được trộn trong DCM (3,68L) và nước (3,68L) và độ pH của hỗn hợp được điều chỉnh về 7 bằng cách sử dụng amoniac. Các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết bằng DCM (0,5L) và các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ toluen. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng toluen và được làm khô để thu được 204g (hiệu suất 49,8%) hợp chất 1.



a) Điều chế hợp chất 2

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 47 (1,50g; 2,476mmol), dung dịch HCl 3N (2mL) trong đioxan (25ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và hỗn hợp được kiềm hóa bằng dung dịch nước K_2CO_3 (10%). Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Hợp chất được nghiền nhỏ từ đietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không, thu được 0,790g (81%) hợp chất 2. Điểm nóng chảy =169°C (DSC).

Ví dụ B2



a) Điều chế hợp chất 3

Tetrabutylamoni florua (14,6ml, 14,6mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 11 (6,5g, 12,2mmol) trong THF (100ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Hỗn hợp được kiềm hóa bằng dung dịch nước K_2CO_3 (10%) và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 7,8g hợp chất thô, hợp chất thô này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g MATREX; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân

đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi để thu được 4,9g (96%) hợp chất 3. Hợp chất được kết tinh từ Et_2O/CH_3CN, chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 4,37g (85%) hợp chất 3. Điểm nóng chảy = 168°C (Kofler).

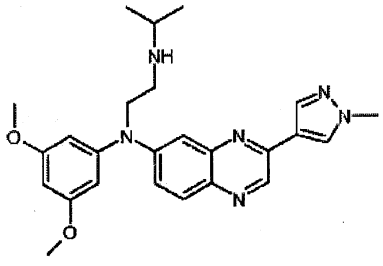
Hợp chất 3 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau đây.

Hợp chất trung gian 11 (167,2g; 313mmol) được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit axetic (846ml), THF (282ml) và nước (282ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ và được làm bay hơi đến khô. Hợp chất 3 thô được sử dụng mà không cần tinh chế thêm để điều chế hợp chất trung gian 17a.

Hợp chất 3 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình B2b sau đây.

b) HCl/*i*-PrOH (11,3ml; 56,5mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 18 (8,5g; 16,87mmol) trong CH_3OH (100ml) ở nhiệt độ 10°C, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Nước đá được bổ sung vào dung dịch mà được kiềm hóa bằng NH_4OH. Sản phẩm được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 200g; pha động, 97% DCM, 3% CH_3OH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô để thu được 3,7g (52%) hợp chất 3 và 1,2g phân đoạn không tinh khiết. Phân đoạn không tinh khiết này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g MERCK; pha động 0,5% NH_4OH, 97% DCM, 3% CH_3OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 700 mg (10%) hợp chất 3.

Ví dụ B3



Điều chế hợp chất 4

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 10 (8,7g; 17,99mmol) và isopropylamin (61,3ml, 719,68mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ trong bình kín. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được làm

bay hơi đến khô. DCM và nước được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (8g) được kết tinh từ Et_2O/CH_3CN, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 6,68g (83%) hợp chất 4. Điểm nóng chảy = 142°C (DSC).

Theo cách khác, hợp chất 4 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình sau đây.

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 10 (322g; 666mmol) và 2-propanamin (196,8g; 3,3mol) trong axetonitril (2,66L) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong bình kín trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được cô đến xấp xỉ 30% thể tích ban đầu của nó. Nước (1,5L), 2-metyltetrahyđrofuran (2,5L) và $NaHCO_3$ (50g) được bổ sung. Các lớp được tách riêng, lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch được tạo thành từ 50g $NaHCO_3$ trong nước (1L), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc trên silica gel và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ 2-propanol. Chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 257,2g (86,5%) hợp chất 4.

Theo cách khác, hợp chất 4 được điều chế bằng cách sử dụng quy trình sau đây.

Hợp chất trung gian 3 (20,0g; 55,3mmol), sau đó là tetra-N-butylamoni bromua (9,06g; 27,7mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 2°C trong môi trường khí trơ vào dung dịch kali hyđroxit (46,6g; 830mmol) trong THF (387ml) và nước (6ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ trước khi bổ sung từng phần N-(2-cloetyl)-2- propanamin HCl (CAS[6306-61-2]), và sau đó ở nhiệt độ 50°C khi quá trình chuyển hóa kết thúc. Nước được bổ sung, các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được cô, trộn trong DCM/nước, trung hoà bằng HCl đến độ pH trung tính. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 26,6g hợp chất 4.

Hợp chất 4 dưới dạng muối HCl (.1HCl) được điều chế bằng cách sử dụng quy trình sau đây.

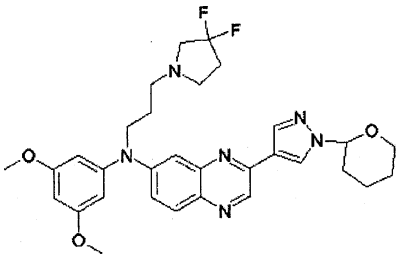
Bổ sung nước (30ml) vào hỗn hợp được khuấy gồm 2-metyltetrahyđrofuran (1,5L) và KOH (140g, 250mmol). Sau đó, hợp chất trung gian 3 (60g, 166mmol)) và tetrabutylamonibromua (13,4g, 41mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ trong khi khuấy. Sau đó, N-(2-cloetyl)-2-propanamin HCl (CAS[6306-61-2]) (48g, 299mmol) được bổ sung một phần. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ 50°C. Khi quá trình chuyển hoá kết thúc, nước (600ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được cô. Phần

cặn được hòa tan trong 2-propanol (120ml) và HCl trong 2-propanol được bổ sung ở nhiệt độ 60°C. Sau khi làm nguội, muối HCl được tách bằng cách lọc. Sau khi làm khô ở nhiệt độ 50°C trong lò sấy chân không, muối HCl thu được ở hiệu suất 83% (hợp chất 4a).

Bổ sung nước (258ml) và DCM (258ml) vào 51,69g (107mmol) muối HCl thu được từ bước trước. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh bằng cách sử dụng amoni hyđroxit (17,25ml) đến khi pH = 9,5. Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được cô. Phần cặn được kết tinh từ 2-propanol (258ml). Sau khi làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không, hợp chất 4 thu được ở hiệu suất 91% (43,4g).

Ví dụ B3A

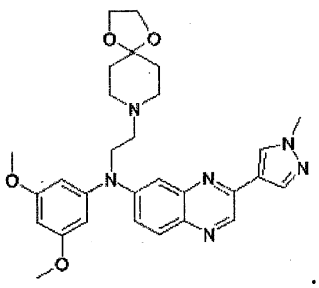
Điều chế hợp chất 6



Hợp chất trung gian 48 (7,2g; 12,7mmol), 3,3-điflopyroliđin hydroclorua (7,3g; 50,7mmol), natri carbonat (6,72g; 63,42mmol), kali iođua (2,1g; 12,7mmol) trong 1-butanol (220mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào H_2O/K_2CO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 35-40µm, Grace Resolv; gradien pha động từ 100% DCM đến 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH_4OH). Phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 3,2g (44%) hợp chất 6.

Ví dụ B3B

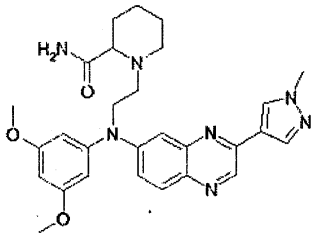
Điều chế hợp chất 580

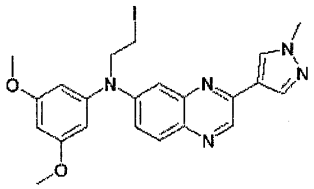


Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 10 (2,8g; 5,8mmol) và 1,4-đioxa-8-azaspiro[4-5]đecan (1,5g; 18mmol) trong 1-metyl-2-pyroliđinon (10ml) trong ống kín được gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C bằng cách sử dụng một lò vi sóng kiểu đơn (Biotage Initiator EXP 60) trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô (6g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (15-40μm 300g; pha động, 0,2% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 1,9g (61%) hợp chất 580.

Ví dụ B3C

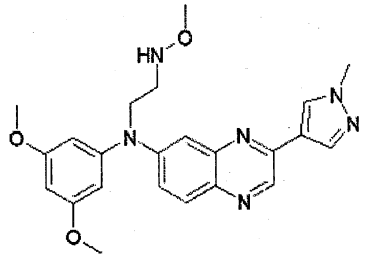
Điều chế hợp chất 666 và 665





Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 10 (0,3g; 0,6mmol), 2-piperiđin-2-carboxamit (0,32g; 2,5mmol), kali iođua (0,1g; 0,6mmol) và carbonat natri (0,41g; 4,4mmol) trong 1-butanol (12ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,33g) được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế trên (SiOH không đều, 15-40μM, 30g, građien pha động từ 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,1% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thứ nhất (0,1g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,081g (25%) hợp chất 665. Điểm nóng chảy: 206°C (Kofler). Sản phẩm thứ hai (0,1g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,082g (25%) hợp chất 666. Điểm nóng chảy: 163°C (Kofler).

Ví dụ B3D

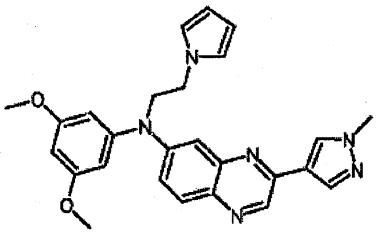


Điều chế hợp chất 677

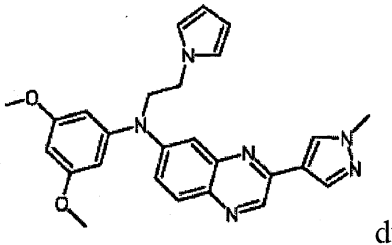
Hợp chất trung gian 10 (1,3g; 2,7mmol), metoxylamin hyđroclorua (2,3g; 26,9mmol) trong trietylamin (15ml; 107,5mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 5 giờ trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 15-40µm, 300g; pha động, 96% DCM, 4% *i*-PrOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,38g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,32g (27%) hợp chất 677. Điểm nóng chảy: 177°C (DSC).

Ví dụ B3E

Điều chế hợp chất 923 (bazơ tự do) và hợp chất 886 (muối HCl)



và



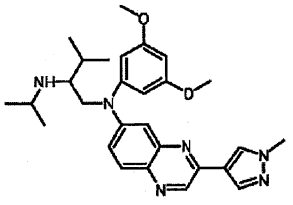
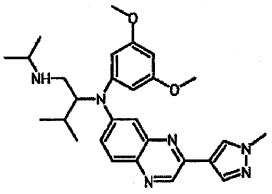
dưới dạng muối HCl

Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 10 (1,0g; 2,07mmol) và 3-pyrolin (628µL, 8,3mmol) trong axetonitril (4ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 90 phút trong thiết bị biotage vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được làm bay hơi đến khô. DCM và nước được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được sắc ký trên silica gel (5µm, pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn đã rửa giải được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan trong DCM, và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện tạo bọt khí trong thời gian 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi để thu được bọt màu vàng mà được sắc ký trên silica gel (SiOH 10µm 60g, pha động 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được làm bay hơi để thu được 100mg (11%) hợp chất 923. Hợp chất này được chuyển hóa thành muối

HCl trong MeOH. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng MeOH và được làm khô để thu được 41mg (4%) hợp chất 886.

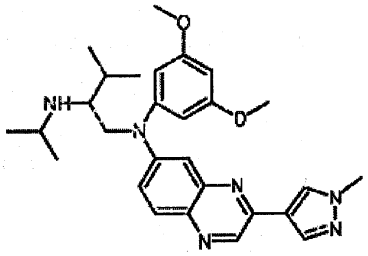
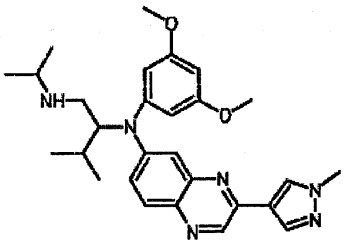
Ví dụ B3F

Điều chế hợp chất 891 và 894


.HCl và  dưới dạng muối HCl

hợp chất 891 hợp chất 894

và điều chế các hợp chất 924 và 925

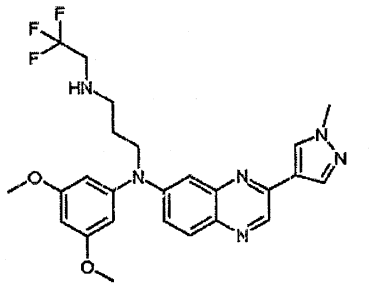

và 

hợp chất 924 hợp chất 925

Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 143 (622mg, 1,2mmol) trong isopropylamin (8,06ml, 94,6mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong bình thí nghiệm kín trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được dầu màu vàng. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (5µm, pha động: gradien từ 100% DCM đến 0,7% NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và được làm bay hơi, thu được 33mg (6%) hợp chất 924 và 40mg (7%) hợp chất 925. Hợp chất 924 được chuyển hóa thành muối HCl trong MeOH. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng Et_2O và được làm khô để thu được 25mg (4%) hợp chất 891. Hợp chất 925 được chuyển hóa thành muối HCl trong MeOH. Dung môi được làm bay hơi, phần cặn được nghiền nhỏ thành Et_2O, được lọc ra, được rửa bằng Et_2O và được làm khô để thu được 51mg (7%) phần cặn. Phân đoạn này được lấy từ MeOH, và được khuấy 10 phút ở

nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm được nghiền nhỏ, và được làm khô, để thu được 24mg (3%) hợp chất 894.

Ví dụ B4



a) Điều chế hợp chất 5

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 17a (0,2g; 0,402mmol) trong 2,2,2-trifloetylamin (2ml; 25mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong ống kín trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g PharmPrep MERCK; pha động, 98% DCM, 2% CH_3OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,14g, 69%) được kết tinh từ DIPE/đietyl ete/pentan (1/1/1). Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không, thu được 0,134g (67%) hợp chất 5, điểm nóng chảy =126°C (DSC).

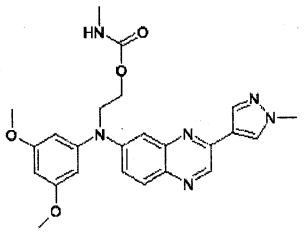
Hợp chất 5 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình B4b sau đây.

b) Dung dịch HCl 3M (60ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 17 (9,49mmol; 5,7g) trong CH_3OH (120ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng DCM và được rót lên dung dịch nước đá K_2CO_3 (10%). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút và lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC. Phần cặn (5,3g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g MERCK; pha động 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% CH_3OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn dầu (3,93g, 83%) được kết tinh từ DIPE/đietyl ete/CH_3CN. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô, thu được 3,7g (78%) hợp chất 5.

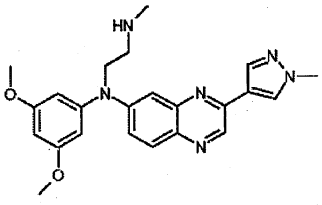
Hợp chất 5 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình sau. Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 17 (268,5g; 447mol) và axit trifloaxetic (0,5L) trong DCM (2,24L) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ và sau đó ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô, được trộn trong toluen (0,3L) và lại được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong DCM (3L) và nước (2L) và độ pH được điều chỉnh về trung tính bằng amoniac. Các lớp được tách riêng, lớp nước được chiết bằng DCM (0,3L) và các lớp hữu cơ được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc (1,5L) và được khuấy trong thời gian 1 giờ cùng với hỗn hợp gồm silica gel (275g). Silica gel được lọc ra, được rửa bằng EtOAc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được 226g hợp chất 5. Hợp chất này được kết tinh từ 2-propanol, được lọc và được làm khô để thu được 180,8g (80%) hợp chất 5.

Ví dụ B4A

Điều chế hợp chất 7



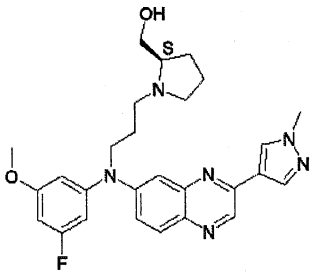
và hợp chất 8



Dung dịch metylamin trong rượu etylic tuyệt đối (5,15ml, 33% trọng lượng/trọng lượng, 41,4mmol) được bổ sung từng giọt vào huyền phù chứa hợp chất trung gian 10 (2g, 4,1mmol), K_2CO_3 (2,86g, 20,7mmol) trong CH_3CN khô (40ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm trong bình kín. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1,85g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g MERCK; građien pha động từ 0,1% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH đến 0,1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 0,30g phân đoạn I (15%) và 1,25g phân đoạn II (72%). Phân đoạn I được kết tinh từ đietyl ete, được

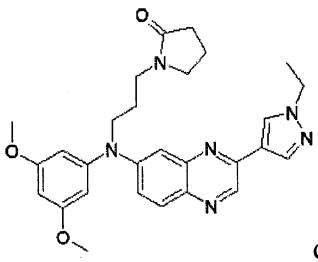
lọc và được làm khô trong chân không, thu được 0,240g (12%) hợp chất 7. Điểm nóng chảy =160-162°C. Phân đoạn II được trộn với DCM và dung dịch nước K_2CO_3 (10%). Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm được kết tinh từ đietyl ete/CH_3CN, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 1,05g (59%) hợp chất 8. Điểm nóng chảy =180-182°C (Kofler).

Ví dụ B4B

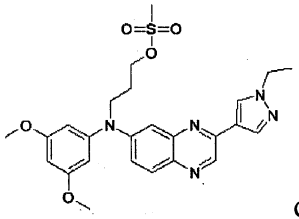
Điều chế hợp chất 679 

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 3-{(3-flo-5-metoxyphenyl)[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin-6-yl]amino}propyl metansulfonat được điều chế theo A3 (0,35g; 0,72mmol), (S)-(+)-2-pyroliđin metanol (0,1ml; 1mmol) và trietylamin (0,4ml; 2,9mmol) trong 1-metyl-2-pyroliđinon (1ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong một số ngày trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,12g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 5µm; gradien pha động từ 0,52% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,031g (9%) hợp chất 679.

Ví dụ B4C

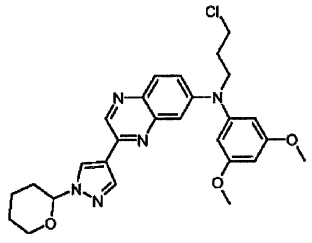
Điều chế hợp chất 694  dưới dạng muối HCl

NaH (0,24g; 5,9mmol) được bổ sung từng phần vào 2-pyroliđinon (0,46ml; 5,9mmol) *N*,*N*-đimetylformamit (30ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó hợp chất trung gian

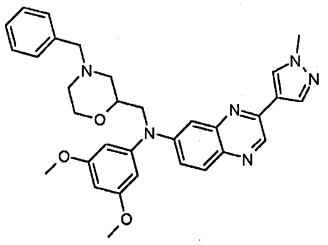


được điều chế theo A5 (1g; 2mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,8g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn được hòa tan trong rượu isopropylic và được khuấy ở nhiệt độ 0°C, sau đó 0,5ml HCl *i*-PrOH 5N được bổ sung từng giọt. Đietyl ete được bổ sung và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,33g (26%) hợp chất 694. Điểm nóng chảy: 197°C (DSC).

Ví dụ B5

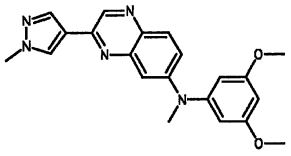
Điều chế hợp chất 9 

NaH (0,556g; 13,9mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 49 (3g; 6,95mmol) trong DMF (85ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút. 1-bromo-3-clopropan (2ml; 20,9mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó được rót vào H_2O/K_2CO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều 15-40µm, 90g MERCK; gradien pha động từ 100% DCM đến 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 2,94g (86%) hợp chất 9.



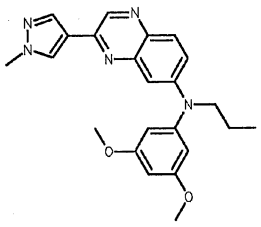
a) Điều chế hợp chất 10

NaH (925mg, 23,1mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (4,18g, 11,6mmol) trong DMF (52ml) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút, sau đó dung dịch chứa 4-(phenylmetyl)-2-morpholinmetanol 2-metansulfonat (4,95g, 17,3mmol) trong DMF (13,5mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g MERCK; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 2,74g (43%, độ tinh khiết 90%) bọt màu vàng. Mẫu (440mg) được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng (AMINO 6µm 150x21,2mm; pha động, 0,3% 2-propylamin, 20% MeOH, 80% CO_2). Phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 356mg cặn mà cặn này được kết tinh từ DCM/axeton/đietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô để thu được 188mg hợp chất 10. Điểm nóng chảy =134°C (Kofler).



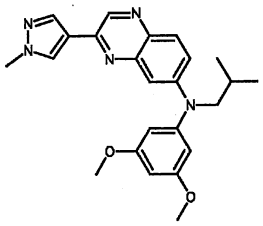
b-1) Điều chế hợp chất 11

Bổ sung NaH (12mg, 0,28mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (67mg, 0,18mmol) trong tetrahyđrofuran (4ml). Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng đến khi không quan sát thấy bọt khí, được làm nguội xuống 0°C và metyl iođua (0,08ml, 1,3mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel để thu được 38mg (54%) hợp chất 11 (bột màu vàng).



b-2) Điều chế hợp chất 12

Bổ sung kali hexametyldisilazit (0,5M trong toluen, 12mg, 0,831mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (100mg, 0,277mmol) trong tetrahyđrofuran (3mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút và propyl bromua (0,30ml) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thêm 3 giờ nữa và được pha loãng bằng DCM và nước. Phần cặn dạng rắn được loại bỏ bằng cách lọc, được hòa tan trong MeOH và được kết hợp với các phần chiết hữu cơ khác, được làm khô ($MgSO_4$) và sau đó được cô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel để thu được 10mg (9%) hợp chất 12 (bột màu vàng).

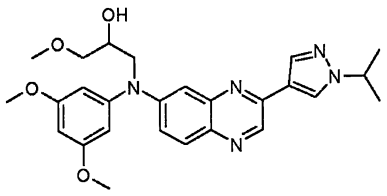


b-3) Điều chế hợp chất 13

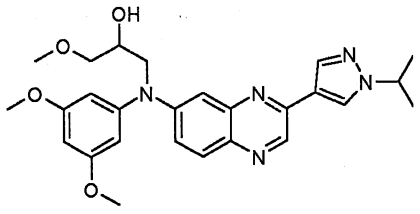
Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 3 (50mg, 0,139mmol), xesi carbonat (226mg, 0,693mmol) và 1-bromo-2-metyl propan (95mg, 0,693mmol) trong CH_3CN (1mL) được gia nhiệt. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng CEM Discovery ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ. Khi đã nguội, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được chiết thêm bằng DCM. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và được cô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel để thu được 5mg (9%) hợp chất 13 (bột màu vàng).

Ví dụ B6

Điều chế hợp chất 14



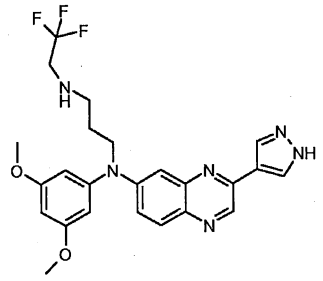
và



hợp chất 14a dưới dạng muối HCl.

NaH (513,5mg, 12,8mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 8 (2,5g, 6,4mmol) trong DMF (25mL) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó glyxidyl metyl ete (1,1ml, 12,8mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, sau đó được để ấm dần lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g MERCK; pha động 0,1% NH_4OH, 97,5% DCM, 2,5% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 0,66g (21,5%) hợp chất 14 mà được chuyển hóa thành muối HCl của nó bằng HCl/2-propanol (5-6N) trong MeOH. Hỗn hợp được làm bay hơi, và chất rắn thu được được nghiền nhỏ vào đietyl ete, được lọc và được làm khô để thu được 0,488g (15%) hợp chất 14a (0,95 đương lượng HCl) (điểm nóng chảy= 110°C, kofler).

Ví dụ B7

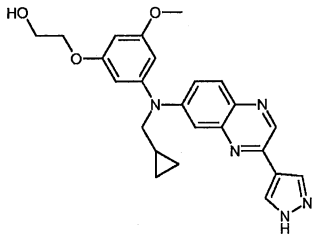


Điều chế hợp chất 15

Dung dịch HCl 3N (13,5ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 50 (2g, 2,98mmol) trong CH_3OH (65ml) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ, sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Dung dịch được rót vào nước đá và được kiềm hóa bằng dung dịch nước K_2CO_3 (10%). Sản phẩm được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g MATREX; pha động 0,1% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi

được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng trên (đietylaminopropyl 5µm 150x21,2mm; pha động 0,3% 2-propylamin, 80% CO_2, 20% MeOH). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ CH_3CN/DIPE, chất kết tủa được lọc ra và được làm khô, thu được 760mg (53%) hợp chất 15. Điểm nóng chảy = 121°C (DSC).

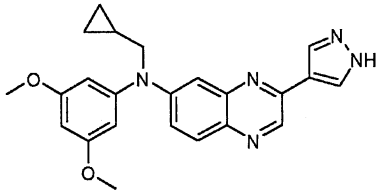
Ví dụ B8



Điều chế hợp chất 16

HCl/*i*-PrOH (0,33ml, 0,0017mol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 51 (0,25g, 0,0004mol) trong CH_3OH (6ml) ở nhiệt độ 10°C. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. Dung dịch được cô, được trộn với nước đá, được kiềm hóa bằng NH_4OH và sản phẩm được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm 30g; pha động 1% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 138mg (78%) hợp chất 16, điểm nóng chảy =80°C (Kofler).

Ví dụ B9



a) Điều chế hợp chất 17

Dung dịch HCl 3N (4ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 20 (1,5g, 3,0mmol) trong đioxan (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và hỗn hợp được kiềm hóa bằng dung dịch nước K_2CO_3 (10%). Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Hợp chất được kết tinh từ đietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 1g (83%) hợp chất 17. Điểm nóng chảy =158-160°C (Kofler).

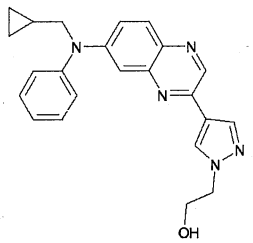
Hợp chất 17 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình B9b sau đây.

b) Trong môi trường khí N_2, hợp chất trung gian 19 (3,0g; 8,1mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,9g; 9,7mmol), natri carbonat 2M (6,1mL; 12,2mmol) trong etylen glycol đimetyl ete (30ml) được loại khí bằng cách sục khí nitơ qua đó trong thời gian 10 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,75g; 0,65mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 15 giờ. Cặn được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 90g; gradien pha động từ 100% DCM đến 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH_4OH) 15-40µm, 90g). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn thu được được kết tinh trong DIPE, được lọc và được làm khô, thu được 1,66g (51%) hợp chất 17.

Hợp chất 17 cũng được điều chế theo cách khác bằng cách sử dụng quy trình B9c sau đây.

c) Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 19 (3,3g, 8,9mmol), 1,1-đimetyletyl este của axit 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylic (3,15g, 10,7mmol), kali phosphat (3,79g, 17,8mmol), đixyclohexyl(2',6'-đimetoxy[1,1'-biphenyl]-2-yl)phosphin (0,37g, 0,9mmol) trong đioxan (60mL) và H_2O (6mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Sau thời gian 10 phút, $Pd_2(dba)_3$ (0,408g, 0,446mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và hỗn hợp được lọc qua lớp xelit. Xelit được rửa bằng EtOAc, sau đó phần dịch lọc được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15/40µm 30g MERCK; pha động, gradien từ 100% DCM đến 97% DCM, 3% MeOH). Phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 3,30g (73%) hợp chất 17.

Ví dụ B10

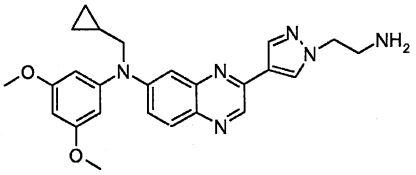


Điều chế hợp chất 18

Ở nhiệt độ 5°C, HCl/*i*-PrOH 5/6N (213µl; 1,06mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 23 (250mg; 0,53mmol) trong CH_3OH (5ml). Hỗn hợp

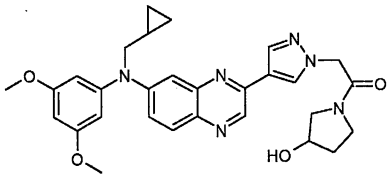
phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 3 giờ. H_2O và nước đá được bổ sung. Dung dịch nước K_2CO_3 (10%) được bổ sung đến khi pH trở thành bazơ và sản phẩm được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O, nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được trộn trong đietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không, thu được: 64mg (31%) hợp chất 18. Điểm nóng chảy =132°C (Kofler).

Ví dụ B11

Điều chế hợp chất 19 

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 52 (0,99g, 1,8mmol) trong dung dịch HCl 3N (3ml) và đioxan (17ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Dung dịch được kiềm hóa bằng dung dịch nước K_2CO_3 (10%) và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm 30g MERCK; pha động, gradien từ 100% DCM đến 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô, thu được 782mg (97%) hợp chất 19. Điểm nóng chảy =130°C (Kolfer).

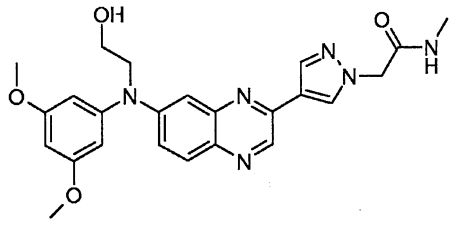
Ví dụ B12

Điều chế hợp chất 20 

N3-(etylcarbonimiđoyl)-N1,N1-đimetyl-1,3-propanđiamin hyđroclorua (1:1) (0,12g, 0,76mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 24 (0,23g, 0,505mmol), 3-pyroliđinol (0,061g, 0,76mmol), 1-hyđroxybenzotriazol (0,1g, 0,76mmol), Et_3N (0,105ml, 0,76mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 giờ. Hỗn hợp được rót vào H_2O và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh trong DIPE, được lọc và được làm khô. Phân đoạn sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm 60g, PharmPrep MERCK; pha động 0,5% NH_4OH, 94% DCM, 6% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết

được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh bằng DIPE, được lọc và được làm khô, thu được 186mg (70%) hợp chất 20. Điểm nóng chảy = 203,4°C (DSC).

a) Điều chế hợp chất 21

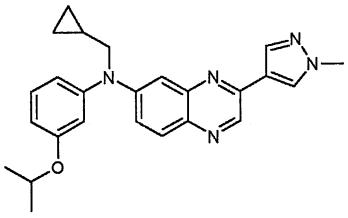


N3-(etylcarbonimiđoyl)-*N*1,*N*1-đimetyl-1,3-propanđiamin hyđroclorua (1:1) (227mg; 1,46mmol) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 53 (550mg; 0,98mmol), metylamin hyđroclorua (329mg; 4,88mmol), Et_3N (0,95ml; 6,83mmol), 1-hyđroxybenzotriazol (198mg; 1,46mmol) trong DCM (40ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 20 giờ, sau đó được khuấy trong thời gian 2 ngày, được rót vào H_2O và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15- 40µm, 30g Merck; pha động, građien từ 100% DCM đến 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH_4OH). Phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 76mg (17%) hợp chất 21 mà được kết tinh trong đietyl ete để thu được 59mg (13%) hợp chất 21. Điểm nóng chảy =204,5°C (DSC).

Hợp chất 21 cũng có thể được điều chế từ hợp chất trung gian -O-Si$(CH_3)_2$-C$(CH_3)_3$ tương ứng theo quy trình được mô tả ở trên, chẳng hạn, như trong Ví dụ B2.

Ví dụ B13

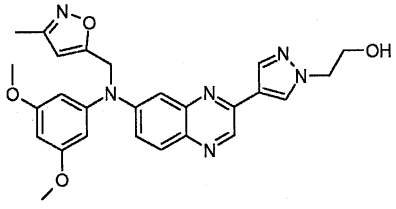
Điều chế hợp chất 22



Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 25 (0,4g, 1,43mmol), 1-bromo-3-isopropoxybenzen (0,46ml, 2,86mmol), natri tert-butoxit (0,032g, 0,14mmol) và 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-diphenylphosphin] (0,413g, 4,30mmol) trong etylen glycol đimetyl ete (3ml) được loại khí bằng N_2 trong thời gian 10 phút. Paladi(II) axetat (47% Pd) (0,032g, 0,14mmol) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 135°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong thời gian 60 phút. Hỗn hợp được để nguội đến

nhiệt độ trong phòng, được rót vào H_2O/K_2CO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm 30g; pha động, 0,1% NH_4OH, 99% DCM, 1% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (X-Bridge-C18 5µm 30*150mm; pha động, gradien từ 40% của dung dịch NH_4HCO_3 0,5% trong nước, 60% CH_3CN đến 100% CH_3CN). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,187g) được kết tinh từ DIPE/pentan (80/20), sau đó chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không, thu được 0,128g (22%) hợp chất 22. Điểm nóng chảy =109°C (DSC).

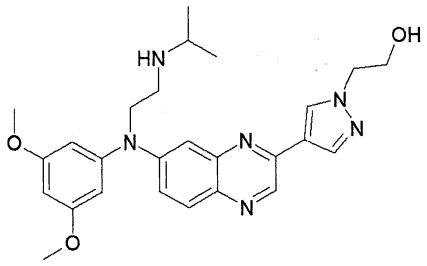
Ví dụ B14



Điều chế hợp chất 23

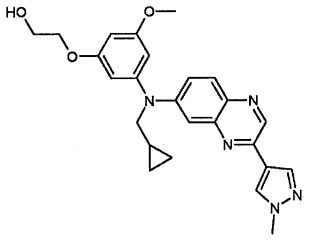
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 54 (0,4g, 0,666mmol) và tetrabutylamoni florua (0,73mL, 0,73mmol) trong THF (10mL) được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung, lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước, sau đó bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,4g) được tinh chế trước hết bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều 15-40µm 300g MERCK; pha động, gradien từ 98% DCM, 2% MeOH đến 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Sau đó, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng trên (AMINO 6µm 150x21,2mm; pha động, 0,3% 2-propylamin, 80% CO_2, 20% EtOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,165g, 51%) được kết tinh từ DIPE, chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không, thu được 0,150g (46%) hợp chất 23. Điểm nóng chảy =134°C (Kofler).

Ví dụ B14A

Điều chế hợp chất 691 

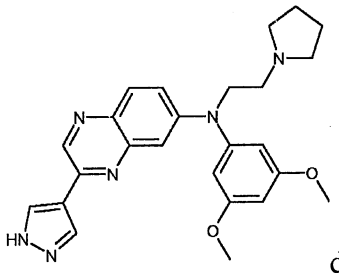
Dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (12,7ml; 12,7mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 691 (5g; 8,5mmol) trong THF (50ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Hỗn hợp được kiềm hóa bằng dung dịch K_2CO_3 10% và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (3,5g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 3,2g (80%) hợp chất 691. Điểm nóng chảy : 99°C (DSC).

Ví dụ B15

Điều chế hợp chất 24 

HCl/*i*-PrOH (276µl, 1,38mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 55 (183mg, 0,35mmol) trong CH_3OH (2mL) ở nhiệt độ 10°C và sau đó hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 giờ. Đietyl ete được bổ sung và chất kết tủa được lọc và được làm khô, thu được 126mg (76%) hợp chất 24. Điểm nóng chảy =80°C.

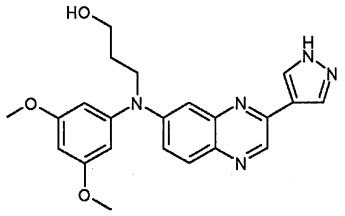
Ví dụ B16

Điều chế hợp chất 25  dưới dạng muối HCl

Hỗn hợp bào gồm hợp chất trung gian 16 (1,37g, 2,5mmol) trong pyroliđin (30ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt

độ trong phòng và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được trộn trong DCM và H_2O. Lớp hữu cơ được chiết bằng DCM, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (3g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 90g MERCK; pha động, gradien từ 98% DCM, 2% MeOH đến 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được bazơ tự do. Phần cặn được hòa tan trong *i*-PrOH, sau đó 1,04mL HCl 5N/l-PrOH (4 đương lượng.) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Muối được lọc, được rửa bằng DIPE và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 0,53g (40%) hợp chất 25. Điểm nóng chảy = 259°C (DSC).

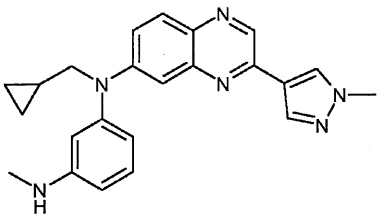
Ví dụ B17



Điều chế hợp chất 26

Dung dịch HCl 3N (2ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 56 (0,3g, 0,484mmol) trong đioxan (8ml). Dung dịch được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và hỗn hợp được kiềm hóa bằng dung dịch nước K_2CO_3 (10%). Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,19g) được kết tinh từ DIPE/CH_3CN. Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không, thu được 0,112g (56%) hợp chất 26. Điểm nóng chảy = 202°C (DSC).

Ví dụ B18

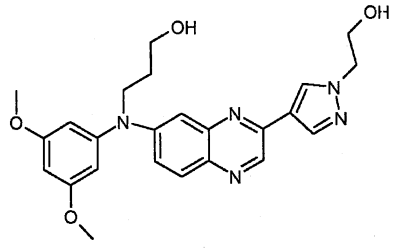


Điều chế hợp chất 27

Hợp chất trung gian 57 (0,425g; 0,88mmol), dung dịch HCl 3N (3ml) và đioxan (8ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào H_2O và được kiềm hóa bằng K_2CO_3. Sản phẩm được chiết

bằng EtOAc, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô, thu được 322mg (95%) hợp chất 27. Điểm nóng chảy =178°C (DSC).

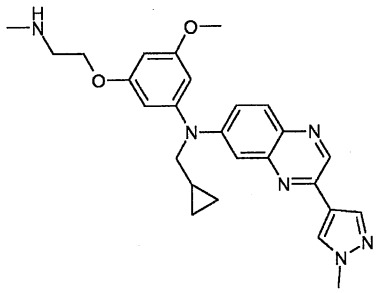
Ví dụ B19



Điều chế hợp chất 28

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 58 (0,3g, 0,486mmol) và nhựa trao đổi ion amberlyst 15 (0,03g) trong MeOH (8ml) được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 3 giờ. Nhựa được lọc ra. Phần dịch lọc được rót vào nước và được kiềm hóa bằng dung dịch nước K_2CO_3 (10%). EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g MERCK; pha động, gradien từ 98% DCM, 2% MeOH đến 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,18g) được kết tinh từ DIPE/CH_3CN (80/20). Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không, thu được 0,114g (52%) hợp chất 28. Điểm nóng chảy =142°C (DSC).

Ví dụ B20

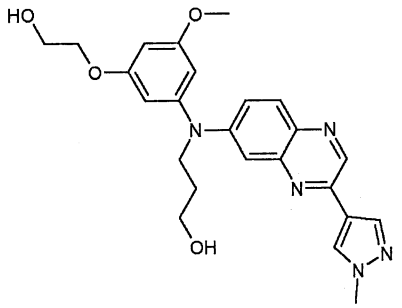


Điều chế hợp chất 29

Dung dịch metylamin 2M trong THF (4,8ml, 0,0097mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 26 (0,14g, 0,0003mol) và K_2CO_3 (0,1g, 0,0007mol) trong THF (5ml). Dung dịch được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong ống kín trong thời gian 24 giờ, sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào H_2O/NaCl. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký (SiOH không đều,15-40µm,

30g; pha động, 95% DCM, -5% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 103mg (86%) hợp chất 29. Điểm nóng chảy = 80°C (Kofler).

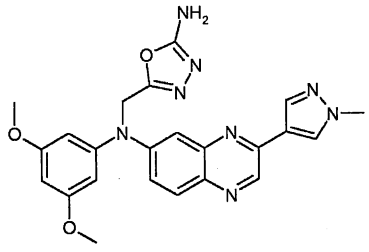
Ví dụ B21



Điều chế hợp chất 30

HCl/*i*-PrOH (0,4ml, 0,002mol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 59 (0,31g, 0,0005mol) trong CH_3OH (5ml) ở nhiệt độ 10°C và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 2 giờ. Dung dịch được làm bay hơi đến khô, sau đó phần cặn được trộn với nước đá, được kiềm hóa bằng NH_4OH và sản phẩm được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Sunfire Silica 5µm 150x30,0mm); pha động, gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,1% NH_4OH, 89% DCM, 11% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 106mg (47%) hợp chất 30. Điểm nóng chảy =80°C (Kofler).

Ví dụ B22

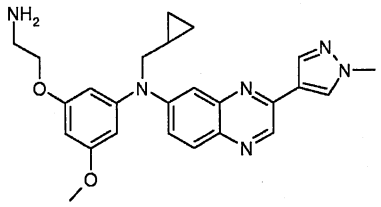


Điều chế hợp chất 31

Bổ sung xyanogen bromua (0,099g, 0,93mmol) vào hợp chất trung gian 28 (0,4g, 0,92mmol) trong đioxan (8ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, natri hyđrocarbonat (0,0775g, 0,92mmol) trong H_2O (chưng cất, 4,8ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc và được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được trộn với đietyl

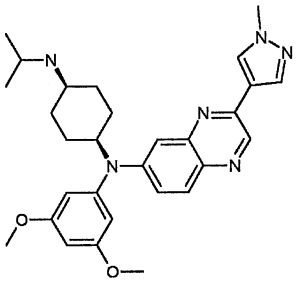
ete, được lọc và được làm khô để thu được 0,42g (99%) hợp chất 31. Điểm nóng chảy = 254°C (Kofler).

Ví dụ B23

Điều chế hợp chất 32 

Hyđrazin monohyđrat (81µl, 2,58mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 27 (0,21g, 0,37mmol) trong EtOH (10ml). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được làm bay hơi và phần cặn được rót vào nước. Lớp nước được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký (SiOH không đều, 15-40µm, 10g; pha động, 95% DCM - 5% MeOH - 0,5% NH_4OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 97mg (59%) hợp chất 32, điểm nóng chảy = 80°C (Kofler).

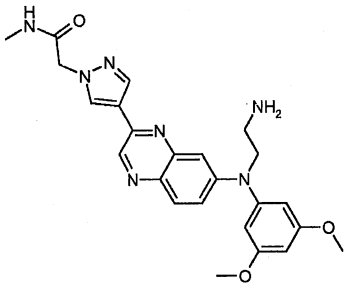
Ví dụ B24

Điều chế hợp chất 33 

Hợp chất trung gian 31 (270mg, 0,59mmol), natri triaxetatohyđroborat (312mg, 1,475mmol) và isopropylamin (100µl, 1,2mmol) trong CH_3CN (6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Isopropylamin (500µl, 5,8mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ, sau đó natri triaxetatohyđroborat (312mg, 1,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 24 giờ. Dung dịch nước K_2CO_3 10% được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng DCM, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn (437mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Sunfire Silica 5µm 150x30,0mm pha động, gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,8%

NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, để thu được 113mg hợp chất 33 (cis).

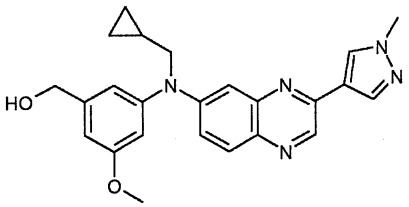
Ví dụ B25



Điều chế hợp chất 34

Hợp chất trung gian 29 (0,5g, 0,8mmol) và metylamin 40% trong H_2O (28ml, 0,33mol) được gia nhiệt trong đioxan (20ml) ở nhiệt độ 120°C trong ống kín trong thời gian 5 giờ. Dung dịch được làm nguội và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Sunfire Silica 5µm 150x30,0mm; pha động, gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,4% NH_4OH, 86% DCM, 14% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm được kết tinh bằng đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô, thu được 118mg (31%) hợp chất 34, điểm nóng chảy = 174°C (DSC).

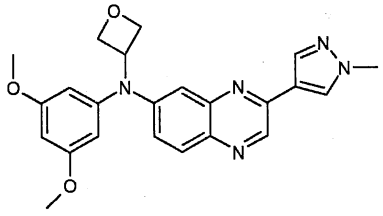
Ví dụ B26



Điều chế hợp chất 35

Bổ sung THF (20ml), sau đó là tetrabutylamoni florua (2,53ml, dung dịch 1M trong THF; 2,53mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 60 (268mg, 0,51mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô. EtOAc và H_2O được bổ sung và hai pha được tách riêng. Pha hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8mu (Shandon); pha động, gradien từ 90% dung dịch amonibicarbonat 0,25% trong nước, 10% CH_3CN đến 100% CH_3CN). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong CH_3CN/H_2O và được làm đông khô nhanh, thu được 55mg hợp chất 35.

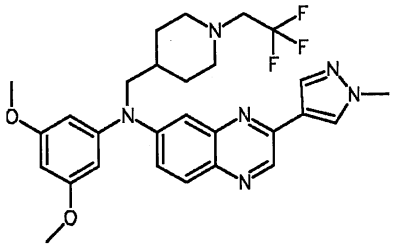
Ví dụ B27



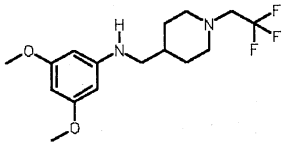
Điều chế hợp chất 36

Hỗn hợp gồm 7-bromo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinoxalin (521mg, 1,8mmol), hợp chất trung gian 38 (377mg, 1,8mmol), natri tert-butoxit (520mg, 5,4mol) trong đioxan (10ml) được loại khí ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Sau thời gian 10 phút, paladi(II) axetat (47% Pd) (20mg, 0,09mmol) và 1,1'-[1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[1,1-điphenylphosphin] (56mg, 0,09mmol) được bổ sung từng phần vào ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm, sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được phân bố giữa nước và DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g pha động, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế lại bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng trên (2 ETYLPYRIĐIN 6µm 150x21,2mm; pha động, 0,3% 2-propylamin, 15% MeOH, 85% CO_2). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được trộn trong đietyl ete, được lọc và được làm khô, thu được 0,209g (27%) hợp chất 36. Điểm nóng chảy = 164°C (kofler).

Ví dụ B27A



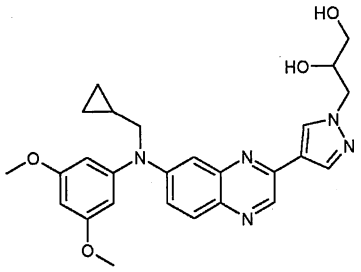
Điều chế hợp chất 920



Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian (xem A52) (0,5g; 1,5mmol), hợp chất trung gian 2 (0,36g; 1,3mmol) và natri tert-butoxit (0,36g; 1,3mmol) trong đioxan khan (40ml) được loại khí ở nhiệt độ trong phòng trong dòng khí N_2. Sau

thời gian 10 phút, 2-đixyclohexylphosphino-2'-(N,N-đimetylamino)biphenyl (50mg; 0,13mmol) và tris(đibenzylidenaxeton)đipalađi(0) (115mg; 0,13mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào hỗn hợp bao gồm nước và nước muối, được lọc qua đệm Xelit®, được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 1,1g phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (5µm, pha động: gradien từ 71% heptan, 1% MeOH, 28% AcOEt đến 20% MeOH, 80% AcOEt). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và được làm bay hơi để thu được 240mg phần cặn. Phần cặn được trộn trong Et_2O, được lọc và được làm khô để thu được 144mg hợp chất 920, điểm nóng chảy = 123°C (DSC).

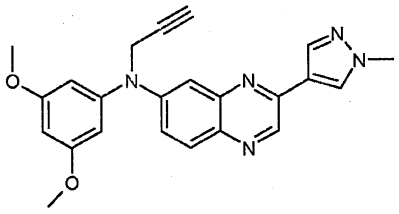
Ví dụ B28



Điều chế hợp chất 37

Ở nhiệt độ 0°C, kali permanganat (0,117g, 0,738mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 51 (0,326g, 0,738mmol) trong axeton (10ml) và H_2O (2,5ml). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó được rót lên nước đá. DCM được bổ sung và hỗn hợp được lọc qua lớp xelit. Lớp hữu cơ được chiết, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,23g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g PharmPrep MERCK; pha động, 95% DCM, 5% MeOH, 0,1% NH_4OH). Phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 0,150g hợp chất 37, hợp chất này được kết tinh trong DIPE, được lọc và được làm khô, thu được 0,139g (40%) hợp chất 37. Điểm nóng chảy = 154°C (DSC).

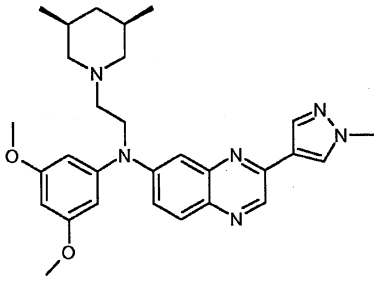
Ví dụ B29



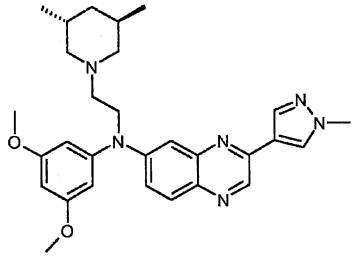
Điều chế hợp chất 38

Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 62 (3,9g, 8,3mmol) và K_2CO_3 (1,15g, 8,3mmol) trong MeOH (150ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn dạng rắn được trộn với đietyl ete và chất kết tủa được lọc ra và được làm khô, thu được 2,84g (85%) hợp chất 38. Điểm nóng chảy = 168°C, (Kofler).

Ví dụ B30



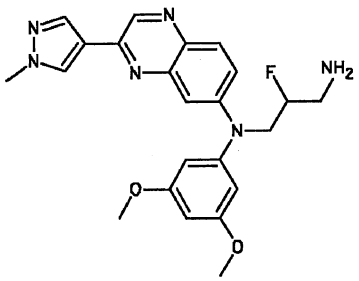
Điều chế hợp chất 39 và hợp chất 40 dưới dạng muối HCl



Hợp chất trung gian 10 (365mg, 0,75mmol) trong 3,5-đimetylpiperiđin (5ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 80°C qua đêm. Sau đó, 5ml 3,5-đimetylpiperiđin được bổ sung vào dung dịch và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Dung dịch được làm bay hơi đến khô, sau đó phần cặn được rót vào H_2O và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn (853mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Sunfire Silica 5µm 150x30,0mm; pha động, gradien từ 0,1% NH_4OH, 99% DCM, 1% MeOH đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi để thu được 41,8mg (11%) phân đoạn I và 115,7mg (31%) hợp chất 39. Điểm

nóng chảy = 80°C (Kofler) (dạng keo). Phân đoạn I được hòa tan trong rượu isopropylic. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C, sau đó 67µl (4 đương lượng) HCl trong rượu isopropylic 5N được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp. Đietyl ete được bổ sung vào dung dịch và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 38,3mg (10%) hợp chất 40. Điểm nóng chảy =80°C (Kofler) (dạng keo).

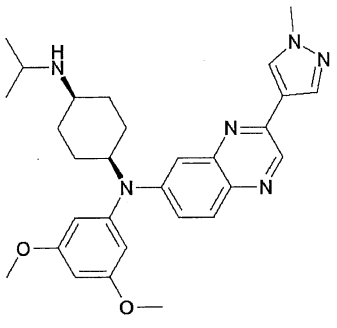
Ví dụ B31



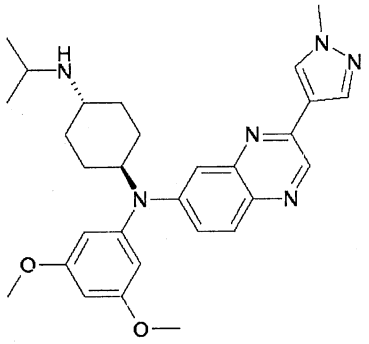
Điều chế hợp chất 41

Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 37 (0,22g, 0,39mmol), hyđrazin monohyđrat (0,085ml, 2,72mmol) trong EtOH (5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,250g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g PharmPrep MERCK; pha động 0,1% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,120g, 70%) được kết tinh từ đietyl ete/CH_3CN, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 0,110g (65%) hợp chất 41. Điểm nóng chảy 168°C (Kofler); 169°C (DSC).

Ví dụ B32

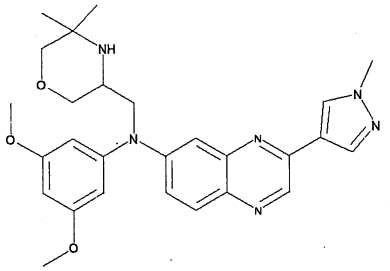


Điều chế hợp chất 33 và hợp chất 43



Hợp chất trung gian 31 (270mg, 0,59mmol), natri triaxetoxybohyđrua (312mg, 1,48mmol) và isopropylamin (100µl, 1,2mmol) trong CH_3CN (6ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Isopropylamin (500µl, 5,8mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ, sau đó natri triaxetoxybohyđrua (312mg, 1,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 24 giờ. Dung dịch nước K_2CO_3 10% được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng DCM, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn (437mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Sunfire Silica 5µm 150x30,0mm; pha động, gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi để thu được 113mg (38%) hợp chất 33 và 42mg (14%) hợp chất 43.

Ví dụ B33



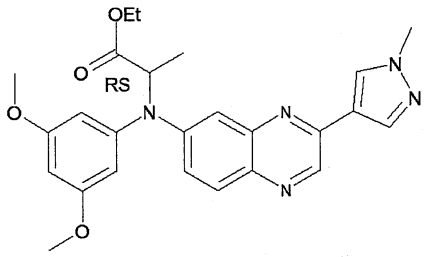
Điều chế hợp chất 604

N,N-điisopropyletylamin (0,86ml; 5,2mmol) và trietylamin (0,73ml; 5,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 73 (0,6g; 0,87mmol) trong metanol (7,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 15 giờ, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng DCM và nước. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu,

10µm, 60g; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại, dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,25g, 59%) được kết tinh từ dietyl ete/CH_3CN. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không, thu được 215mg (51%) hợp chất 604. Điểm nóng chảy: 157°C (DSC)

Ví dụ B34

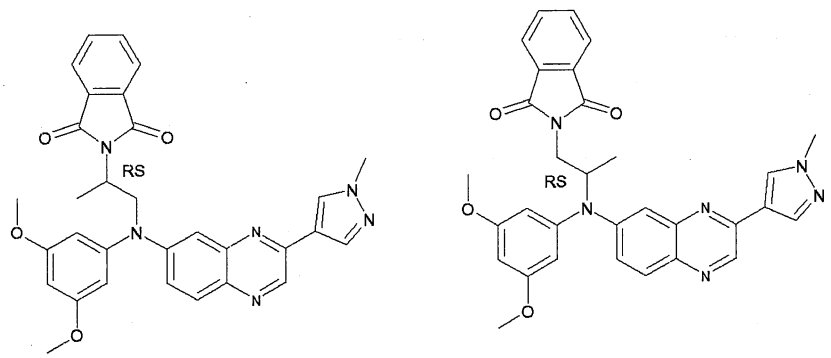
Điều chế hợp chất 605



NaH (1,1g; 27,7mmol) được bổ sung từng phần vào *N,N*-đimetylformamit (100 ml), sau ít phút, hợp chất trung gian 3 (5g; 13,8mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch chứa etyl-2-bromopropionat (3,6ml; 27,7mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (7mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (7,51g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-40µm, 450g; pha động 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô, thu được 5,3g (84%) hợp chất 605.

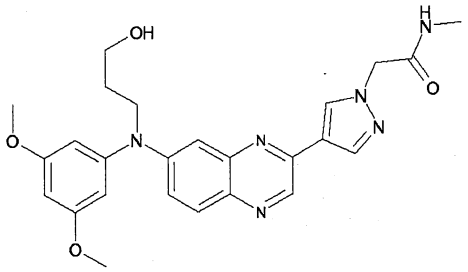
Ví dụ B35

Điều chế hợp chất 607 (hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân đối ảnh)



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 74 (8g; 16,08mmol) và kali phtalimit (6g; 32,16mmol) trong CH_3CN (110ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 2 giờ bằng cách sử dụng một lò vi sóng kiểu đơn. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và DCM. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được 7,4g hợp chất 607 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

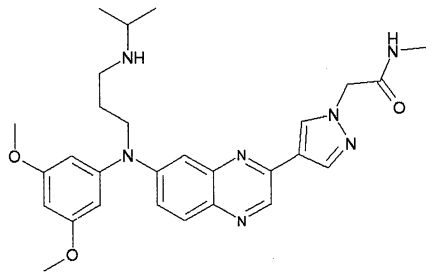
Ví dụ B36



Điều chế hợp chất 313

Dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (7,7ml; 7,7mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 76 (3,5g; 5,9mmol) trong THF (75ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Hỗn hợp được kiềm hóa bằng dung dịch K_2CO_3 10% và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (4,4g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 2,62g (93%) hợp chất 313. Điểm nóng chảy: 176°C (DSC).

Ví dụ B37



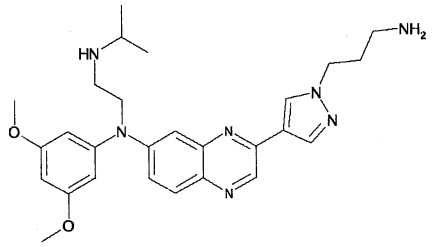
Điều chế hợp chất 615

Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 77 (2g; 3,6mmol) và isopropylamin (1,55g; 18mmol) trong axetonitril (30ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong bình kín trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp

phản ứng được rót vào nước đá, EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (2,5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-40µm, 450g; pha động 0,5% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,85g) được kết tinh từ dietyl ete, chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 0,76g (41%) hợp chất 615. Điểm nóng chảy: 134°C (DSC).

Ví dụ B38

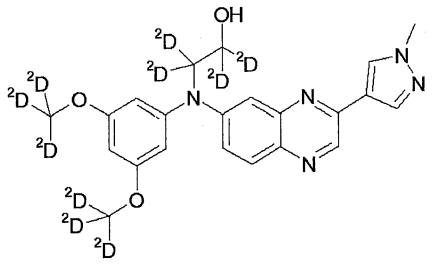
Điều chế hợp chất 616



Axit trifloaxetic (6,5ml; 84,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 82 trong DCM (50ml) ở nhiệt độ 10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, phần cặn được trộn với DCM, được rửa bằng dung dịch K_2CO_3 10%. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ dietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 0,65g (65%) hợp chất 616. Điểm nóng chảy: 170°C (Kofler).

Ví dụ B39

Điều chế hợp chất 617

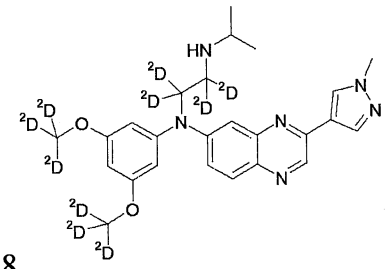


Dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (1,82ml, 1,8mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 85 (0,88g, 1,65mmol) trong THF (20ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Hỗn hợp

được kiềm hóa bằng dung dịch K_2CO_3 10%, lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô.

Phần cặn (0,68g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,54g) được kết tinh từ dietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 0,444g (65%) hợp chất 617. Điểm nóng chảy: 149°C (DSC).

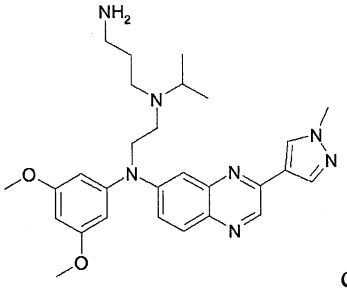
Ví dụ B40



Điều chế hợp chất 618

Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 86 (0,446g; 0,91mmol) và isopropylamin (6,2ml; 72,3mmol) trong axetonitril (14ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong bình kín trong thời gian 1 giờ bằng cách sử dụng một lò vi sóng kiểu đơn. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng dung dịch chứa $NaHCO_3$, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,423g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g; pha động 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,3g) được kết tinh từ dietyl ete, chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 0,21g (52%) hợp chất 618. Điểm nóng chảy: 139°C (DSC).

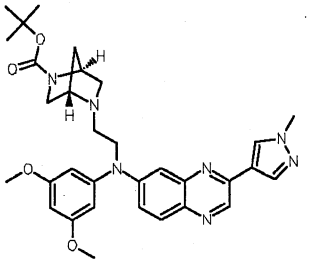
Ví dụ B41



Điều chế hợp chất 619 dưới dạng muối HCl

Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 87 (1,26g; 0,99mmol), hyđrazin monohyđrat (0,22ml; 7,0mmol) trong EtOH (20ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,566g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 5µm, 150*30mm; gradien pha động 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,2% NH_4OH, 88% DCM, 12% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,385g, 77%) được hòa tan trong rượu isopropylic. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C sau đó 0,6ml HCl trong rượu isopropylic 5N được bổ sung từng giọt vào dung dịch. Đietyl ete được bổ sung vào dung dịch và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 0,42g (69%) hợp chất 619. Điểm nóng chảy: 210°C (Kofler).

Ví dụ B42

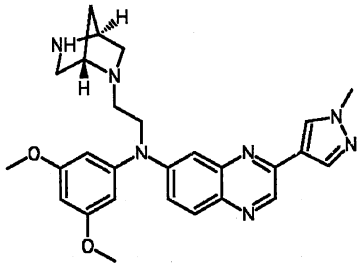


a) Điều chế hợp chất 620

Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 10 (1,4g; 2,9mmol), tert butyl (1S, 4S)-(-)-2,5-điazabixyclo [2,2,1]heptan-2-carboxylat (0,69g; 3,5mmol) và K_2CO_3 (0,8g; 5,8mmol) trong CH_3CN (20ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 48 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước đá, EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (1,6g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động 0,1% NH_4OH, 94% DCM, 6% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,74g) được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (Amino 6µm, 150*21,1mm; pha động 90% CO_2, 10% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,6g, 36%) được kết tinh từ

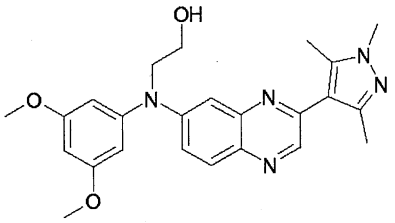
đietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 0,444g (26%) hợp chất 20. Điểm nóng chảy: 114°C (Kofler).



b) Điều chế hợp chất 621 dưới dạng muối HCl

Dung dịch HCl 5N trong *i*-PrOH (0,48ml, 2,4mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 620 (0,35g, 0,6mmol) trong CH_3OH (10ml) ở nhiệt độ 5°C và sau đó hỗn hợp được khuấy trong thời gian 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Đietyl ete được bổ sung và chất kết tủa được lọc ra, được làm khô trong chân không để thu được 0,33g (94%) hợp chất 621. Điểm nóng chảy >260°C (Kofler)

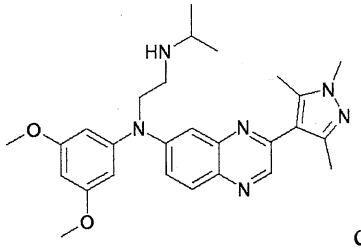
Ví dụ B43



Điều chế hợp chất 622

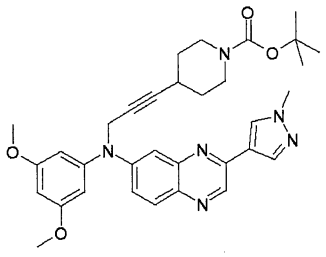
Dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (1,1ml; 1,1mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 88 (0,43g; 0,79mmol) trong THF (6ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và CH_3CN và được làm khô để thu được 0,13g (40%) hợp chất 622. Điểm nóng chảy: 190°C (Kofler).

Ví dụ B44

Điều chế hợp chất 623  dưới dạng muối HCl

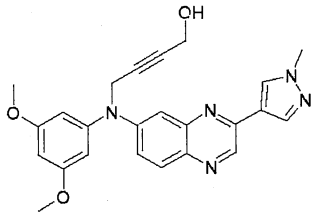
Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 89 (0,26g; 0,43mmol) và isopropylamin (5ml) trong axetonitril (2ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong bình kín trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,28g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động 0,4% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,156g, 77%) được hòa tan trong CH_3CN. HCl trong rượu isopropylic 5N được bổ sung từng giọt vào dung dịch. Dung môi được làm bay hơi, được làm khô trong chân không để thu được 0,162g (70%) hợp chất 623. Điểm nóng chảy: 133°C (Kofler).

Ví dụ B45

Điều chế hợp chất 630 

NaH (0,54g; 13,3mmol) được bổ sung từng phần vào hợp chất trung gian 3 (2,4g; 6,66mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (36ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, hợp chất trung gian 91 (2,2ml; 10mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (4,2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều 15-40µm, 300g; pha động 0,1% NH_4OH, 98,5% DCM, 1,5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,793g (21%) hợp chất 630. Điểm nóng chảy: 67°C (Kofler).

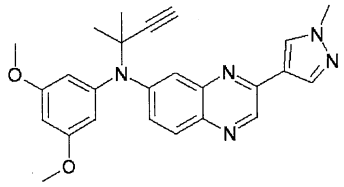
Ví dụ B46



Điều chế hợp chất 632

Axit trifloaxetic (0,073ml; 0,25mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 92 (0,135g; 0,25mmol) trong THF (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá; EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,151g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOHSiOH, 5µm, 150*30mm; gradien pha động từ 70% heptan, 2% MeOH, 28% EtOAc đến 20% MeOH, 80% EtOAc). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,04g) được kết tinh từ dietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,033g (31%) hợp chất 632. Điểm nóng chảy: 156°C (DSC).

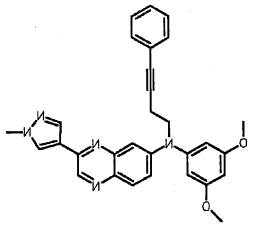
Ví dụ B47



Điều chế hợp chất 638

NaH (0,65g; 16,6mmol) được bổ sung từng phần vào hợp chất trung gian 3 (3g; 8,3mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (25ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, 3-clo-3-metyl-1-butyn (1,2g; 10,8mmol) được bổ sung từng giọt trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (4g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (pha động gradien từ 71% heptan, 1% MeOH, 28% EtOAc đến 20% MeOH, 80% EtOAc). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,152g (4%) hợp chất 638 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

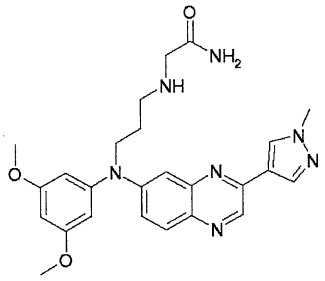
Ví dụ B47A



Điều chế hợp chất 919

Natri hyđrua (0,24g; 6,1mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (1,1g; 3mmol) trong DMF (10ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút. Sau đó, dung dịch chứa (4-clo-2-butyn-1-yl)-benzen (1g; 6,1mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 15-40µm 300g, pha động: 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và được làm bay hơi để thu được 0,66g phần cặn mà sau đó được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng trên (5µm, pha động, 60% CO_2, 40% hỗn hợp bao gồm MeOH/iPrOH 50/50 thể tích/thể tích). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và được làm bay hơi để thu được 282mg (19%) hợp chất 919. Phân đoạn này được kết tinh từ Et_2O để thu được 143mg hợp chất 919 (Điểm nóng chảy = 130°C).

Ví dụ B48

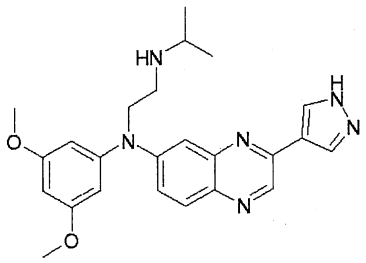


Điều chế hợp chất 641

Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 17a (0,3g; 0,6mmol), glyxinamit hyđroclorua (0,2g; 1,8mmol), kali iođua (0,1g; 0,6mmol), natri carbonat (0,32g; 3,0mmol) trong 1-BuOH (12ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách

riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,28g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 5µm, 150*30mm; građien pha động từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,9% NH_4OH, 91% DCM, 9% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,100g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,081g (28%) hợp chất 641. Điểm nóng chảy: 155°C (DSC).

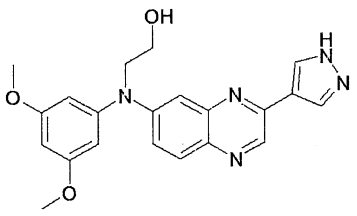
Ví dụ B49



Điều chế hợp chất 137

Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 93 (12,8g; 23,4mmol) và isopropylamin (61ml; 500mmol) trong axetonitril (500ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong bình kín trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc trên silica gel và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (13g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều 20-40µm, 1000g; pha động 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 8g (55%) bazơ tự do mà được chuyển hóa thành muối HCl của nó như hợp chất 137.

Ví dụ B50

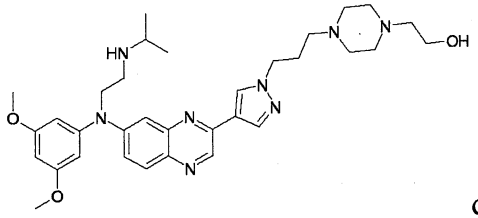


Điều chế hợp chất 2

Dung dịch tetrabutylamoni florua 1M trong THF (30,3ml; 30,3mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 94 (10,2g; 20,2mmol) trong THF (70ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá, được kiềm hóa bằng dung dịch

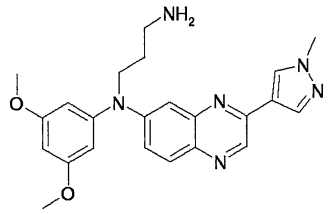
K_2CO_3 10% và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô để thu được 5,9g (75%) hợp chất 2. Điểm nóng chảy: 169°C (DSC).

Ví dụ B51

Điều chế hợp chất 644  dưới dạng muối HCl

Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 100 (0,09g; 0,14mmol) và K_2CO_3 (0,058g; 0,42mmol) trong MeOH (1,1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều 15-40µm, 30g; pha động 0,5% NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn được hòa tan trong EtOH/CH_3CN và được axit hoá bằng HCl/*i*-PrOH 5N. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô để thu được 0,053g (46%) hợp chất 644 dưới dạng clohyđrat.

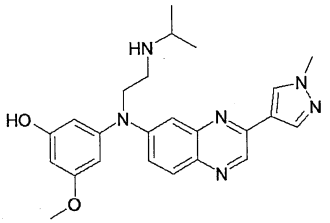
Ví dụ B52

Điều chế hợp chất 93  theo cách khác

Hợp chất trung gian 3 (10g; 27,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa kali hyđroxit (27,4g; 415mmol), tetrabutylamoni bromua (1,34g; 4,0mmol) trong (280ml) và nước (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 30 phút, sau đó 3-bromopropylamin hyđroclorua (9,7g; 44,3mmol) được bổ sung từng phần và được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được

lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (20g) được tinh chế bằng sắc ký (SiOH không đều 20-45µm, 1000g; pha động 1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn được kết tinh từ dietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 10,5g (90%) hợp chất 93. Điểm nóng chảy: 178°C (DSC).

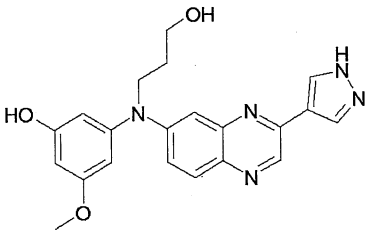
Ví dụ B53



Điều chế hợp chất 645

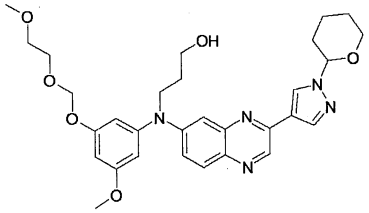
Dung dịch HCl 5N trong *i*-PrOH (2,5ml; 12,5mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 105 (0,8g, 1,54mmol) trong CH_3OH (25ml) ở nhiệt độ 10°C và sau đó hỗn hợp được khuấy trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa màu đỏ được lọc, được rửa bằng dietyl ete và được làm khô. Chất kết tủa được trộn với DCM và được rửa bằng dung dịch NaOH 1M. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ dietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được 0,22g (34%) hợp chất 645. Điểm nóng chảy: 188°C (DSC)

Ví dụ B54



Điều chế hợp chất 646

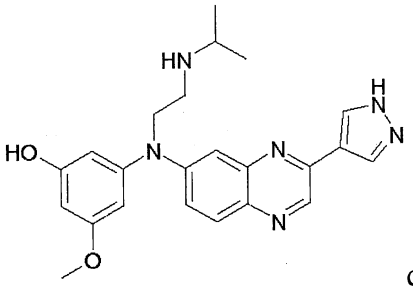
Dung dịch HCl 5N trong *i*-PrOH (1,1ml; 5,7mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian

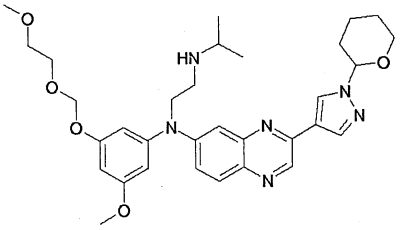


(0,8g; 1,4mmol) (được

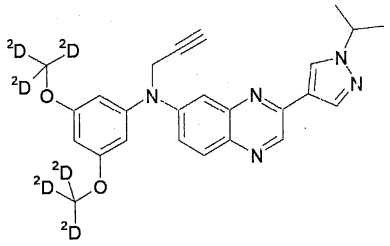
điều chế theo quy trình được mô tả đối với hợp chất trung gian 103 trong A42a-c) trong CH_3OH (20ml) ở nhiệt độ 10°C và sau đó hỗn hợp được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trộn với DCM và được rửa bằng dung dịch natri hyđroxit 1M, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (1,3g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động từ 0,5% NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH đến 1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn được kết tinh từ đietyl ete, chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được 0,11g (19%) hợp chất 646. Điểm nóng chảy: 125°C (Kofler).

Ví dụ B55

Điều chế hợp chất 647  dưới dạng muối HCl

Dung dịch HCl 5N trong *i*-PrOH (0,7ml; 3,4mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian  (0,5g; 0,8mmol) (được điều chế theo quy trình được mô tả đối với hợp chất trung gian 105 trong A42e) trong CH_3OH (20ml) ở nhiệt độ 10°C và sau đó hỗn hợp được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô và phần cặn được trộn với DCM và được kiềm hóa bằng dung dịch natri hyđroxit 1N. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ đietyl ete và 1ml HCl 3N. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,2g (49%) hợp chất 647. Điểm nóng chảy: 133°C (Kofler).

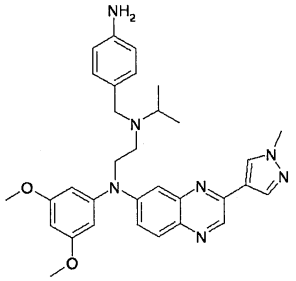
Ví dụ B56



Điều chế hợp chất 655

K_2CO_3 (0,38g; 2,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 109 (1,4g; 2,7mmol) trong MeOH (40ml). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 1,2g hợp chất 655.

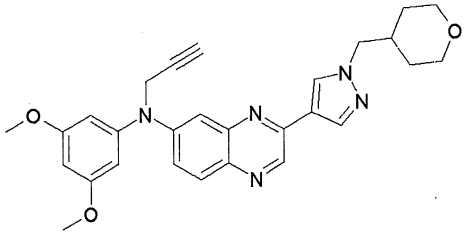
Ví dụ B57



Điều chế hợp chất 658

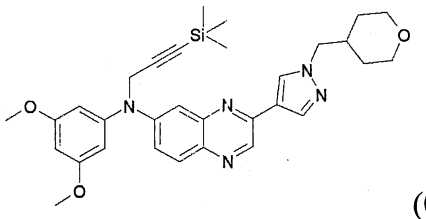
Hợp chất trung gian 110 (0,4g; 0,67mmol) được hyđro hoá ở nhiệt độ trong phòng trong MeOH (20ml) bằng Niken Raney (0,4g; 6,88mmol) làm chất xúc tác trong bình cao áp (3 bar). Sau thời gian 5 giờ, chất xúc tác được lọc ra trên đệm Xelit® và phần dịch lọc được cô trong chân không đến khô. Phần cặn (0,32g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g; pha động, 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,19g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,16g (42%) hợp chất 658. Điểm nóng chảy: 152°C (DSC).

Ví dụ B58



Điều chế hợp chất 659

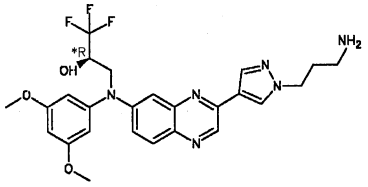
K_2CO_3 (0,17g, 1,19mmol) được bổ sung vào hợp chất trung gian 111



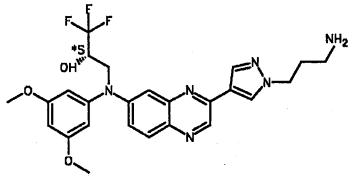
(0,66g, 1,19mmol) (được điều chế theo quy trình được mô tả trong A44 bắt đầu từ hợp chất trung gian 112) trong MeOH (20ml). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ CH_3CN và đietyl ete, chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,25g (44%) hợp chất 659. Điểm nóng chảy: 106°C (DSC).

Ví dụ B59

Điều chế hợp chất 660 và 661



hợp chất 660



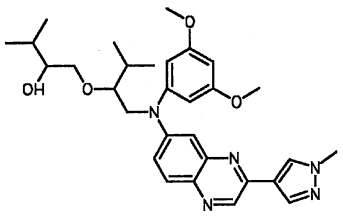
và hợp chất 661

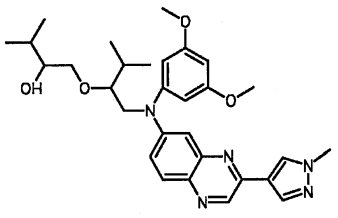
NaH (0,19g; 4,7mmol) được bổ sung từng phần vào hợp chất trung gian 118 (0,95g; 2,4mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, 1,2-epoxy-3,3,3-triflopropan (0,4ml; 4,7mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được để tăng lên đến nhiệt độ trong phòng, được khuấy trong thời gian 18 giờ và 3 giờ ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1,44g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g, gradien pha động từ 0,5% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1% NH_4OH, 88% DCM, 12% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi để thu được 1,44g phần cặn. Các chất đồng phân đối ảnh được tách riêng bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối (CHIRALPAK AD-H 5µm 250x20mm; pha động, 0,3% 2-propylamin,

55% CO_2, 45% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất (0,15g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,11g (9%) hợp chất 660 (R*, điểm nóng chảy =154°C (DSC)). Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ hai (0,15g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,116g (10%) hợp chất 661 (S*, điểm nóng chảy =151°C (DSC)).

Ví dụ B59A

Điều chế hợp chất 926 (bazơ tự do) và 892 (muối HCl)

Hợp chất 926  và

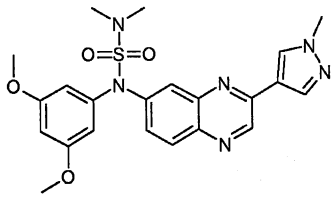
hợp chất 892  dưới dạng muối HCl.

Phản ứng sau đây được thực hiện hai lần:

Natri hyđrua (2,0g, 49,8mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (9g, 24,9mmol) trong DMF (140ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó 1,2-epoxy-3-metylbutan (5,3ml, 49,8mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, sau đó được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi để thu được dầu màu nâu. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 20-45µm, pha động (0,1% NH_4OH, 97,5% DCM, 2,5% MeOH). Phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và được làm bay hơi để thu được 1,2g (11%) hợp chất 389 và 3,36g (25%) hợp chất 926. Phân đoạn sau được tinh chế lại bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 20-45µm 450g, pha động 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Phân đoạn sản phẩm được gom lại và được làm bay

hơi để thu được 1,1g (8%) hợp chất 926. Phân đoạn (300mg) được chuyển hóa thành muối HCl trong MeOH. Chất rắn được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô để thu được 159mg hợp chất 892 dưới dạng bột màu đỏ.

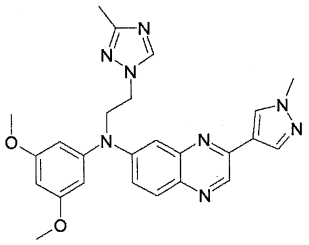
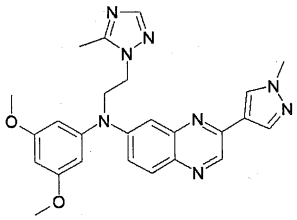
Ví dụ B60

Điều chế hợp chất 664 

NaH (0,11g; 2,8mmol) được bổ sung từng phần vào hợp chất trung gian 3 (0,5g; 1,4mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó đimetylsulfamoyl clorua (0,3ml; 2,8mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó được để tăng lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,8g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 5µm, 150*30mm, građien pha động từ 100% DCM đến 0,4% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi. Phần cặn (0,05g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,046g (7%) hợp chất 664. Điểm nóng chảy: 80°C (Kofler).

Ví dụ B61

Điều chế hợp chất 667 và 668

hợp chất 667  và hợp chất 668 

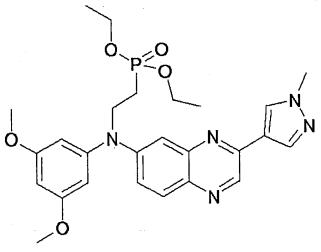
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 10 (1g; 2mmol), 3-metyl-1H-1,2,4-triazol (0,35g, 4,2mmol) và K_2CO_3 (0,72g; 5,2mmol) trong 1-metyl-2-pyroliđinon (35ml) được khuấy ở nhiệt độ 135°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống

nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc và nước. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (1,8g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 20-45µm, 450g; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,72g) được tách riêng bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối (CHIRALPAK AD-H 5µm 250x20mm; pha động, 0,3% 2-propylamin, 50% CO_2, 50% isopropanol). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thứ nhất được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,25g (26%) hợp chất 667. Điểm nóng chảy: 181°C (DSC).

Sản phẩm thứ hai được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,27g (28%) hợp chất 668. Điểm nóng chảy: 137°C (DSC).

Ví dụ B62

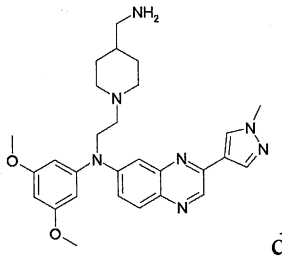
Điều chế hợp chất 669



Thí nghiệm được thực hiện 6 lần theo các lượng sau đây.

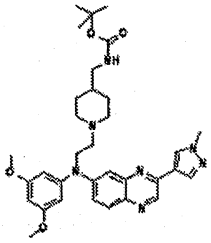
Hỗn hợp bao gồm hợp chất trung gian 3 (0,5g; 1,4mmol), đietyl(vinyl)phosphonat (0,5ml; 3mmol) và tri-N-butylphosphin (0,035ml; 0,1mmol) trong CH_3CN (2ml) được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 15 giờ trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng DCM và nước. Các lớp hữu cơ được tách riêng, được kết hợp, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (7g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 20-45µm, 450g; pha động 0,1% NH_4OH, 95% DCM, 5% iPrOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại, dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (3,1g) được kết tinh từ CH_3CN và đietyl ete, chất kết tủa được lọc ra và được làm khô để thu được 0,88g (21%) hợp chất 669. Điểm nóng chảy: 122°C (DSC).

Ví dụ B63



Điều chế hợp chất 693 dưới dạng muối HCl

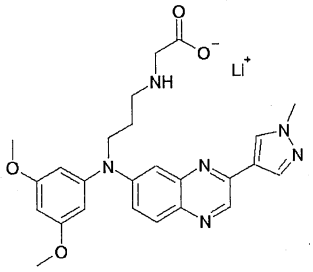
Axit trifloaxetic (7ml; 94,7mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa



theo quy trình như được mô tả trong B3B (1,2g; 2mmol) trong DCM (60ml). Sau đó, dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được kiềm hóa bằng NH_4OH. Sản phẩm được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ đietyl ete và chất kết tủa được lọc ra.

Chất kết tủa được hòa tan trong rượu isopropylic và được khuấy ở nhiệt độ 0°C, sau đó, 0,8ml HCl i-PrOH 5N được bổ sung từng giọt. Đietyl ete được bổ sung và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,48g (35%) hợp chất 693. Điểm nóng chảy: 151°C (DSC).

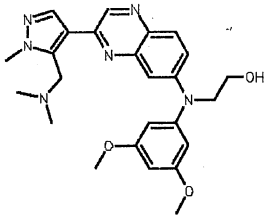
Ví dụ B64



Điều chế hợp chất 846

Lithi hyđroxit monohyđrat (0,085g; 2,0mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 142 (0,72g; 1,4mmol) trong THF (20ml) và H_2O (6ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được trộn với đietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không, thu được 0,577g (88%) hợp chất 846. Điểm nóng chảy: 170°C (Kofler).

Ví dụ B65

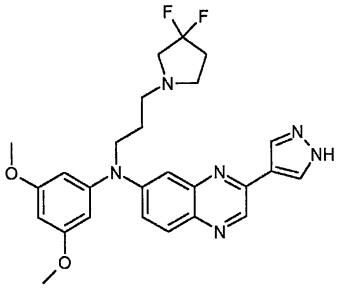


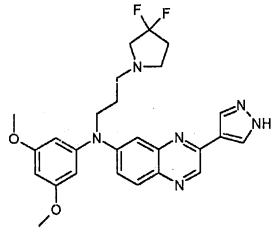
Điều chế hợp chất 763

Phản ứng được thực hiện trong thiết bị vi sóng (biotage) trong ống kín. Hợp chất trung gian 88a (198,6mg, 0,552mmol), hợp chất trung gian 131 (520mg, 1,21mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (31,89mg, 0,028mmol) trong toluen (2,6ml) được khuấy ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 40 phút. Toluen (2,6ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 40 phút. Nước được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm khô để thu được dầu màu vàng. Dầu này được kết tinh từ CH_3CN. Tinh thể được làm khô (nhiệt độ trong phòng) để thu được hợp chất 763 dưới dạng bột màu vàng. Điểm nóng chảy: 176°C.

C. Phản ứng chuyển hoá

Phản ứng chuyển hoá 1

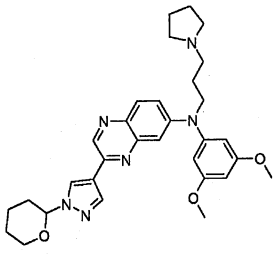
Điều chế hợp chất 44a  và

hợp chất 44.  HCl

HCl (5,53ml; 27,65mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 6 (3,2g; 5,53mmol) trong CH_3OH (70ml) và được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong thời gian 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào H_2O,

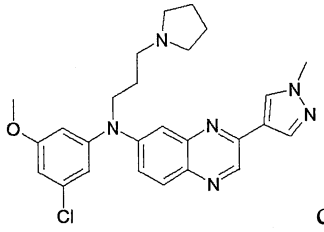
được kiềm hóa bằng K_2CO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm 30g MERCK; pha động, građien 100% DCM đến 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH_4OH). Phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Hợp chất 44a 1,95g (71%) được hòa tan trong rượu điisopropylic và HCl (5 đến 6N trong rượu) (3ml), được khuấy trong thời gian 30 phút và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh trong đietyl ete, thu được 1,537g (47%) hợp chất 44. Điểm nóng chảy = 215,29°C (DSC).

Phản ứng chuyển hoá 2

Điều chế hợp chất 45 

Hợp chất 9 (3,02g; 5,95mmol) trong pyroliđin (50ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được rót vào H_2O và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (4,04g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 90g; pha động, građien từ 100% DCM đến 90% DCM/10% MeOH/0,1% NH_4OH). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 1,83g (57%) hợp chất 45.

Phản ứng chuyển hóa 2A

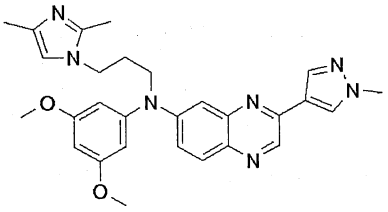
Điều chế hợp chất 344  dưới dạng muối HCl

Dung dịch chứa hợp chất 310 (0,93g; 2,1mmol), pyroliđin (0,52ml; 6,4ml), K_2CO_3 (0,3g; 2,2mmol) trong CH_3CN (50ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào

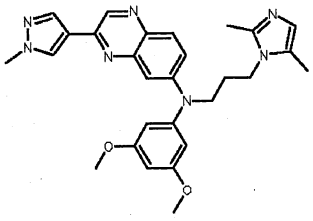
nước đá và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,9g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 5µm; građien pha động từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,3% NH_4OH, 87% DCM, 13% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,52g) được hòa tan trong MeOH và được chuyển hoá thành muối axit clohydric bằng HCl/2-propanol. Et_2O được bổ sung và chất kết tủa được khuấy trong thời gian 30 phút, được lọc ra và được làm khô để thu được 0,55g (47%) hợp chất 344. Điểm nóng chảy: 162°C (DSC).

Phản ứng chuyển hoá 2B

Điều chế hợp chất 692 và 563



dưới dạng muối HCl

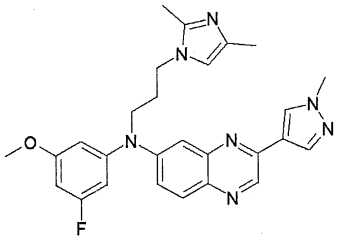


dưới dạng muối HCl

NaH (0,13g; 3,3mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 2,4-đimetylimiđazol (0,3g; 3mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (25ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút, sau đó, hợp chất 236 (1g; 2,4mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1,8g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 15-40µm, 300g; pha động 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (1g) được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng (Amino 6µm; pha động 0,3% isopropylamin, 15% MeOH, 85% CO_2). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phân đoạn thứ nhất (0,44g) được

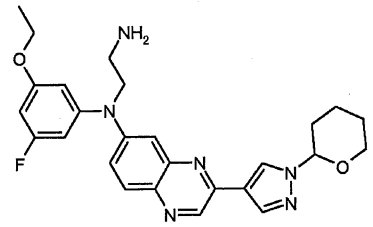
tinh chế tiếp bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 5µm; gradien pha động từ 0,4% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH đến 1,5% NH_4OH, 85% DCM, 15% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,38g) được hòa tan trong axeton, sau đó HCl 4N trong đioxan được bổ sung từng giọt. Đietyl ete được bổ sung và chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,39g (27%) hợp chất 692. Điểm nóng chảy: 157°C (DSC).

Phân đoạn thứ hai được hòa tan trong CH_3CN, sau đó HCl 4N trong đioxan được bổ sung từng giọt. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,11g (8%) hợp chất 563. Điểm nóng chảy: 201°C (DSC).



có thể được điều chế theo quy trình nêu trên.

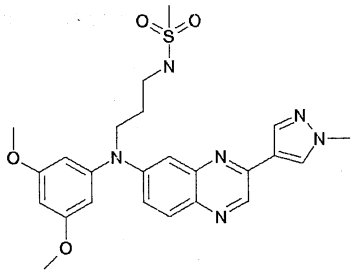
Phản ứng chuyển hóa 3



Điều chế hợp chất 46

Hyđrazin monohyđrat (0,15ml; 4,8mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 47 (0,420g; 0,7mmol) trong EtOH (20ml). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được làm bay hơi và phần cặn được rót vào nước. Lớp hữu cơ được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Sunfire Silica 5µm 150x30,0mm; pha động, gradien từ 0% NH_4OH, 100% DCM, 0% MeOH đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô, thu được 56mg (71%) hợp chất 46.

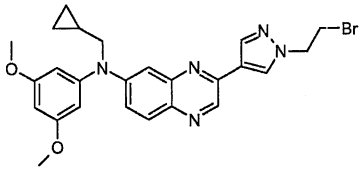
Phản ứng chuyển hóa 4



Điều chế hợp chất 48

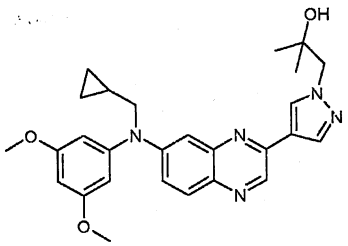
Metansulfonyl clorua (0,093ml, 1,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 93 (250mg, 0,6mmol) và Et_3N (0,25ml, 1,8mmol) trong DCM (10ml) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không để thu được 118mg (40%) hợp chất 48. Điểm nóng chảy =189°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 5



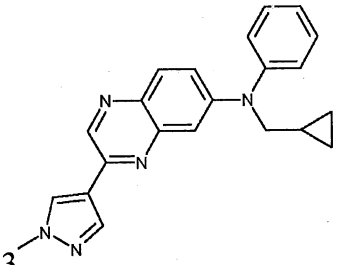
a) Điều chế hợp chất 50

NaH (44,8mg, 1,12mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 17 (0,3g, 0,75mmol) trong DMF (5ml) ở nhiệt độ 5°C trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút, sau đó 1,2-dibromoetan (0,194ml, 2,24mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, sau đó, được rót vào H_2O/K_2CO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm MERCK; pha động, gradien 100% DCM đến 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô, thu được 0,236g (63%) hợp chất 50.



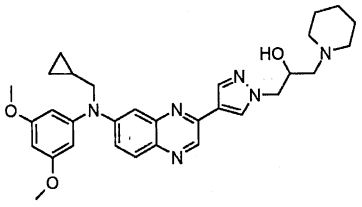
b) Điều chế hợp chất 52

Hợp chất 17 (214mg; 0,53mmol), 1-clo-2-metyl-2-propanol (0,13ml; 1,28mmol), K_2CO_3 (147mg; 1,1mmol) trong DMF (9ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong thời gian 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào H_2O/K_2CO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (277mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động, gradien từ 100% DCM đến 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (226mg) được kết tinh trong dietyl ete, thu được 178mg (90%) hợp chất 52. Điểm nóng chảy =159°C (DSC).



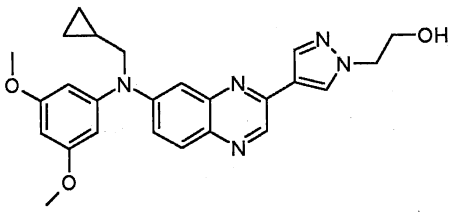
c) Điều chế hợp chất 53

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 54 (130mg; 0,38mmol), iodometan (23,7µl; 0,38mmol) và K_2CO_3 (105,3mg; 0,76mmol) trong CH_3CN (10ml) được hồi lưu qua đêm. Thêm một lượng iodometan (23,7µl; 0,38mmol) và K_2CO_3 (105,3mg; 0,76mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu thêm 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc ra và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động, 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh trong dietyl ete, được lọc và được làm khô, thu được 29mg (21%) hợp chất 53.



d) Điều chế hợp chất 55

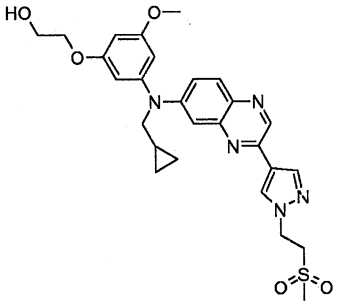
NaH (0,59g, 1,495mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 17 (0,3g, 0,75mmol) trong DMF (6ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó 1-(2-oxiranylmetyl)-piperiđin (0,316mg, 2,24mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ và ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g PharmPrep MERCK; pha động, 0,7% NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 0,045g (11%) hợp chất 55.



e) Điều chế hợp chất 56

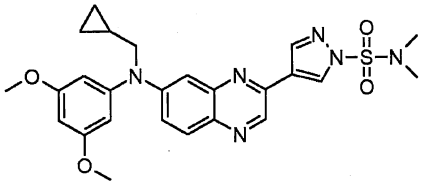
NaH (179,3mg, 4,5mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 17 (1,5g, 3,7mmol) trong DMF (20ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ, sau đó (2-bromoetoxy)-tert-butylđimetylsilan (0,96ml, 04,5mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô đến khô để thu được 2,1g phần cặn thô. Tetrabutylamoni florua (3,75ml, dung dịch 1M trong THF, 3,75mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa phần cặn nêu trên trong THF (25ml) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, được kiềm hóa bằng K_2CO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm 50g;. pha động, građien 100% DCM đến 97% DCM, 3% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn

được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 1,3g (77%) hợp chất 56 mà được nghiền nhỏ trong Et_2O, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C để thu được 1,22g (73%) hợp chất 56. Điểm nóng chảy =147,5°C (DSC).



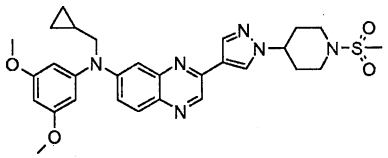
f) Điều chế hợp chất 57

Hợp chất 16 (0,02g, 0,046mmol), metyl vinyl sulfon (33µl, 0,4mmol), Et_3N (15,5ml, 0,11mmol) trong CH_3OH (2ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 120°C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp được làm bay hơi đến khô và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động 95% DCM, 5% MeOH, 0,5% NH_4OH). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 22,3mg (90%) hợp chất 57. Điểm nóng chảy = 80°C (Kofler).



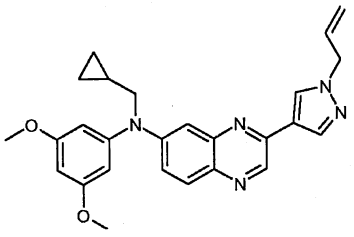
g) Điều chế hợp chất 58

Đimetylsulfamoylclorua (0,06ml, 0,56mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 17 (0,15g, 0,37mmol), 4-metylaminopyriđin (0,0045g, 0,037mmol), Et_3N (0,104ml, 0,75mmol) trong DCM (5ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15/40µm, 30g MERCK; pha động, gradien 100% DCM đến 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Hợp chất được kết tinh từ đietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 0,065g (34%) hợp chất 58. Điểm nóng chảy = 163°C (DSC).



h) Điều chế hợp chất 59

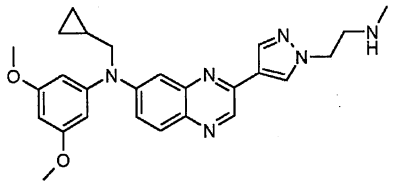
Hợp chất 60 (được điều chế theo phản ứng chuyển hóa 7 từ hợp chất 127) (0,073g, 0,15mmol) được hòa tan trong DCM (5ml), *N,N*-điisopropyletylamin (0,037ml, 0,23mmol) được bổ sung. Metansulfonylclorua (0,035ml, 0,23mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch này ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Nước và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và được cô. Phần cặn (0,1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g MERCK; pha động, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,089g) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc, được làm khô trong chân không, thu được 0,04g (47%) hợp chất 59. Điểm nóng chảy = 200°C (Kofler).



i) Điều chế hợp chất 51

NaH (0,25mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 17 (0,125mmol) trong DMF (4ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 30 phút, sau đó alyl bromua (0,19mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước và sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô, thu được 60mg (100%) hợp chất 51.

Phản ứng chuyển hóa 6

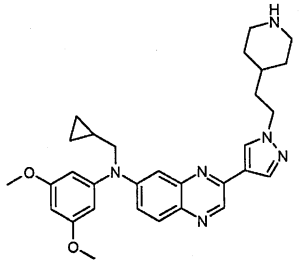


Điều chế hợp chất 61

Hợp chất 50 (0,319g, 0,63mmol), K_2CO_3 (0,347g, 2,51mmol), metylamin trong THF 2M (0,94ml, 1,88mmol) trong CH_3CN (25ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong

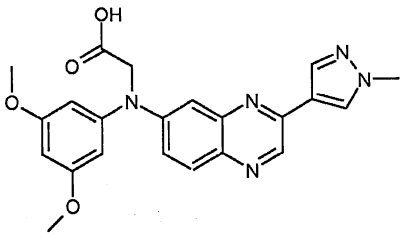
thời gian 15 giờ. Hỗn hợp được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào H_2O/K_2CO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g PharmPrep MERCK; pha động, građien từ 0,2% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH đến 0,2% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm được kết tinh bằng DIPE và pentan, được lọc và được làm khô, thu được 157mg (55%) hợp chất 61. Điểm nóng chảy = 103°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 7

Điều chế hợp chất 62 

Hợp chất 63 (0,280g, 0,46mmol), HCl 3N (4ml) và đioxan (4ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào H_2O và được kiềm hóa bằng K_2CO_3. Sản phẩm được chiết bằng EtOAc, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh bằng DIPE và đietyl ete, được lọc và được làm khô, thu được 100mg (43%) hợp chất 62. Điểm nóng chảy = 221°C (DSC).

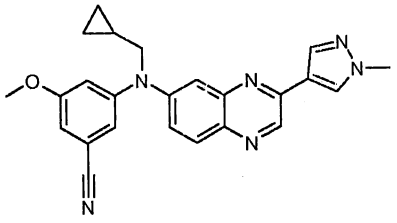
Phản ứng chuyển hóa 8

Điều chế hợp chất 64 

Lithi hyđroxit monohyđrat (43mg; 1,0mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 65 (230mg; 0,5mmol) trong THF (5mL) và H_2O (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được trộn với nước và hỗn hợp được axit

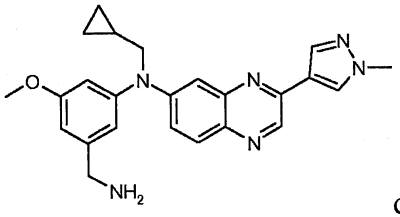
hoá bằng dung dịch HCl 3N. Sau khi khuấy, chất kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong chân không, thu được 0,206g (88%) hợp chất 64.

Phản ứng chuyển hóa 9

Điều chế hợp chất 66 

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 67 (0,245g, 0,53mmol), kẽm xyanua (0,093g, 0,79mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,024g, 0,026mmol), kẽm (0,017g, 0,26mmol) và 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen (0,036g, 0,066mmol) trong *N,N*-đimetylaxetamit (2ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 1 giờ trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,27g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g MERCK; pha động, gradien từ 98% DCM, 2% MeOH đến 94% DCM, 6% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,2g, 92%) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc, được làm khô trong chân không, thu được 0,046g (21%) hợp chất 66. Điểm nóng chảy =143°C.

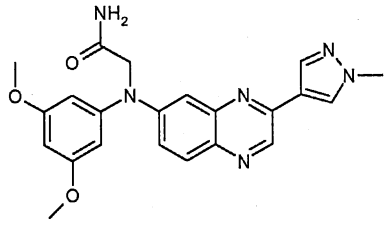
Phản ứng chuyển hóa 10

Điều chế hợp chất 68  dưới dạng muối HCl

Dung dịch chứa hợp chất 66 (0,1g, 0,24mmol) và niken (0,1g, 1,70mmol) trong amoniac và MeOH (4ml dung dịch 7N) được hyđro hoá trong 2 atm môi trường H_2 trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, bằng cách sử dụng niken làm chất xúc tác. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua xelit, được rửa bằng DCM và phần dịch lọc được cô. Phần cặn (0,1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g MERCK; gradien pha động từ 98% DCM, 2% MeOH đến 94% DCM, 6% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,075g,

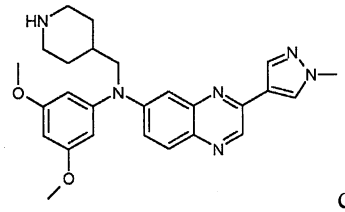
74%) được hòa tan trong iPrOH, 0,11ml HCl 5N/iPrOH được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Muối được lọc, được rửa bằng DIPE và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 0,032g (29%) hợp chất 68.

Phản ứng chuyển hóa 11

Điều chế hợp chất 69 

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 64 (muối Li) (500mg, 1,18mmol), 1,1,1-trimetyl-*N*-(trimetylsilyl)silanamin (0,5ml, 2,35mmol), *N*3-(etylcarbonimiđoyl)-*N*1,*N*1-đimetyl-1,3-propanđiamin hyđroclorua (1:1) (365mg, 2,35mmol), HOBt (318mg, 2,35mmol), Et_3N (0,33ml, 2,35mmol) trong DMF (80ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (167mg) được nghiền nhỏ từ đietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không để thu được 141mg (29%) hợp chất 69. Điểm nóng chảy = 264°C (DSC).

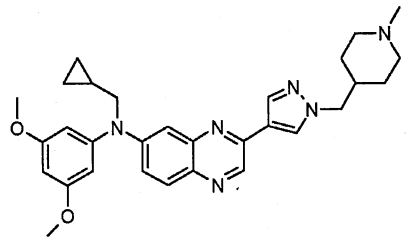
Phản ứng chuyển hóa 12

Điều chế hợp chất 70  dưới dạng muối HCl

HCl (0,496ml; 2,5mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 71 (277mg; 0,50mmol) trong rượu isopropylic (20ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 4 giờ, sau đó ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp được rót vào H_2O và được kiềm hóa bằng K_2CO_3, sau đó được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, MERCK; pha động, gradien 100% DCM đến 80% DCM, 20% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (110mg) được hòa tan

trong rượu điisopropylic và HCl (0,2ml từ 5 đến 6N trong rượu isopropylic) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút và được làm bay hơi đến khô. Sau đó, phần cặn được kết tinh trong đietyl ete, thu được 110mg (39%) hợp chất 70. Điểm nóng chảy =163°C (DSC).

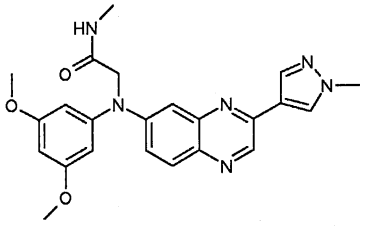
Phản ứng chuyển hóa 13



Điều chế hợp chất 72

Formalđehyt (0,045ml, 0,60mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 73 (được điều chế theo phản ứng chuyển hóa 7 từ hợp chất 128) (0,15g, 0,30mmol) trong MeOH (2ml) và THF (2ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, natri xyanobohyđrua (0,028g, 0,45mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá. Lớp hữu cơ được chiết bằng DCM, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc ra và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g MERCK; pha động, gradien từ 95% DCM, 5% MeOH đến 80% DCM, 20% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (60mg, 39%) được kết tinh từ DIPE/đietyl ete. Chất kết tủa được lọc, được làm khô trong chân không, thu được 0,046g (30%) hợp chất 72. Điểm nóng chảy =120°C (Kofler).

Phản ứng chuyển hóa 14

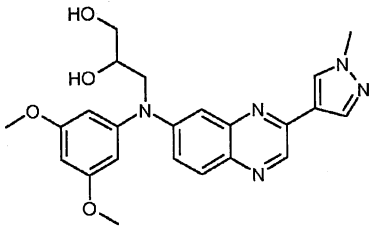


Điều chế hợp chất 74

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 64 (0,14g, 0,33mmol), metylamin hyđroclorua (0,052g, 1,67mmol), N3-(etylcarbonimidoyl)-N1,N1-đimetyl-1,3-propanđiamin hyđroclorua (1:1) (0,077g, 0,50mmol), 1-hyđroxybenzotriazol (0,068g, 0,50mmol), trietylamin (0,325ml, 2,34mmol) trong DCM (14ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ

được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Silica ổn định 5µm 150x30,0mm; pha động, gradien từ 0% NH_4OH, 100% DCM, 0% MeOH đến 0,7% NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH). Phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng dietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 0,078g (54%) hợp chất 74. Điểm nóng chảy = 252-254°C (Kofler).

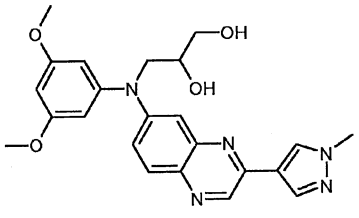
Phản ứng chuyển hóa 15



Điều chế hợp chất 75

Axit trifloaxetic (1,07ml; 14,37mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 76 (2g; 4,79mmol) trong H_2O (19,5ml) và đioxan (80ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 5 giờ, được rót vào H_2O và được kiềm hóa bằng K_2CO_3, được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 35-40µm, 80g Grace Resolv; pha động, gradien từ 100% DCM đến 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (2,1g) được kết tinh trong Et_2O và CH_3CN, thu được 1,61g (77%) hợp chất 75. Điểm nóng chảy = 187°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 16

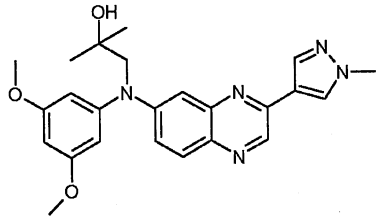


Điều chế hợp chất 75

Ở nhiệt độ 0°C, kali permanganat (0,11g, 0,7mol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 121 (0,28g, 0,0007mol) trong axeton (8ml)/H_2O (2,5ml). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ và sau đó được rót vào nước đá.

DCM được bổ sung và hỗn hợp được lọc qua lớp xelit. Lớp hữu cơ được chiết, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (200mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Silica ổn định 5µm 150x30,0mm; pha động gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,1% NH_4OH, 89% DCM, 11% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (100mg, 33%) được kết tinh từ CH_3CN/đietyl ete, thu được 77mg (25%) hợp chất 75. Điểm nóng chảy = 186°C (DSC).

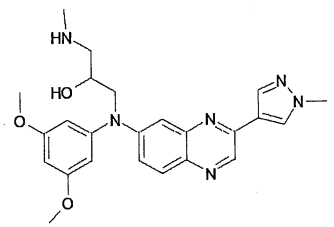
Phản ứng chuyển hóa 17



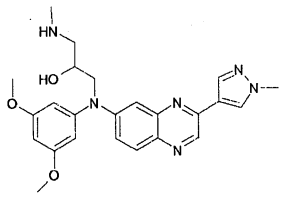
Điều chế hợp chất 78

Iodometan (0,5ml, 8,0mmol) được bổ sung rất từ từ vào huyền phù chứa Mg (0,196g, 8,0mmol) trong đietyl ete (2ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2. Khi chất phản ứng Grignard được bắt đầu, đietyl ete (10ml) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp này được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 65 (0,240g, 0,54mmol) trong THF (12ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường N_2. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 2 giờ, sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rót vào H_2O/NH_4Cl và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được phần cặn thô (0,248g) mà được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn (XYANO 6µm 150x21,1 mm; pha động, 0,3% isopropylamin, 7% MeOH, 93% CO_2). Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi, thu được 90mg hợp chất 78 mà được kết tinh trong Et_2O để thu được 57mg (24%) hợp chất 78. Điểm nóng chảy = 162°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 18



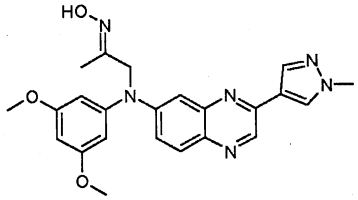
Điều chế hợp chất 79a



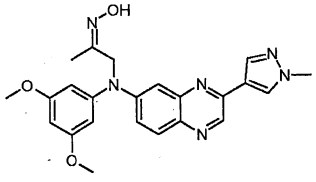
và hợp chất 79 dưới dạng muối HCl

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 76 (0,505g; 1,21mmol) và metylamin trong THF 2M (6,05ml, 12,1mmol) trong DMF (8ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 15 giờ trong bình kín, được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào H_2O và K_2CO_3, được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm 30g MERCK; pha động, gradien từ 100% DCM đến 90% DCM, 10% MeOH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi thu được 0,406g (75%) hợp chất 79a mà được hòa tan trong rượu điisopropylic. HCl (5 đến 6N) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút, được làm bay hơi đến khô. Sau đó, phần cặn được kết tinh trong Et_2O, thu được 0,4g (62%) hợp chất 79. Điểm nóng chảy = 224°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 19



Điều chế hợp chất 80 (chất đồng phân E)

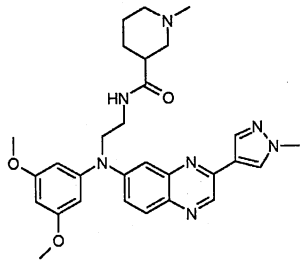


và hợp chất 81 (chất đồng phân Z)

Hyđroxylamin hyđroclorua (0,043g, 0,62mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 82 (0,13g, 0,31mmol) và pyriđin (0,13ml) trong EtOH (4ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g PharmPrep MERCK; pha động, 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Hai phần cặn khác nhau

được gom lại và dung môi được làm bay hơi cho từng loại. Phần cặn thứ nhất được kết tinh từ DIPE/CH_3CN (90/10). Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không, thu được 0,087g (64%) hợp chất 80 (Chất đồng phân E). Điểm nóng chảy =144°C (Kofler). Phần cặn thứ hai (0,068g) được kết tinh từ DIPE/CH_3CN (90/10). Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không, thu được 0,051g (38%) hợp chất 81 (chất đồng phân Z). Điểm nóng chảy =199°C (Kofler).

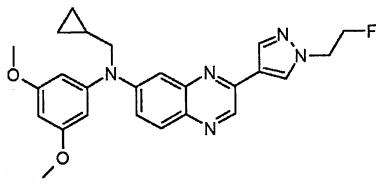
Phản ứng chuyển hóa 20



Điều chế hợp chất 83

N3-(etylcarbonimidoyl)-N1,N1-đimetyl-1,3-propanđiamin hyđroclorua (1:1) (129mg; 0,83mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 84 (223mg; 0,55mmol), axit 1-metyl-3-piperiđincarboxylic hyđroclorua (1:1) (148,8mg; 0,82mmol), 1-hyđroxybenzotriazol (112mg; 0,615mmol), 4-metylporpholin (182µl; 1,66mmol) trong DMF (8ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 24 giờ, sau đó được rót vào H_2O/K_2CO_3 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g PharmPrep MERCK; pha động, 0,5% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh trong đietyl ete, thu được 122mg (42%) hợp chất 83. Điểm nóng chảy: 142°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 21

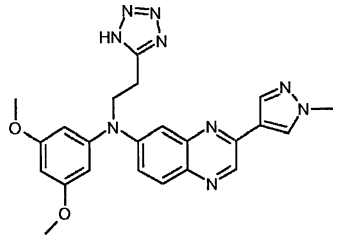


Điều chế hợp chất 85

Ở nhiệt độ 0°C, trong môi trường N_2, đietylamino lưu huỳnh triflorua (0,224ml, 1,68mmol) trong DCM (2ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 56 (0,250g, 0,56mmol) trong DCM (4ml). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong

phòng. Dung dịch nước K_2CO_3 (10%) được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (246mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Sunfire Silica 5µm 150x30,0mm; pha động, građien từ 0% NH_4OH, 100% DCM, 0% MeOH đến 0,3% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (58mg) được kết tinh bằng DIPE, được lọc và được làm khô, thu được 36mg (14%) hợp chất 85.

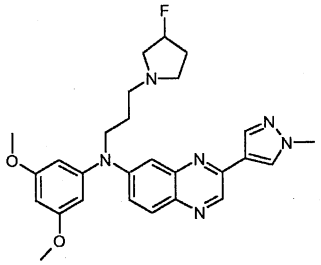
Phản ứng chuyển hóa 22



Điều chế hợp chất 86

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 122 (0,5g, 1,21mmol), natri azit (0,235g, 3,62mmol), amoni clorua (194mg; 3,62mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (10ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng. Lớp nước được axit hoá bằng HCl 3N. EtOAc được bổ sung và hỗn hợp được khuấy. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,42g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g PharmPrep MERCK; pha động, 93% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,110g, 20%) được kết tinh từ đietyl ete/CH_3CN, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 0,070g (12%) hợp chất 86. Điểm nóng chảy = 196°C (DSC).

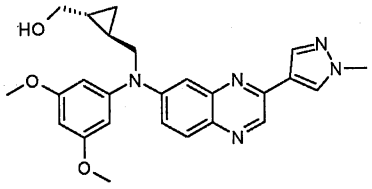
Phản ứng chuyển hóa 23



Điều chế hợp chất 87

Đietylamino lưu huỳnh triflorua (276µl; 2,25mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 88 (550mg; 1,12mmol) trong DCM (14ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và sau đó được rót vào H_2O/K_2CO_3. Lớp hữu cơ được chiết, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (629mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g PharmPrep MERCK; pha động, 0,5% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (100mg) được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng trên (2 ETYLPYRIĐIN 6µm 150x21,2mm; pha động, 0,3% 2-propylamin, 87% CO_2, 13% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,08g) được kết tinh trong Et_2O thu được 72mg (15%) hợp chất 87.

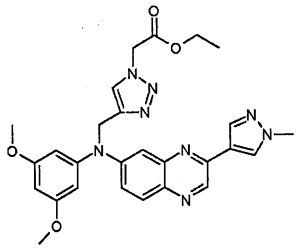
Phản ứng chuyển hóa 24



Điều chế hợp chất 89

$LiAlH_4$ (0,031g, 0,82mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 90 (0,2g, 0,41mmol) trong THF (10ml) ở nhiệt độ 5°C trong môi trường N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 3 giờ. EtOAc sau đó là H_2O được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp ở nhiệt độ -5°C. Huyền phù được cho đi qua lớp đệm xelit ngắn. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Sunfire Silica 5µm 150x30,0mm; pha động, gradien từ 0% NH_4OH, 100% DCM, 0% MeOH đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không, thu được 73mg (40%) hợp chất 89. Điểm nóng chảy = 126°C (DSC).

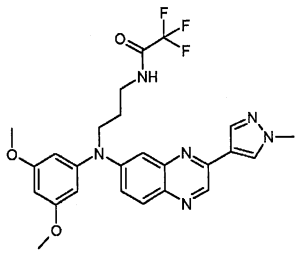
Phản ứng chuyển hóa 25



Điều chế hợp chất 91

Đồng(I) iođua (52,697mg, 0,28mmol), sau đó là N,N-điisopropyletylamin (0,829ml, 4,75mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C vào dung dịch chứa hợp chất 38 (1,105g, 2,78mmol) và etyl azidoaxetat (1,38ml, 5,53mmol) trong THF (35ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g MERCK; pha động, 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn được gom lại, thu được 430mg phần cặn mà được tinh chế thêm bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng trên (AMINO 6µm 150x21,2mm; pha động, 0,3% 2-propylamin, 90% CO_2, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô thu được hai phân đoạn. Phân đoạn thứ nhất (90mg) được kết tinh từ CH_3CN/DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô thu được 74mg (5%) hợp chất 91, điểm nóng chảy = 88°C (DSC). Phân đoạn thứ hai thu được 360mg (25%) hợp chất 91.

Phản ứng chuyển hóa 26

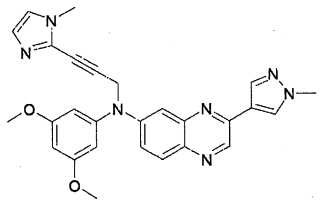


Điều chế hợp chất 92

Hợp chất 93 (740mg, 1,77mmol), Et_3N (0,54ml, 3,89mmol) và trifloaxetic anhyđrit (0,37ml, 2,65mmol) trong THF (25ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước K_2CO_3 (10%), sau đó là bằng nước, sau đó được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (800mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động, 0,2% NH_4OH, 98%

DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (730mg) được kết tinh từ đietyl ete/DIPE để thu được 465mg (51%) hợp chất 92. Điểm nóng chảy =139°C (DSC).

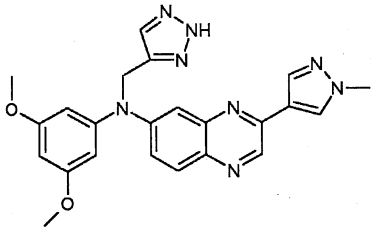
Phản ứng chuyển hóa 27



Điều chế hợp chất 300

Huyền phù chứa hợp chất 38 (1,38g; 3,46mmol), 2-iodo-1-metyl-1H-imidazol (0,45g; 2,16mmol) và Et_3N (3,0ml; 21,6mmol) trong DMSO (25ml) được loại khí trong môi trường N_2. Điclobis(triphenylphosphin)-paladi (304mg; 0,43mmol) và đồng (I) iođua (41mg; 0,22mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g MERCK; pha động, 0,4% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (780mg) sau đó được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng trên (2 AMINO 6µm 150x21,2mm; pha động, 0,3% 2-propylamin, 80% CO_2, 20% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô, thu được 430mg (41%) hợp chất 300. Phân đoạn này được trộn với CH_3CN. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô thu được 377mg (36%) hợp chất 300. Điểm nóng chảy =192°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 28

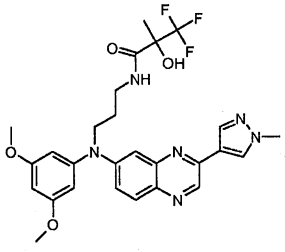


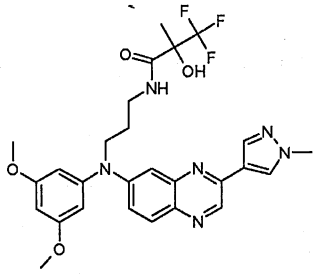
Điều chế hợp chất 94

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 109 (2,5g, 5,29mmol) trong NaOH 3M (7ml) và THF (40ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng

được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl 10% và EtOAc được bổ sung. Độ pH được điều chỉnh về 4,5 bằng cách bổ sung HCl 3N. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng NH_4Cl bão hoà, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ EtOH. Chất kết tủa được lọc ra, được rửa bằng EtOH, sau đó bằng đietyl ete và được làm khô, thu được 2,02g (86%) hợp chất 94. Điểm nóng chảy =101°C (DSC).

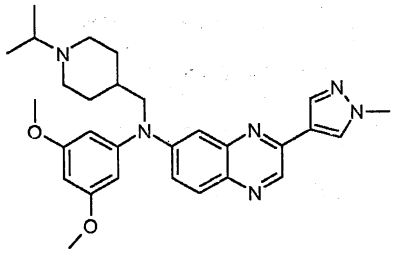
Phản ứng chuyển hóa 29

Điều chế hợp chất 95a 

và hợp chất 95  dưới dạng muối HCl

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 93 (0,15g, 0,36mmol), axit 3,3,3-triflo-2-hyđroxy-2-metylpropanoic (0,085g, 0,54mmol), *N*3-(etylcarbonimidoyl)-*N*1,*N*1-đimetyl-1,3-propanđiamin hyđroclorua (1:1) (0,083g, 0,54mmol), 1-hyđroxybenzotriazol (0,073g, 0,54mmol), Et_3N (0,075ml, 0,54mmol) trong DCM (4mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,250g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g PharmPrep MERCK; pha động, 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Hợp chất 95a được hòa tan trong CH_3CN, được làm nguội xuống 5°C và dung dịch chứa HCl 5N/iPrOH (0,3ml) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp được làm bay hơi đến khô ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được trộn với đietyl ete, sau đó chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 0,172g (80%) hợp chất 95.

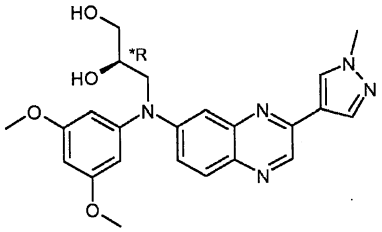
Phản ứng chuyển hóa 30



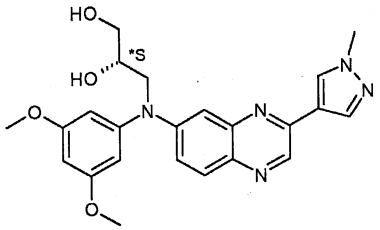
Điều chế hợp chất 96

Axeton (0,322ml, 4,361mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 70 (0,2g, 0,436mmol) trong MeOH (5ml) và THF (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, natri xyanobohyđrua (0,055g, 0,872mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Axeton (0,129ml, 1,745mmol) và natri xyanobohyđrua (0,055g, 0,872mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ngày nghỉ cuối tuần. Hỗn hợp được rót vào đá, sau đó lớp hữu cơ được chiết bằng DCM, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc ra và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (254mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g Merck; pha động, gradien từ 100% DCM đến 90% DCM, 10% CH_3OH, 0,1% NH_4OH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm (236mg) được kết tinh bằng DIPE, được lọc và được làm khô, thu được 186mg (85%) hợp chất 96. Điểm nóng chảy = 168°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 31



Điều chế hợp chất 97



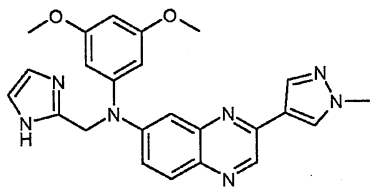
và hợp chất 98

* có nghĩa là hoá học lập thể tương ứng

Các chất đồng phân đối ảnh của hợp chất 75 (5,4g) được tách riêng bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối (CHIRALPAK AD-H 5µm 250x20mm; pha động, 0,3% 2-

propylamin, 40% CO_2, 60% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất (2,1g) được kết tinh trong đietyl ete, thu được 1,965g (36%) hợp chất 97 (R*, điểm nóng chảy =188°C (DSC)). Chất đồng phân đối ảnh thứ hai (2,1g) được kết tinh trong đietyl ete, thu được 2g (37%) hợp chất 98 (S*, điểm nóng chảy =186°C (DSC).

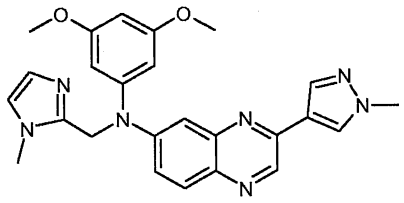
Phản ứng chuyển hóa 32



Điều chế hợp chất 99

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 100 (0,5g, 0,91mmol) trong HCl 4M trong đioxan (2ml) và CH_3CN (10ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước đá, được kiềm hóa bằng K_2CO_3 và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 0,4g (99%) hợp chất 99.

Phản ứng chuyển hóa 33

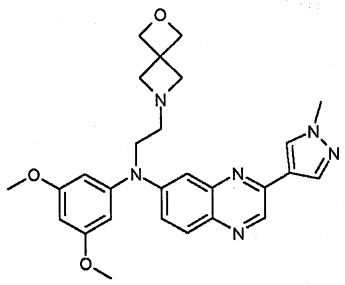


Điều chế hợp chất 101

Natri hyđrua (0,054g, 1,36mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 99 (0,4g, 0,9mmol) trong DMF (4ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó iodometan (68µl, 1,09mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, sau đó ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,71g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Sunfire Silica 5µm 150x30,0mm; pha động, gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được làm bay hơi đến khô.

Phần cặn được kết tinh từ đietyl ete và được làm khô, thu được 0,172g (42%) hợp chất 101. Điểm nóng chảy = 186°C, (Kofler).

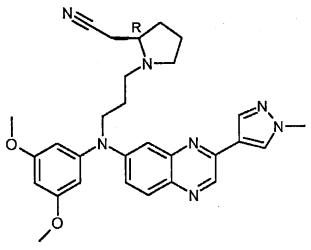
Phản ứng chuyển hóa 34



Điều chế hợp chất 102

3,3-Bis(bromometyl)oxetan (1,592g, 6,52mmol) được bổ sung vào hợp chất 84 (2,2g, 5,44mmol) và natri carbonat (0,961g, 9,1mmol) trong 1,4-đioxan (80ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong thời gian 7 ngày, sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc. Phần dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (pha động, gradien từ 99% DCM, 1% dung dịch NH_3 trong MeOH đến 97,5% DCM, 2,5% dung dịch NH_3 trong MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô dưới áp suất giảm, thu được 880mg (33%) hợp chất 102.

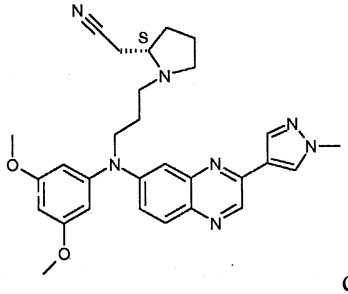
Phản ứng chuyển hóa 35

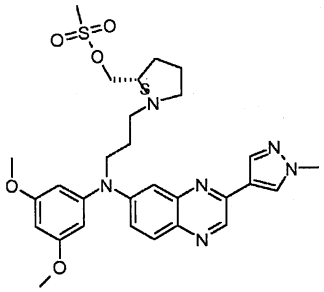
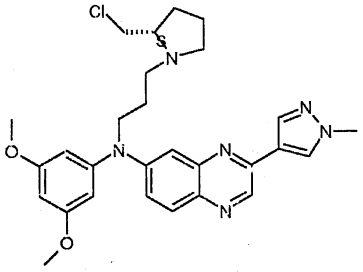


Điều chế hợp chất 103 dưới dạng muối HCl

Natri xyanua (0,094g, 1,92mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 104 (0,5g, 0,96mmol) trong EtOH (10ml) và H_2O (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và dung dịch được kiềm hóa bằng dung dịch nước K_2CO_3 (10%). Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,63g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm 60g PharmPrep MERCK; pha động 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các

phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 0,37g hợp chất (75%). Hợp chất này được tinh chế tiếp bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối trên (CHIRALPAK AD-H 5µm 250x20mm; pha động, 0,3% 2-propylamin, 60% EtOH, 40% CO_2). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,240g, 49%) được hòa tan trong CH_3CN và được làm lạnh ở nhiệt độ 5°C. Dung dịch chứa HCl 5N/i-PrOH (0,28ml) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Dung dịch được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng đietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 0,250g (42%) hợp chất 103.

Điều chế hợp chất 105  dưới dạng muối HCl

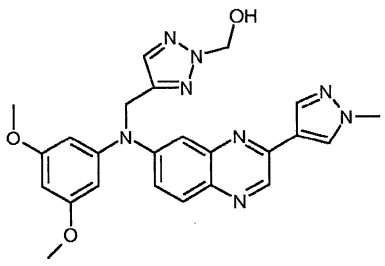
a-1) Điều chế hợp chất trung gian 63  và hợp chất 126 

Metansulfonyl clorua (0,18ml; 2,31mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 108 (580mg; 1,15mmol), Et_3N (0,4ml; 2,88mmol) trong DCM (10mL) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ

được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi, thu được 0,65g (97%) hợp chất trung gian 63 và hợp chất 126.

a-2) Natri xyanua (0,110g, 2,24mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 63 (0,65g, 1,12mmol) trong EtOH (10ml) và H_2O (3ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. EtOAc được bổ sung và dung dịch được kiềm hóa bằng dung dịch nước K_2CO_3 (10%). Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Sunfire Silica 5µm 150x30,0mm; pha động, gradien từ 0% NH_4OH, 100% DCM đến 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế tiếp bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối (CHIRALPAK AD-H 5µm 250x20mm; pha động, 0,3% 2-propylamin, 40% EtOH, 60% CO_2). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,220g, 38%) được hòa tan trong CH_3CN và được làm nguội ở nhiệt độ 5°C. Dung dịch chứa HCl 5N/iPrOH (0,258ml) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C và hỗn hợp được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được nghiền nhỏ từ đietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 0,215g (32%) hợp chất 105.

Phản ứng chuyển hóa 36

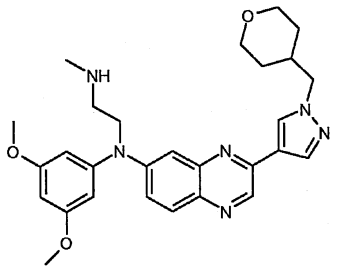


Điều chế hợp chất 109

Natri azit (84,1mg, 1,29mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 5°C vào dung dịch chứa formaldehyt (0,65ml, 8,62mmol) và HOAc (74µl, 1,29mmol) trong đioxan (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 phút và dung dịch chứa hợp chất 38 (310mg, 0,78mmol) trong đioxan (1,5ml) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 10 phút, sau đó lần lượt bổ sung natri L-ascorbat (34mg, 0,17mmol) và dung dịch chứa đồng sulfat trong nước (0,53ml, 0,043mmol). Hỗn hợp phản ứng được để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 3

giờ. Nước được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô, thu được 367mg (100%) hợp chất 109.

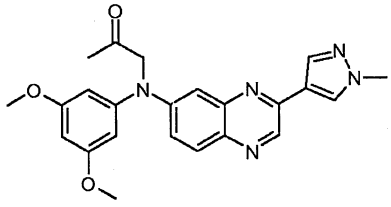
Phản ứng chuyển hóa 37



Điều chế hợp chất 110

Bổ sung 1-cloetyl cloformat (37µl, 0,34mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 111 (được điều chế theo phản ứng chuyển hóa 5a từ hợp chất 129) (170mg, 0,29mmol) trong DCM (20ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bổ sung MeOH (20ml) vào phần cặn và dung dịch được gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu đỏ. Phần cặn (170mg) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Hyperprep C18 HS BDS 100A 8mu (Shandon); pha động, gradien từ 80% dung dịch amoni carbonat 0,5% trong nước, 20% MeOH đến 20% dung dịch amoni carbonat 0,5% trong nước, 80% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 64mg (44%) hợp chất 110.

Phản ứng chuyển hóa 38

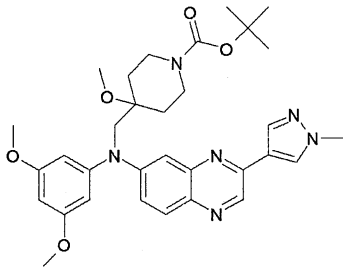


Điều chế hợp chất 82

Dess-martin periodinan (5,16ml, 1,55mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào hợp chất 113 (0,59g, 1,41mmol) trong DCM (10mL) trong dòng khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, được rót vào nước đá và được kiềm hóa bằng dung dịch nước K_2CO_3 (10%). Lớp hữu cơ được chiết bằng DCM, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc ra và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được tinh

chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm; pha động, gradien từ 98% DCM/2% MeOH đến 95% DCM/5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi thu được 0,47g (65%) hợp chất 82.

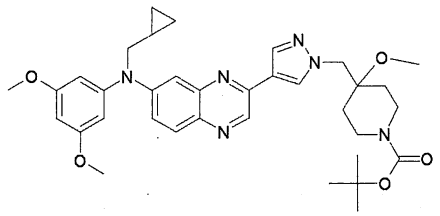
Phản ứng chuyển hóa 39



Điều chế hợp chất 114

Natri hyđrua (104mg; 2,61mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 115 (500mg; 0,87mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (8ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó dung dịch chứa iodometan (0,16ml; 2,61mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn thu được (0,55g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15/40µm, 30g; pha động, gradien từ 100% DCM đến 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 0,39g (76%) hợp chất 114.

Phản ứng chuyển hóa 40

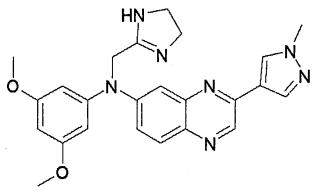


Điều chế hợp chất 116

Natri hyđrua (0,066g, 1,66mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 117 (0,51g, 0,83mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (10ml) ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, sau đó iodometan (0,103ml, 1,66mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 5°C, sau đó được làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót

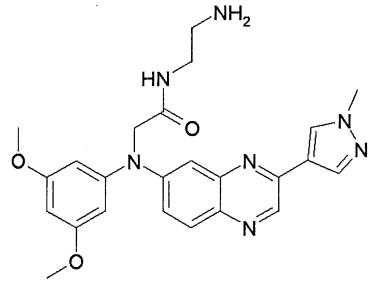
vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15/40µm, 30g MERCK; pha động, gradien từ 100% DCM đến 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được 0,400g (76%) hợp chất 116.

Phản ứng chuyển hóa 41



a) Điều chế hợp chất 118

Bổ sung từng giọt trimetyl nhôm trong heptan (1M, 4ml, 4mmol) vào hỗn hợp đã khuấy gồm etylenđiamin (0,226ml, 3,38mmol) và toluen khan (15ml) được làm lạnh trên bể nước đá và trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 60 phút và sau đó hợp chất 65 (300mg, 0,670mmol) trong toluen khan (7ml) được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ và sau đó được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. MeOH (50ml) được bổ sung thận trọng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút và sau đó được lọc qua Xelit. Các lớp hữu cơ được cô và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel. Các phân đoạn mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi, thu được hợp chất 118 ((4,5-đihyđro-1H-imidazol-2-ylmetyl)-(3,5-đimetoxy-phenyl)-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-quinoxalin-6-yl]-amin) (100mg).

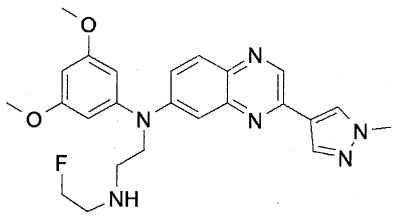


b) Điều chế hợp chất 119

Hợp chất 118 được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong dung dịch nước natri hyđroxit (2N, 5ml) qua đêm để thúc đẩy phản ứng mở vòng. 1,4-đioxan được bổ sung (5ml) và phản ứng được tiếp tục trong thời gian 10 giờ nữa ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được để nguội và được chiết bằng EtOAc (2 lần). Các lớp hữu cơ được làm

khô ($MgSO_4$) và được cô. Axit clohydric trong MeOH được bổ sung và sản phẩm được kết tủa bằng đietyl ete. Chất rắn màu đỏ tươi được tách bằng cách lọc và được làm khô trong lò chân không để thu được hợp chất 119 (N-(2-amino-etyl)-2-{(3,5-đimetoxy-phenyl)-[3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-quinoxalin-6-yl]-amino}-axetamit) (80mg).

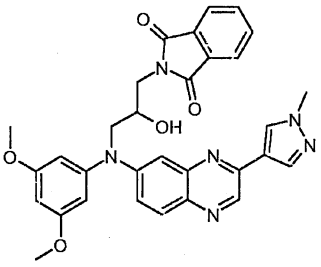
Phản ứng chuyển hóa 42



Điều chế hợp chất 120

Bổ sung 1-iodo-2-floetan (16mg, 0,89mmol) và K_2CO_3 (25mg, 1,78mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 84 (36mg, 0,89mol, 1 đương lượng) trong đioxan (3ml) và DMF (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 90°C trong thời gian 5,5 giờ và một lượng DMF nữa được bổ sung (1,5ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 1,5 giờ. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa EtOAc và nước. Các lớp được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$) và được cô dưới áp suất giảm. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC để thu được hợp chất 120 (17mg).

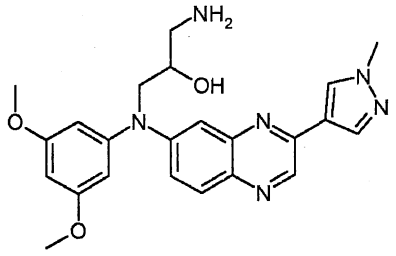
Phản ứng chuyển hóa 43



Điều chế hợp chất 124

Dung dịch chứa hợp chất 76 (0,254g; 0,608mmol), kali phtalimit (0,68g, 3,65mmol) trong N-metyl-pyrolidon (5ml) được gia nhiệt trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ 150°C. Dung dịch được làm nguội và hỗn hợp được rót vào nước lạnh. Sản phẩm được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất 124 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

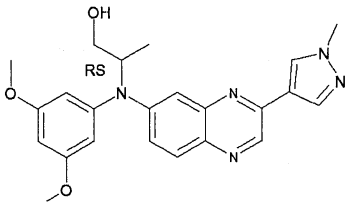
Phản ứng chuyển hóa 44



Điều chế hợp chất 125

Hợp chất 124 được gia nhiệt trong EtOH (20ml) với hyđrazin monohyđrat (0,57ml; 18,25mmol) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được làm bay hơi và phần cặn được rót vào nước. Lớp hữu cơ được chiết bằng DCM, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 400mg sản phẩm thô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g, PharmPrep MERCK; pha động 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi để thu được 140mg (53%) hợp chất 125. Điểm nóng chảy = 99°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 45

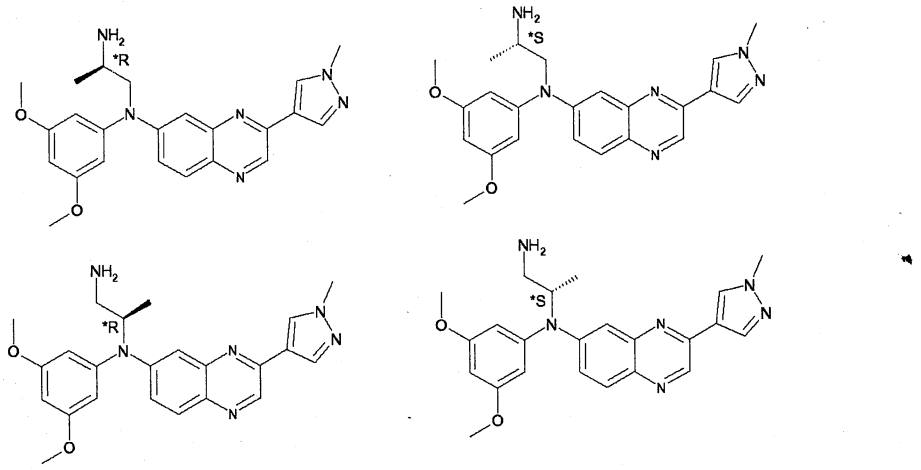


Điều chế hợp chất 606

Dung dịch chứa hợp chất 605 (5,3g; 11,55mmol) trong THF khan (105ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa lithi nhôm hyđrua (0,789g; 20,79mmol) trong THF khan (105ml) ở nhiệt độ 0°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 0°C. EtOAc được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, sau đó nước được bổ sung từng giọt. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 1000g; gradien pha động từ 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH đến 0,1% NH_4OH, 94% DCM, 6% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (4g, 75%) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không, thu được 3,5g (65%) hợp chất 606. Điểm nóng chảy: 97°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 46

Điều chế hợp chất 608, 609, 610, 611



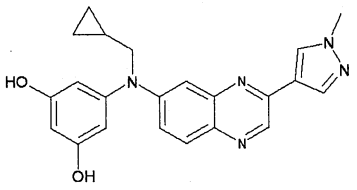
* có nghĩa là hoá học lập thể tương ứng

Hợp chất 607 (7,4g; 6,74mmol), hyđrazin monohyđrat (2,52ml; 80,94mmol) trong EtOH (240ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được rót vào nước đá. DCM được bổ sung và lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (5,1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm; 450g; pha động 0,5% NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi để thu được 1,1g phân đoạn I = hợp chất 896 (hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh) và 1,1g phân đoạn II = hợp chất 897 (hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh).

Các chất đồng phân đối ảnh của phân đoạn I và II được tách riêng bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối (CHIRALPAK AD-H 5µm 250x20mm; pha động, 0,3% 2-propylamin, 60% CO_2, 40% isopropanol). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất của phân đoạn I (0,52g) được kết tinh trong CH_3CN, thu được 0,325g (12%) hợp chất 608 (R*, điểm nóng chảy =159°C (DSC)). Chất đồng phân đối ảnh thứ hai của phân đoạn I (0,53g) được kết tinh trong CH_3CN, thu được 0,284g (10%) hợp chất 609 (S*, điểm nóng chảy =155°C (DSC)).

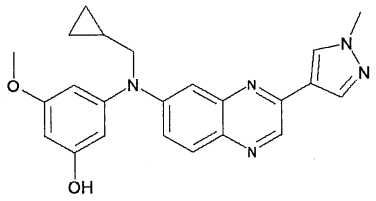
Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất của phân đoạn II (0,47g) được kết tinh trong CH_3CN/đietyl ete, thu được 0,327g (12%) hợp chất 610 (R*, điểm nóng chảy =150°C (DSC)). Chất đồng phân đối ảnh thứ hai của phân đoạn II (0,475g) được kết tinh trong CH_3CN, thu được 0,258g (9%) hợp chất 611 (S*, điểm nóng chảy =148°C (DSC)).

Phản ứng chuyển hóa 47



a) Điều chế hợp chất 612

Bo tribromua (11,55ml; 11,55mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 202 trong DCM (10ml) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch được để tăng dần lên đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian 3 ngày. Phản ứng được dừng bằng MeOH ở nhiệt độ 0°C. Sau đó, dung dịch NH_3 bão hòa được bổ sung vào để trung hoà hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (C18, 10µm, 250g, 5cm; pha động dung dịch $(NH_4)_2CO_3$ 0,25% trong nước, CH_3CN). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,160g (22%) hợp chất 612.

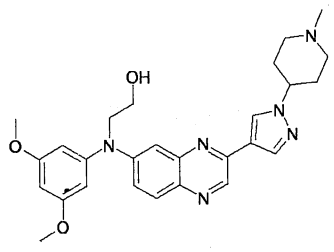


b) Điều chế hợp chất 613

Kali carbonat (0,057g; 0,41mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 612 (0,080g; 0,21mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (15ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau đó, metyl iot (0,013ml; 0,21mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm đến xấp xỉ 1/3 thể tích ban đầu của nó. Phần cặn được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,05g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (RP Vydac

Denali C18, 10µm, 250g, 5cm; pha động dung dịch $(NH_4)_2CO_3$ 0,25% trong nước, CH_3CN). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,025g) được tách riêng bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối (CHIRALPAK Diacel OJ-H 20x25 0mm; pha động, CO_2, MeOH với 0,2% 2-propylamin). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi để thu được 0,007g (9%) hợp chất 613.

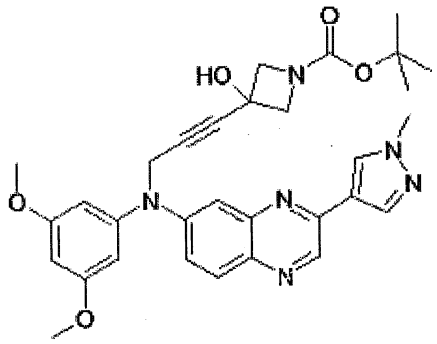
Phản ứng chuyển hóa 48



Điều chế hợp chất 625

Iodometan (0,096ml; 1,54mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 624 (0,73g; 1,54mmol) và K_2CO_3 (0,213g; 1,54mmol) trong CH_3CN (20ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,666g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH hình cầu, 10µm, 60g; građien pha động từ 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH đến 1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,3g (38%) hợp chất 625. Điểm nóng chảy: 156°C (DSC).

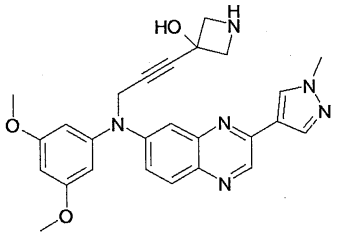
Phản ứng chuyển hóa 49



a) Điều chế hợp chất 626

Hợp chất 38 (2g; 5,0mmol) được hòa tan trong THF (80ml), sau đó dung dịch được làm lạnh ở nhiệt độ -78°C và n-butyllithi 1,6M trong hexan (3,1ml; 5,0mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để tăng từ từ lên -30°C và được khuấy trong thời gian

45 phút. 1-Boc-azetiđinon (0,715g; 4,17mmol) trong THF (8ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -78°C và được khuấy trong thời gian 1 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được để tăng lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Dung dịch được rót vào nước đá và NH_4Cl, EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (2,86g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 450g; pha động 0,1% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,343g (15%) hợp chất 626.

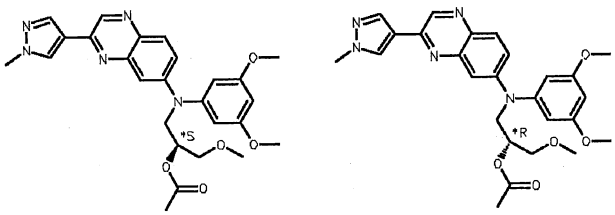


b) Điều chế hợp chất 627

Axit trifloaxetic (1,4ml; 17,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 626 (0,17g; 0,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, DCM được bổ sung và được kiềm hóa bằng NH_4OH. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,35g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,048g (34%) hợp chất 627.

Phản ứng chuyển hóa 50

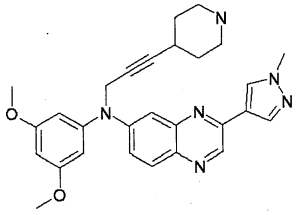
Điều chế hợp chất 628 và 629



NaH (0,22g; 5,56mmol) được bổ sung từng phần vào hợp chất 14 (0,5g; 1,1mmol) trong THF (30ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó, axetyl clorua (0,8ml; 11,1mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 5°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn

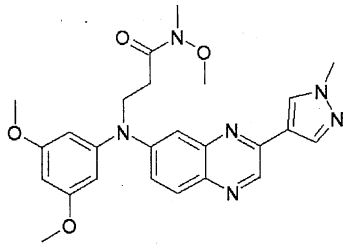
hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,51g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 5µm, 250*30mm; građien pha động từ 100% DCM đến 0,5% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 220mg sản phẩm. Các chất đồng phân đối ảnh được tách riêng bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối (CHIRALPAK AD-H 5µm 250x20mm; pha động, 60% CO_2, 40% isopropanol). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất (0,105g) được kết tinh trong đietyl ete, thu được 0,050g (9%) hợp chất 628 (S*, điểm nóng chảy =122°C). Chất đồng phân đối ảnh thứ hai (0,096g) được kết tinh trong đietyl ete, thu được 0,051g (9%) hợp chất 629 (R*, điểm nóng chảy =124°C).

Phản ứng chuyển hóa 51

Điều chế hợp chất 631  dưới dạng muối HCl

Axit trifloaxetic (0,52ml; 6,9mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 630 (0,4g; 0,7mmol) trong DCM (7ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá, DCM được bổ sung và được kiềm hóa bằng K_2CO_3. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 30g; pha động 0,5% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. HCl trong rượu isopropylic 5N được bổ sung từng giọt vào phần cặn (0,41g). Axeton và đietyl ete được bổ sung. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không để thu được 0,383g (98%) hợp chất 631. Điểm nóng chảy: 189°C (Kofler).

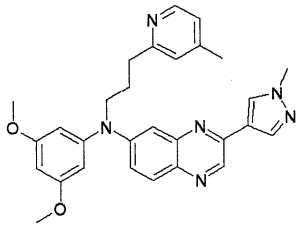
Phản ứng chuyển hóa 52



Điều chế hợp chất 633

1,1'Carbonyldiimidazol (1,1g, 6,6mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 297 (2,4g; 5,6mmol) trong DCM (60ml). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. N,O-đimetylhyđroxylamin hyđroclorua (0,65g; 6,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được gạn, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (2,6g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều 15-40µm, 300g; pha động 0,3% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được 0,185g (11%). Phần cặn (0,5g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,28g (11%) hợp chất 633. Điểm nóng chảy: 130°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 53

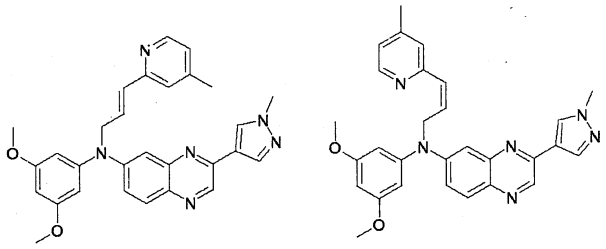


Điều chế hợp chất 635

Hợp chất 634 (0,26g; 0,53mmol) được hyđro hoá ở nhiệt độ trong phòng trong EtOAc (10ml) với Pd/C (0,05g) làm chất xúc tác dưới áp suất khí quyển. Sau thời gian 18 giờ, chất xúc tác được lọc ra trên đệm Xelit® và phần dịch lọc được cô trong chân không đến khô. Phần cặn (0,256g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOHSiOH, 5µm, 150*30mm; građien pha động từ 100% DCM đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,085g) được kết tinh từ CH_3CN/DIPE. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,075g (29%) hợp chất 635. Điểm nóng chảy: 110°C (DSC).

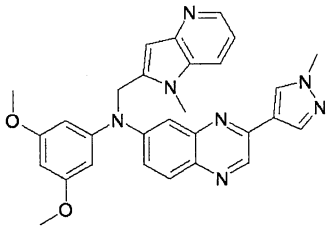
Phản ứng chuyển hóa 54

Điều chế hợp chất 637 và 636



Hợp chất 634 (0,38g; 0,78mmol) được hydro hoá ở nhiệt độ trong phòng trong EtOAc (40ml) với chất xúc tác Lindlar (0,075g) làm chất xúc tác dưới áp suất khí quyển. Sau thời gian 9 giờ, chất xúc tác được lọc ra trên đệm Xelit®, được rửa bằng DCM/MeOH và phần dịch lọc được cô trong chân không đến khô. Phần cặn (0,474g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOHSiOH, 5µm, 150*30mm; gradien pha động từ 100% DCM đến 0,8% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô để thu được hai phân đoạn. Phân đoạn thứ nhất (0,135g) được kết tinh từ dietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,099g (26%) hợp chất 636 (Z). Điểm nóng chảy: >260°C (Kofler). Phân đoạn thứ hai được kết tinh từ dietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,048g (13%) hợp chất 637 (E). Điểm nóng chảy: 80°C (Kofler).

Phản ứng chuyển hóa 55

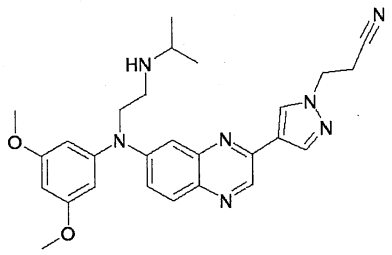


Điều chế hợp chất 640

Kali tert-butoxit (0,054g; 0,48mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 809 (0,24g; 0,48mmol) trong THF (15ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,44g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 5µm, 150*30mm; gradien pha động từ 70% heptan, 2% MeOH, 28% EtOAc đến 20% MeOH, 80% EtOAc). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được

cô. Phần cặn (0,132g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,087g (37%) hợp chất 640. Điểm nóng chảy: 241°C (DSC).

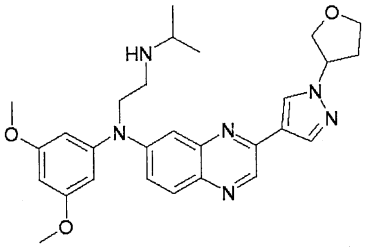
Phản ứng chuyển hóa 56



Điều chế hợp chất 642

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 137 (0,51g; 1,1mmol), 3-bromopropionitril (0,11ml; 1,4mmol) và K_2CO_3 (0,8g; 5,6mmol) trong CH_3CN (15ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,5g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 5µm, 150*30mm; gradien pha động từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,9% NH_4OH, 91% DCM, 9% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,35g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,257g (47%) hợp chất 642. Điểm nóng chảy: 127°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 57

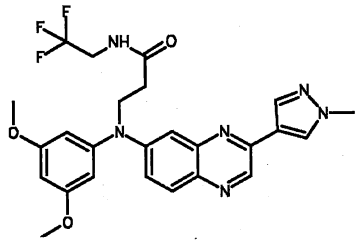


Điều chế hợp chất 643 dưới dạng muối HCl

3-Hyđroxytetrahyđrofuran (0,19ml; 2,3mmol) và triphenylphosphin (0,61; 2,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 137 (0,5g; 1,16mmol) trong THF (14ml) trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, sau đó điisopropyl azodicarboxylat (0,46ml; 2,3mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 5µm, 150*30mm; pha động 0,5%

NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,19g) được hòa tan trong MeOH, 2,3ml HCl *i*-PrOH được bổ sung, sau đó clohyđrat được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô để thu được 0,178g (25%) hợp chất 643. Điểm nóng chảy: 160°C (Kofler)

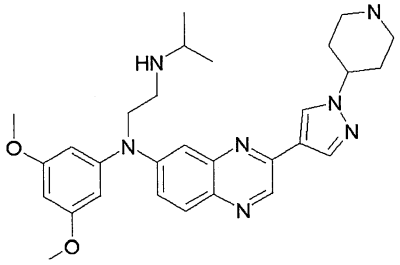
Phản ứng chuyển hóa 58



Điều chế hợp chất 648

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 297 (1,65g, 3,8mmol), 2,2,2-trifloetylamin (1,4ml, 9,4mmol), 1-hyđroxybenzotriazol (3,6g, 9,4mmol), trietylamin (1ml, 7,5mmol) trong *N,N*-đimetylformamit (50ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (3,2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Silica không đều 20x40; pha động 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được nghiền nhỏ bằng đietyl ete, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 1,15g (65%) hợp chất 648, điểm nóng chảy = 196°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 59

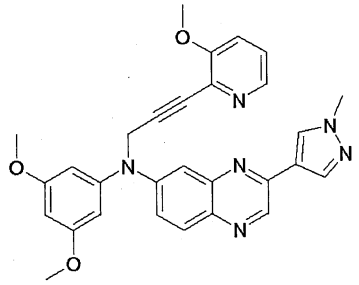


Điều chế hợp chất 651

Axit trifloaxetic (1ml; 14,3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 650 (0,44g; 0,7mmol) trong DCM (5,2ml) ở nhiệt độ 0-5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được làm nguội bằng dung dịch K_2CO_3 10%. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,45g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Silica

không đều 15x40; 30g, pha động 1% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Phân đoạn sản phẩm được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ đietyl ete/CH_3CN, được lọc và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 60°C, thu được 0,26g (72%) hợp chất 651, điểm nóng chảy = 122°C (Kofler).

Phản ứng chuyển hóa 60

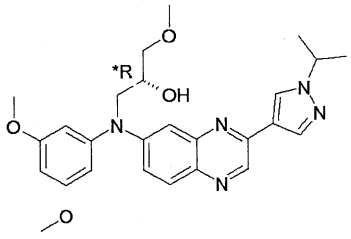


Điều chế hợp chất 652

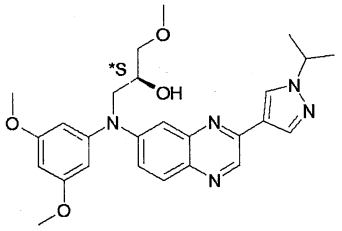
Huyền phù của hợp chất 38 (1g; 3,5mmol), 2-bromo-3-metoxypyriđin (0,25g; 0,35mmol) và Et_3N (3,0ml; 21,5mmol) trong DMSO (20ml) được loại khí trong dòng khí N_2. Điclobis(triphenylphosphin)-paladi (0,25g; 0,36mmol) và đồng (I) iođua (0,034g; 0,18mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước và EtOAc được bổ sung. Hỗn hợp được lọc trên đệm xelit®. Lớp hữu cơ được gạn, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (1,4g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-40µm, 450g; pha động, 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,6g (65%) hợp chất 652. Điểm nóng chảy: 144°C (DSC)

Phản ứng chuyển hóa 61

Điều chế hợp chất 656 và 657



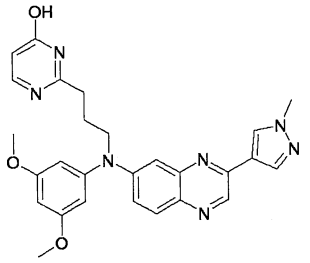
dưới dạng muối HCl



dưới dạng muối HCl

Hợp chất 14a (3,4g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 15-40µm, 300g; pha động, 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (1g) được tách riêng bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối (CHIRALPAK AD-H 5µm 250x20mm; pha động, 40% 2-propylamin, 60% CO_2). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Chất đồng phân đối ảnh được rửa giải thứ nhất (0,5g) được hòa tan trong đietyl ete, 5 đương lượng của HCl trong *i*-PrOH được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,29g (8%) hợp chất 656 (R*, điểm nóng chảy =95°C (Kofler)). Chất đồng phân đối ảnh thứ hai (0,55g) được tinh chế bằng SFC đối xứng trên (Amino 6µm 150*21,2mm, pha động, 90% CO_2, 10% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,47g) được hòa tan trong đietyl ete, 5 đương lượng HCl trong *i*-PrOH được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,36g (11%) hợp chất 657 (S*, điểm nóng chảy =110°C (Kofler)).

Phản ứng chuyển hóa 62

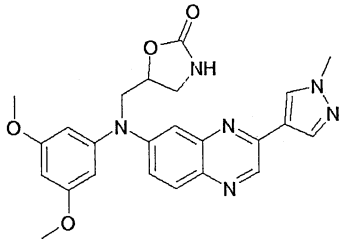


Điều chế hợp chất 663

Hợp chất 662 (0,25g; 0,49mmol) trong HCl (1M trong H_2O) (12,2ml; 12,2mmol) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được làm bay hơi đến khô. Sau đó, phần cặn được trộn trong DCM và được rửa bằng dung dịch K_2CO_3 10%. Lớp hữu cơ được tách riêng và được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,2g) được

tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 5µm, 150*30mm, pha động, građien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,1% NH_4OH, 89% DCM, 11% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,1g (41%) hợp chất 663. Điểm nóng chảy: 200°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 63

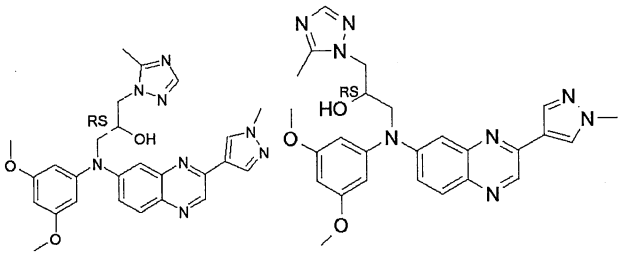


Điều chế hợp chất 670

1,1'-Carbonylđiimidazol (0,5g, 3mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 125 (1,2g, 2,8mmol) trong THF (20,5ml) ở nhiệt độ 0°C trong dòng khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn (1,3g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH không đều, 20-45µm, 300g; pha động 0,2% NH_4OH, 96% DCM, 4% iPrOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu lại, dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,98g) được kết tinh từ CH_3CN và đietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô để thu được 0,8g (64%) hợp chất 670. Điểm nóng chảy: 157°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 64

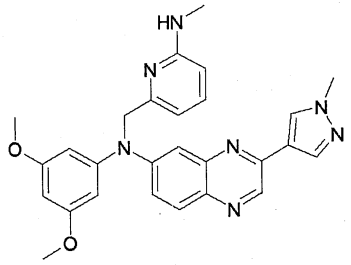
Điều chế hợp chất 671 và 672



Hỗn hợp bao gồm hợp chất 76 (1,5g; 3,6mmol) và 3-metyl-1H-1,2,4-triazol (3,7ml; 28,9mmol) trong 1-metyl-2-pyroliđinon (4ml) trong ống kín được gia nhiệt ở

nhiệt độ 140°C bằng cách sử dụng một lò vi sóng kiểu đơn (Biotage Initiator EXP 60) trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô (2,1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (15-40µm 300g; pha động, 0,5% NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (Xyano 6µm 150*21mm; pha động, 90% CO_2, 10% EtOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi. Chất đồng phân thứ nhất (0,3g) được kết tinh trong CH_3CN/dietyl ete, thu được 0,26g (15%) hợp chất 671. Điểm nóng chảy =144°C (DSC). Chất đồng phân thứ hai (0,34g) được kết tinh trong CH_3CN/dietyl ete, thu được 0,26g (15%) hợp chất 672. Điểm nóng chảy =194°C (DSC).

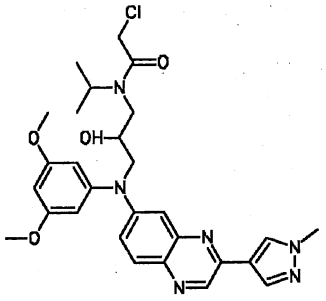
Phản ứng chuyển hóa 65



Điều chế hợp chất 673

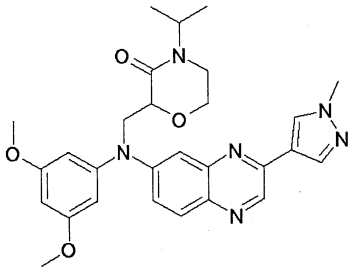
Hỗn hợp bao gồm hợp chất 584 (0,64g; 1,2mmol) và metylamin trong THF 2M (3ml; 6mmol) trong 1-metyl-2-pyroliđinon (5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 24 giờ trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô (1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (5µm; građien pha động từ 100% DCM đến 0,6% NH_4OH, 94% DCM, 6% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ axeton và đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,34g (58%) hợp chất 673. Điểm nóng chảy: 180°C (Kofler).

Phản ứng chuyển hóa 66



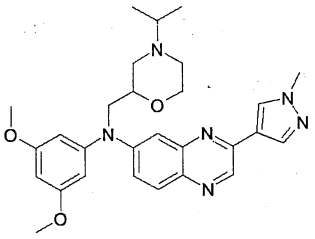
a) Điều chế hợp chất 674

Cloaxetyl clorua (0,23ml; 2,9mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất 409 (1,3g, 2,7mmol) và trietylamin (1,14ml, 8,2mmol) trong axetonitril (40ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Nước được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm khô để thu được 1,5g hợp chất 674 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



b) Điều chế hợp chất 675

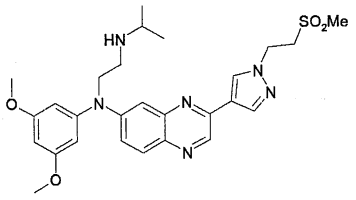
Kali tert butoxit được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất 674 (2,6g; 4,7mmol) trong isopropanol (58ml) và THF (58ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, sau đó được rót vào nước đá và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô (2,1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (20-45µm 450g; građien pha động từ 0,2% NH_4OH, 96,5% DCM, 3,5% MeOH đến 1% NH_4OH, 89% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,61g) được kết tinh từ đietyl ete và CH_3CN. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,49g (21%) hợp chất 675. Điểm nóng chảy: 187°C (Kofler).



c) Điều chế hợp chất 676

Lithi nhôm hyđrua (0,028g; 0,73mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 674 (0,25g; 0,48mmol) trong THF (20ml) trong dòng khí N_2 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong thời gian 1 giờ. EtOAc được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, sau đó nước được bổ sung từng giọt. Lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô (1g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (5µm; pha động, građien từ 100% DCM đến 0,6% NH_4OH, 94% DCM, 6% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,155g) được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng (2-etylpyriđin 6µm; pha động 0,3% isopropylamin, 20% MeOH, 80% CO_2). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,053g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (15-40µm 10g; građien pha động từ 100% DCM đến 0,6% NH_4OH, 94% DCM, 6% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô để thu được 0,043g (18%) hợp chất 677. Điểm nóng chảy: 88°C (Kofler).

Phản ứng chuyển hóa 67



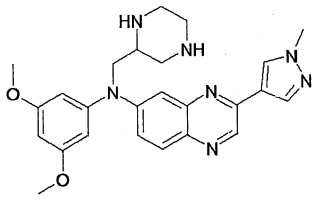
a) Điều chế hợp chất 678

Thử nghiệm được thực hiện 3 lần theo lượng sau đây.

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 137 (muối HCl) (1g; 2,3mmol), 2-bromoetyl-metylsulfon (0,5ml; 2,8mmol) và K_2CO_3 (0,6g; 4,6mmol) trong CH_3CN (33ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Các lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa bằng nước muối, được gom lại, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần

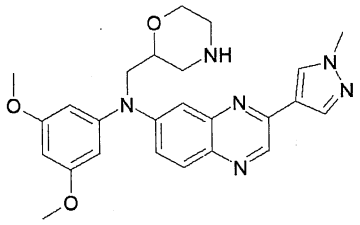
cặn (5,2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 15-40µm, 450; gradien pha động từ 0,5% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH đến 0,5% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (3,2g) được kết tinh từ dietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 2,2g (78%) hợp chất 678. Điểm nóng chảy: 148°C (DSC).

Phản ứng chuyển hóa 68

a) Điều chế hợp chất 680 

Hợp chất 681 (0,97g; 1,4mmol) trong axit trifloaxetic (28,5ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 24 giờ trong ống kín. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được pha loãng trong DCM và được kiềm hóa bằng $NaHCO_3$. Lớp hữu cơ được tách riêng và được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1,2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 15-40µm, 300g; gradien pha động từ 0,5% NH_4OH, 92% DCM, 8% MeOH đến 0,5% NH_4OH, 90% DCM, 10% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,4g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH 10µm, 60g; pha động 0,5% NH_4OH, 93% DCM, 7% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn được kết tinh từ DIPE/CH_3CN. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,29g (45%) hợp chất 680. Điểm nóng chảy: 167°C (DSC).

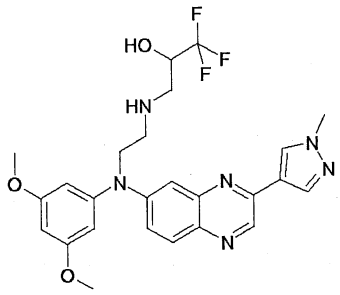
Phản ứng chuyển hóa 69

a) Điều chế hợp chất 682 

Paladi 10% trên cacbon (0,65g; 6mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 10 (1,5g; 2,7mmol) trong MeOH (30ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất 3 bar. Sau thời gian 24 giờ, chất xúc tác được lọc ra trên đệm Xelit® và phần dịch lọc được cô. Phần cặn (1,2g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica

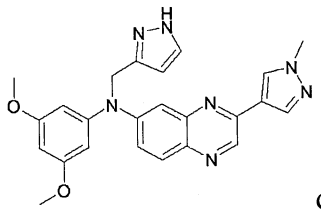
gel (SiOH 20-40µm, 450g; građien pha động từ 0,2% NH_4OH, 96% DCM, 4% MeOH đến 0,2% NH_4OH, 95% DCM, 5% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,25g) được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng (2-etylpyriđin 6µm; pha động 0,3% isopropylamin, 20% MeOH, 80% CO_2). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ đietyl ete và CH_3CN. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô để thu được 0,15g (12%) hợp chất 682. Điểm nóng chảy: 149°C (Kofler).

Phản ứng chuyển hóa 70

a) Điều chế hợp chất 683 

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 84 (1g; 2,5mmol) và 1,2-epoxy-3,3,3-triflopropan (0,4ml; 4,9mmol) trong MeOH (15ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (1,6g) được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (SiOH, 15-40µm, 300g; građien pha động từ 0,1% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 0,1% NH_4OH, 97% DCM, 3% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được cô. Phần cặn (0,56g) được kết tinh từ đietyl ete. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,2g (16%) hợp chất 683. Điểm nóng chảy: 123°C (DSC).

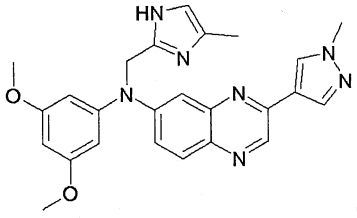
Phản ứng chuyển hóa 71

Điều chế hợp chất 685  dưới dạng muối HCl

Ở nhiệt độ 5°C, dung dịch HCl 5N trong *i*-PrOH 5/6N (2,4ml; 12mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 686 (0,9g; 1,7mmol) trong CH_3OH (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 2 giờ, sau đó trong thời gian 15 giờ

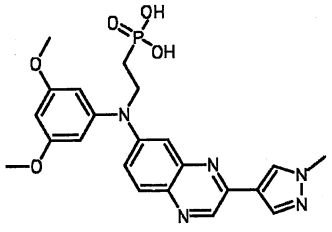
ở nhiệt độ trong phòng. Chất kết tủa được lọc ra và được làm khô trong chân không để thu được 0,425g (52%) hợp chất 685. Điểm nóng chảy =203°C (Kofler).

Phản ứng chuyển hóa 72

Điều chế hợp chất 696  dưới dạng muối HCl

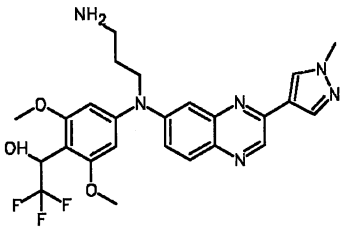
Hyđro clorua (4M trong đioxan) (6,8ml; 27,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 695 (1,9g; 3,4mmol) trong CH_3CN (37ml) và được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,3g (15%) hợp chất 696. Điểm nóng chảy: 188°C (Kofler)

Phản ứng chuyển hóa 73

Điều chế hợp chất 902  .HBr

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 669 (200mg, 0,38mmol) và bromotrimetylsilan (3,16ml, 23,975mmol) trong DCM khan (4ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi, phần cặn thu được được pha loãng bằng MeOH-nước (1:1, 10ml) và được khuấy trong thời gian 20 phút. Chất kết tủa được lọc, được rửa bằng AcOEt và được làm khô để thu được 149mg (82%) hợp chất 902.

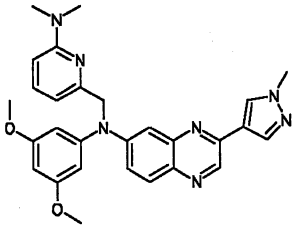
Phản ứng chuyển hóa 74

Điều chế hợp chất 906 

Hợp chất 93 (340mg, 0,81mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào trifloaxetalđehyt metyl hemiketal (311µl, 3,25mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

0°C trong thời gian 4 giờ 30 phút. Hỗn hợp được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (5µm, pha động: gradien từ 0,2% NH_4OH, 98% DCM, 2% MeOH đến 1,3% NH_4OH, 87% DCM, 13% MeOH). Các phân đoạn sản phẩm mong muốn được gom lại và dung môi được làm bay hơi,thu được 41mg. Phần cặn được trộn trong Et_2O, được lọc và được làm khô để thu được 29mg hợp chất 906.

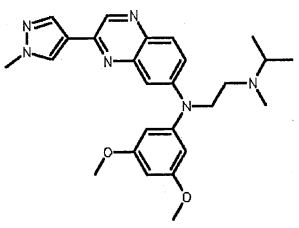
Phản ứng chuyển hóa 75



Điều chế hợp chất 918

Hỗn hợp bao gồm hợp chất 584 (397mg; 0,75mmol), đimetylamin (3ml dung dịch 2,0M trong tetrahyđrofuran; 6mmol) trong 1-metyl-2-pyroliđinon (11ml) được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 24 giờ trong ống kín. Hỗn hợp được rót vào nước đá và EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô để thu được 607mg phần cặn, mà được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (15-40µm, 90g, pha động DCM/CH_3OH/NH_4OH: 98/2/0,1). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và được làm bay hơi đến khô để thu được 461mg phần cặn mà được tinh chế lại bằng sắc ký trên silica gel (5µm, pha động: gradien từ 100% DCM đến 0,6% NH_4OH, 94% DCM, 6% MeOH). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và được làm bay hơi đến khô để thu được 390mg. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn đối xứng trên (đietylaminopropyl 5µm, pha động 0,3% isopropylamin, 92% CO_2, 8% MeOH). Các phân đoạn mong muốn được gom lại và được làm bay hơi đến khô để thu được 233mg phần cặn mà được kết tinh từ Et_2O. Chất kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 211mg (57%) hợp chất 918.

Phản ứng chuyển hóa 76



Điều chế hợp chất 757

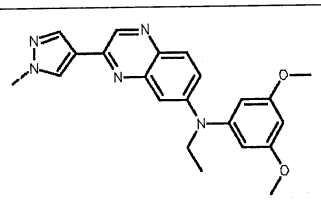
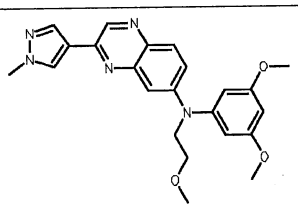
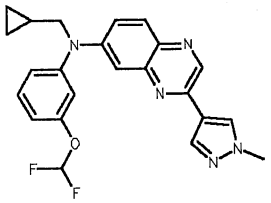
Ở nhiệt độ 5°C, trong môi trường N_2, NaH (447,83mg, 11,2mmol) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm hợp chất 4 (2g, 4,48mmol) trong DMF (40ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong thời gian 30 phút, sau đó iodometan (0,335ml, 5,375mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, được rót vào dung dịch H_2O +NaCI và được chiết bằng AcOEt. Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi đến khô để thu được 2g phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (15-40µm, 40g, $CH_2Cl_2/CH_3OH/NH_4OH$: 96/4/0,1). Các phân đoạn tinh khiết được gom lại và được làm bay hơi đến khô để thu được 2 phân đoạn: 1,05g hợp chất 757 và 0,3g hợp chất 757.

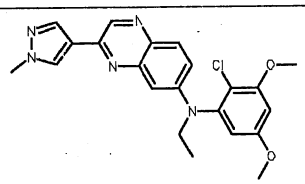
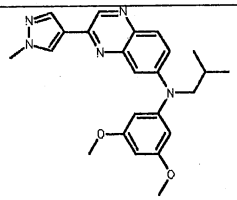
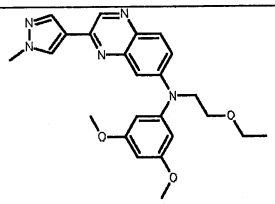
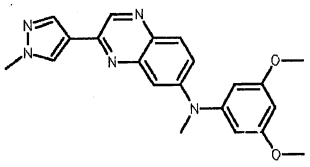
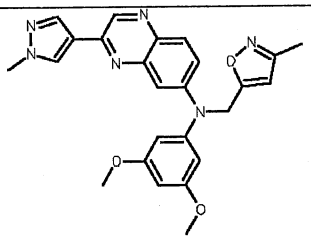
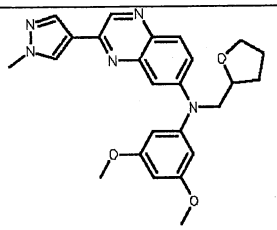
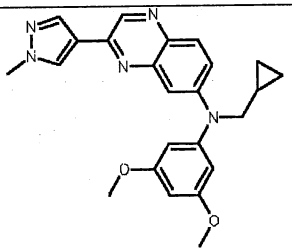
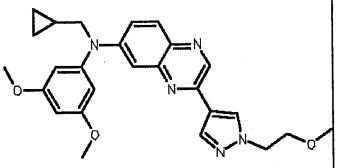
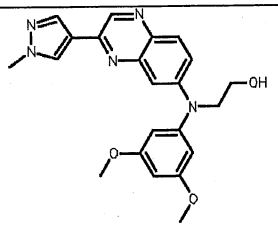
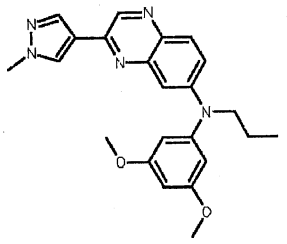
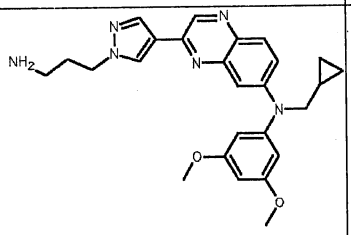
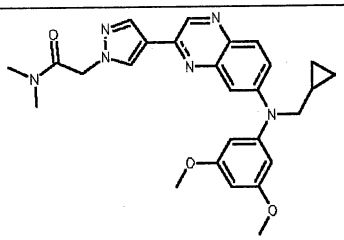
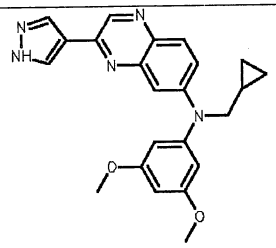
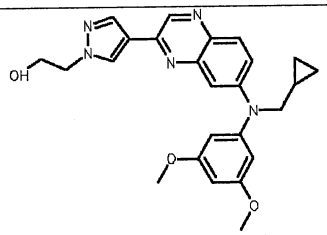
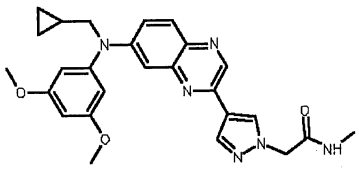
Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình phản ứng của một trong số các ví dụ trên bằng cách sử dụng nguyên liệu ban đầu thay thế cho thích hợp. Các chất được nêu có NMR* có dữ liệu NMR sau đây.

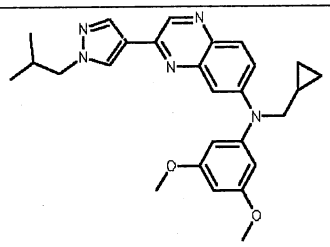
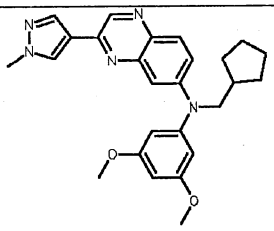
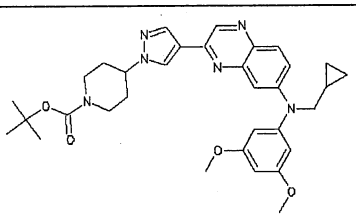
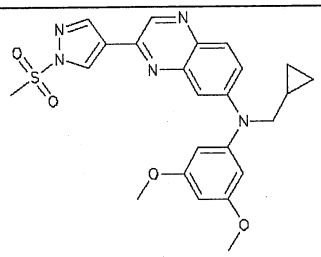
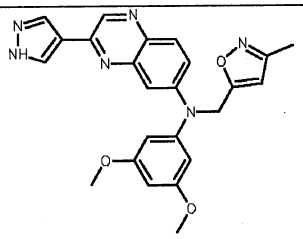
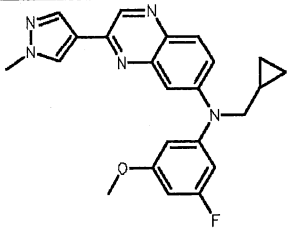
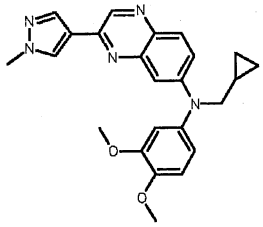
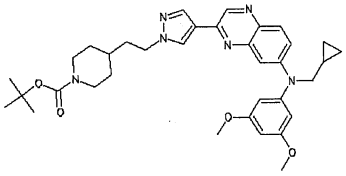
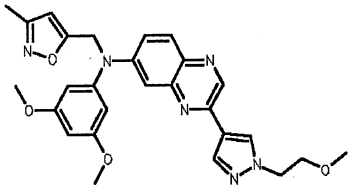
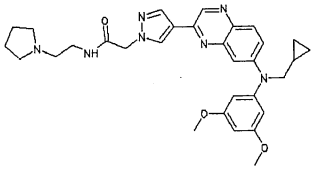
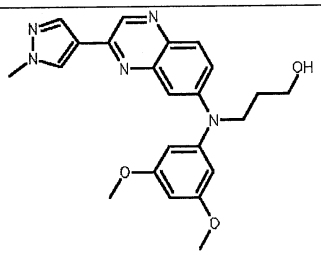
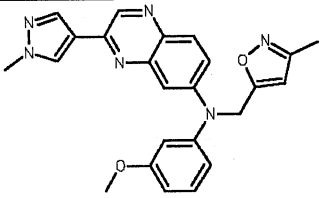
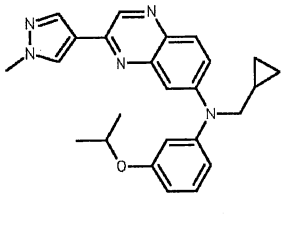
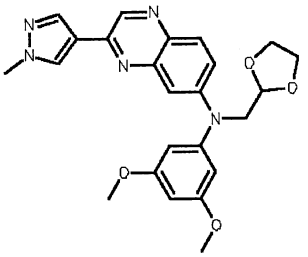
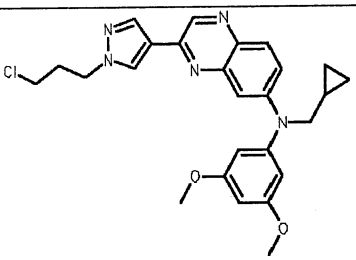
Trong bảng =CoX (hoặc =BX) dùng để chỉ phương pháp điều chế hợp chất này được mô tả trong tài liệu phản ứng chuyển hóa X (hoặc phương pháp BX).

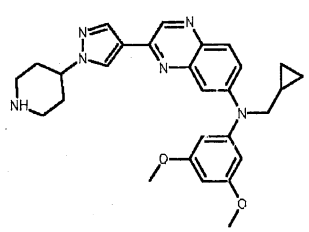
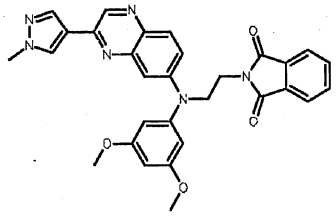
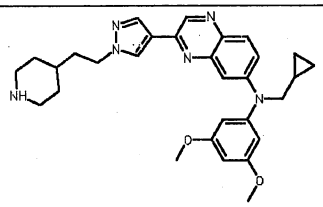
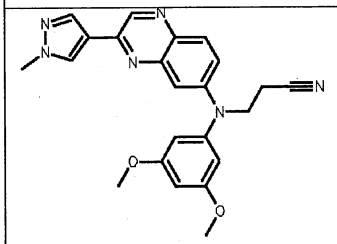
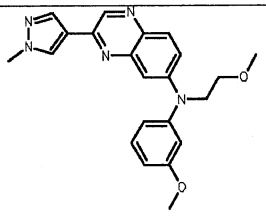
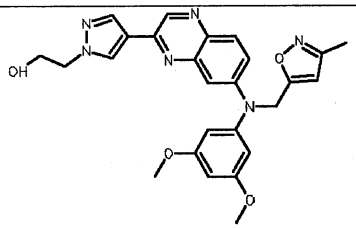
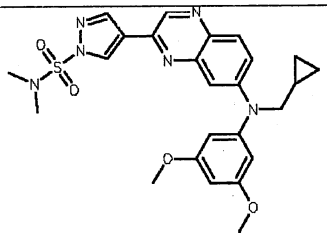
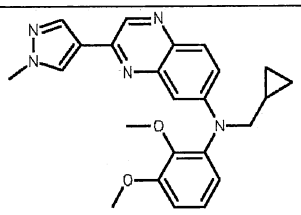
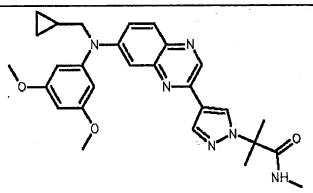
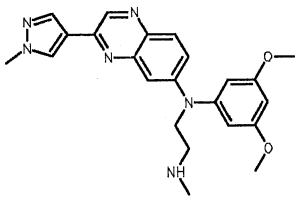
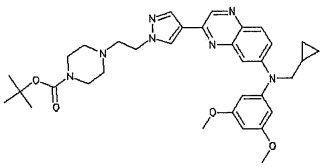
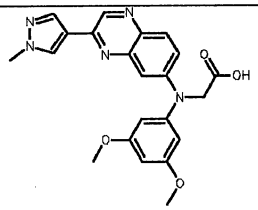
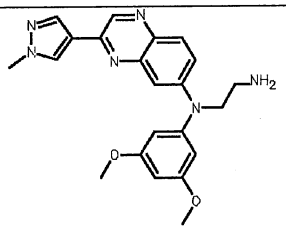
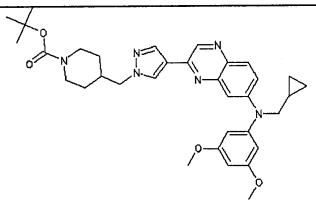
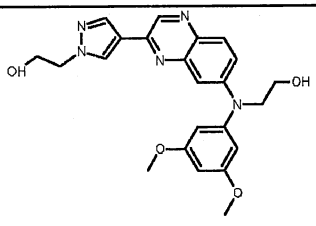
Trong bảng ~CoX (hoặc ~BX) dùng để chỉ hợp chất này được điều chế theo phản ứng chuyển hóa X (hoặc phương pháp BX).

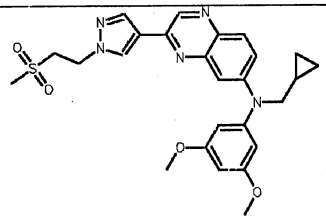
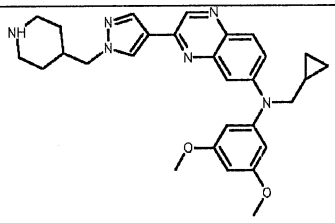
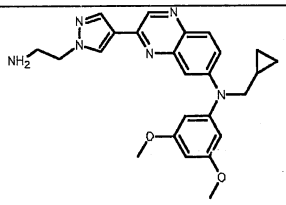
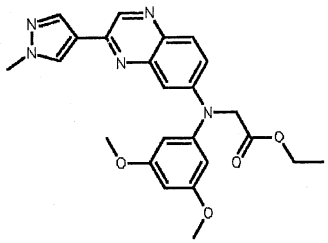
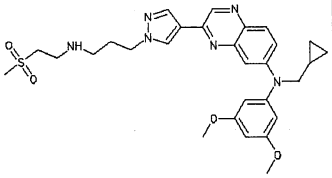
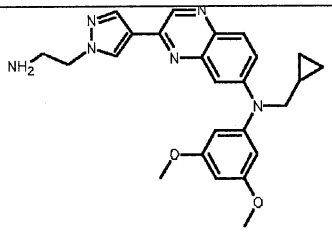
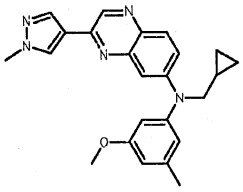
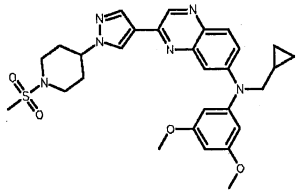
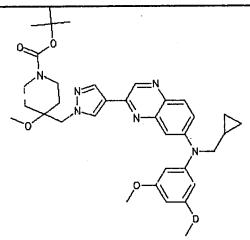
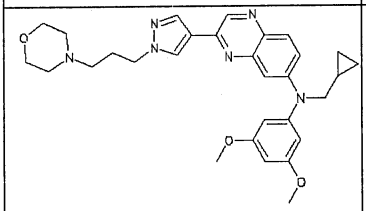
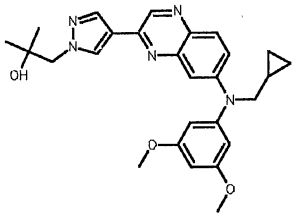
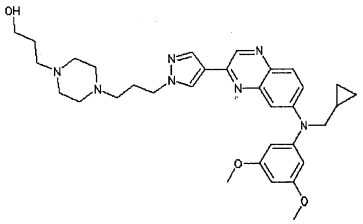
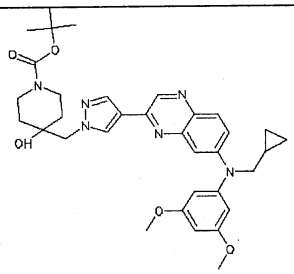
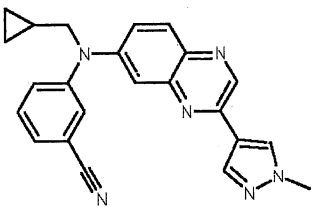
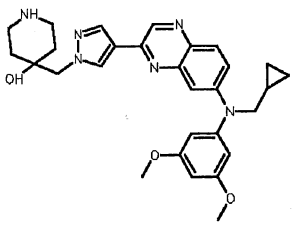
Như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, hợp chất được tổng hợp bằng cách sử dụng các quy trình như được mô tả có thể tồn tại dưới dạng solvat, ví dụ, hyđrat, và/hoặc có chứa dung môi dư hoặc tạp chất nhỏ. Hợp chất được tách dưới dạng muối, có thể là hệ số tỷ lượng số nguyên, tức là muối đơn hoặc muối kép, hoặc của hệ số tỷ lượng trung bình.

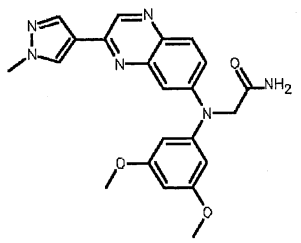
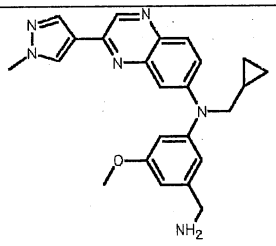
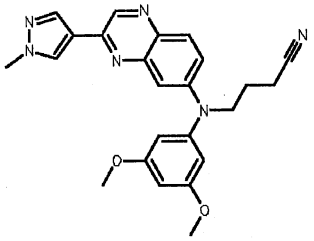
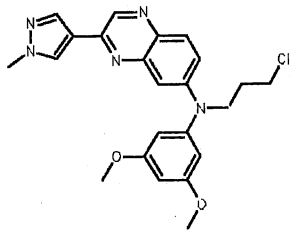
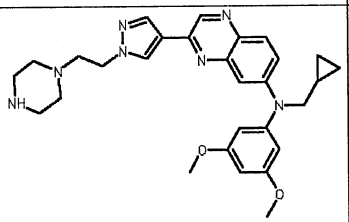
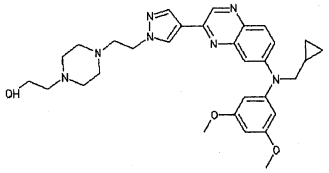
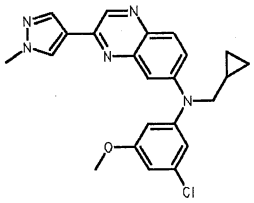
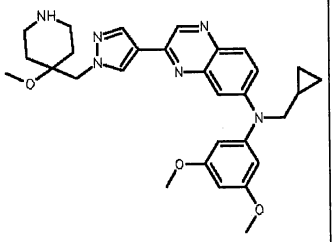
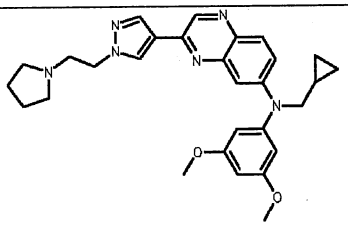
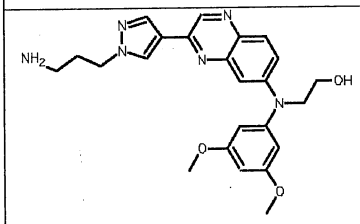
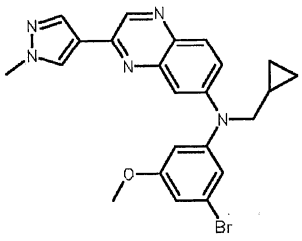
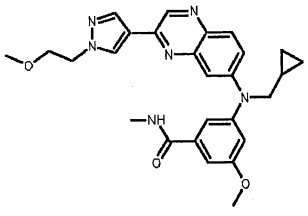
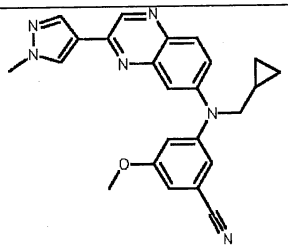
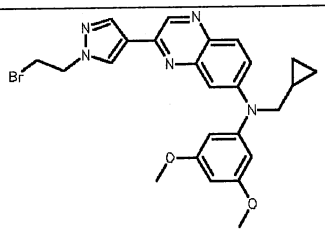
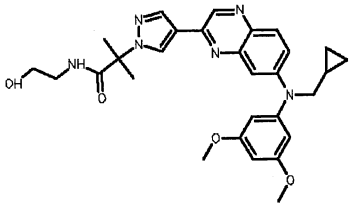
		 dưới dạng muối HCl
200; ~B5b-1; NMR*	204;~B5b-2; NMR*	209;~B5

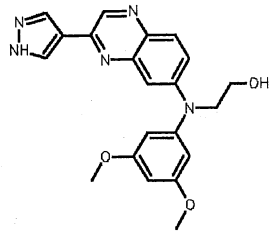
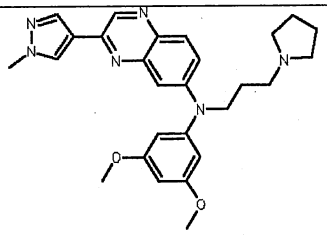
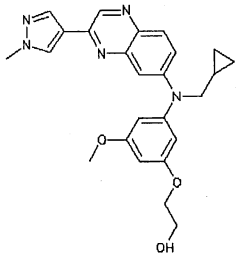
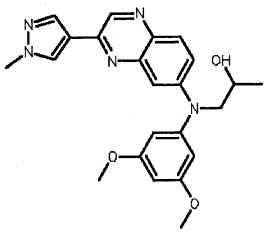
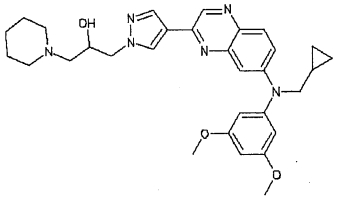
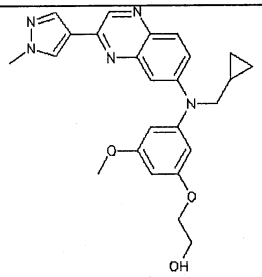
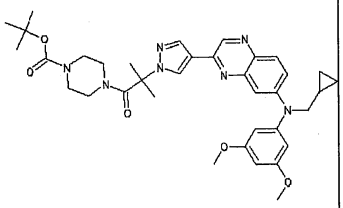
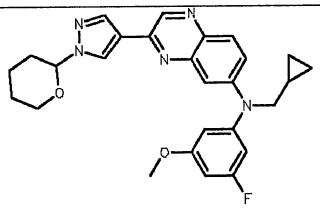
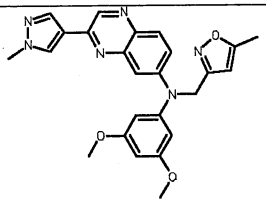
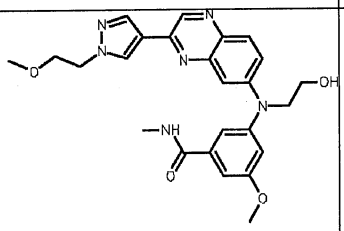
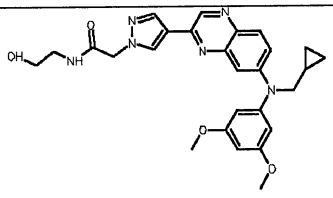
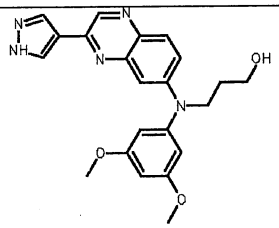
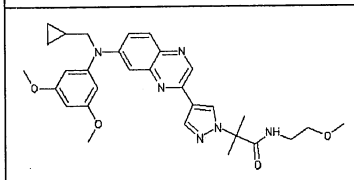
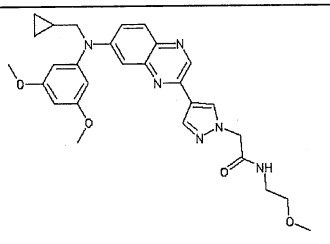
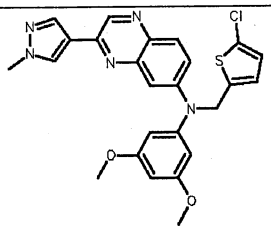
		
201;~B5b-1; NMR*	13;=B5 b-3; NMR*	210;~B5
		
11; =B5 b-1; NMR*	205; ~B5b-2; NMR*	211;~B5
		
202; ~B5/~B5b-1; NMR*	206;~Co 5a	1; =B1
	 dưới dạng muối HCl	
12; =B5 b-2; NMR*	207; ~B11	212; ~B12
		
17; =B9 a/b/c	56; =Co5e/~B14	213; ~B12

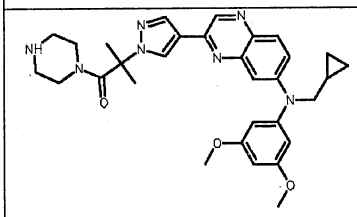
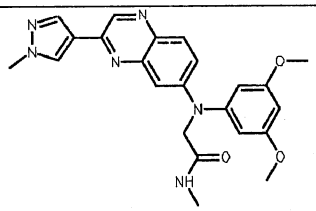
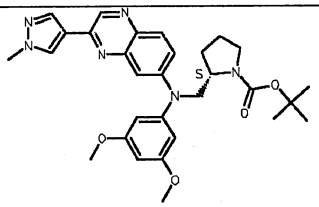
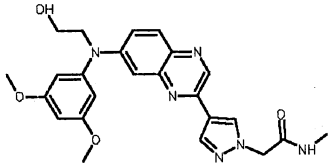
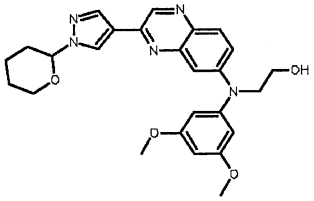
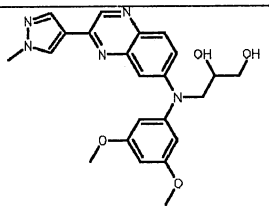
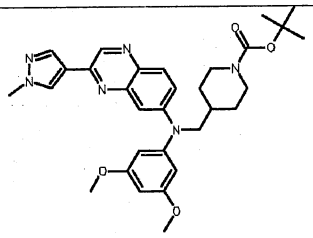
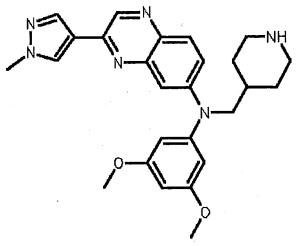
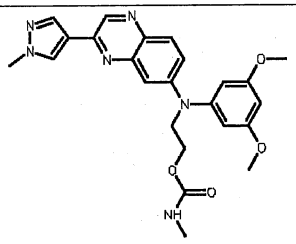
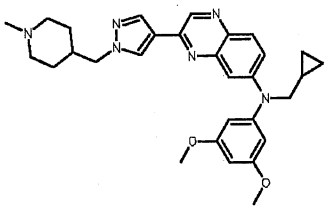
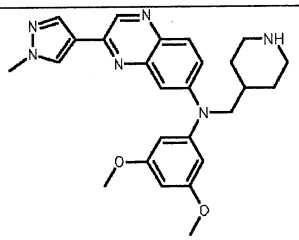
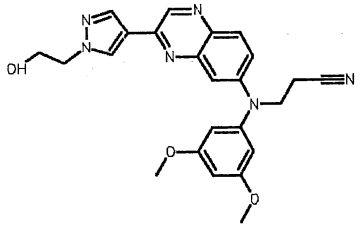
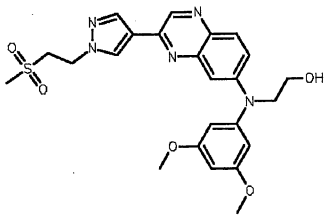
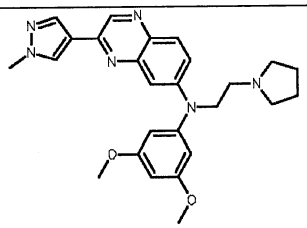
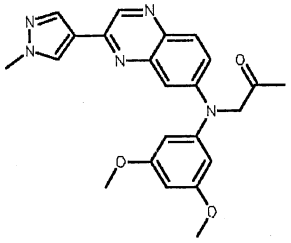
		
203; ~B9c	208; ~B5	127; ~B9c
		
214; ~Co5g	217; ~B9a	222; ~B5
		
215; ~B5	63; ~Co5a	223; ~Co5a
		
216; ~B12	3; =B2 a/b	224; ~B5
		
22; =B13	218; ~B5	225; ~Co5a

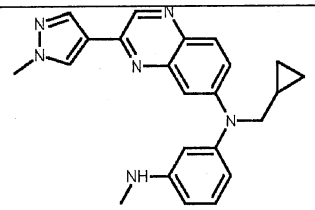
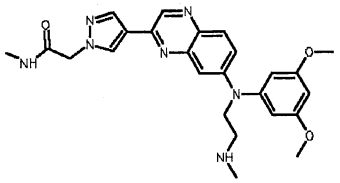
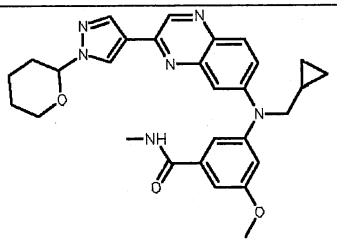
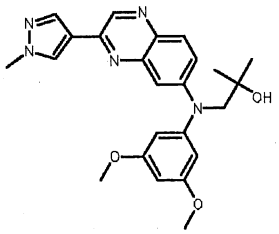
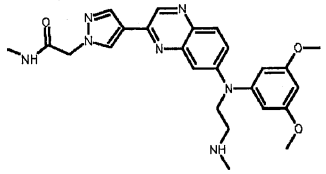
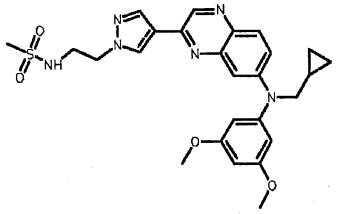
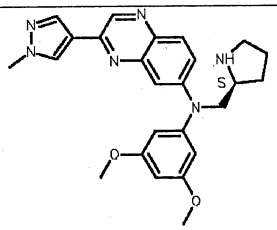
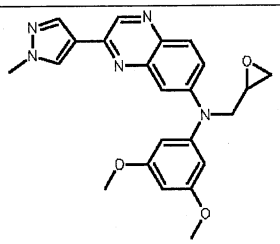
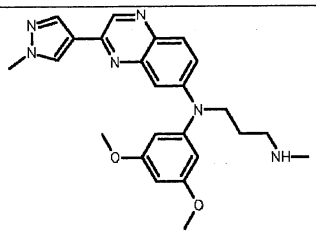
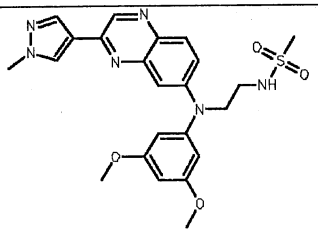
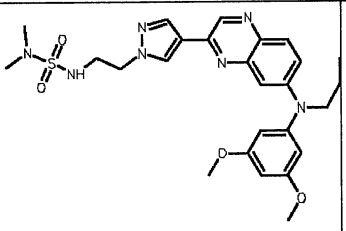
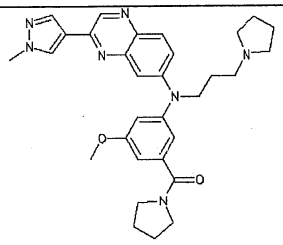
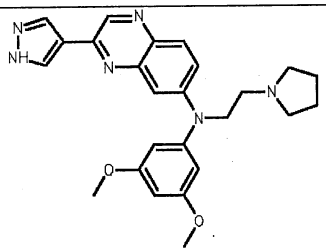
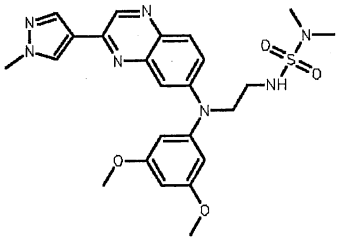
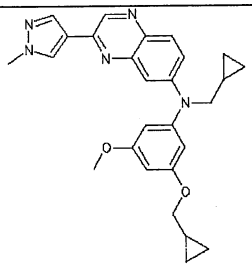
		 dưới dạng muối HCl
60; ~Co7	219; ~B3/B4a	62; =Co7
		
122; ~B5	220; ~B5	23; =B14
		
58; =Co5g	221; ~B5	226; ~B12
		 dưới dạng muối HCl
8; =B4A ~B3a/B3/B4a	230; ~Co5a	64; =Co8
		
84; ~Co3; NMR*	128; ~Co5a	233; ~B1/B2a

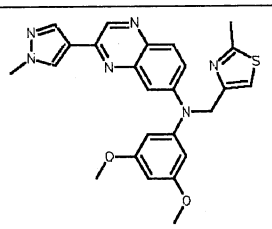
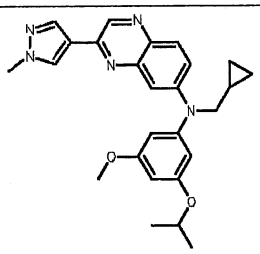
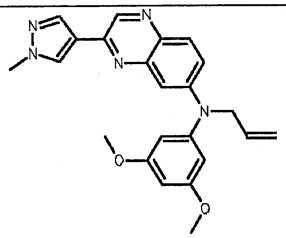
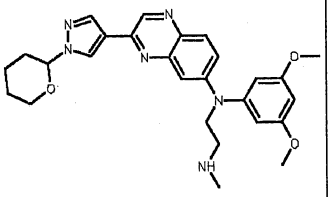
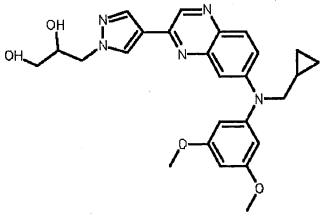
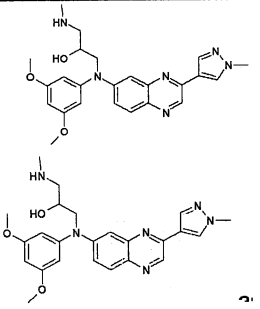
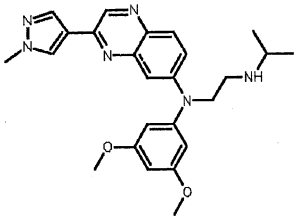
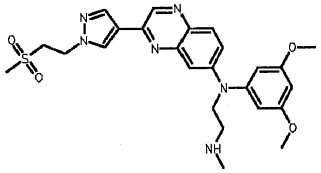
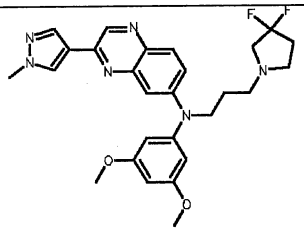
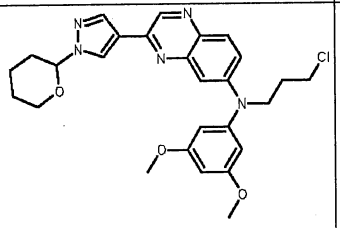
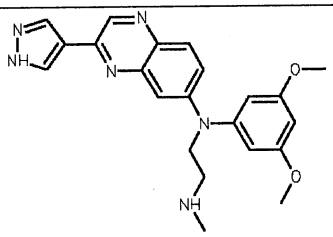
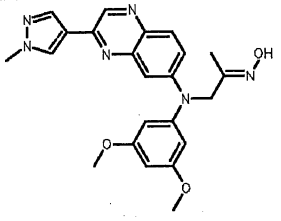
		
227; ~Co5a	73; ~Co7	19; =B11
		 dưới dạng muối HCl
65; ~B5 b-1	231; ~Co5f	234; =B11
		
228; ~B5	59; =Co5h	116; =Co40
 dưới dạng muối HCl		 dưới dạng muối HCl
229; ~Co6	52; =Co5b	130; ~Co6; NMR*
		
117; ~B9c	232; ~B5	235; ~Co7

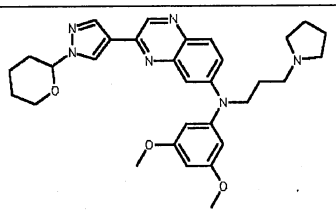
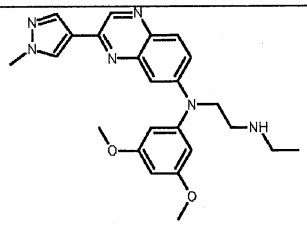
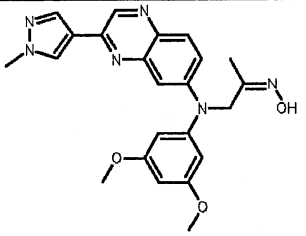
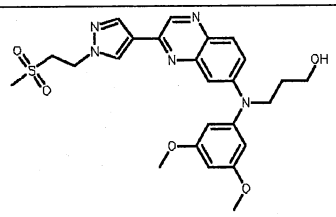
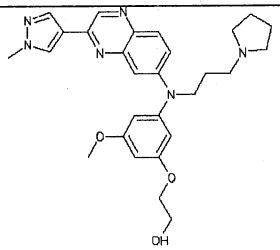
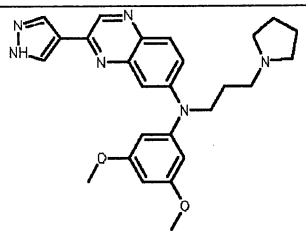
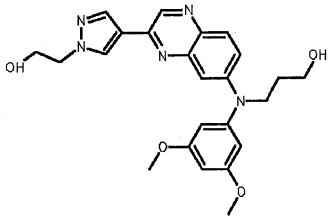
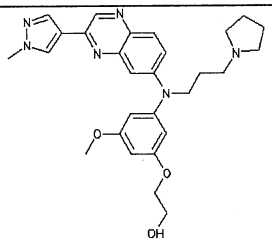
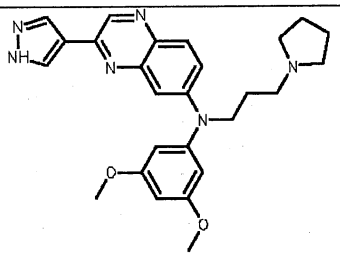
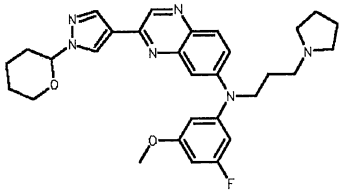
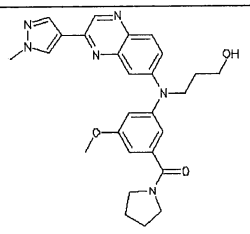
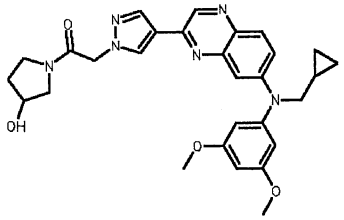
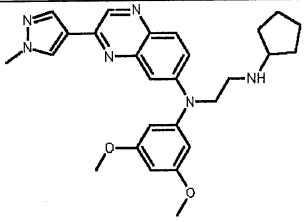
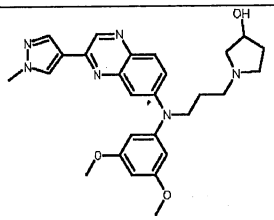
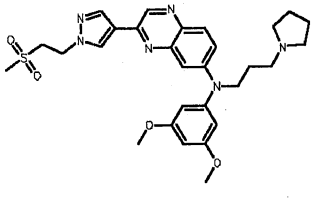
	 dưới dạng muối HCl	
69; =Co11	68; =Co10	242; ~B5
	 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl
236; ~B5	239; ~Co7	243; ~Co6
		 dưới dạng muối HCl
237; ~B5	240; ~Co7	244; ~Co5a
 dưới dạng muối HCl		
238; ~B1/B2a	67; ~B5	245; ~B5
		

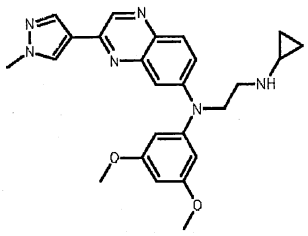
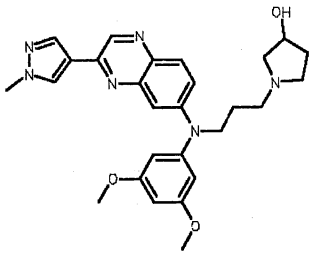
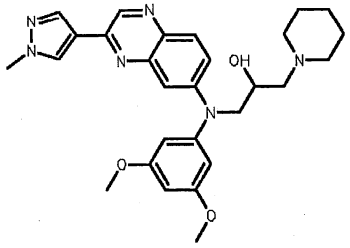
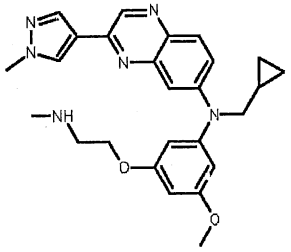
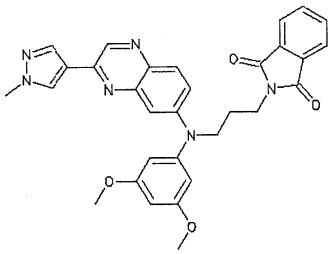
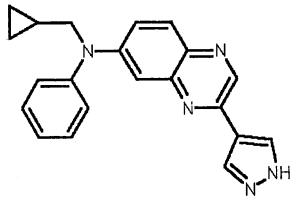
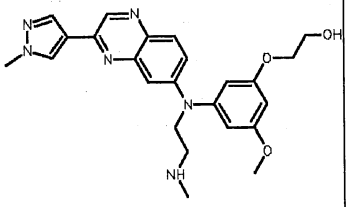
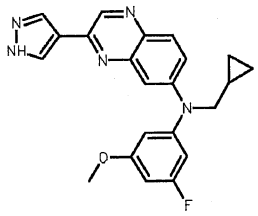
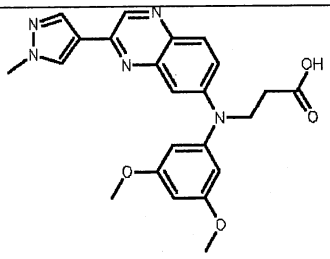
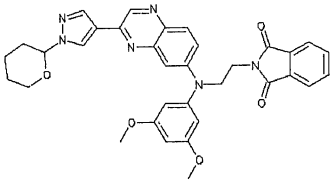
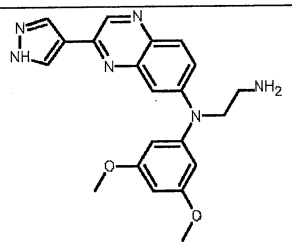
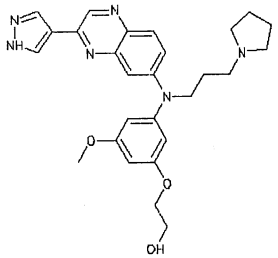
66; =Co9	50; ~Co5a	246; ~B12
	 dưới dạng muối HCl	
2; ~B1a/B17; =B50	241; ~Co2/B5	24; =B15
		 dưới dạng muối HCl
113; ~B6	55; =Co5d	247; =B15
		
248; ~B12	252; ~B5	256; ~B5
		
249; ~B1/B2a	253; ~B12	26; =B17
		

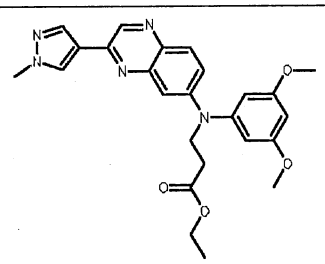
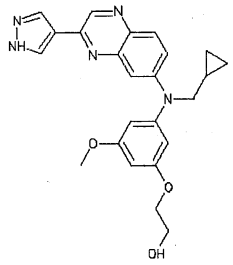
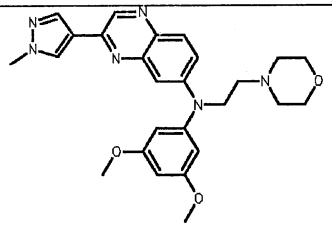
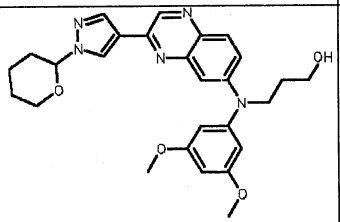
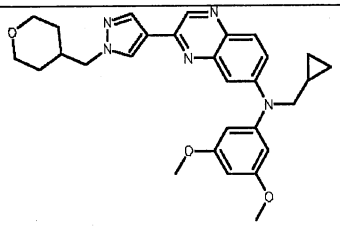
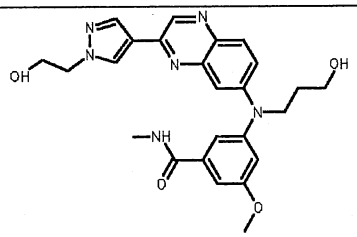
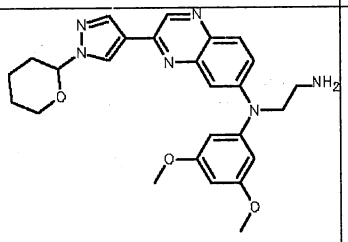
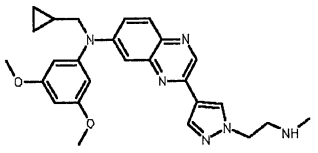
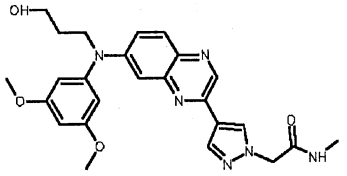
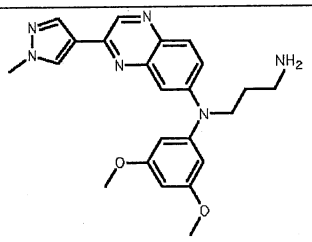
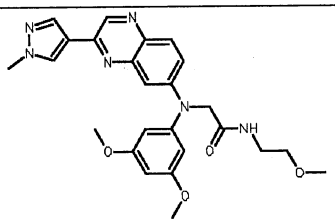
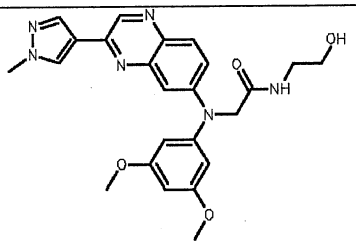
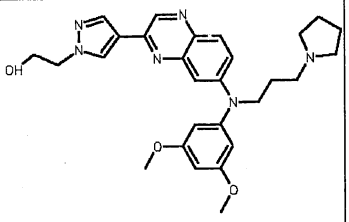
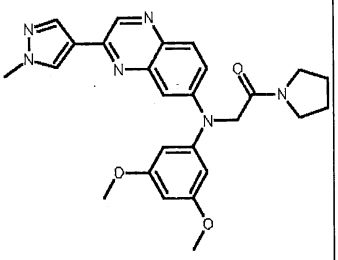
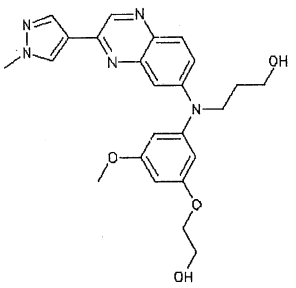
250; ~B12	254; ~B12	257; ~B5
		
251; ~Co7	74; =Co14	258; ~B13
		
21; =B12a/~B1/B2a	255; ~B1/B2a/B3/B4a	75; =Co15/Co16
		
71; ~B5	70; =Co12	7; ~B3/B3A
	 dưới dạng muối HCl	
72; =Co13	70a; =Co12	259; ~B14
	 dưới dạng muối HCl	

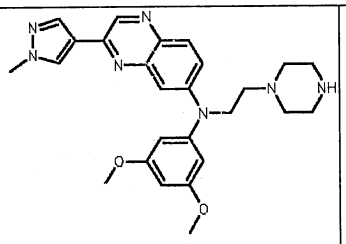
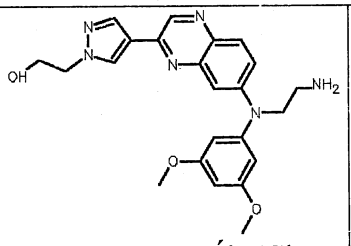
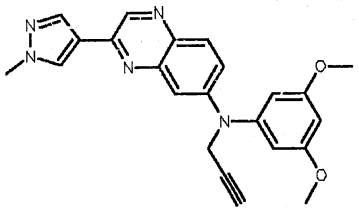
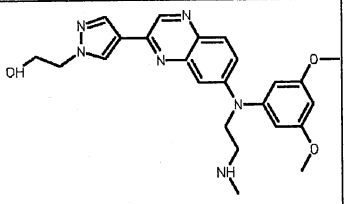
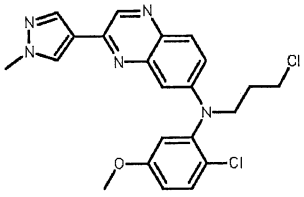
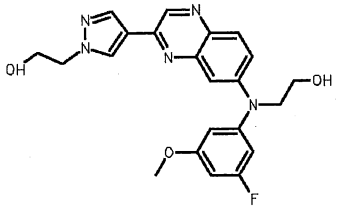
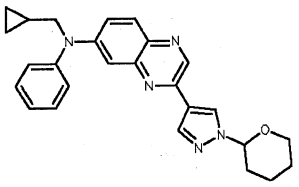
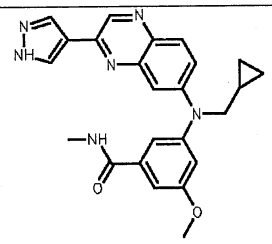
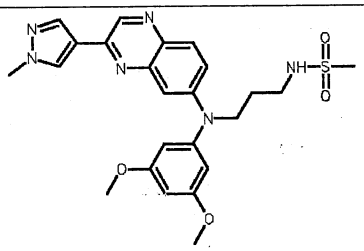
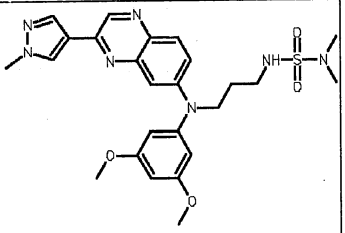
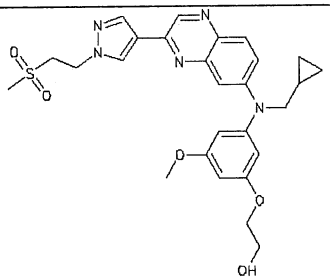
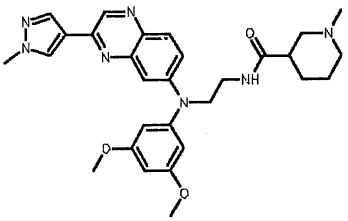
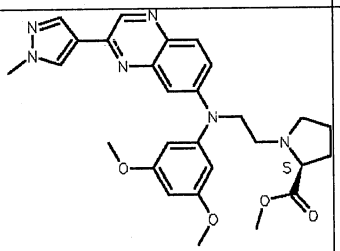
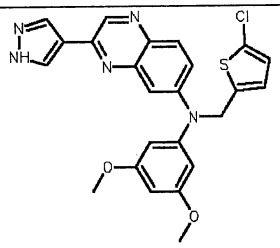
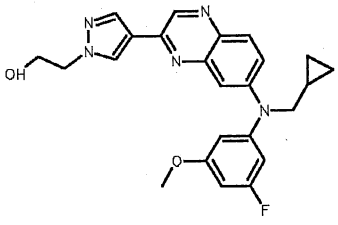
260; ~B1/B2a	264; ~B3/B4a	82; ~Co38
		
27; =B18	265; ~B3/B4a	270; ~B5
	 dưới dạng muối HCl	
78; =Co16/~B6	266; ~B3/B4a	271; ~Co5g
		
261; ~Co12	76; ~B5	272; ~Co2
		
262; ~Co4	267; ~Co5g	273; ~B5
 dưới dạng muối HCl		 dưới dạng muối HCl

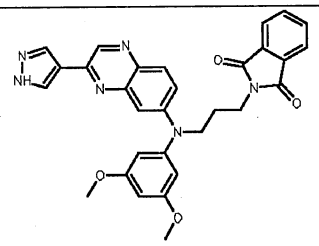
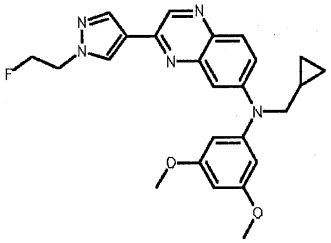
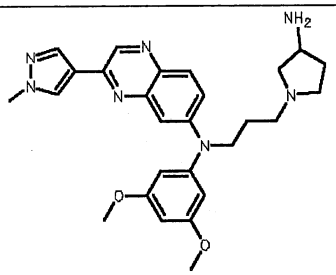
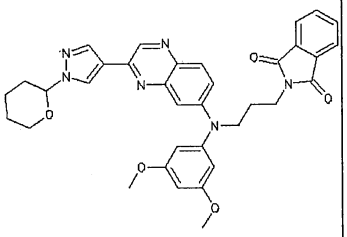
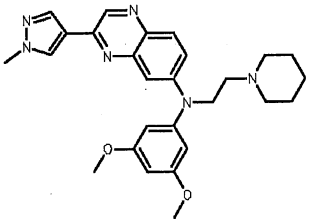
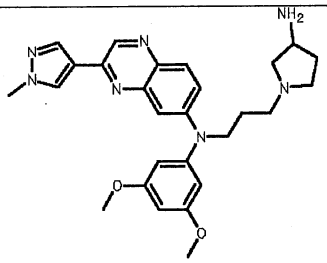
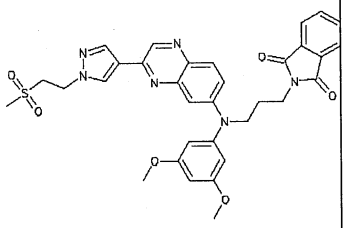
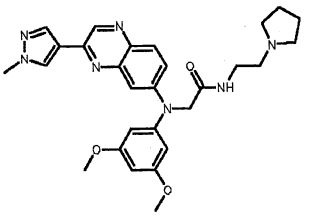
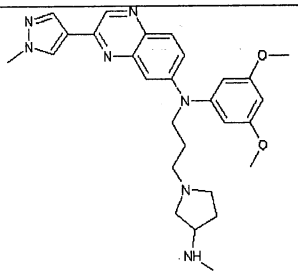
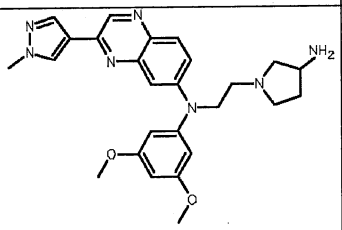
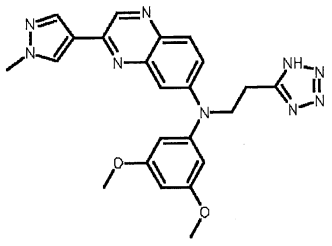
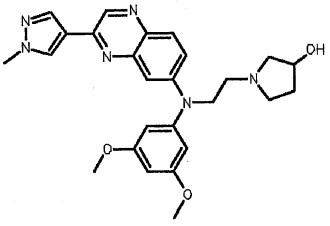
25; =B16	268; ~Co4	274; ~B5
	 dưới dạng muối HCl	
263; ~B5	269; ~B5	121; ~B5
		 dưới dạng muối HCl
275; ~B3/B4a	37; =B28	79a và 79; =Co18
		 dưới dạng muối HCl
4; =B3; NMR*	278; ~B3/B4a	602; ~B3/B4a
		
9; ~B5	279; ~Co1	80; ~Co19

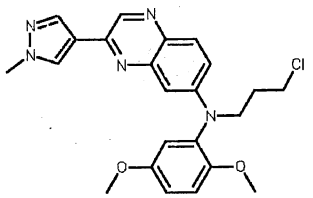
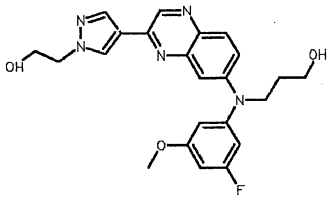
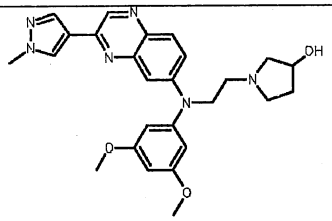
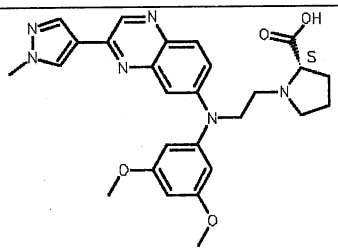
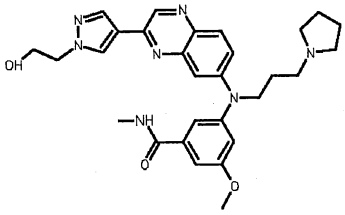
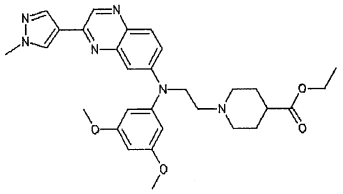
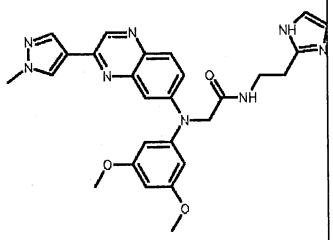
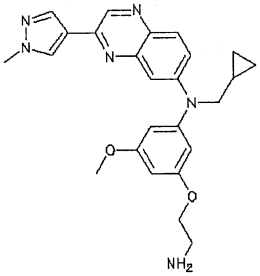
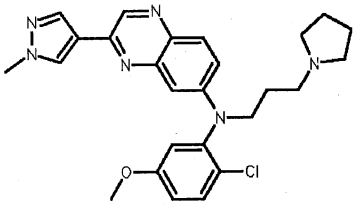
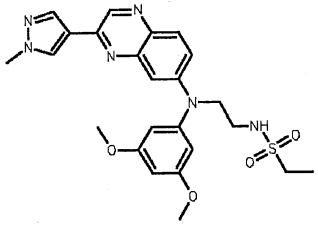
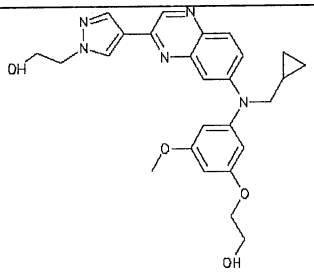
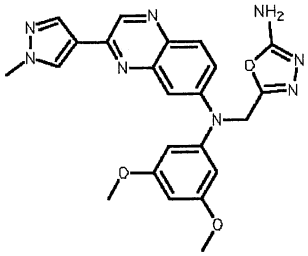
		
45; ~Co2	280; ~B3a/B3/B4a	81; =Co19
		
276; ~B1/B2a	281; ~B15	284; ~Co1
	 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl
28; =B19	282; ~B15	285; ~Co1
	 dưới dạng muối HCl	
277; ~B5	283; ~B2b	20; =B12
		
286; ~B3/B4a	88; ~Co2/B3/B4a	295; ~Co5f

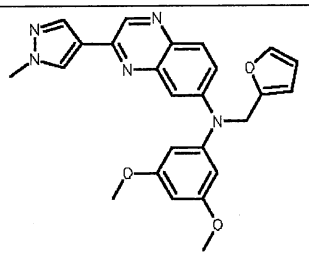
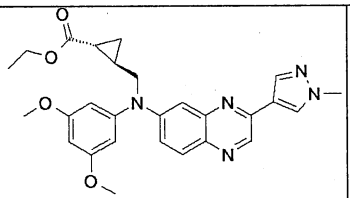
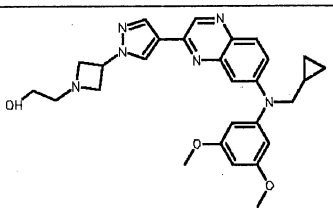
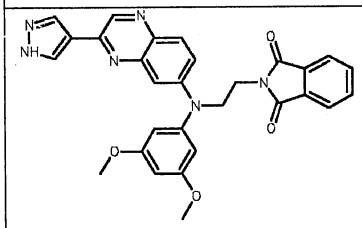
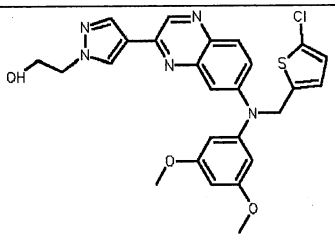
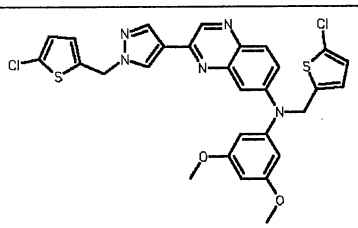
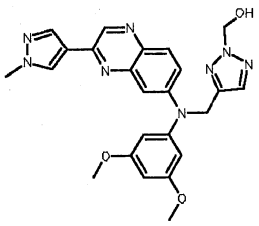
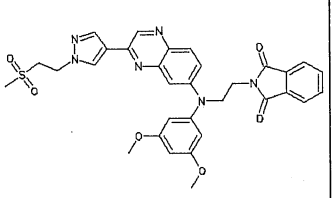
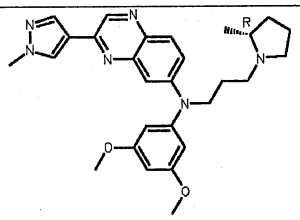
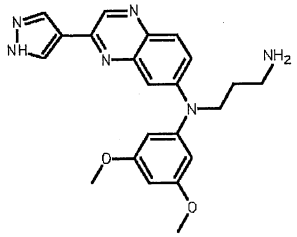
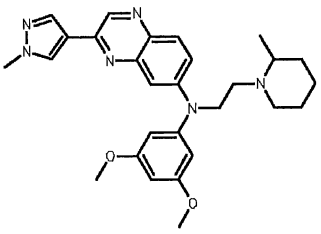
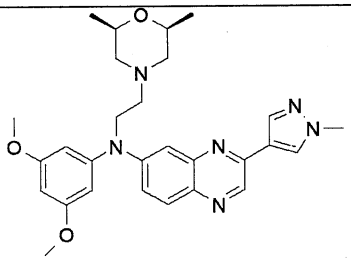
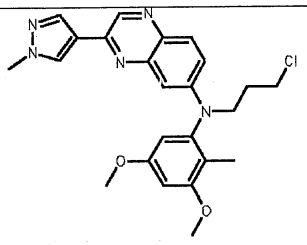
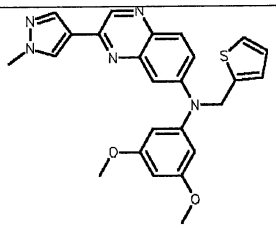
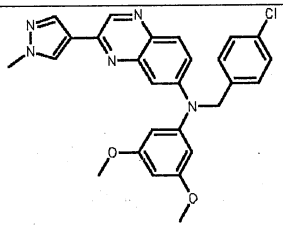
	 dưới dạng muối HCl	
287; ~B3/B4a	291; ~Co2/B3/B4	296; ~Co18
		 dưới dạng muối HCl
29; =B20	292; ~B3/B4	54; ~Co1
 dưới dạng muối HCl		 dưới dạng muối HCl
288; ~B15	293; ~Co1	297; ~Co8
	 dưới dạng muối HCl	
289; ~B3/B4a	294; ~Co1	298; ~B8

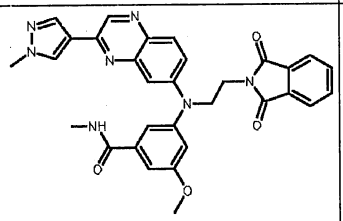
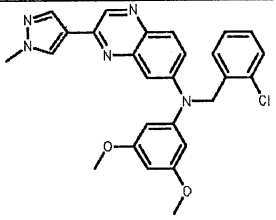
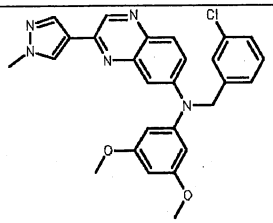
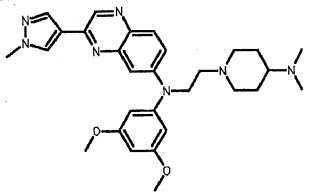
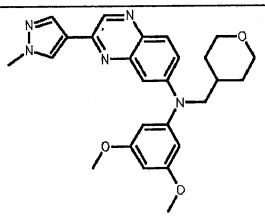
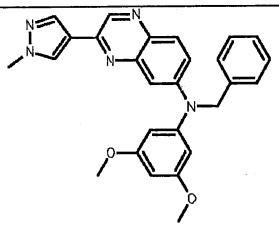
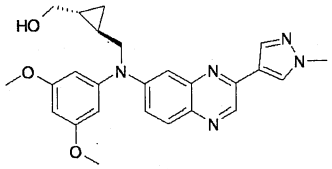
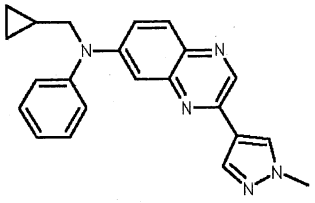
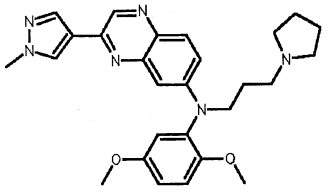
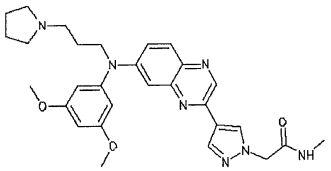
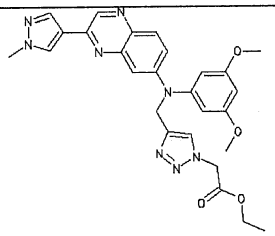
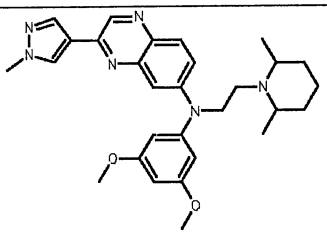
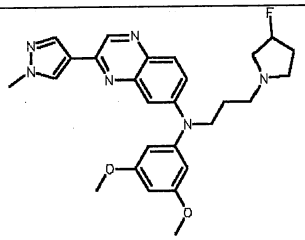
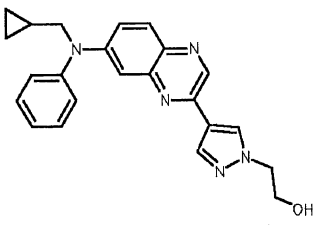
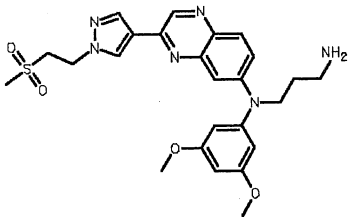
		 dưới dạng muối HCl
290; ~B5	16; =B8	299; ~B3/B4a
		
49; ~B1	305; ~Co5a	312; ~B19
		
301; ~Co3	61; =Co6	313; =B36
		
93; ~Co3; NMR; B52*	306; ~Co14	314; ~Co14
 dưới dạng muối HCl		
302; ~B10	307; ~Co14	30; =B21

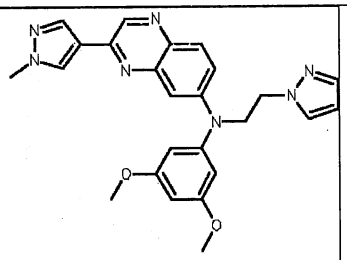
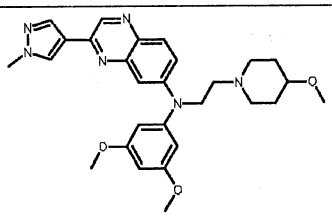
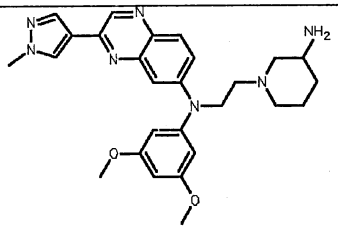
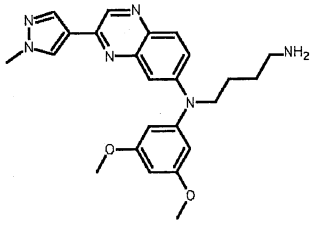
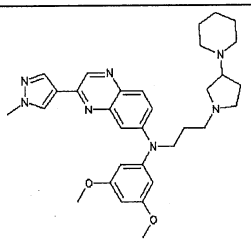
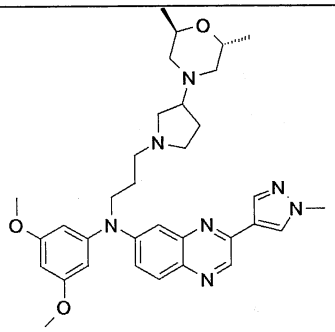
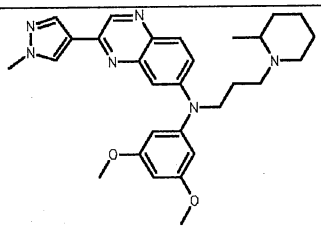
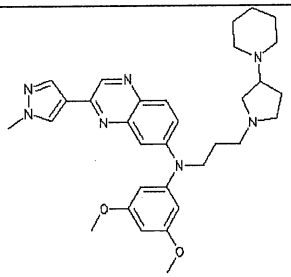
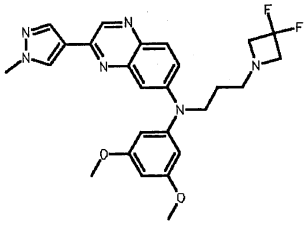
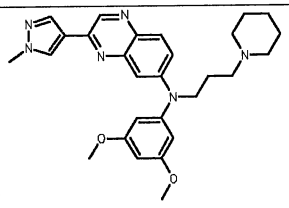
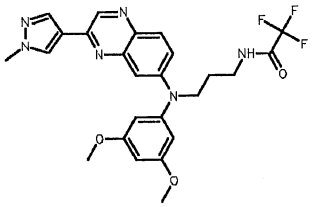
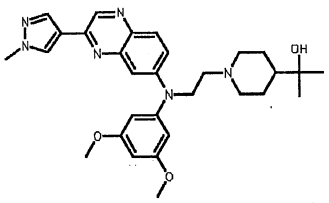
 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl	
303; ~B3/B4a	308; ~B10	38; ~B29
		
304; ~B10	310; ~B5	315; ~B10
		
123; =A9c/~B5	311; ~Co1	48; =Co4
		
316; ~Co4	57; =Co5f	83; =Co20
		
317; ~B3/B4a	323; ~B9a	327; ~B10

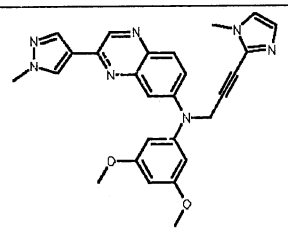
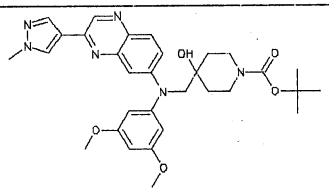
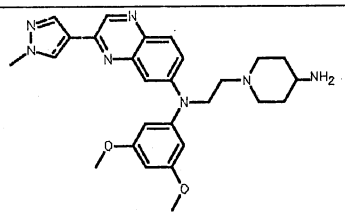
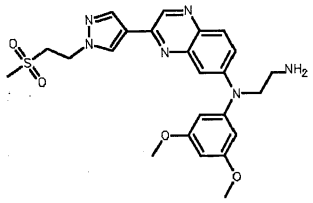
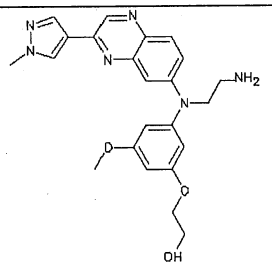
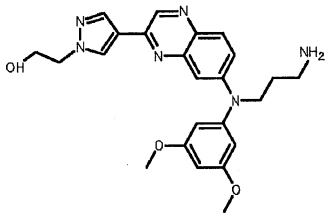
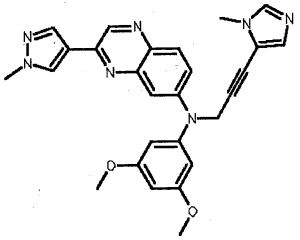
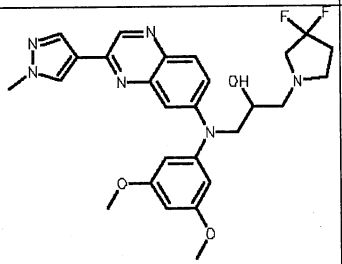
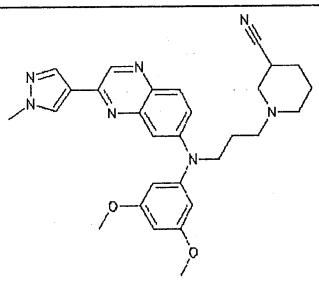
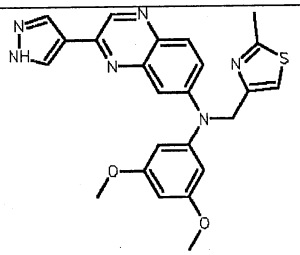
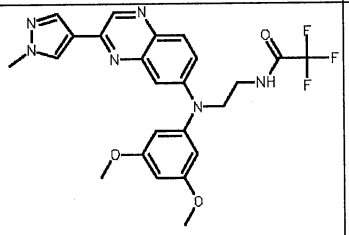
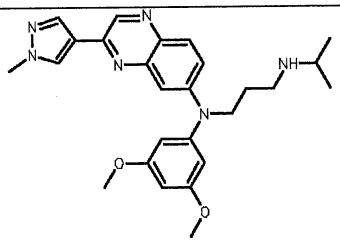
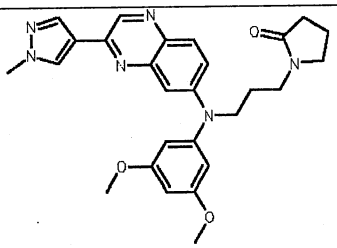
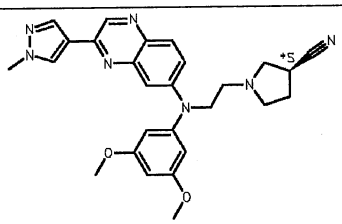
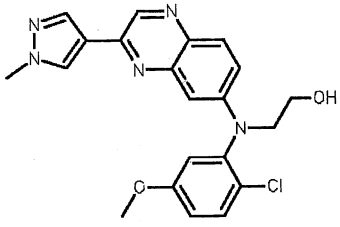
		
318; ~Co1	85; =Co21	328; ~B7
		 dưới dạng muối HCl
319; ~B3/B4a	324; ~B3/B4a	329; ~B7
		 dưới dạng muối HCl
320; ~Co5f	325; ~Co14	330; ~B3/B4a
 dưới dạng muối HCl		
321; ~B7	86; =Co22	331; ~B3/B4a

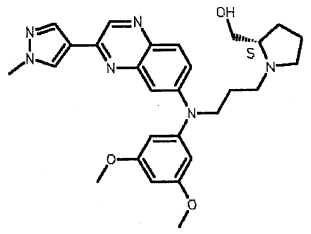
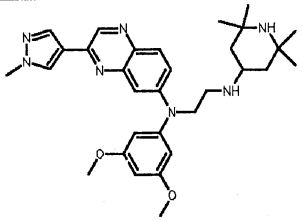
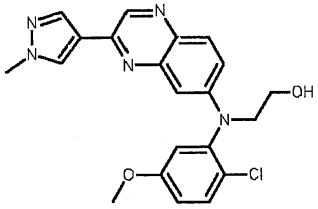
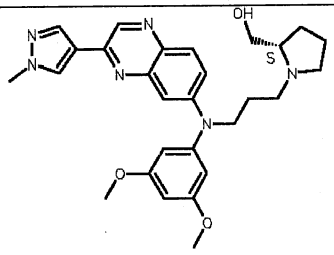
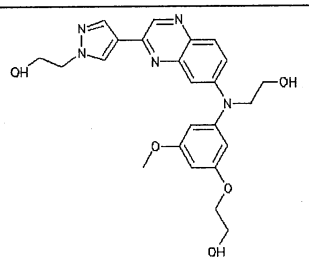
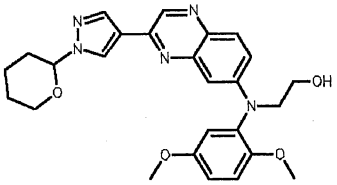
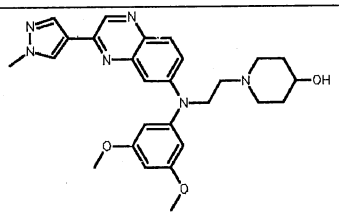
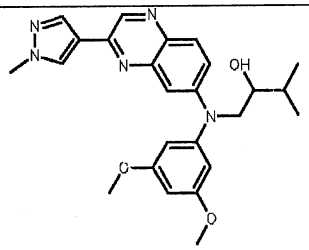
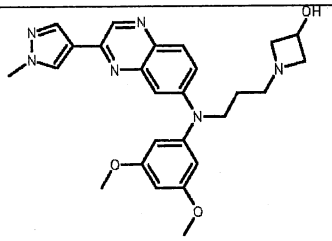
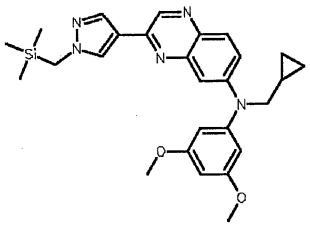
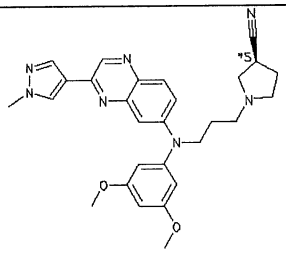
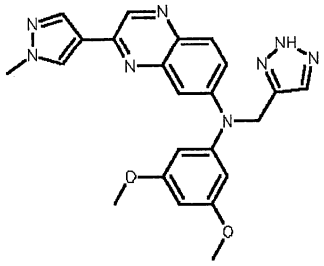
		 dưới dạng muối HCl
322; ~B5	326; ~B19	332; ~B3/B4a
 dưới dạng muối HCl		
333; ~Co8	339; ~B10	343; ~B3/B4a
		 dưới dạng muối HCl
334; ~Co14	32; =B23	344; =Co2A
	 dưới dạng muối HCl	
335; ~Co4	131; ~B8; NMR*	31; =B22

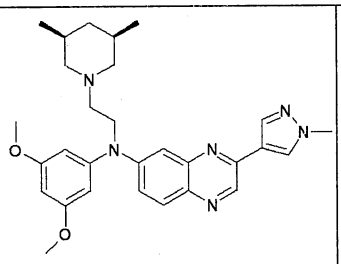
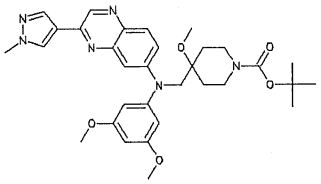
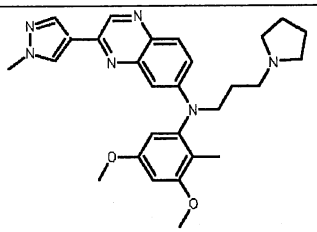
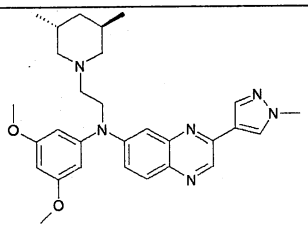
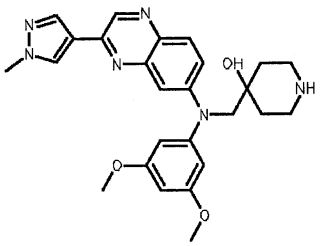
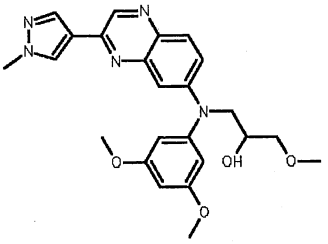
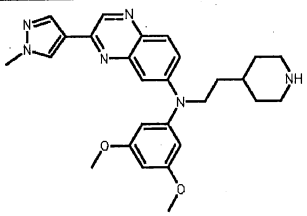
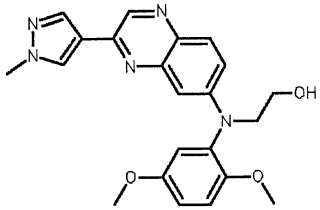
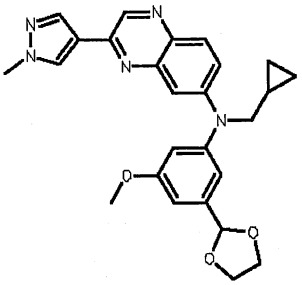
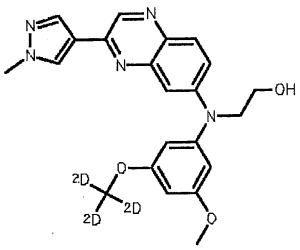
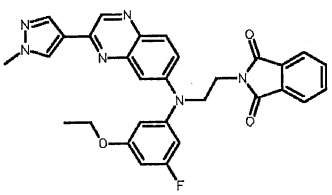
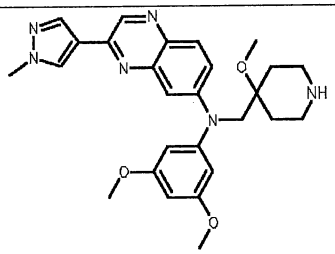
		
336; ~B5	90; ~B5	345; ~B14
		
337; ~Co1	340; ~B14	346; ~B9
		 dưới dạng muối HCl
109; =Co36	341; ~Co5f	347; ~B3/B4a
	 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl
338; ~Co1/Co3	342; ~B3/B4a	348; ~B3/B4a
		

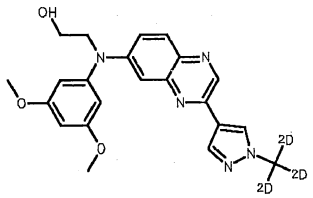
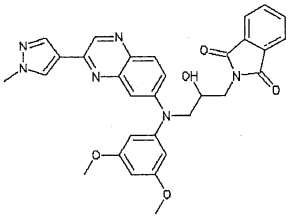
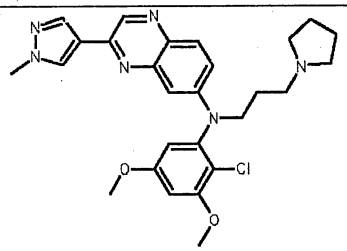
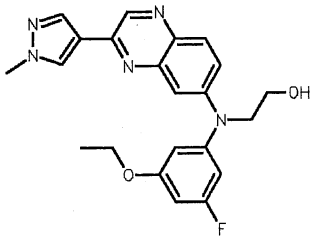
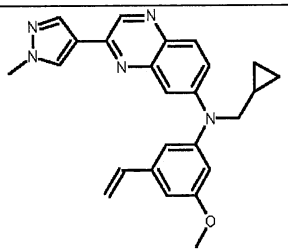
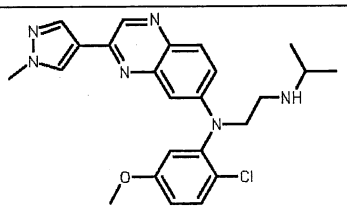
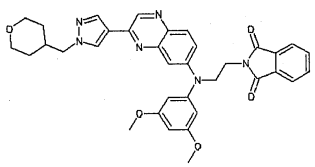
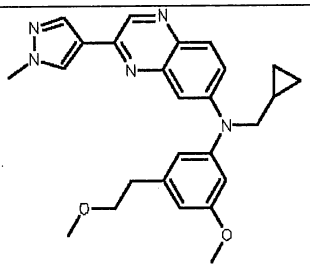
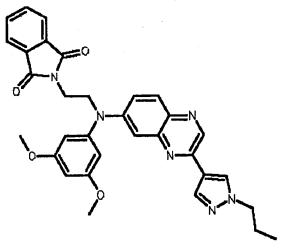
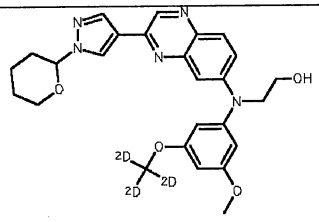
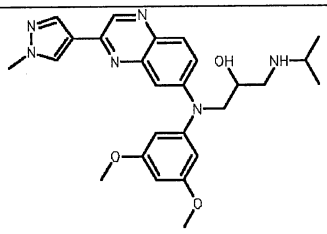
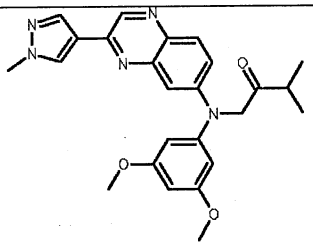
349; ~B5	354; ~B5	358; ~B5
		
350; ~B3/B4a	355; ~B5	359; ~B5
		
351; ~B3/B4a	356; ~B5	360; ~B5
		 dưới dạng muối HCl
89; =Co24	53; =Co5c	361; ~Co2
		
352; ~B12	91; =Co25	362; ~B3/B4a
 dưới dạng muối HCl		
87; =Co23	18; =B10	363; ~Co3

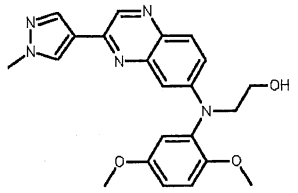
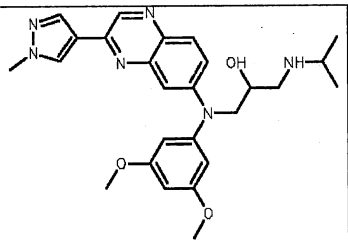
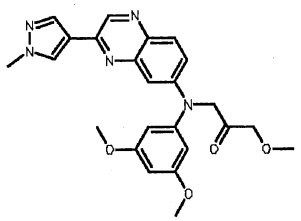
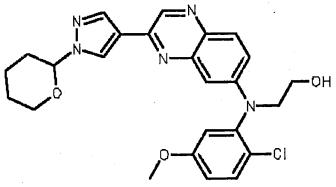
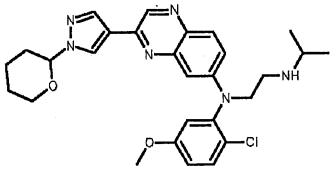
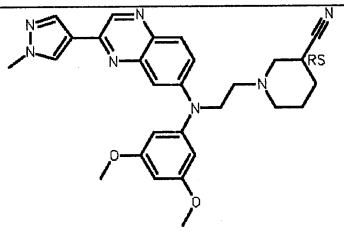
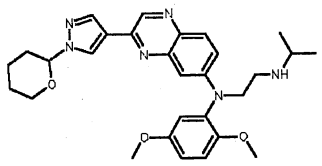
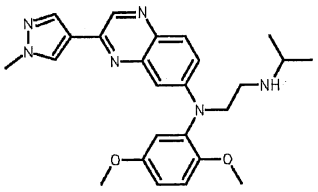
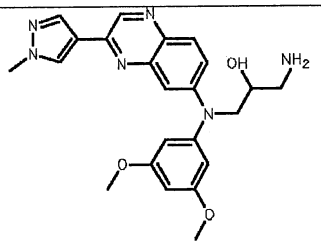
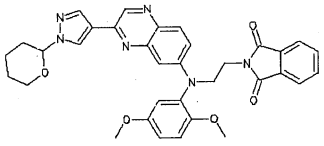
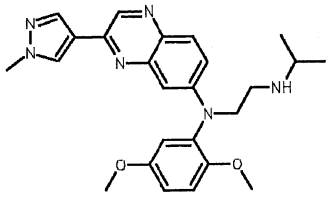
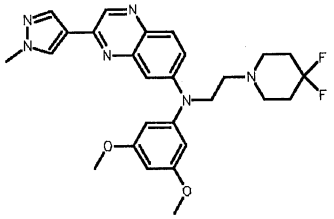
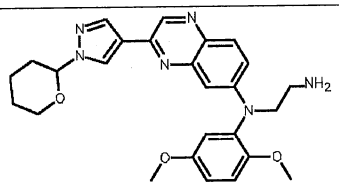
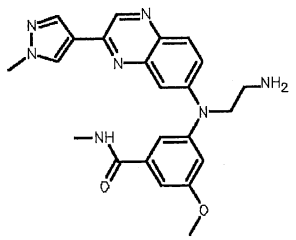
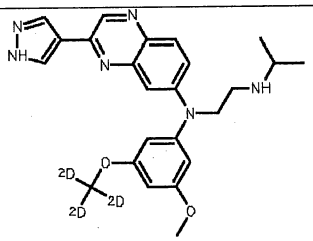
		
353; ~B3/B4a	357; ~B3/B4a	364; ~B7
		 dưới dạng muối HCl
365; ~Co3	371; ~B3/B4a	376; ~B3/B4a
 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl	
366; ~B3/B4a	372; ~B3/B4a	377; B3a
 dưới dạng muối HCl		
367; ~B3/B4a	92; =Co26	378; ~B3/B4a

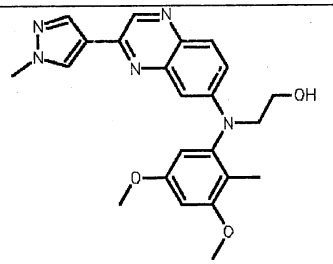
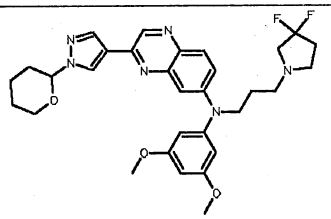
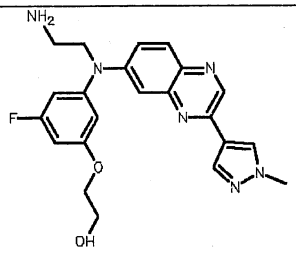
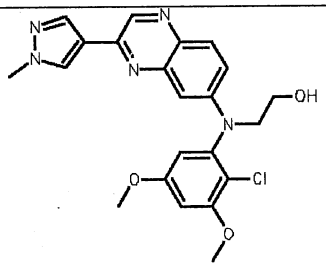
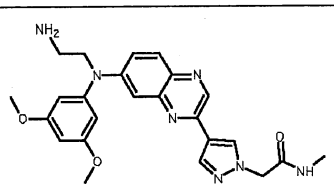
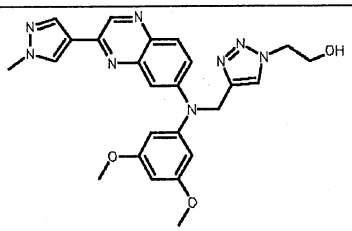
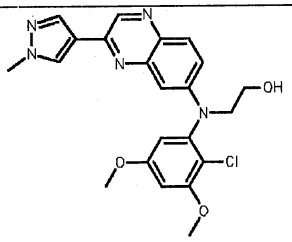
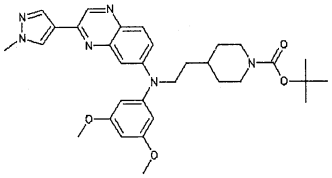
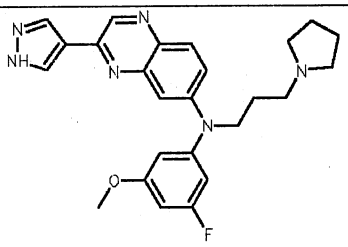
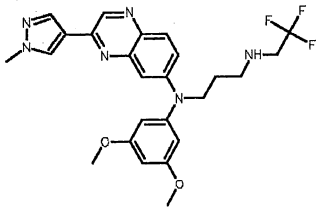
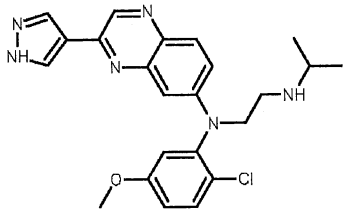
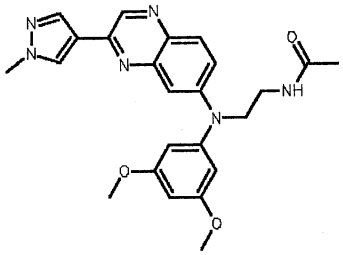
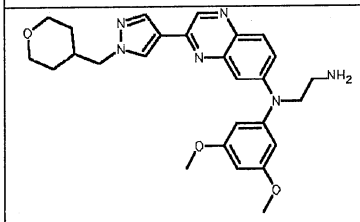
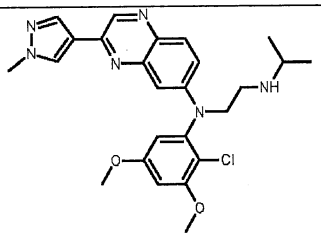
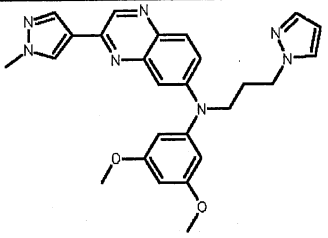
		
300; =Co27	115; ~B6	379; ~B7
	 dưới dạng muối HCl	
368; ~Co3	373; ~B15	380; ~Co3
	 dưới dạng muối HCl	
369; ~Co27	374; ~Co18	381; ~B3/B4a
		
370; ~B9b	375; ~Co26	382; ~Co2/B3/B4a
		

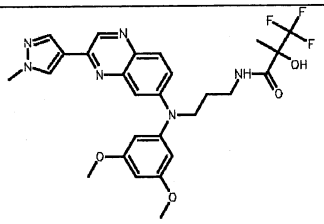
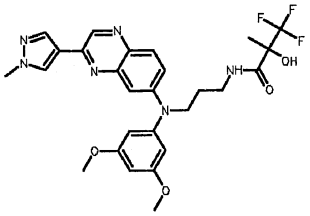
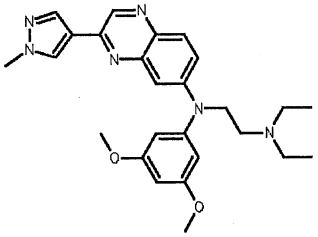
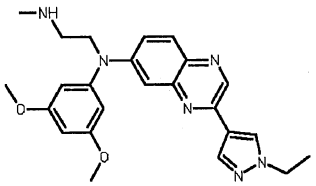
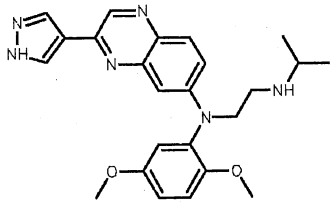
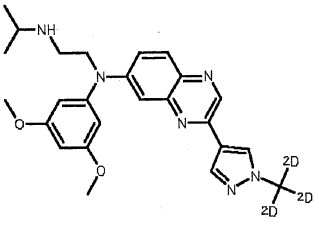
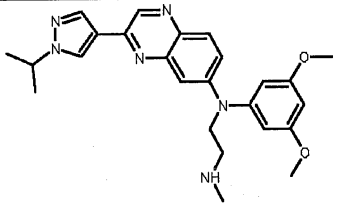
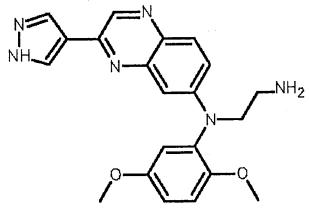
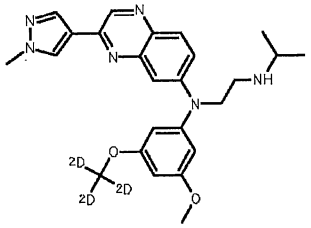
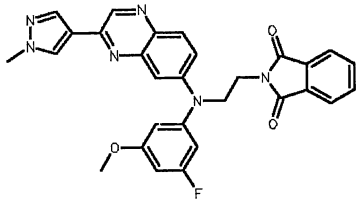
132; ~B3/B4a; NMR*	133; ~B3a; NMR*	392; ~B1/B2a/B3/B4a
		 dưới dạng muối HCl
108; ~B3/B4a	386; ~B3/B4a	393; ~B1/B2a/B3/B4a
 dưới dạng muối HCl		
383; ~B3/B4a	387; ~B8	394; ~B1/B2a
		
384; ~B3/B4a	389; ~B6	395; ~B3a
	 dưới dạng muối HCl	
385; ~Co5c	390; ~B3a	94; =Co28

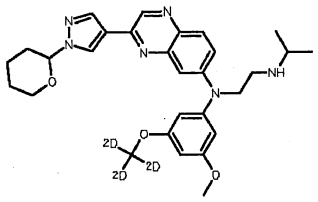
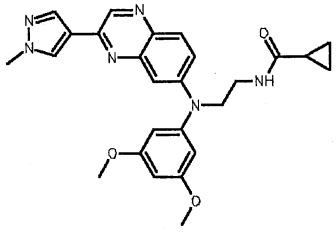
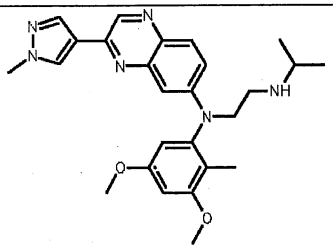
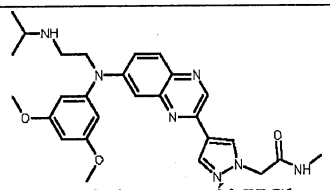
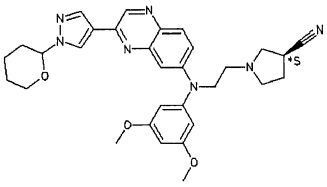
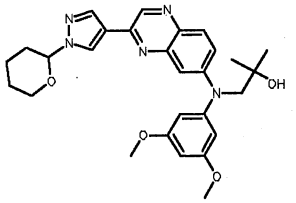
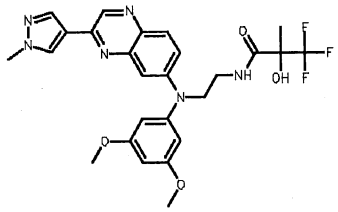
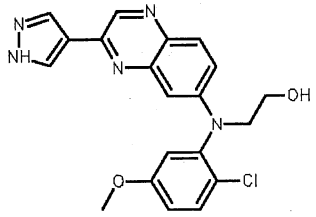
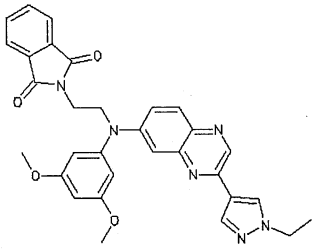
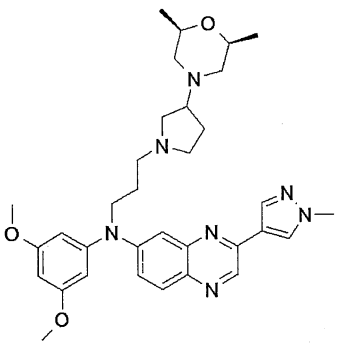
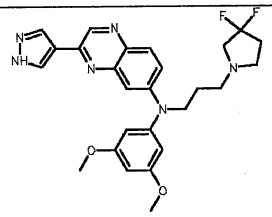
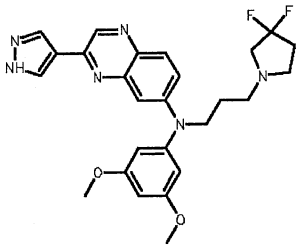
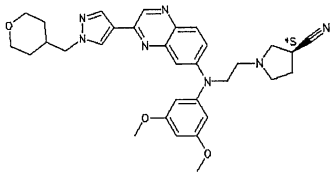
		 dưới dạng muối HCl
39; =B30	114; =Co39	396; ~Co2
 dưới dạng muối HCl		
40; =B30	391; ~Co12	397; ~B6
	 dưới dạng muối HCl	
398; ~Co12	405; ~B1/B2a/B3/B4a	411; ~B13
		 dưới dạng muối HCl
399; ~B1/B2a	406; ~B3/B4a	412; ~Co12

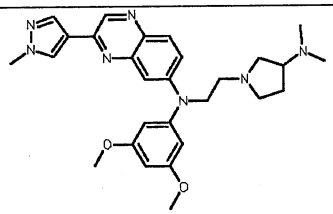
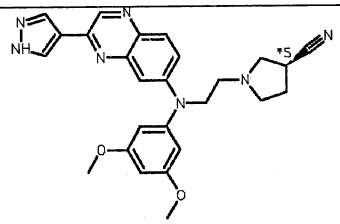
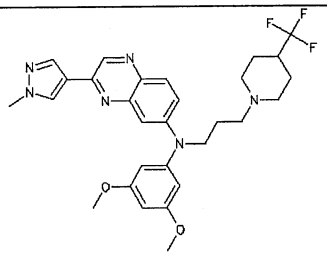
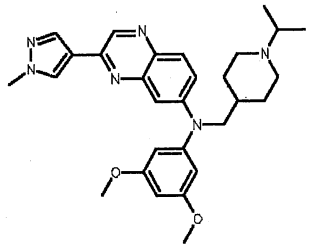
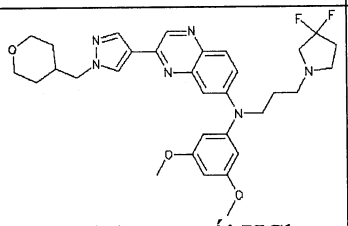
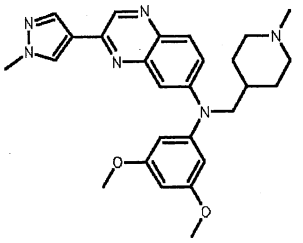
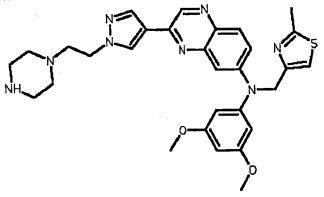
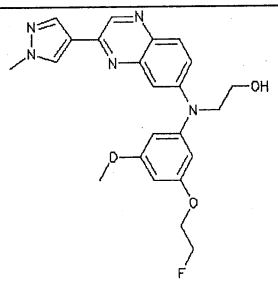
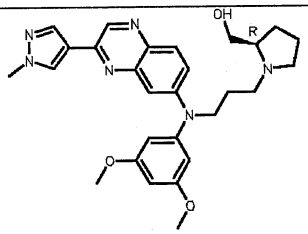
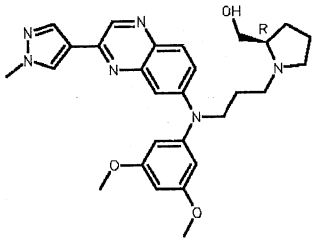
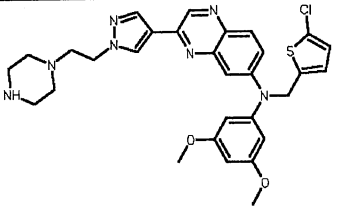
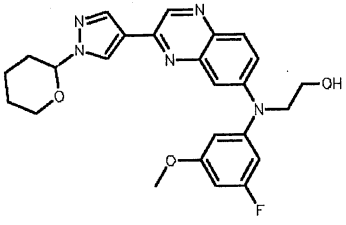
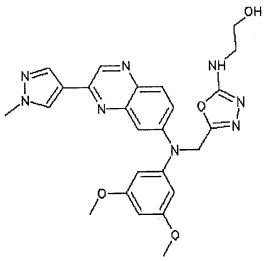
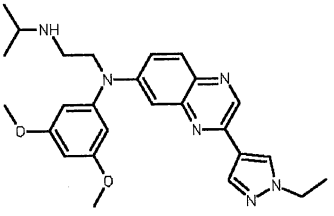
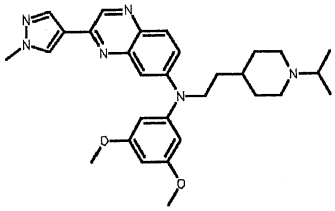
		 dưới dạng muối HCl
400; ~B1/B2a	124; ~B6/Co18	413; ~Co2
	 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl
401; ~B1/B2a	407; ~B5	414; ~B3/B4a
	 dưới dạng muối HCl	
402; ~Co5a	408; ~B5	415; ~Co5a
		
403; ~B1/B2a	409; ~Co18	416; ~Co38

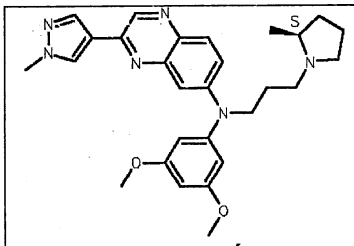
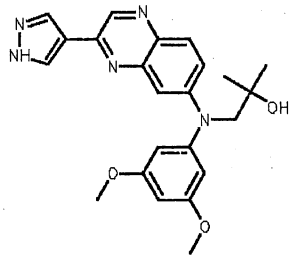
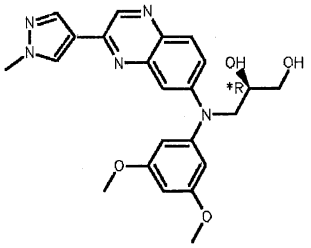
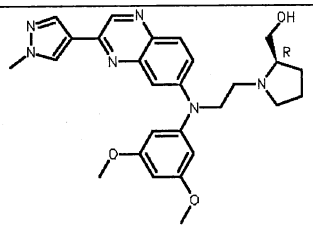
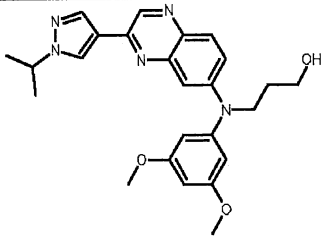
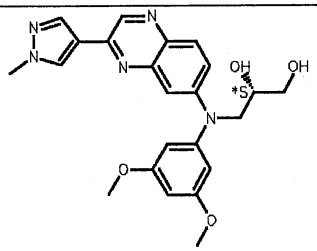
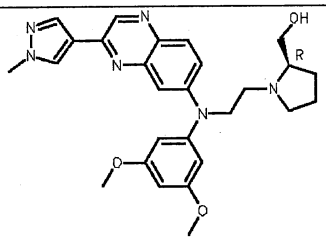
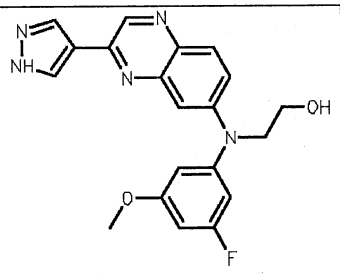
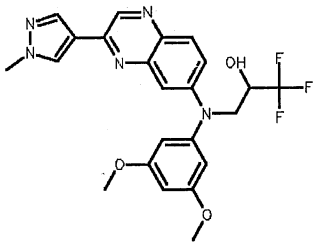
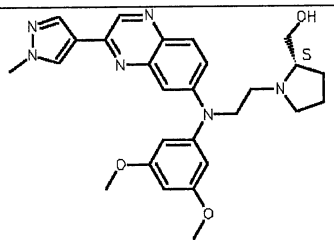
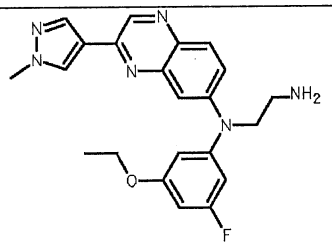
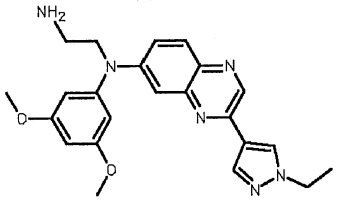
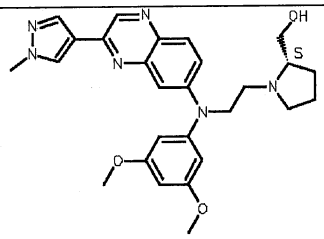
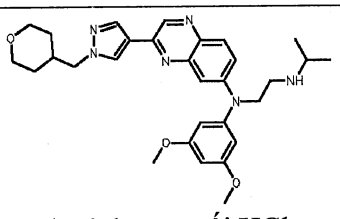
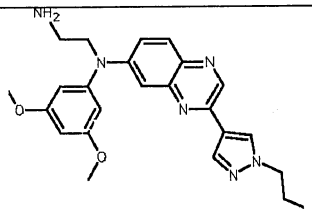
	 dưới dạng muối HCl	
404; ~B1/B2a/B3/B4a	410; ~Co18	417; ~Co38
		
418; ~B1/B2a	425; ~B3/B4a	430; ~B3/B4a
		
419; ~B3/B4a	426; ~B3/B4a	125; ~Co3
	 dưới dạng muối HCl	
420; ~B3/B4a	427; ~B3/B4a	431; ~B3a/B3/B4a
		 dưới dạng muối HCl
421; ~Co3	428; ~Co3	432; ~Co1

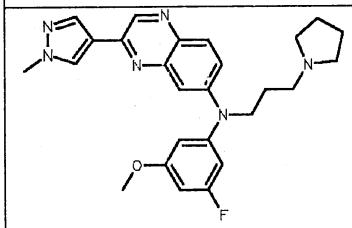
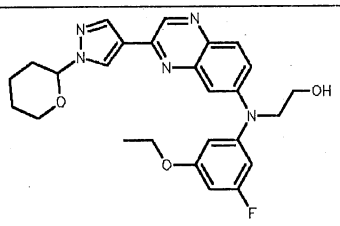
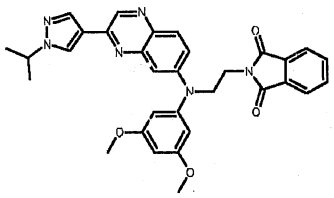
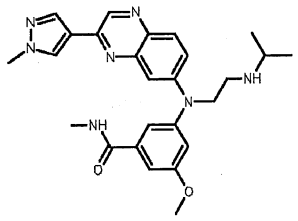
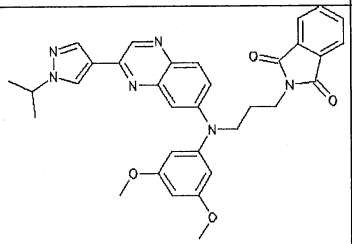
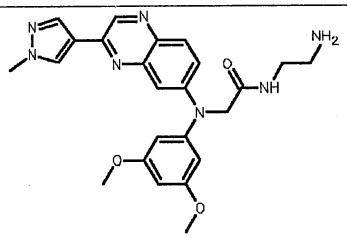
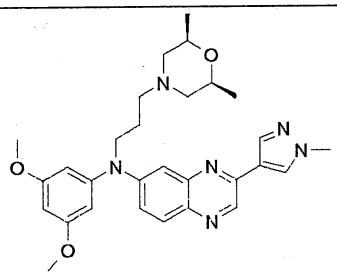
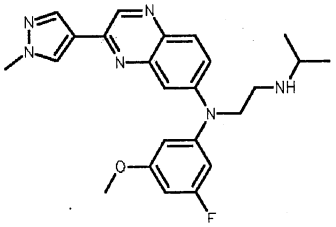
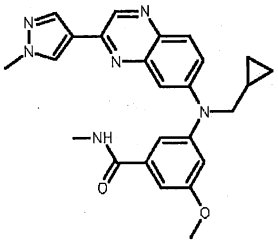
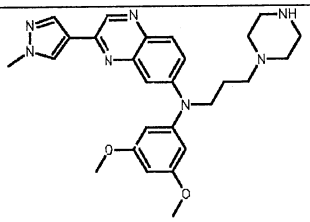
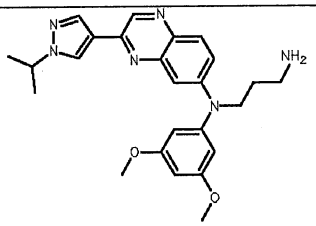
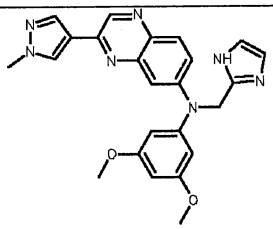
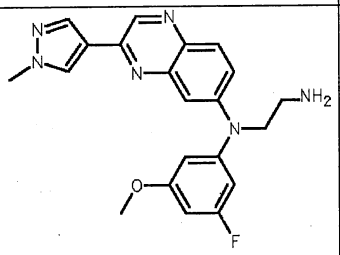
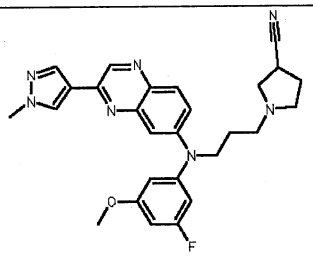
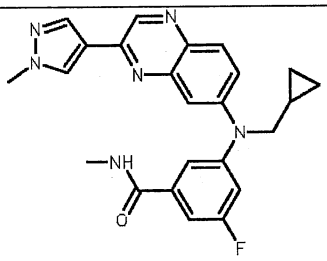
		
422; ~B1/B2a/B3/B4a	6; ~B3a	433; ~B15
		
423; B1/B2a/B3/B4a	34; =B25	434; ~Co24
 dưới dạng muối HCl		 dưới dạng muối HCl
424; ~B1/B2a/B3/B4a	429; ~B5	435; ~Co1
	 dưới dạng muối HCl	
5; =B1a/B4a/b; NMR*	440; ~Co1	447; ~Co4
 dưới dạng muối HCl		

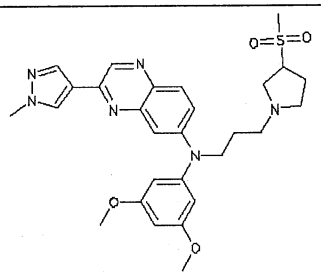
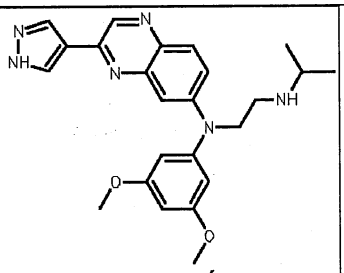
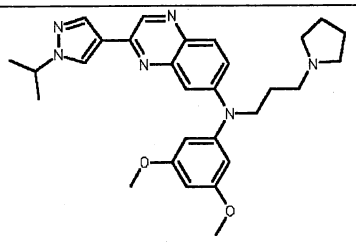
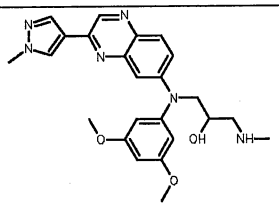
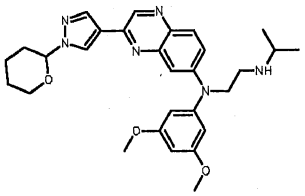
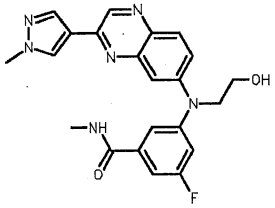
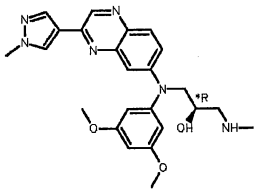
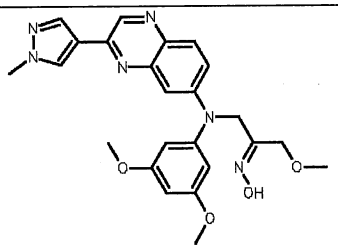
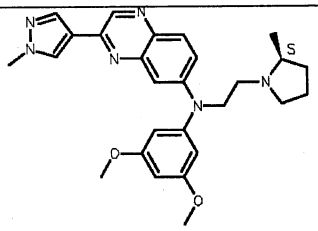
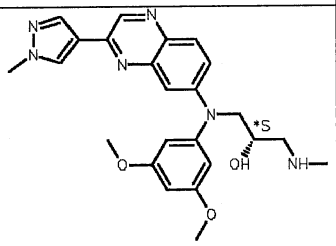
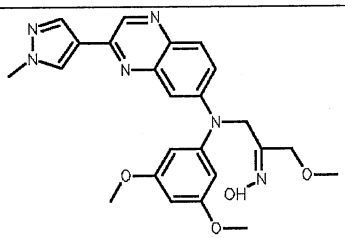
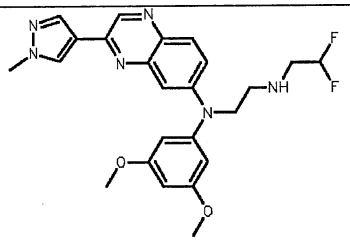
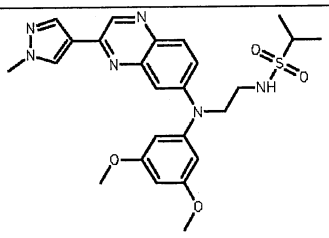
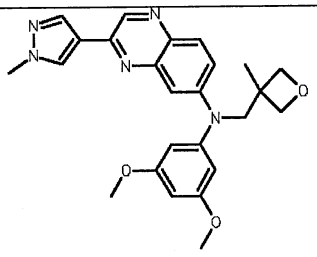
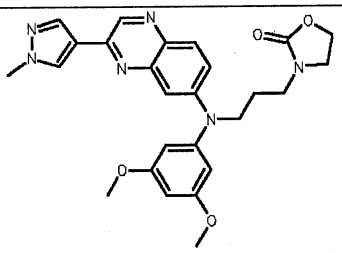
	dưới dạng muối HCl	dưới dạng muối HCl
436; ~Co3	441; ~B3/B4a	448; ~B3/B4a
 và  dưới dạng muối HCl		
95a và 95; =Co29	442; ~B3/B4a	449; ~B3/B4a
		 dưới dạng muối HCl
437; ~B10/Co1	443; ~B3/B4a	450; ~B3a
 dưới dạng muối HCl		
438; ~Co1	444; ~B3/B4a	451; ~B3/B4a

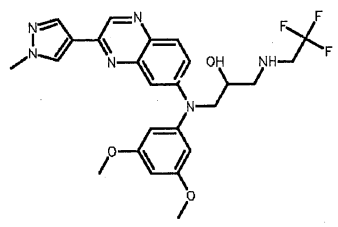
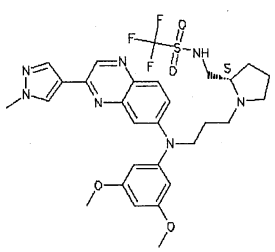
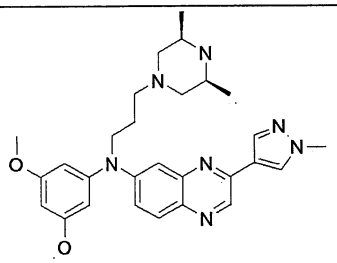
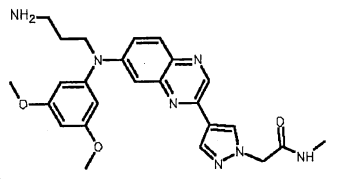
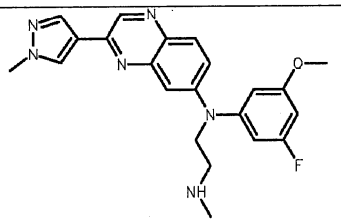
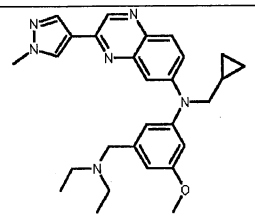
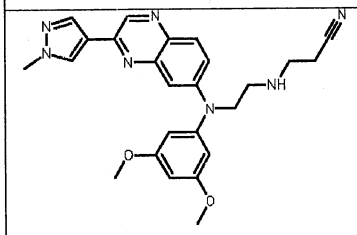
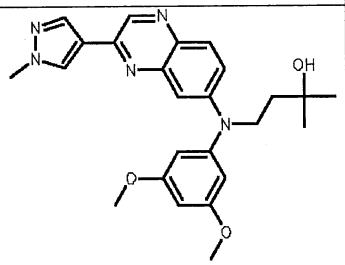
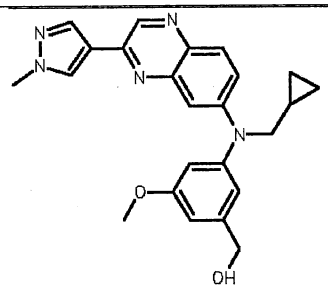
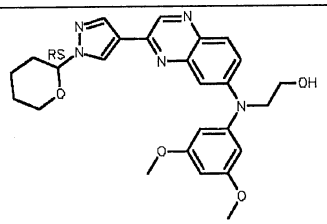
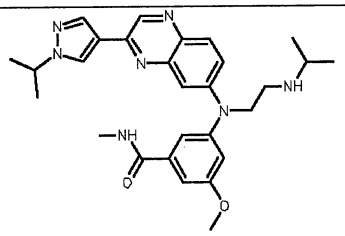
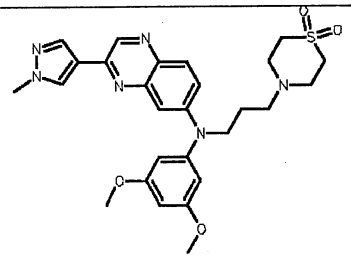
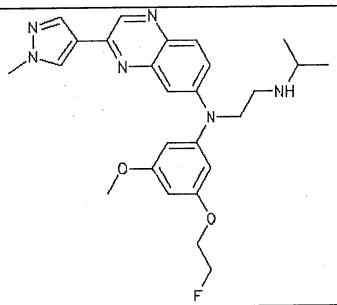
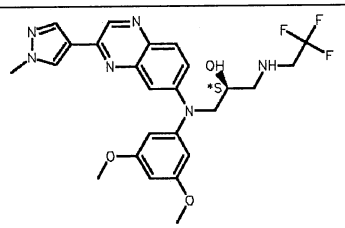
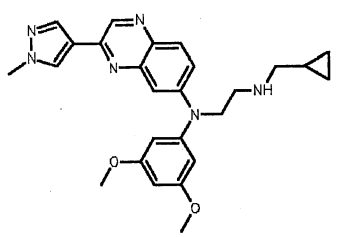
		 dưới dạng muối HCl
439; ~B3/B4a	445; ~Co4	452; ~B3/B4a
 dưới dạng muối HCl		
134; ~B3/B4a; NMR*	446; ~B3/B4a	461; ~B6
	 dưới dạng muối HCl	
454; ~Co29	453; ~Co1	462; ~Co5c
 dưới dạng muối HCl	 và  dưới dạng muối HCl	
455; ~B3/B4a	44a và 44; =Co1	463; ~Co5a

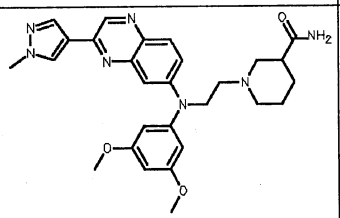
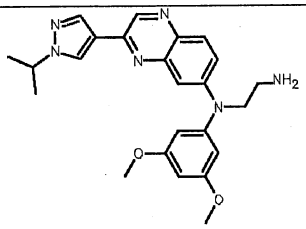
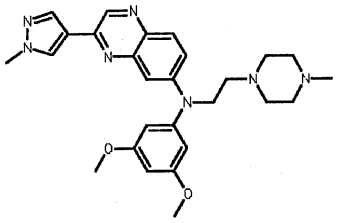
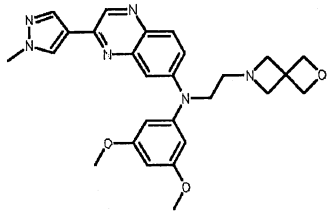
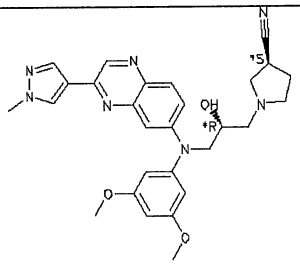
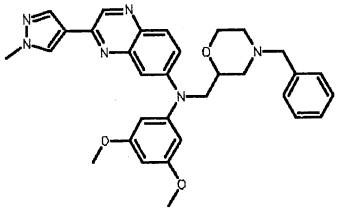
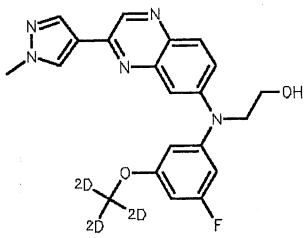
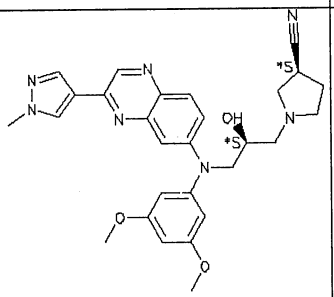
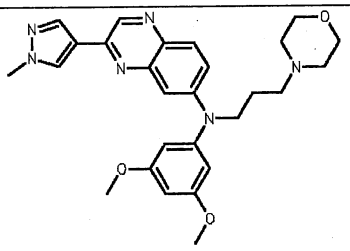
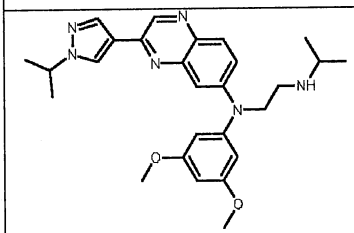
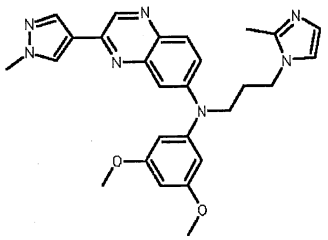
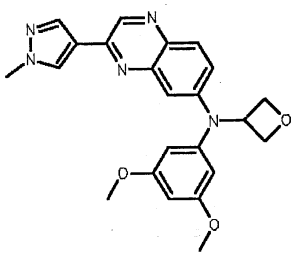
		
456; ~B3/B4a	458; ~Co1	464; ~B3a
	 dưới dạng muối HCl	
96; =Co30	459; ~B3a	465; ~Co30
		
457; ~B9a	460; ~B1/B2a/B3/B4a	466; ~B3/B4a
	 dưới dạng muối HCl	
467; ~B3/B4a	474; ~B9a	479; ~B1
	 dưới dạng muối HCl	
468; ~B1/B2a	135; ~B3/B4a; NMR*	480; ~Co30

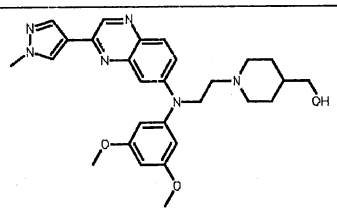
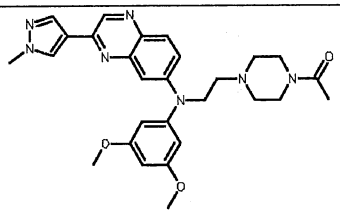
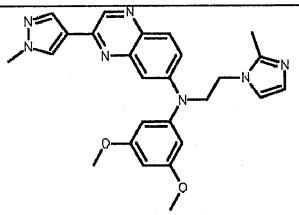
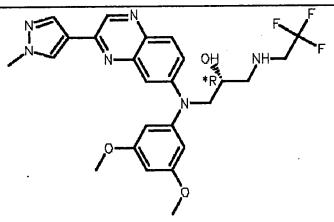
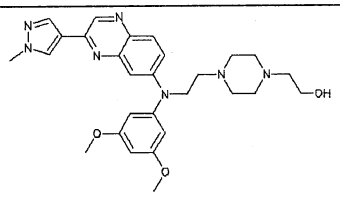
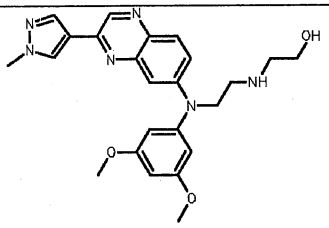
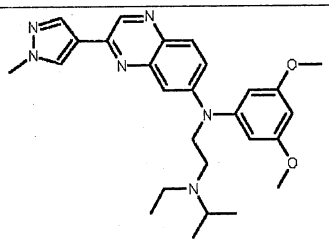
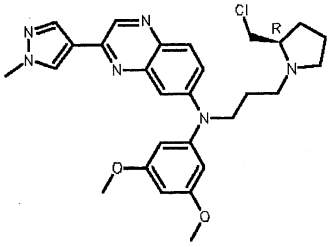
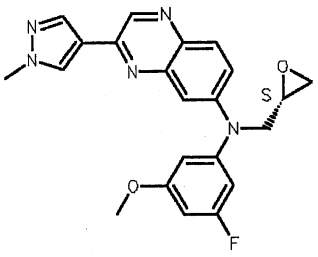
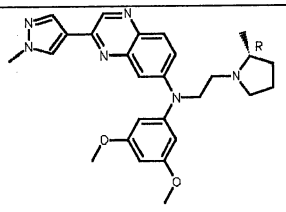
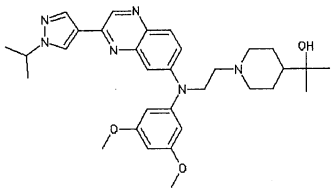
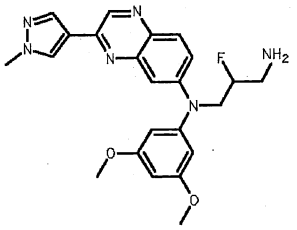
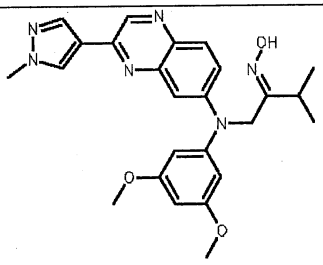
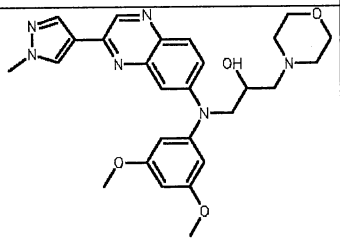
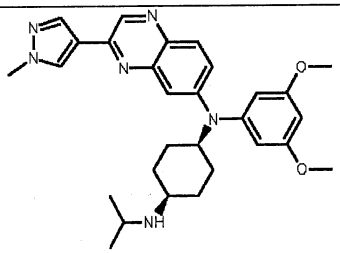
 dưới dạng muối HCl		
469; ~B3/B4a	475; ~Co1	97; =Co31/~Co15
		
470; ~B3/B4a	476; ~B1/B2a	98; =Co31/~Co15; NMR*
 dưới dạng muối HCl		
471; ~B3/B4a	477; ~Co1	481; ~B6
		
472; ~B3/B4a	478; ~Co3	482; ~Co3
 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl

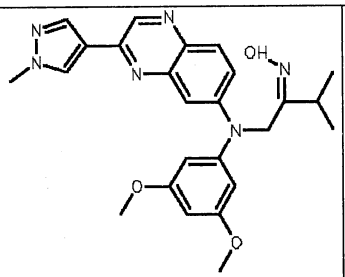
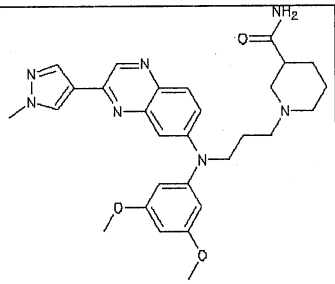
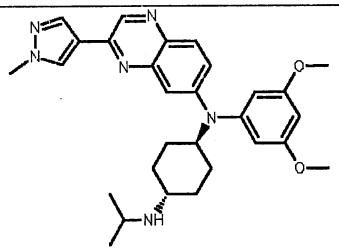
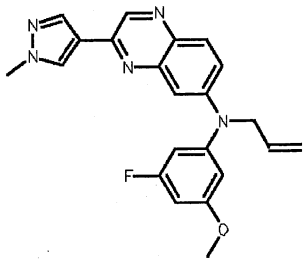
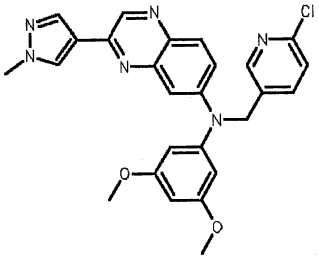
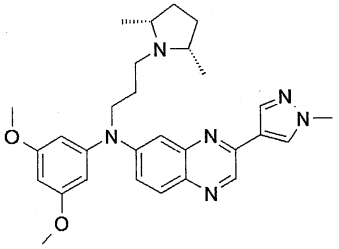
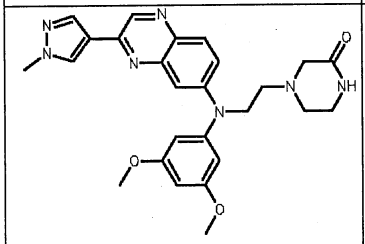
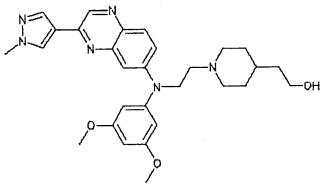
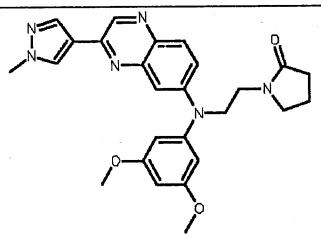
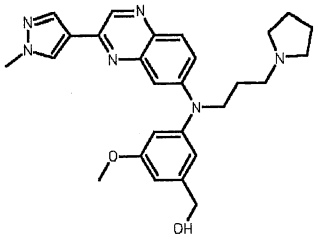
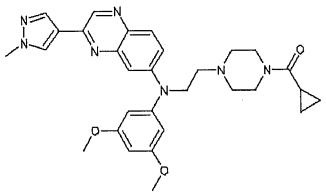
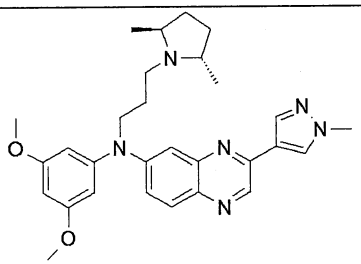
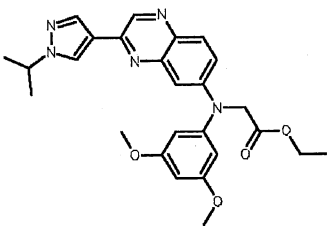
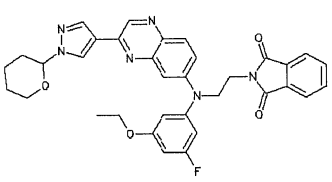
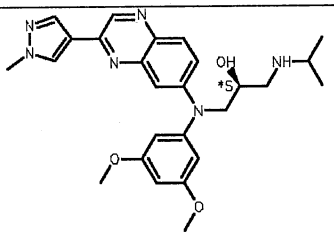
473; ~B3/B4a	136; ~B3/B4a; NMR*	483;~Co3
		
484; ~B5	491; ~B1/B2a	497; ~B3/B4a
		 dưới dạng muối HCl
485; ~B3/B4a	492; ~B3/B4a	119; =Co41b
		
486; ~B5	493; ~B3/B4a	498; ~B5b-1
		
487; ~B3/B4a	494; ~Co3	99; =Co32; NMR*
		
488; ~Co3	495; ~B5	138; ~B5b-1; NMR*

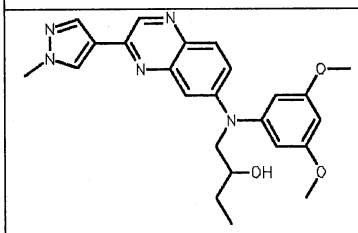
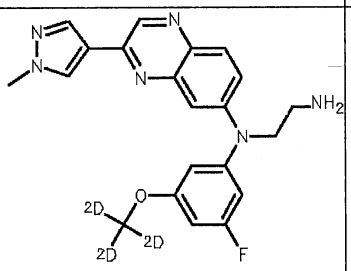
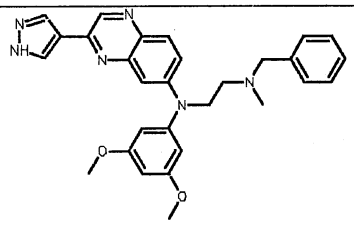
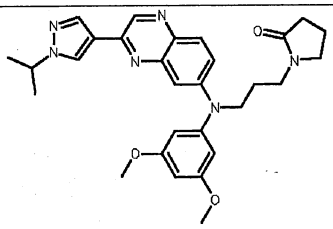
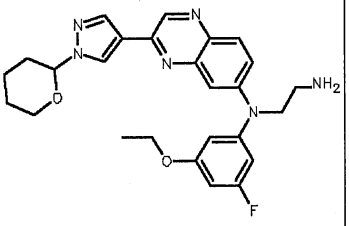
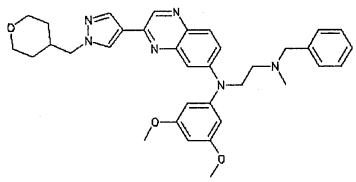
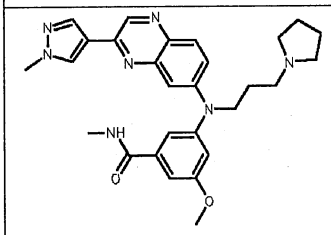
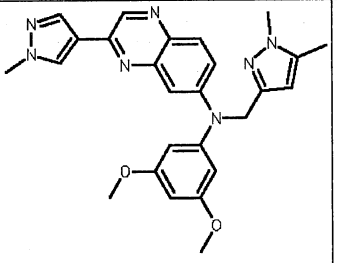
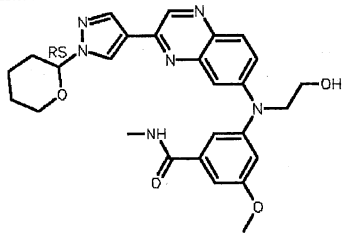
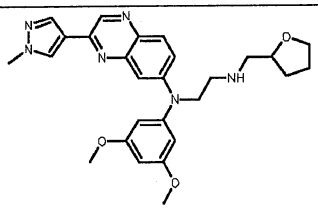
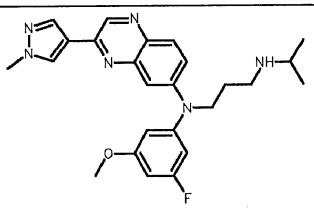
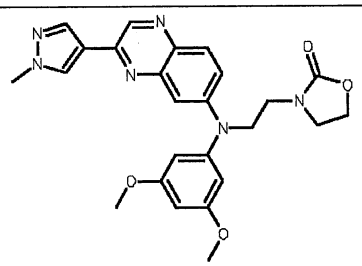
	 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl
489; ~B3a	137; ~Co1; NMR*; =B49	499; ~Co5
 dưới dạng muối HCl		
490; ~Co18	496; ~B3/B4a	500; ~B1/B2a
		 dưới dạng muối HCl
501; ~Co18	506; ~Co19	512; ~B3/B4a
		
502; ~Co18	507; ~Co19	513; ~B3/B4a
		

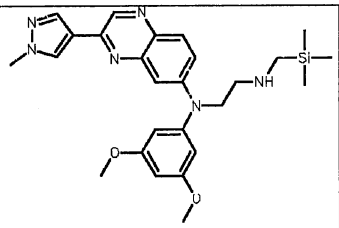
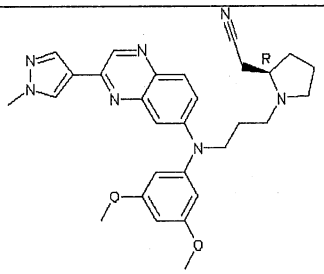
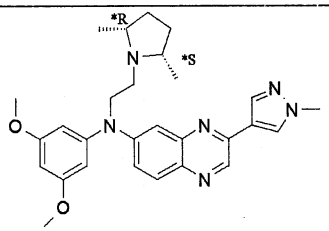
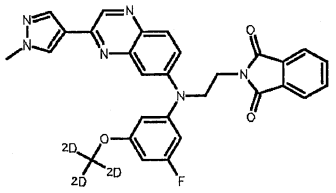
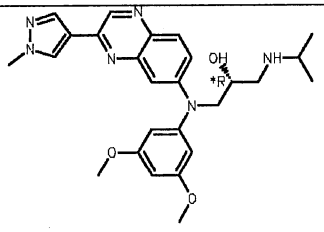
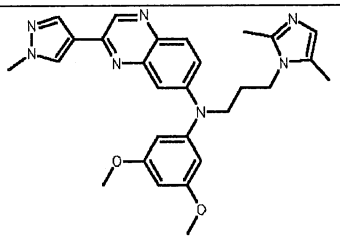
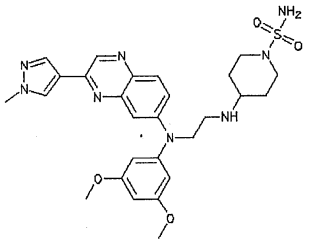
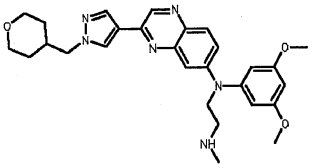
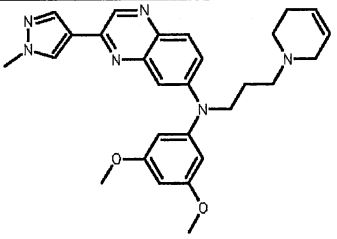
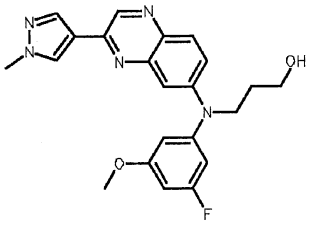
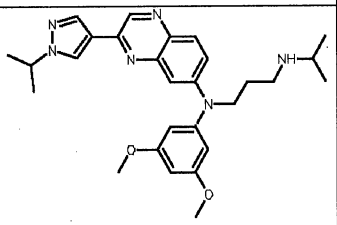
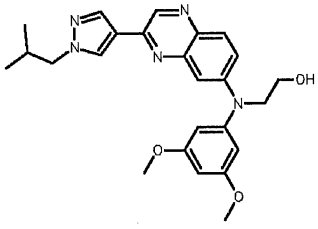
503; ~Co4	508; ~B5	514; ~B3/B4a
		
139; ~Co18; NMR*	509; ~B3a	515; ~B3/B4a
		
504; ~B25	510; ~B3/B4a	516; ~B5
		
140; ~B3/B4a; NMR*	141; B5/B1/B2a; NMR*	35; =B26
		
505; ~B1/B2a	511; ~B3/B4a	517; ~B3/B4a
		

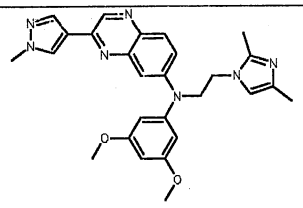
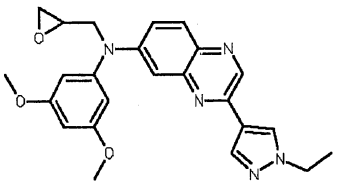
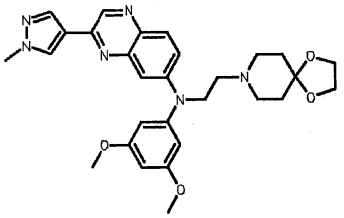
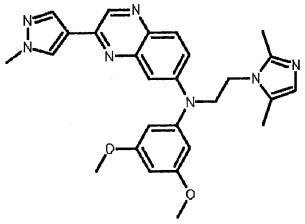
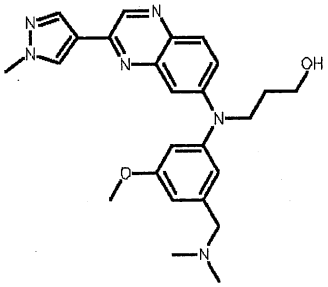
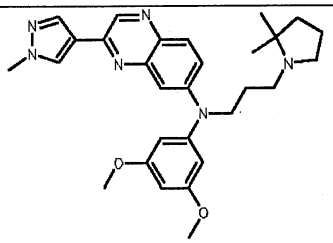
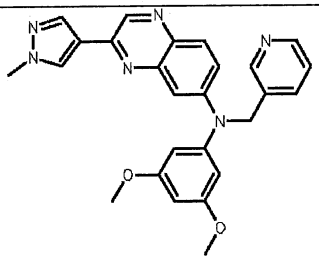
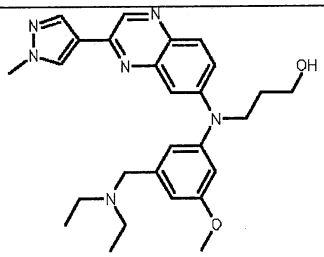
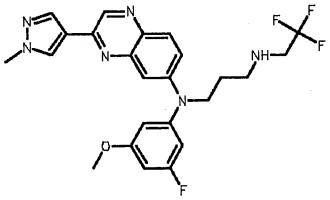
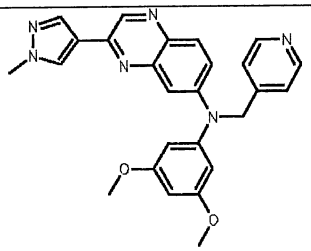
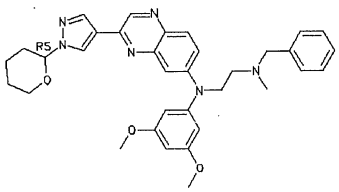
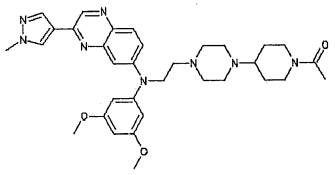
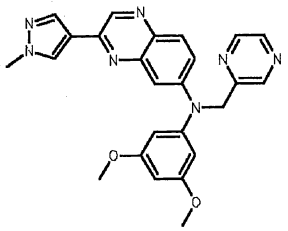
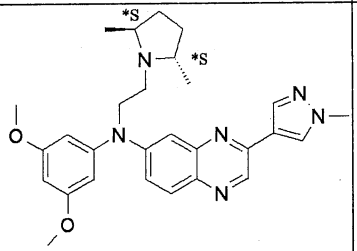
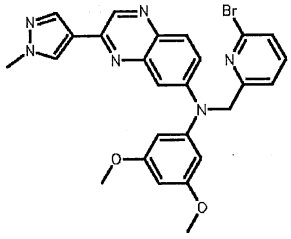
dưới dạng muối HCl		
518; ~B3/B4a	142; ~Co18; NMR*	529; ~B3a
		
519; ~B3/B4a	524; ~Co3	530; ~B3/B4a
	 dưới dạng muối HCl	
102; =Co34	525; ~Co18	10; =B5a
	 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl
520; ~B1/B2a	526; ~Co18	531; ~B3/B4a
 dưới dạng muối HCl		
521; ~B3/B4a	527; ~Co2	36; =B27

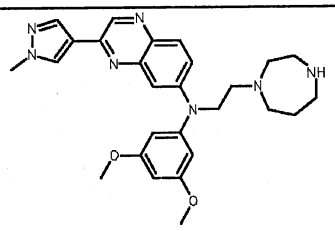
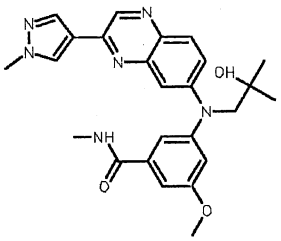
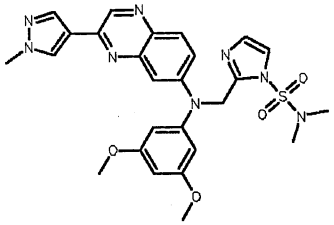
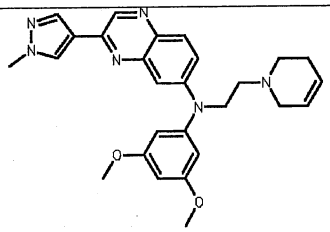
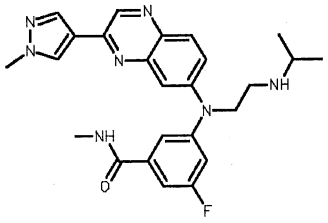
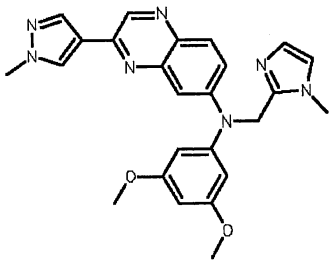
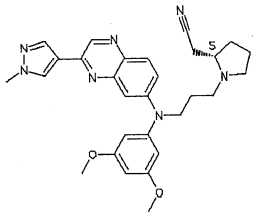
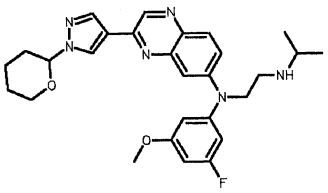
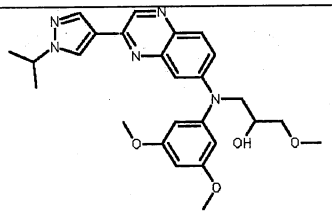
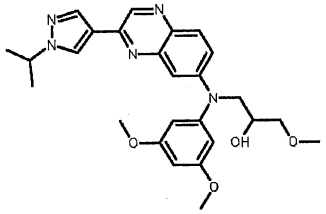
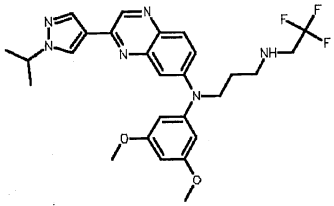
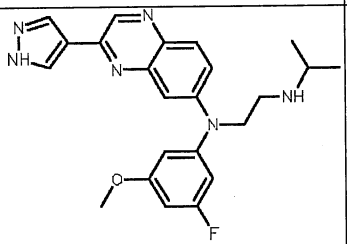
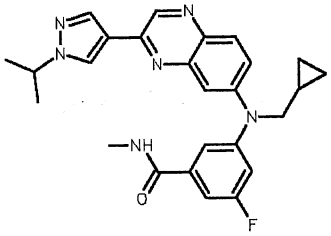
		
522; ~B3/B4a	143; ~B3/B4a; NMR*	532; ~B3/B4a
		
523; ~Co18	528; ~B3/B4a	533; ~B3a
 dưới dạng muối HCl		
534; ~B3a	104; ~A5	545; ~B5
 dưới dạng muối HCl		
535; ~B3/B4a	603; ~B3/B4a	41; =B31
		
536; ~Co19	540; ~Co18	33; =B32

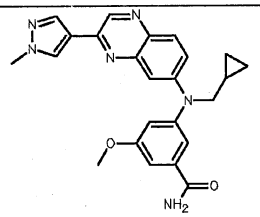
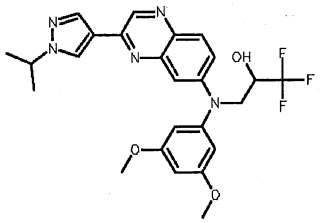
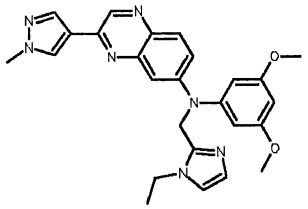
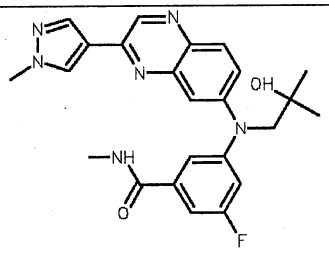
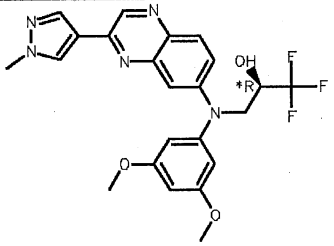
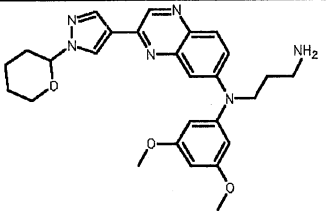
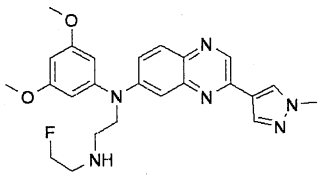
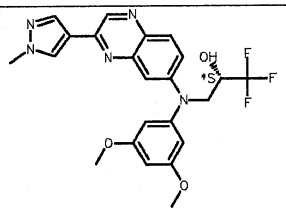
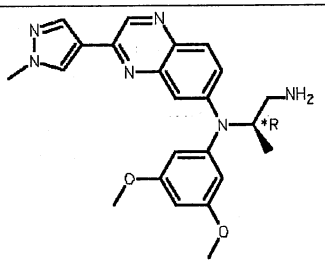
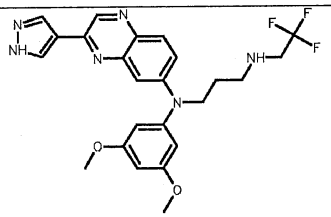
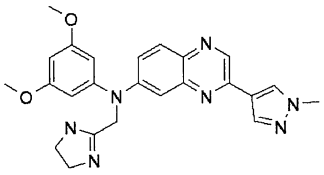
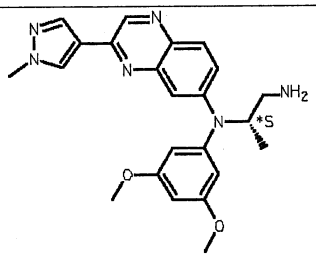
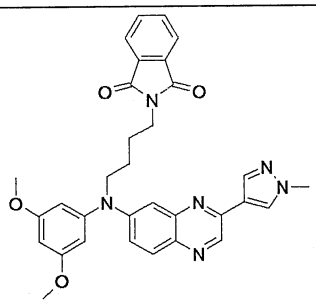
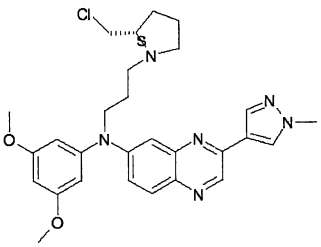
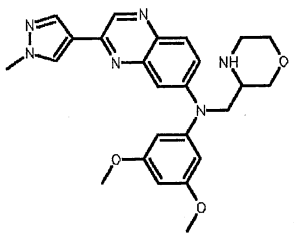
		
537; ~Co19	541; ~B3/B4a	43; =B32
		 dưới dạng muối HCl
538; ~B5	542; ~B5	546; ~B3/B4a
		
144; ~B3/B4a; NMR*	543; ~B3/B4a	547; ~B3/B4a
		 dưới dạng muối HCl
539; ~B5	544; ~Co4	548; ~B3/B4a
		

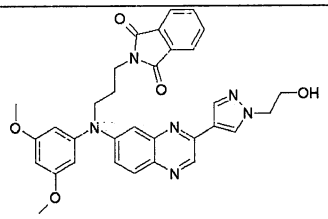
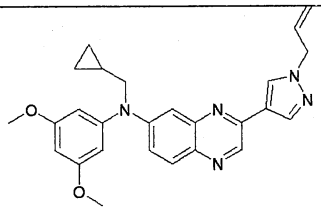
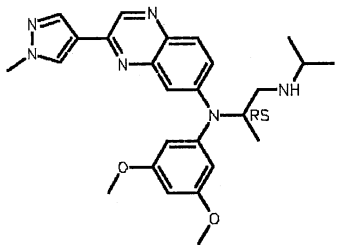
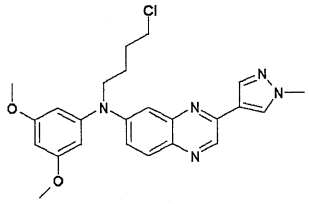
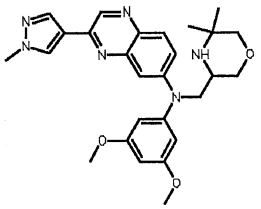
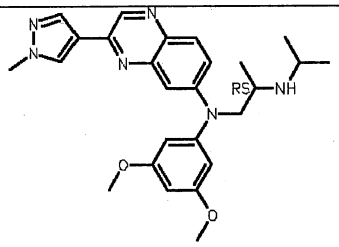
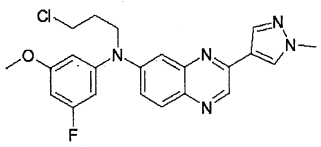
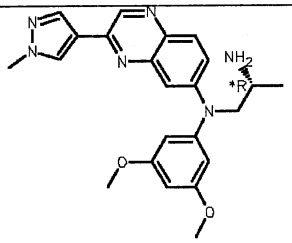
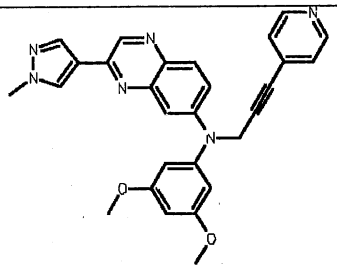
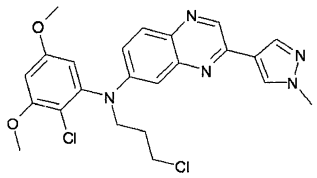
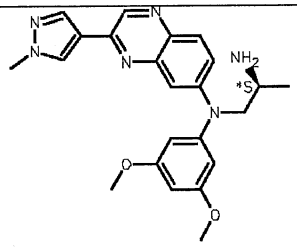
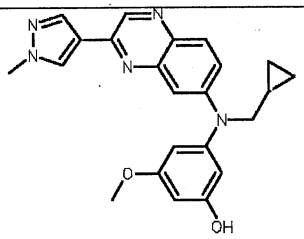
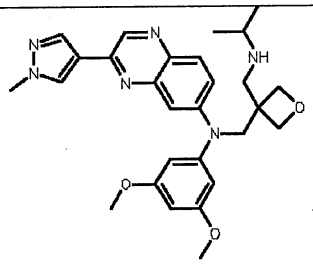
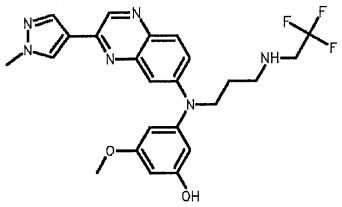
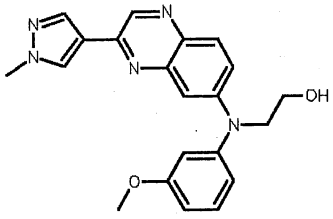
		dưới dạng muối
549; ~B5	47; ~B3/B4a	145; ~Co18; NMR*
		
550; ~B6	556; ~Co3	129; ~Co1
		
551; ~B3/B4a	46; ~Co3	111; ~Co5a
		
552; ~B5	557; ~B5a	560; ~B1/B2a
 dưới dạng muối HCl		
553; ~B3a	558; ~Co3	561; ~B3/B4a

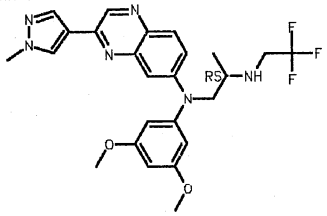
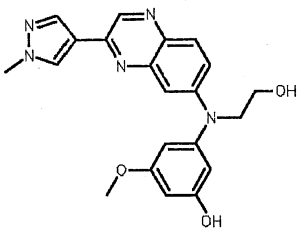
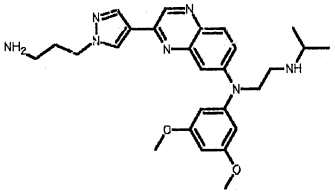
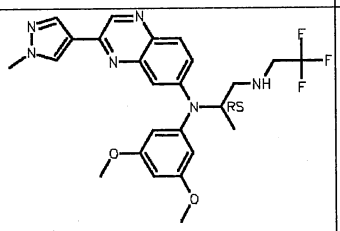
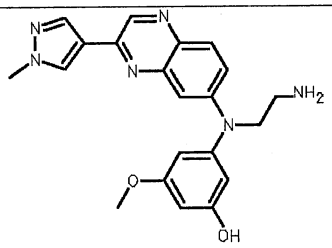
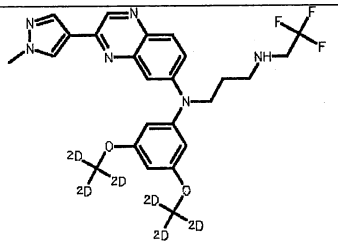
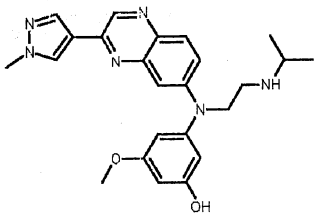
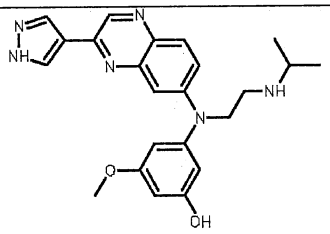
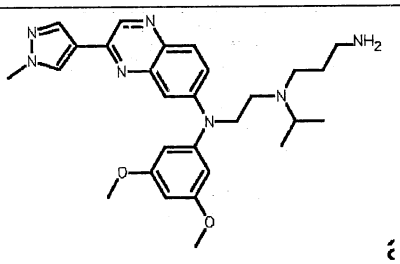
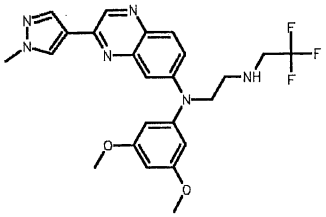
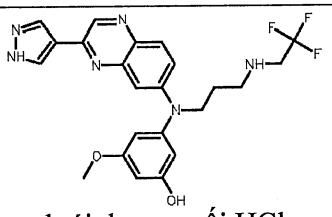
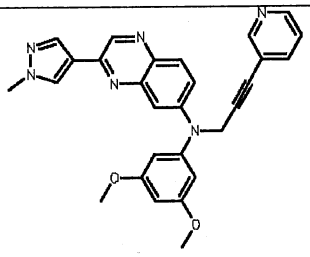
 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl	
554; ~B3/B4a	103; =Co35	562; ~B3/B4a
	 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl
555; ~B3/B4a	559; ~Co18	563; =Co2B
	 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl
564; ~B3/B4a	110; =Co37	578; ~B3/B4a
	 dưới dạng muối HCl	
565; ~B1/B2a	570; ~B3/B4a	579; ~B1/B2a

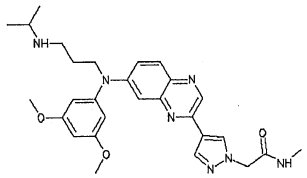
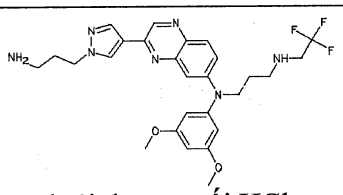
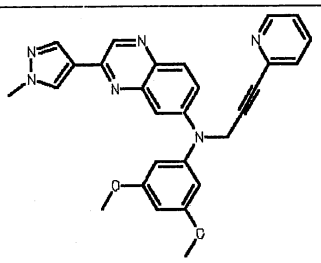
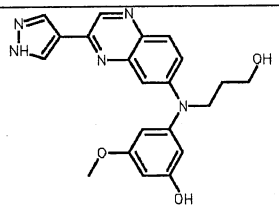
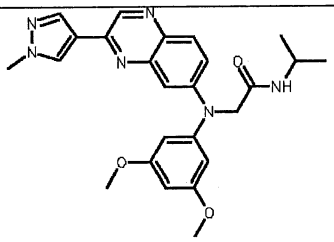
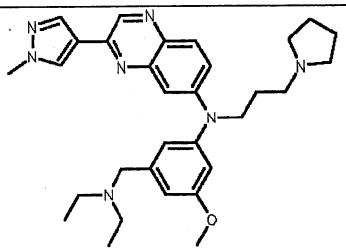
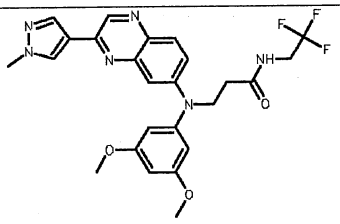
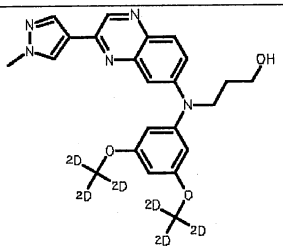
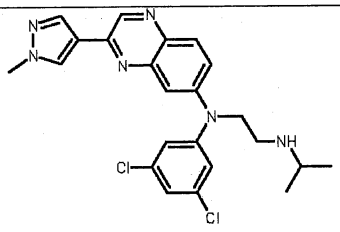
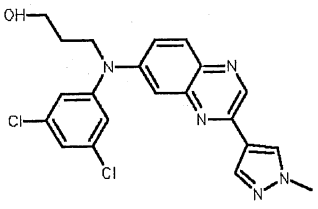
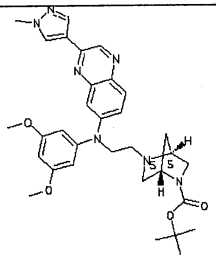
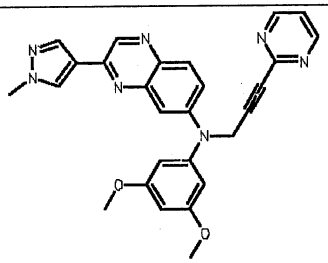
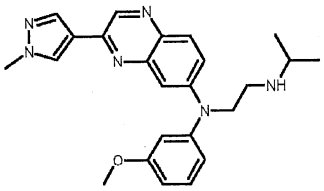
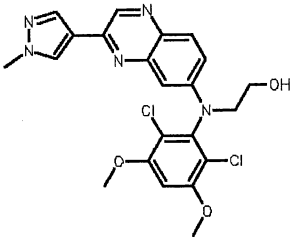
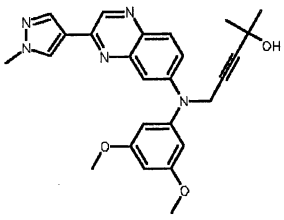
 dưới dạng muối HCl		
566; ~B3/B4a	571; ~B5	580; =B3B
		 dưới dạng muối HCl
567; ~B3/B4a	574; ~B1/B2a	581; ~B3a
		
568; ~B5	575; ~B1/B2a	582; ~B3/B4a
		
569; ~B5	576; ~B5	583; ~B3/B4a
		

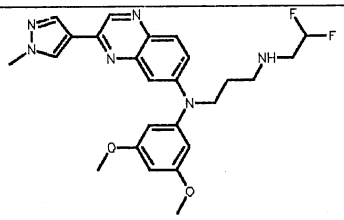
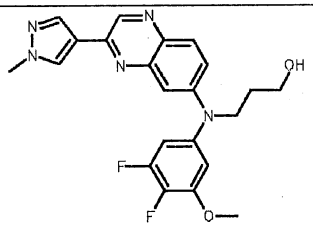
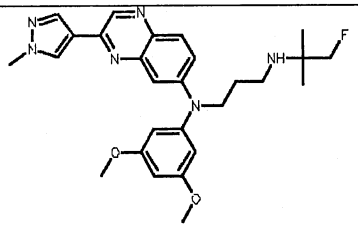
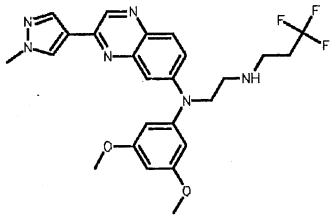
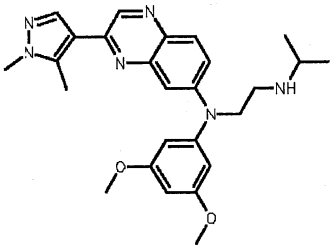
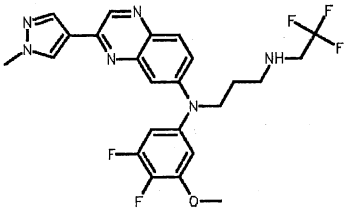
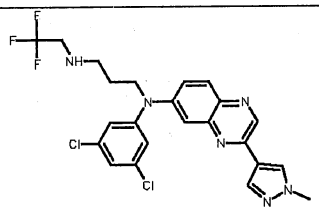
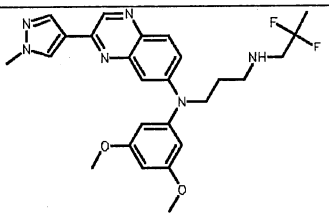
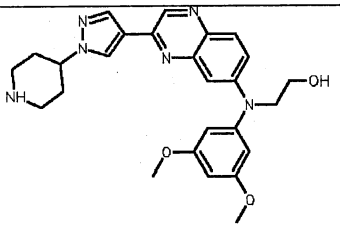
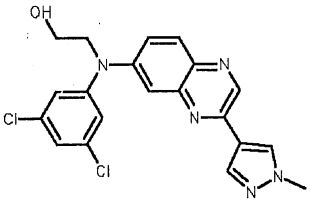
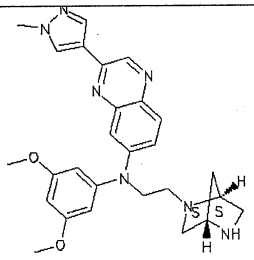
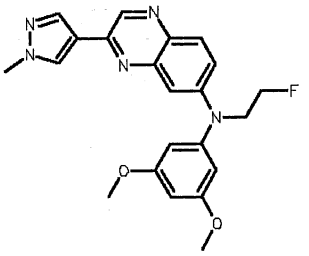
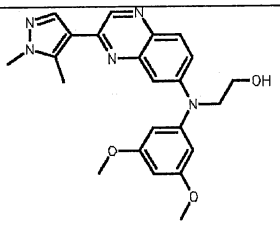
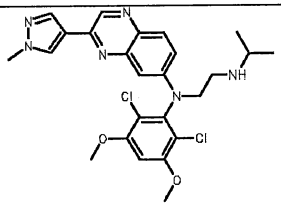
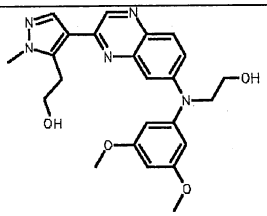
146; ~B5; NMR*	577; ~B3/B4a	584; ~B5a
 . oxalat		
585; ~B3/B4a	589; ~Co16	100; ~B5 b-3
 dưới dạng muối HCl		
586; ~B3/B4a	590; ~B3	101; =Co33
 dưới dạng muối HCl		 và  dưới dạng muối HCl
105; =Co35a	591; ~B3/B4a	14 và 14a; ~B6
 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl	
147; ~B3/B4a; NMR*	592; ~Co1	594; ~B5

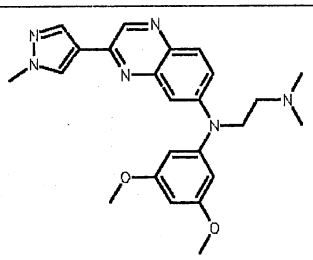
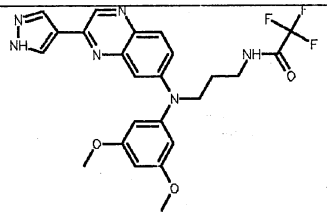
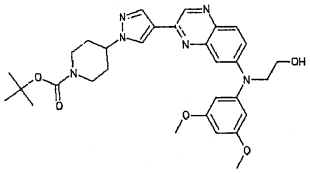
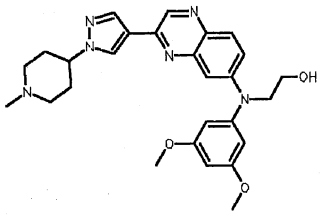
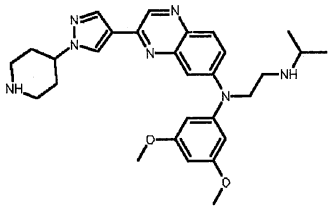
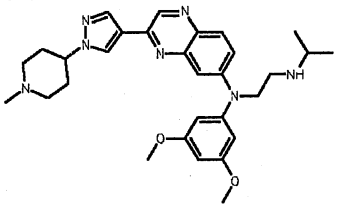
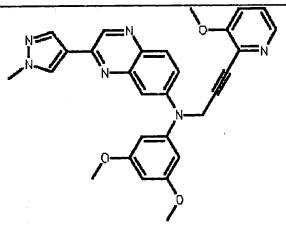
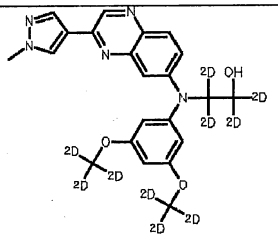
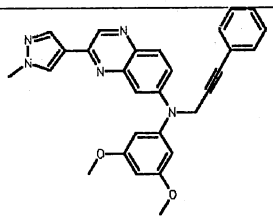
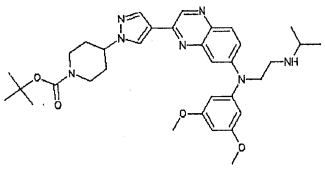
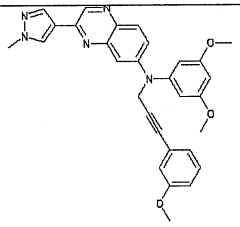
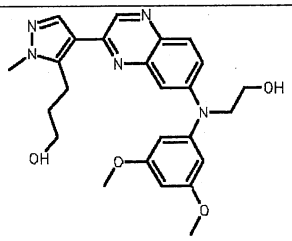
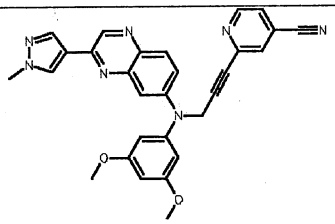
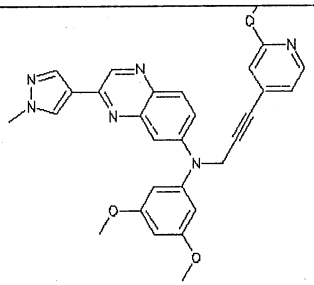
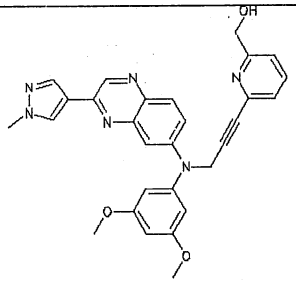
		
587; ~B5b-1	593; ~B6	595; ~Co5
		
588; ~Co16	148; ~B6; NMR*	596; ~Co3
		
120; =Co42	149; ~B6; NMR*	610; =Co46
		
15; ~B7	118; =Co41a	611=Co46
		
597; ~Co2	126; ~A5	697; ~B33

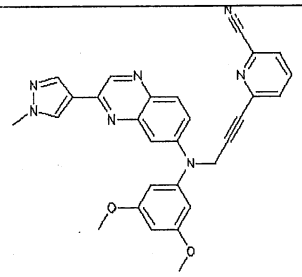
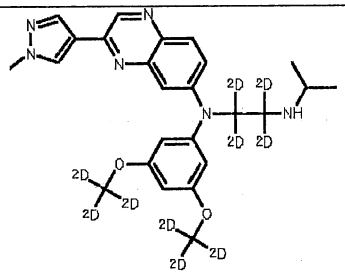
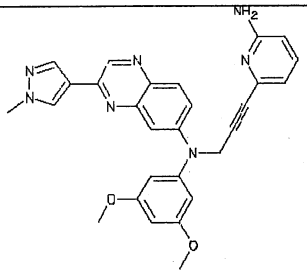
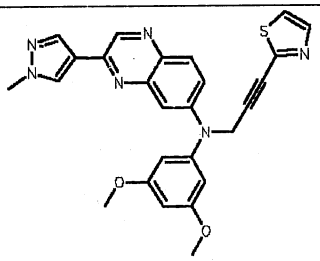
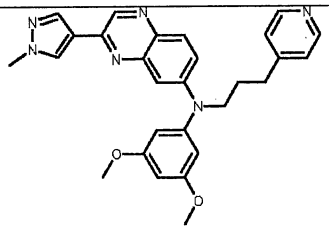
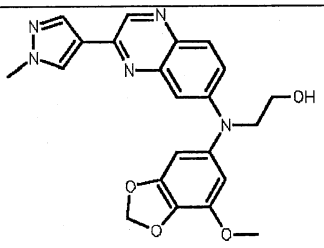
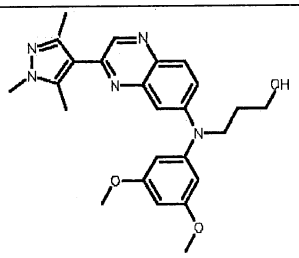
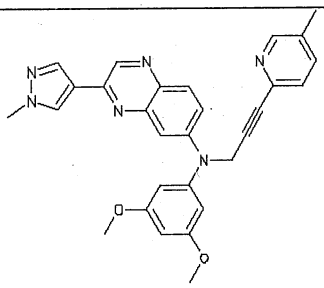
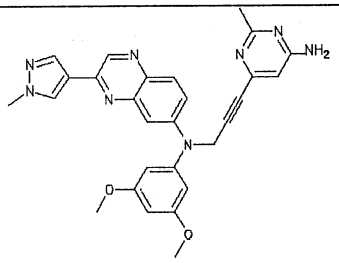
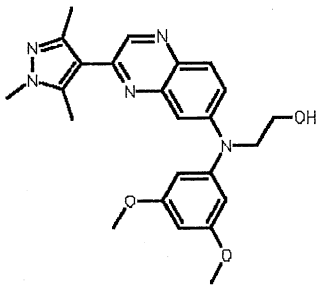
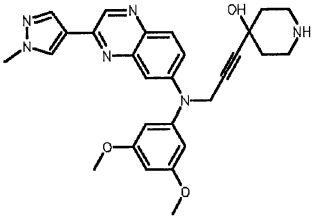
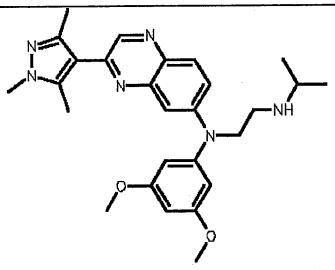
		
598; ~B10	51; ~Co5a	698; ~Co46
		 dưới dạng muối HCl
599; ~B5	604; =B33	699; ~Co46
		
600; ~B5	608; =Co46	700; ~Co27
		
601; ~B5	609; =Co46	613; =Co47b
		

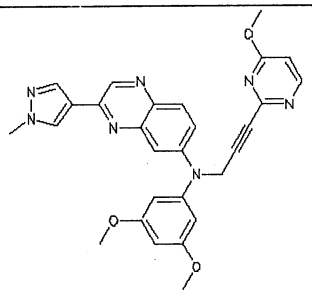
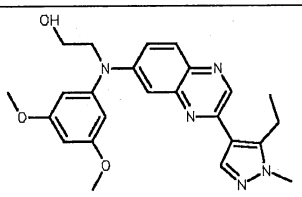
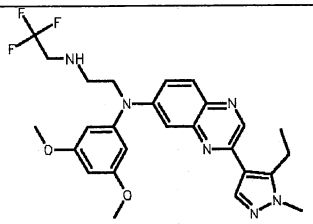
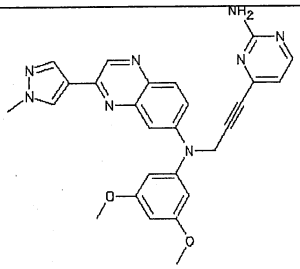
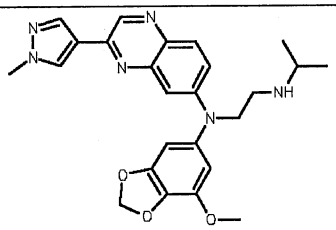
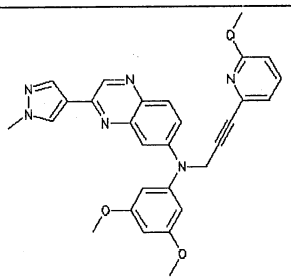
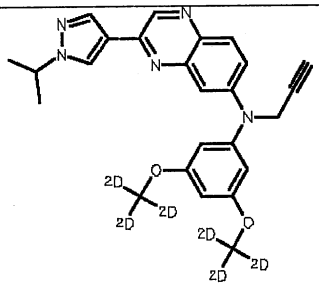
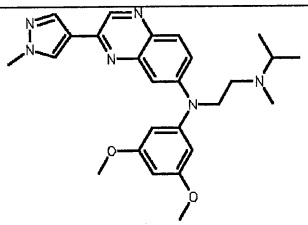
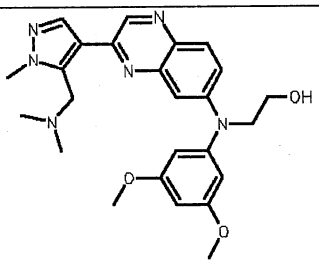
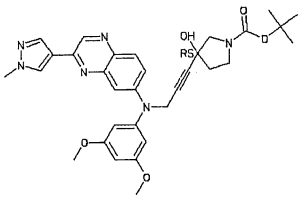
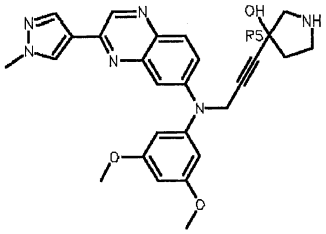
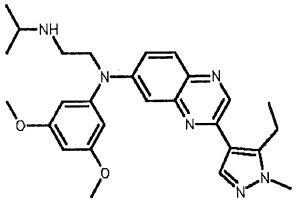
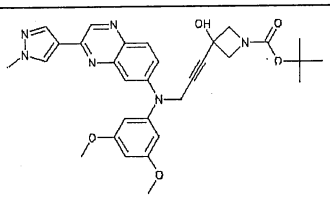
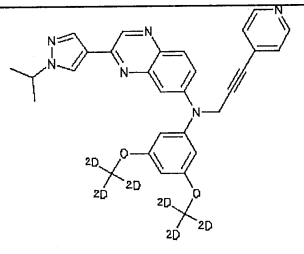
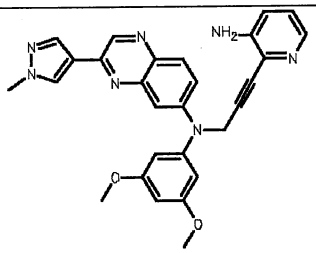
701; ~B3	705; ~B53	712; ~B1
		 .trifloaxetat
702; ~Co46	706; ~B53	616; =B38
		
703; ~Co46	707; ~B53	713; ~B4
	 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl
645; =B53	647; B55	619; =B41
	 dưới dạng muối HCl	
704; ~B4b	708; ~B55	714; ~Co27

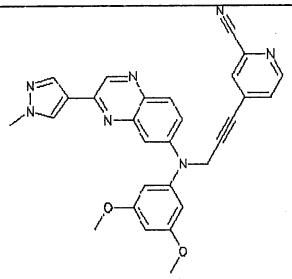
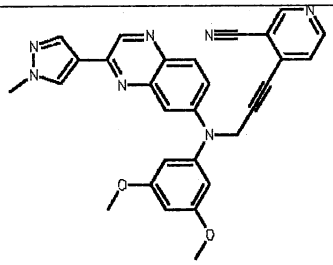
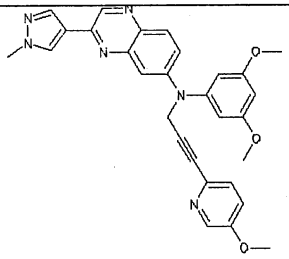
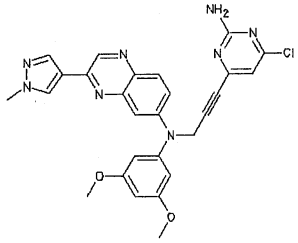
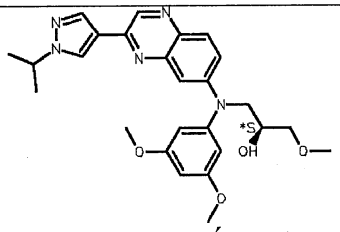
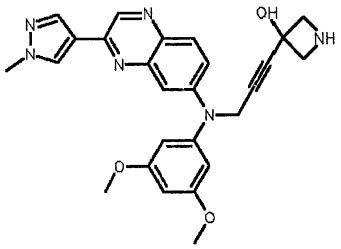
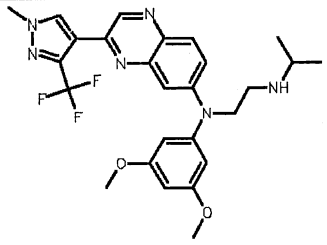
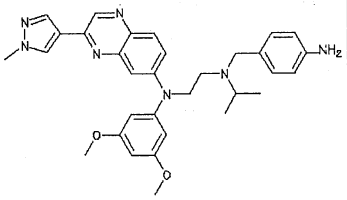
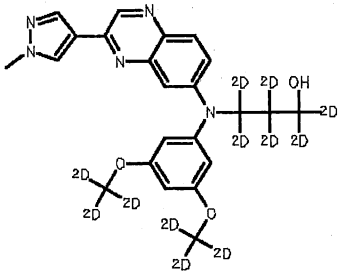
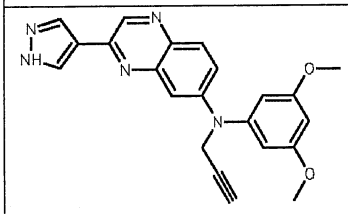
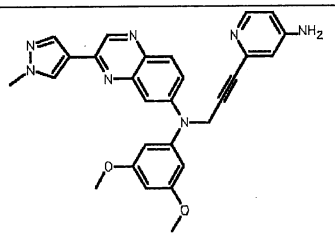
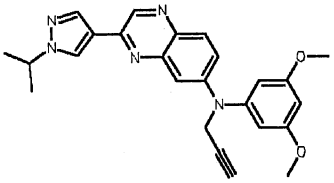
	 dưới dạng muối HCl	
615; =B37	709; ~B38	690; ~Co27
		
646; B54	710; ~Co14	721; ~B4
		
648; =Co58	711; ~B39	722; ~B3
		
715; ~B2	620; =B42a	731; ~Co27
 dưới dạng muối HCl		
716; ~B3	725; ~B1	732; ~Co49

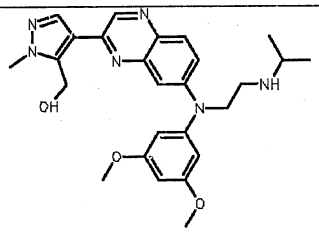
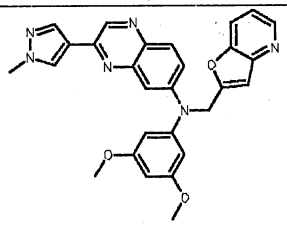
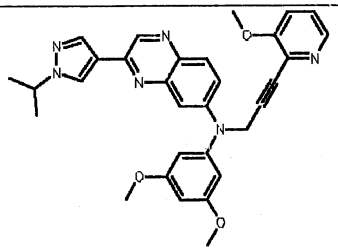
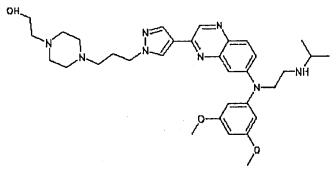
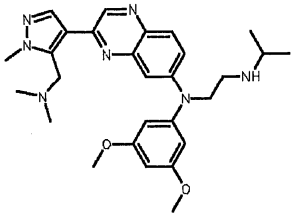
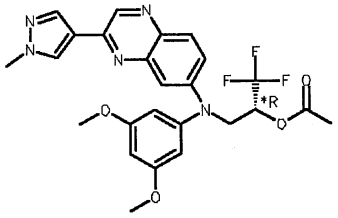
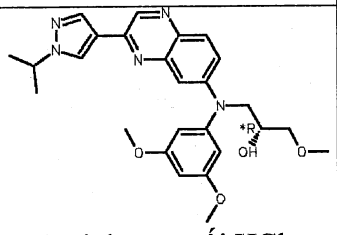
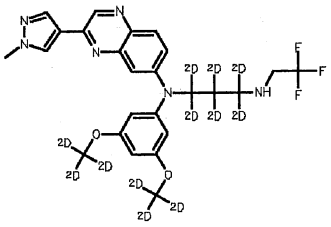
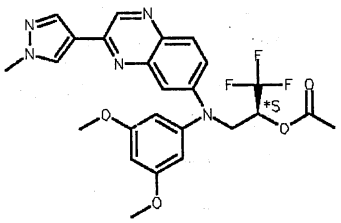
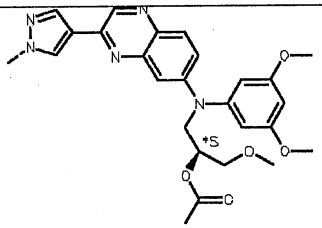
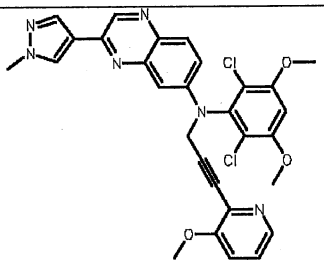
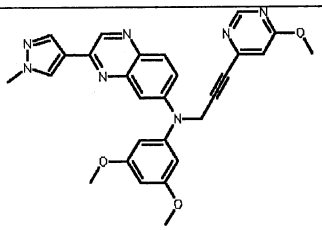
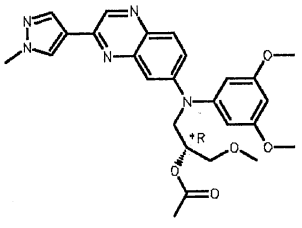
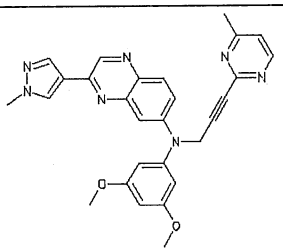
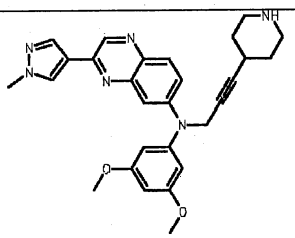
		
717; ~B4a	726; ~B2	733; ~B4b
		 dưới dạng muối HCl
718; ~B4a	727; ~B44	734; ~B4b
		
719; ~B4a	728; ~B4b	624; ~B11
	 dưới dạng muối HCl	
720; ~B1	621; =B42b	735; ~B5
		
723; ~B43	729; ~B3	736; ~B43

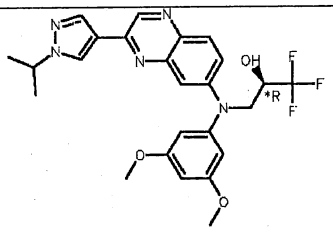
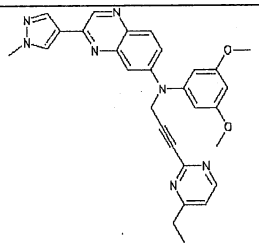
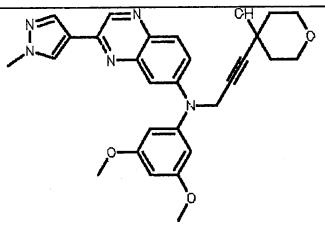
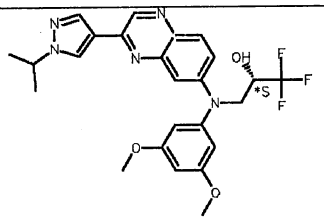
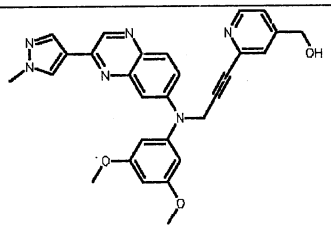
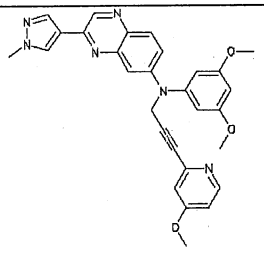
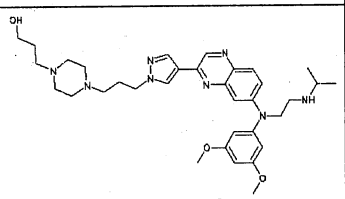
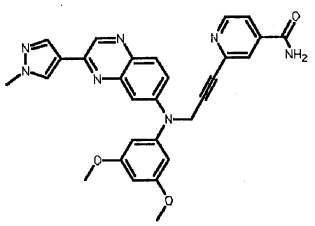
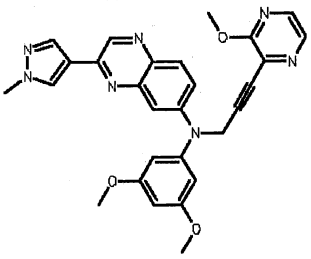
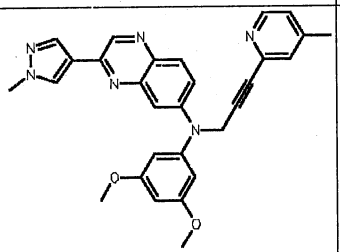
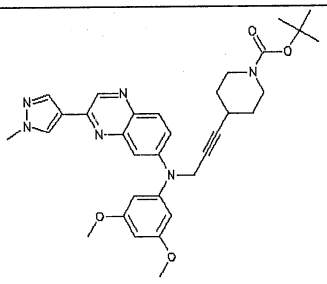
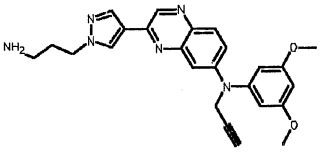
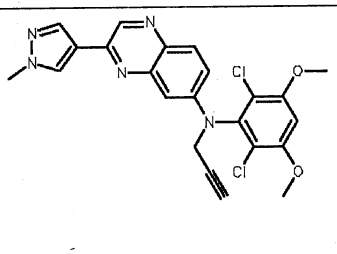
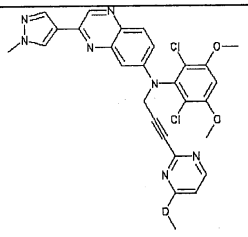
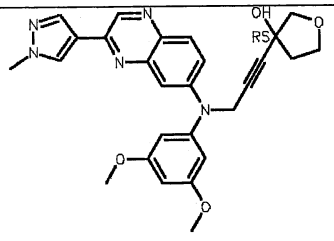
	 dưới dạng muối trifloaxetat	
724; ~B3	730; ~Co1	625; ~B1
		 dưới dạng muối HCl
737; =Co48	651; =Co59	744; ~B3
		
652; =Co60	617; =B39	745; ~Co27
		
650; ~B3 (phương pháp khác thứ nhất)	741; ~Co27	746; ~B1
		

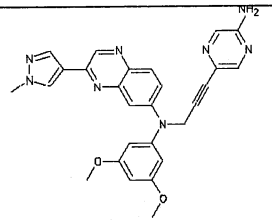
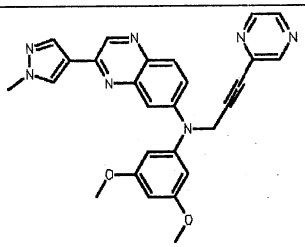
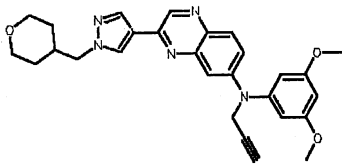
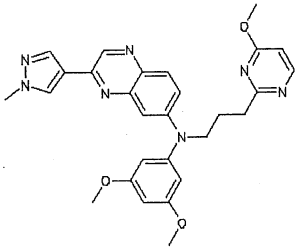
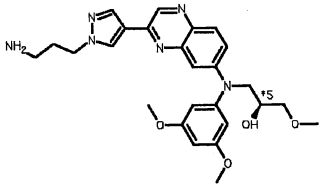
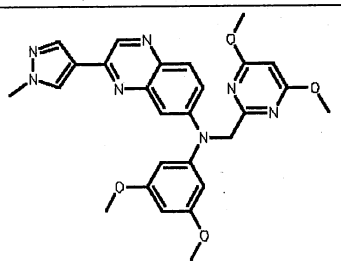
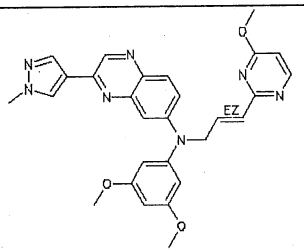
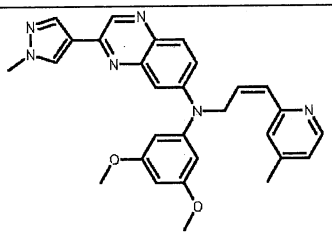
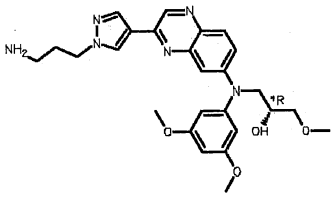
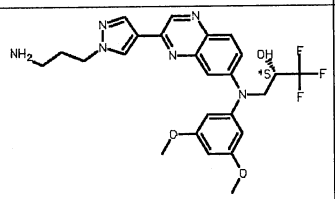
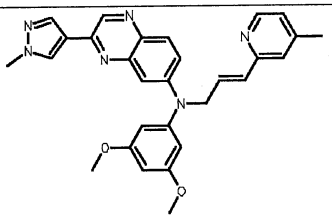
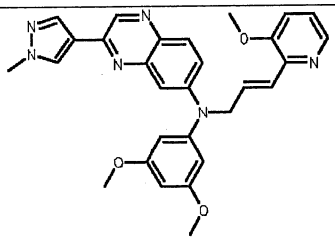
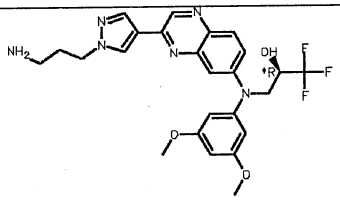
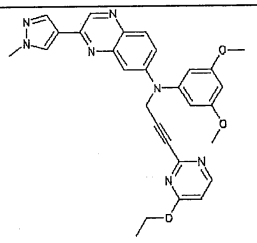
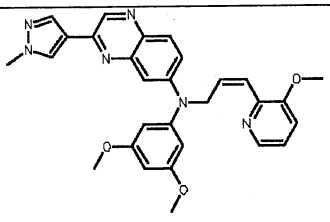
738; ~Co27	742; ~Co27	747; ~Co27
		
739; ~Co27	618; =B40	689; ~Co27
		
740; ~Co27	743; ~B5	748; ~B1
		
749; ~B43	753; ~Co27	760; ~Co27
		 dưới dạng muối HCl
622; =B43	754; ~Co49b	623; =B44

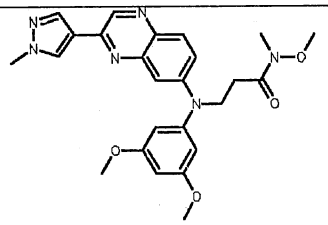
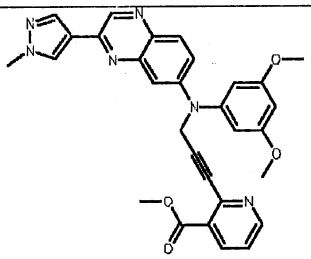
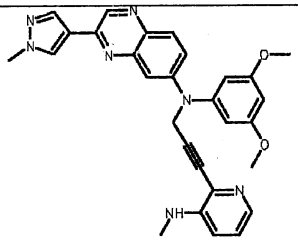
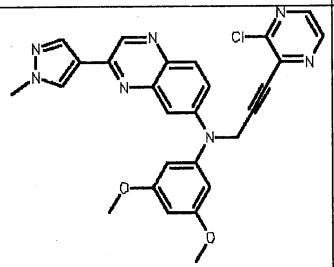
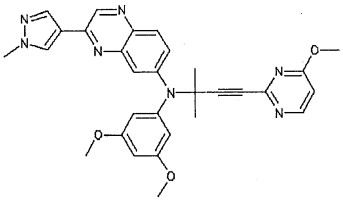
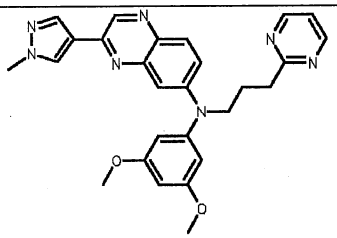
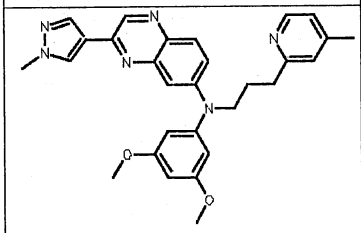
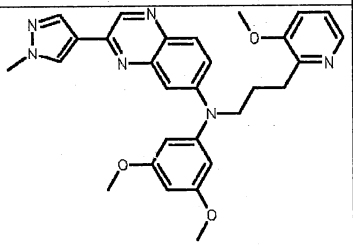
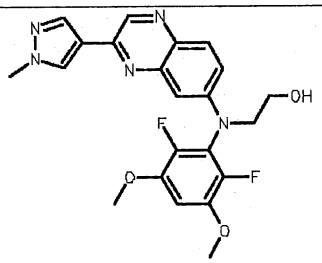
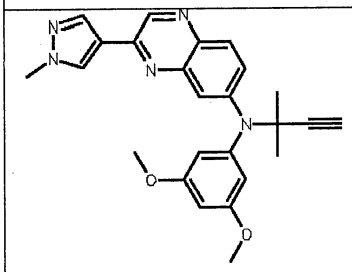
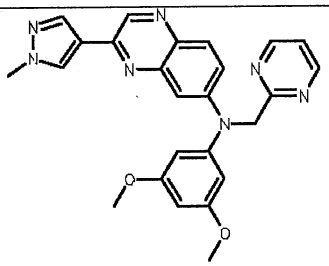
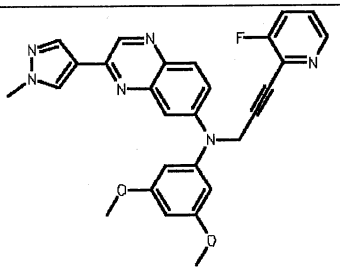
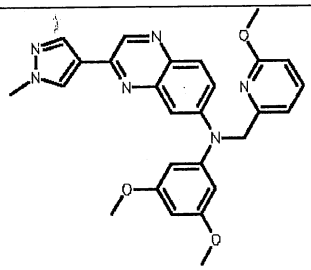
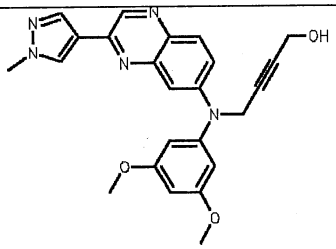
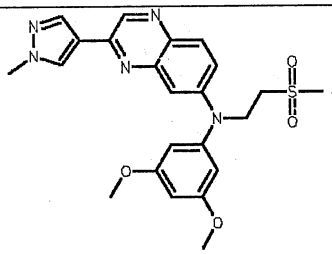
		
688; ~Co60	755; ~B1	761; ~B4
		
750; ~Co27	756; ~B3	762; ~Co27
		
655; =B56	757; =Co76	763; ~B65
		 dưới dạng muối HCl
751; ~Co49a	758; ~C049b	764; ~B44
		

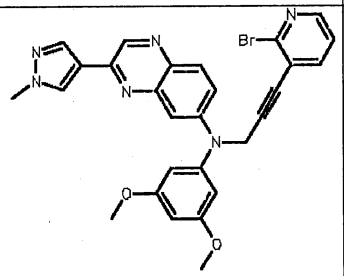
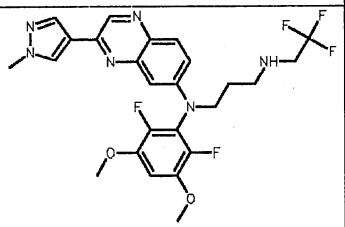
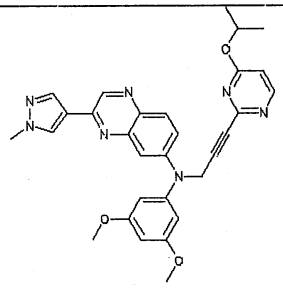
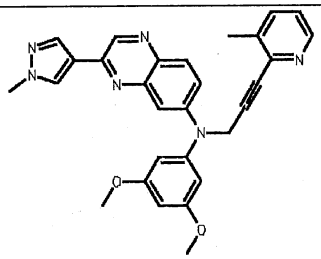
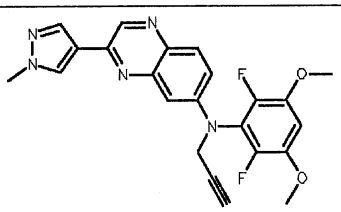
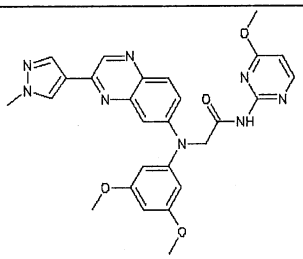
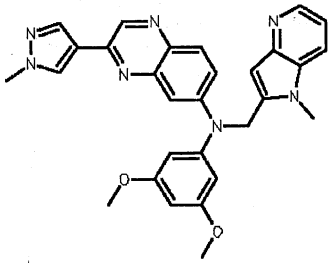
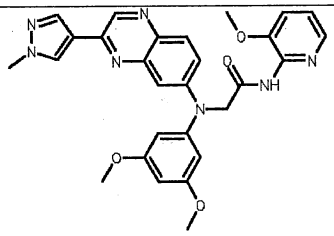
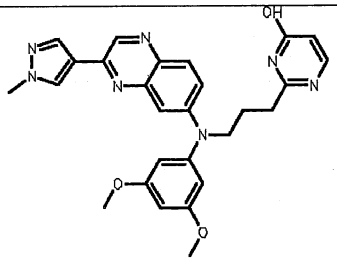
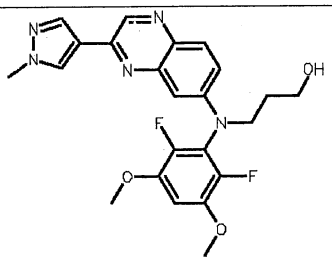
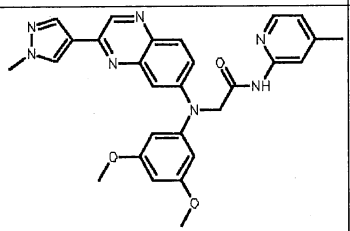
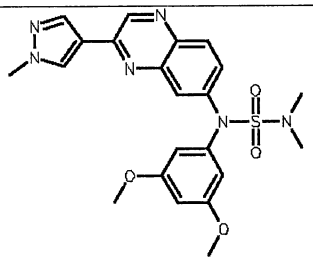
626; =Co49a	653; ~Co60	765; ~Co27
		
752; ~Co27	759; ~Co27	766; ~Co27
	 dưới dạng muối HCl	
767; ~Co27	657; =Co61	627; =Co49b
 dưới dạng muối HCl		
768; ~B3	658; =B57	775 ; ~B2
		
769; ~B9/B29	771; ~Co27	776; ~B29

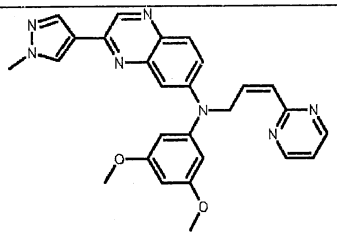
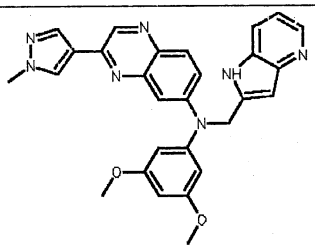
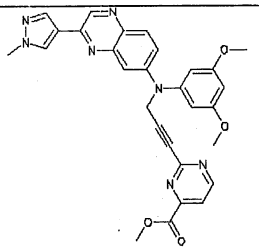
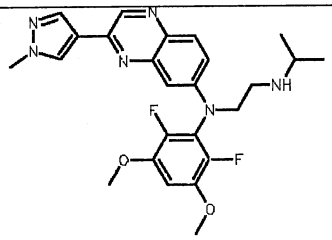
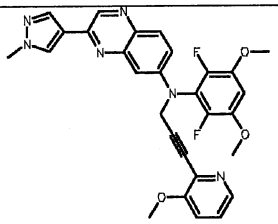
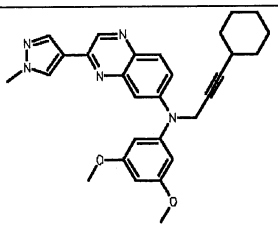
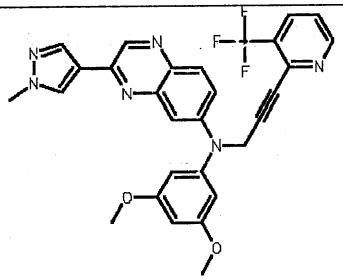
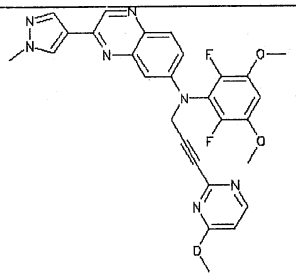
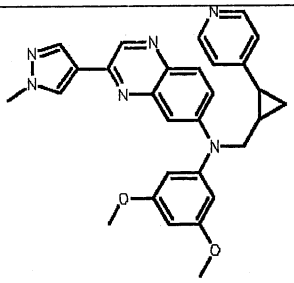
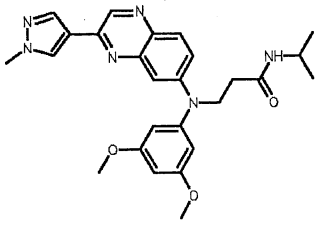
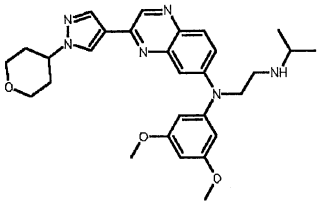
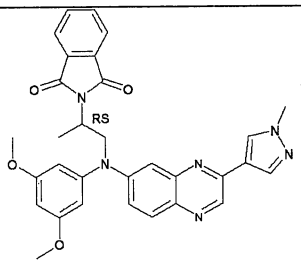
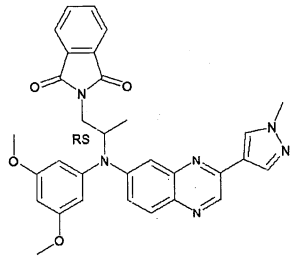
		
770; ~B44	772; ~Co27	777; ~Co27
 dưới dạng muối HCl		
644; =B51	773; ~B44	778; ~Co50
 dưới dạng muối HCl		
656; =Co61	774; ~B4	779; ~Co50
		
628; =Co50	785; ~Co27	793; ~Co27
		 dưới dạng muối HCl
629; =Co50	786; ~Co27	631; =Co51

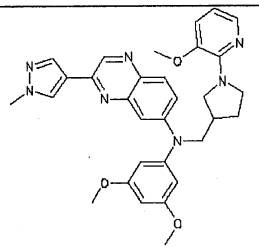
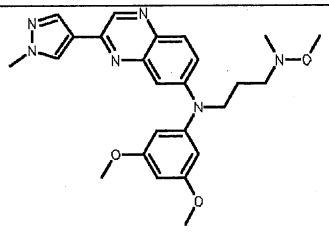
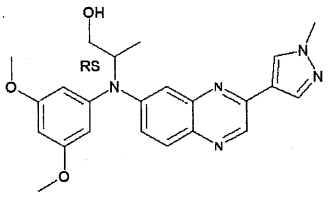
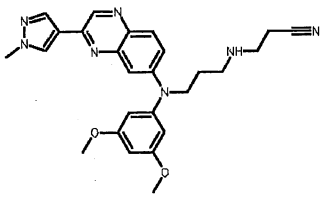
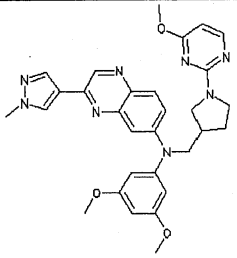
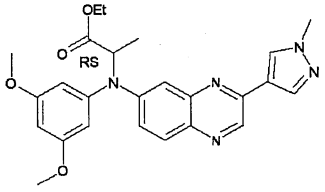
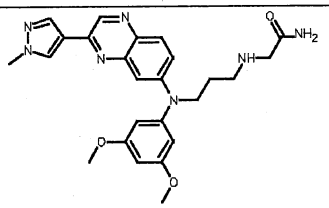
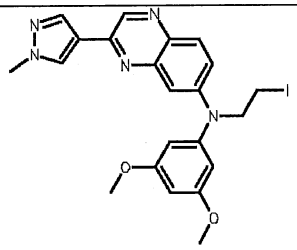
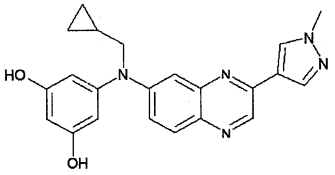
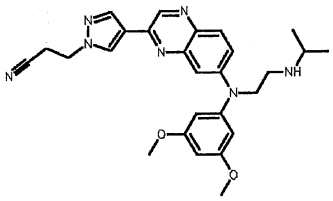
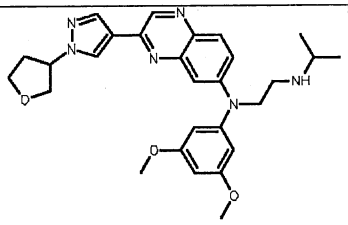
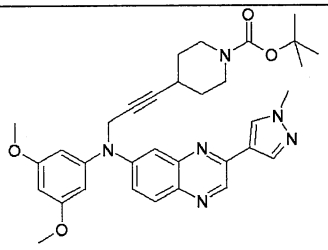
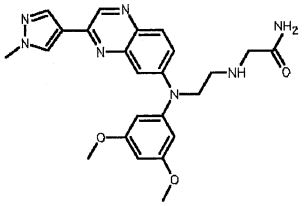
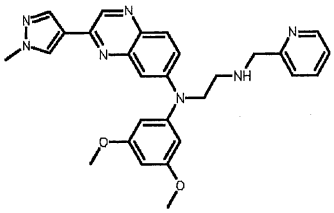
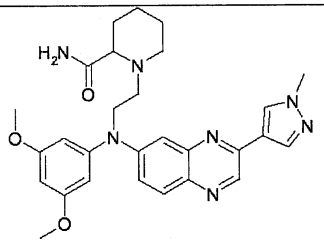
		
780; ~Co31	787; ~Co27	794; ~Co49a
		
781; ~Co31	788; ~Co27	795; ~Co27
 dưới dạng muối HCl		
782; ~B51	789; ~Co27	796; ~Co27
		
634; ~Co27	790; =B45	797; ~A4
		
783; ~B29	791; ~Co27	798; ~Co49a

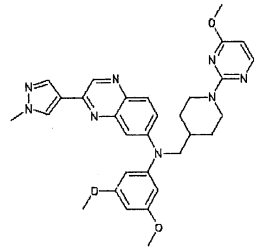
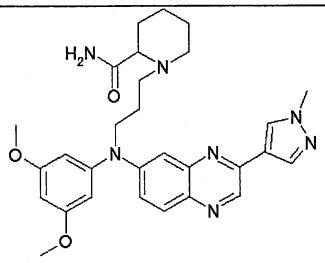
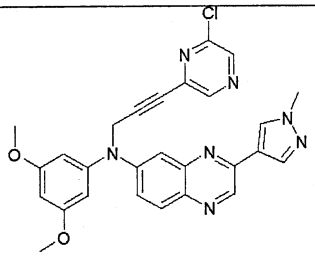
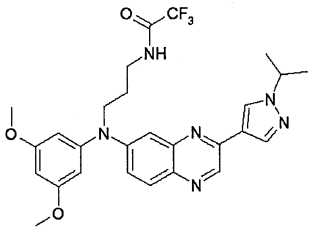
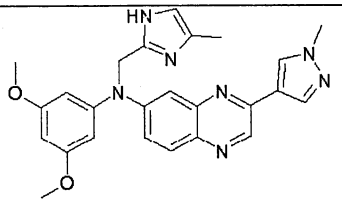
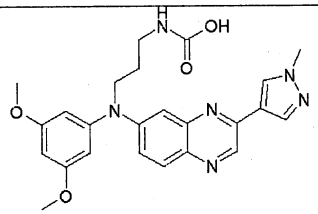
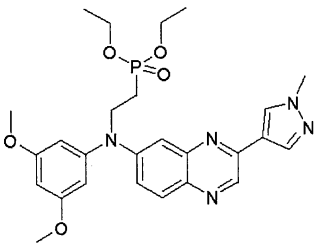
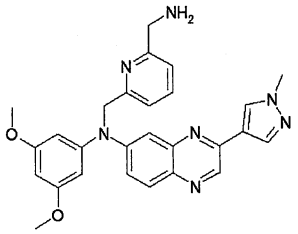
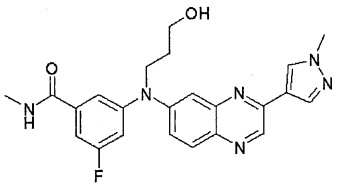
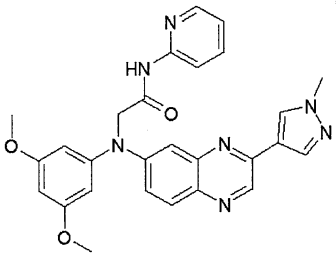
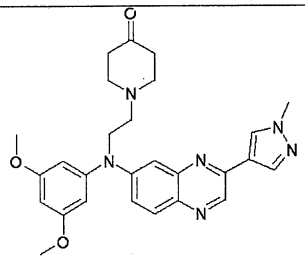
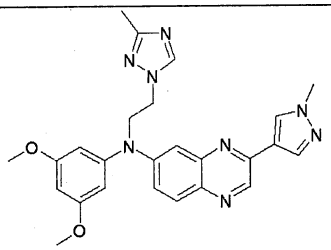
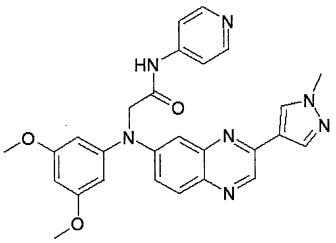
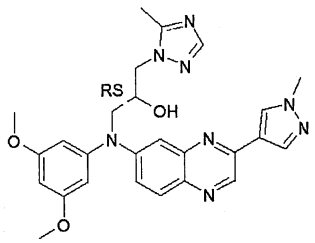
		
784; ~Co27	792; ~Co27	659; =B58
	 dưới dạng muối HCl	
662; ~Co53	803; ~B6	801; ~B5b
		 dưới dạng muối HCl
799; ~Co54	636; =Co54	802; ~B6
		
661; =B59	637; =Co54	807; ~Co54
		
660; =B59	804; ~Co27	808; ~Co54

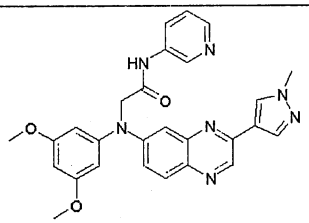
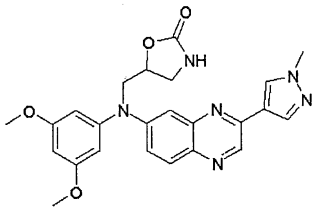
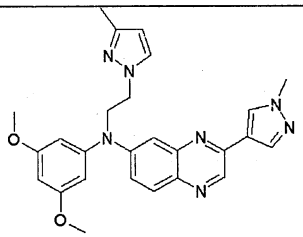
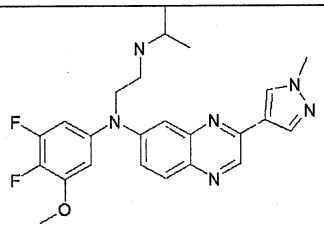
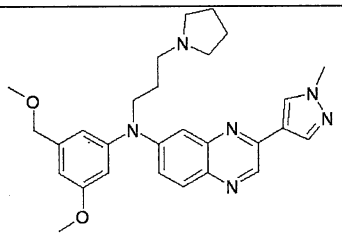
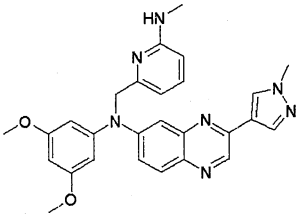
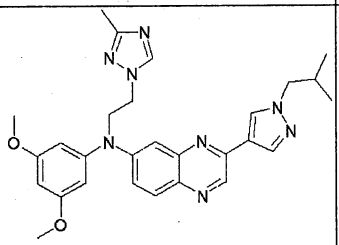
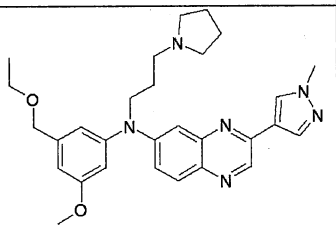
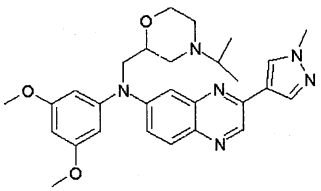
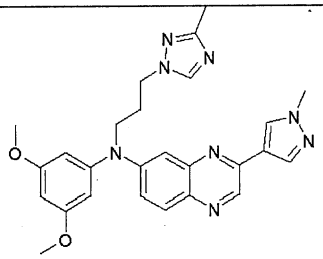
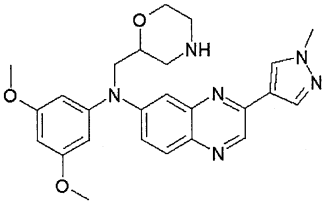
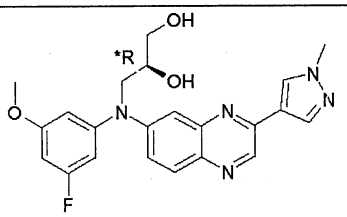
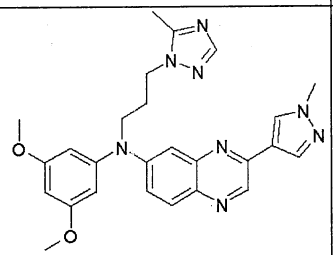
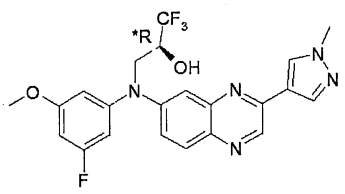
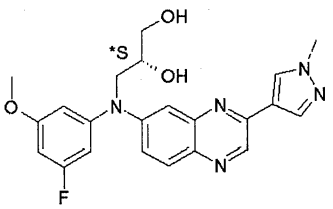
		
633; =Co52	805; ~Co27	809; ~Co27
		
800; ~Co27	806; ~Co27	810; ~Co53
		
635; =Co53	811; ~Co53	813; ~B1
		
638; =B47	812; ~B5	814; ~Co27
		

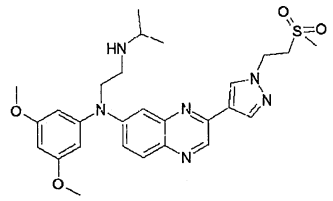
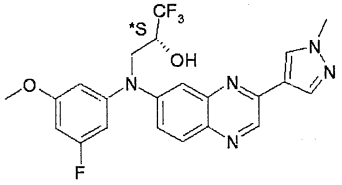
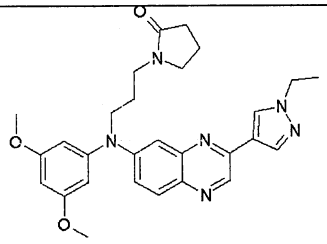
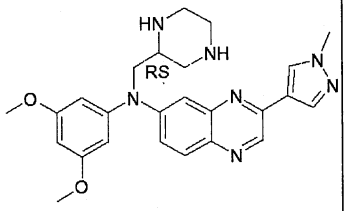
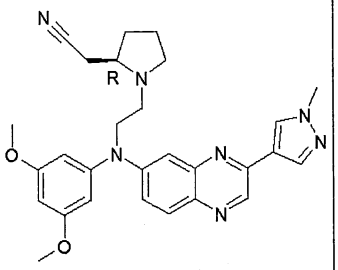
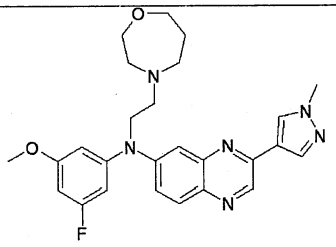
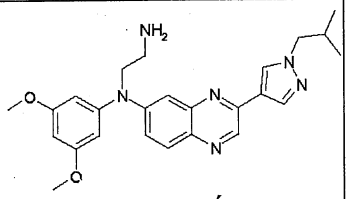
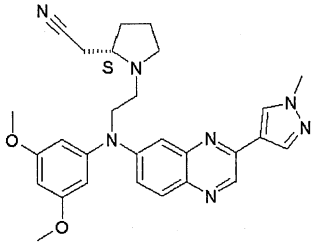
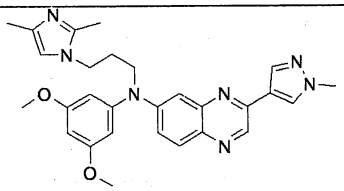
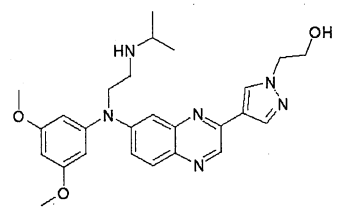
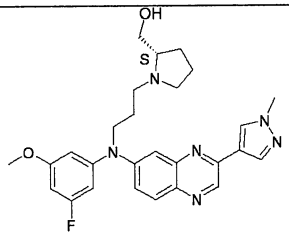
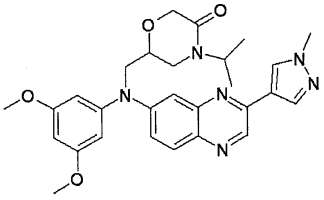
815; ~B5	632; =B46	828; ~B5b
		
816; ~Co27	821; ~B4a	829; ~Co27
		
817; ~Co27	822; ~B29	830; ~Co14
		
640; =Co55	823; ~Co14	663; =Co62
		
818; ~B2	824; ~Co14	664; =B60

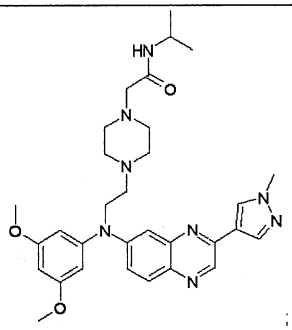
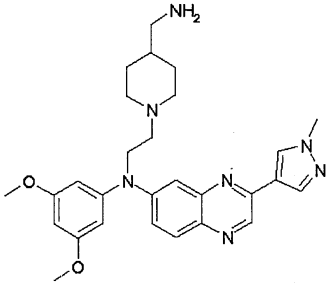
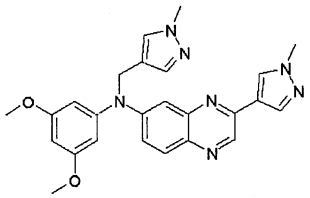
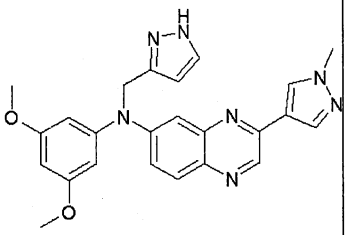
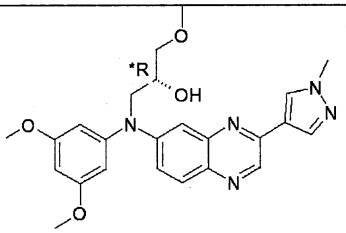
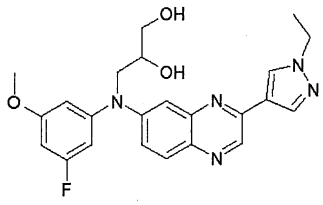
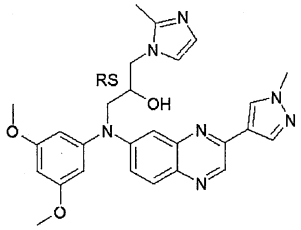
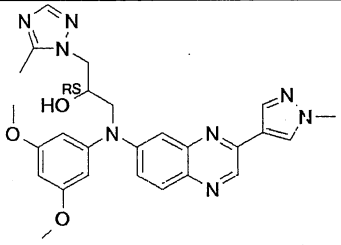
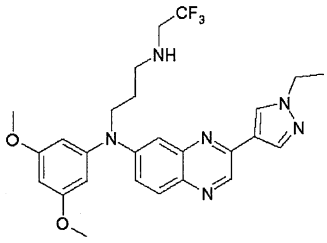
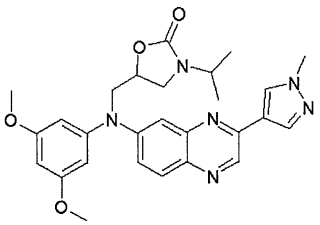
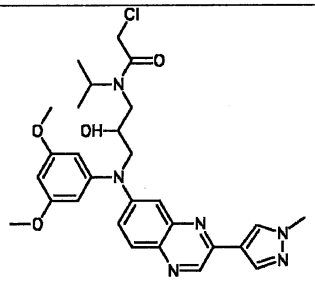
		
819; ~Co54	825; ~Co55	831; ~Co27
		
687; ~B3	826; ~Co27	832; ~Co27
		
820; ~Co27	827; ~Co27	833; ~B5a
		 
834; ~Co14	840; ~Co57	607; =B35

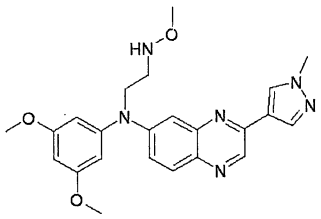
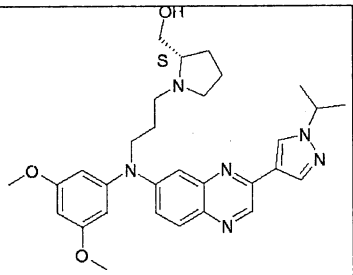
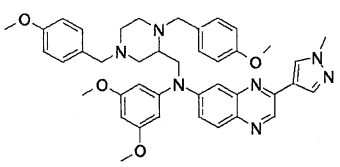
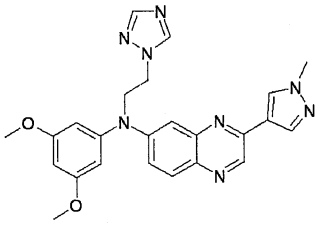
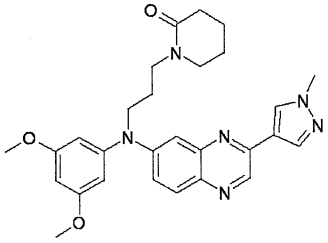
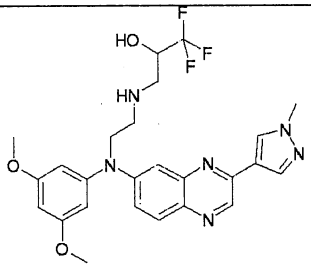
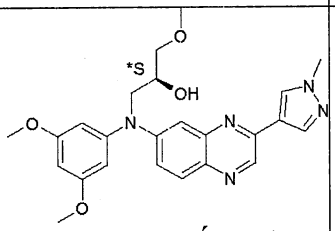
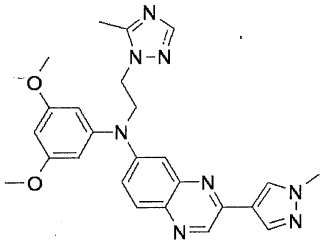
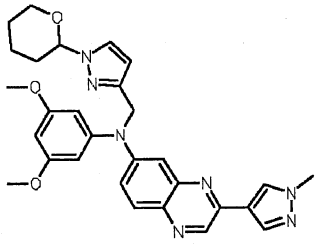
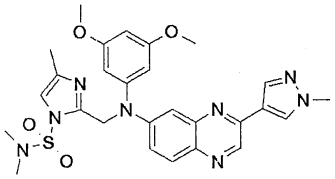
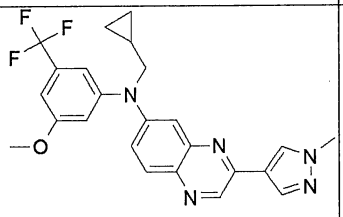
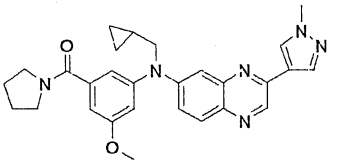
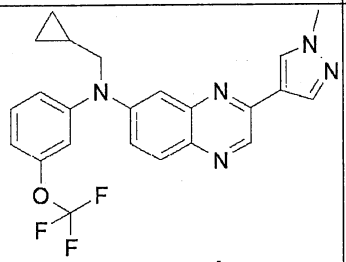
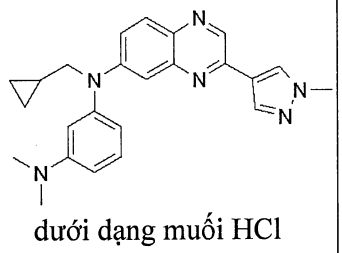
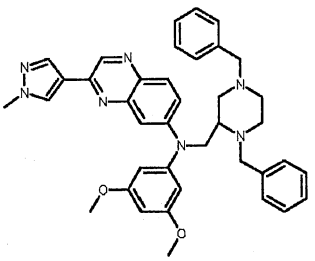
		
835; ~B5a	841; ~B48	606; =Co45
		
837; ~B48	842; ~B5a	605; =B34
		
641; =B48	665; =B3C	612; =Co47a
	 dưới dạng muối HCl	
642; =Co56	643; =Co57	630; =B45
		
838; ~B48	836; ~B48	666; =B3C

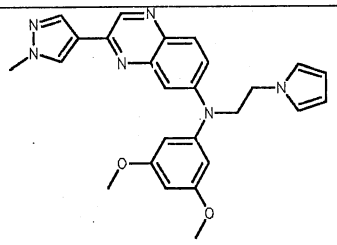
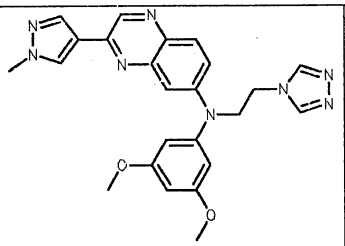
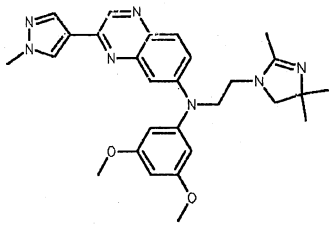
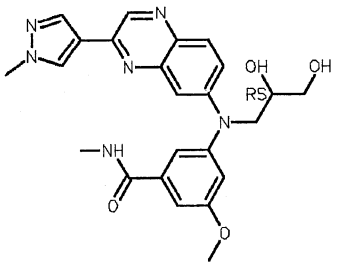
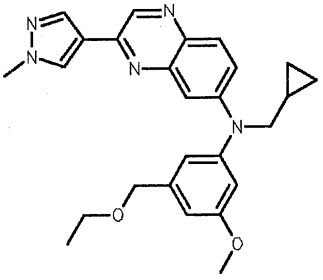
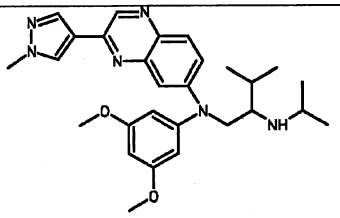
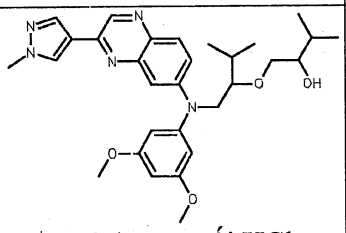
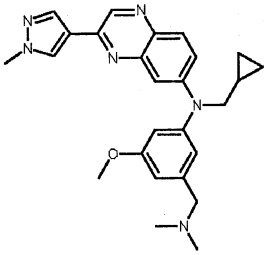
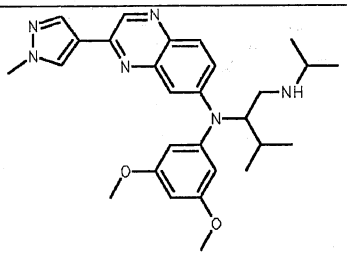
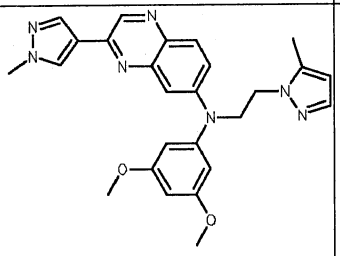
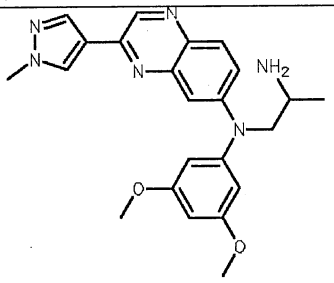
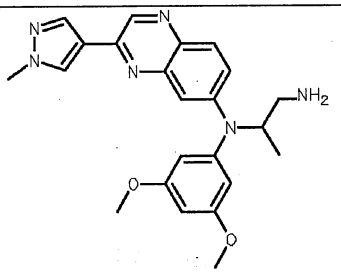
		
839; ~B5a		844; ~B3C
		 dưới dạng muối HCl
845; ~Co27	851; ~Co26	696; =Co72
 . Lithi (+1)		
846; =B64	669; =B62	856; ~B41
		 dưới dạng muối HCl
847; ~B2	852; ~Co58	857; ~A15
		

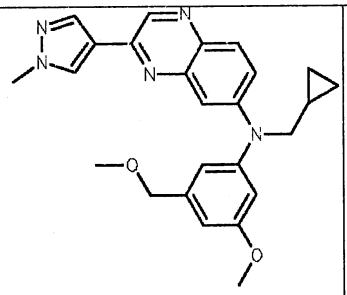
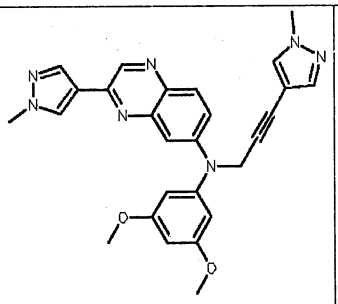
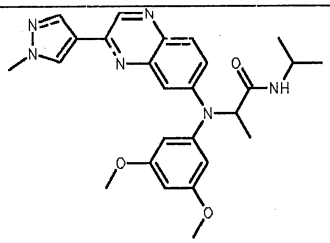
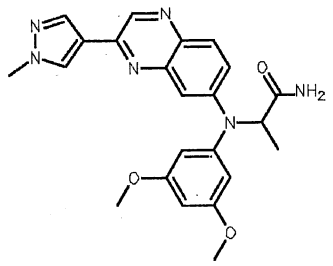
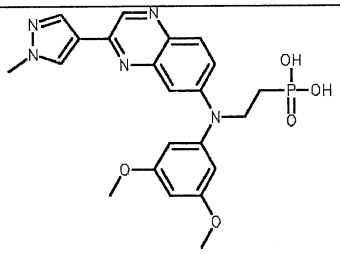
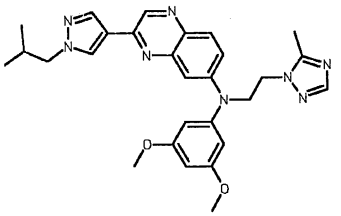
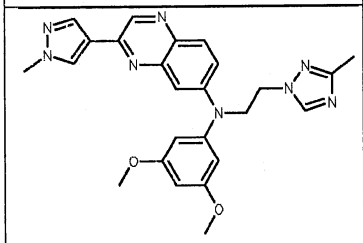
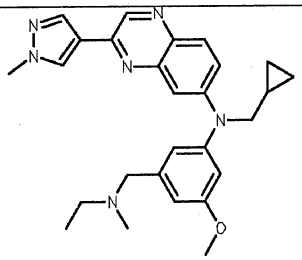
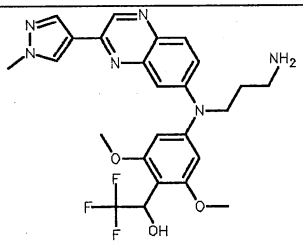
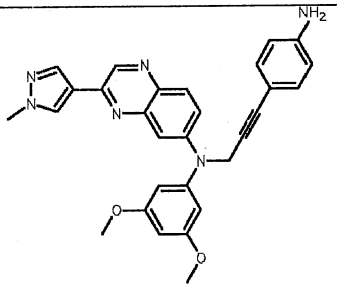
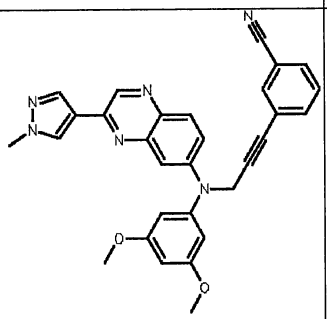
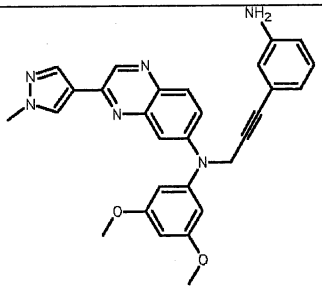
667; =B61	853; ~Co58	671; =Co64
		
848; ~Co58	670; =Co63	858; ~B3
		
849; ~B3	854; ~B5	673; =Co65
		
850; ~B61	855; ~B5	676; =Co 66c)
		
859; ~B61	682; =Co69	867; ~Co61
		
860; ~B61	863; ~B59	868; ~Co61

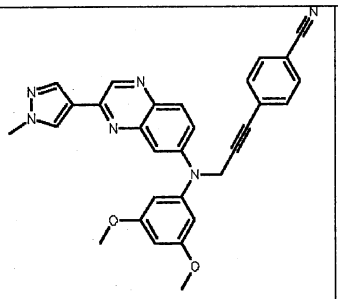
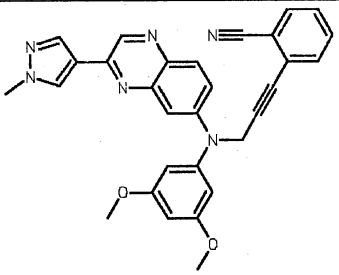
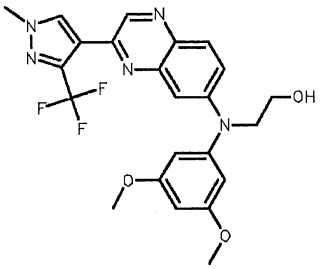
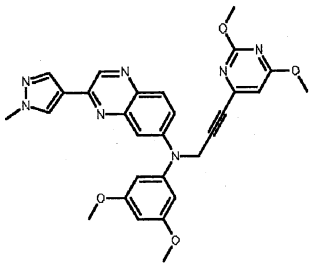
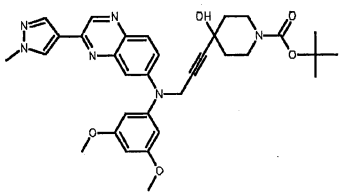
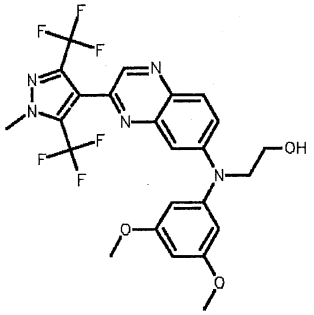
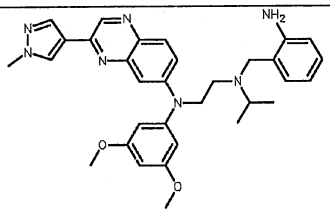
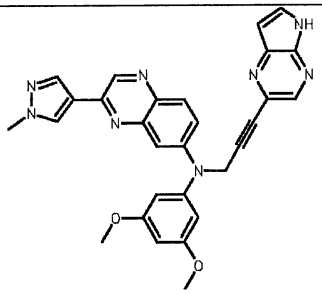
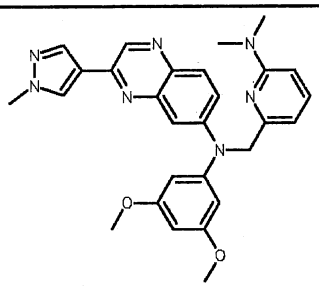
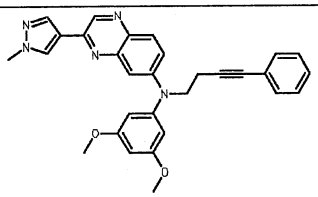
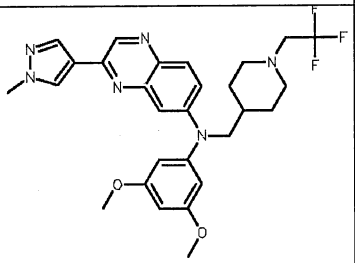
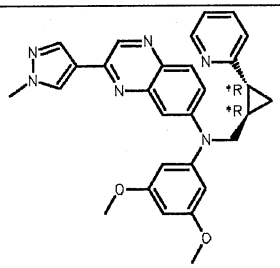
		 dưới dạng muối HCl
678; =Co67	864; ~B59	694; =B4C
		 .oxalat
680; =Co68	865; =Co35	869; ~B3
 dưới dạng muối HCl		 dưới dạng muối HCl
861; ~Co3	866; ~Co35	692; =Co2B
		
691; =B14A	679; =B4B	675; =Co 66b)

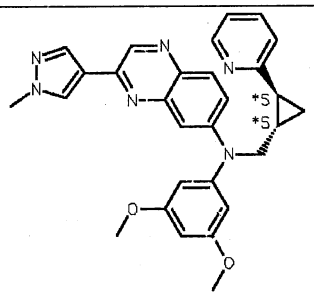
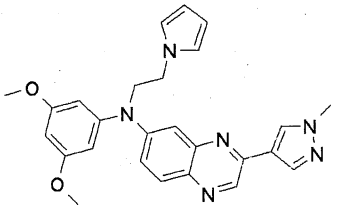
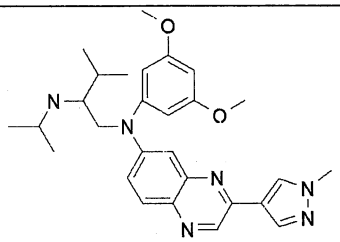
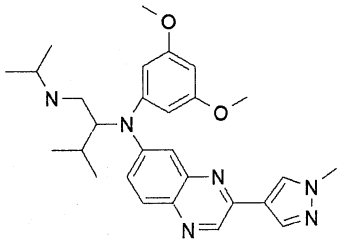
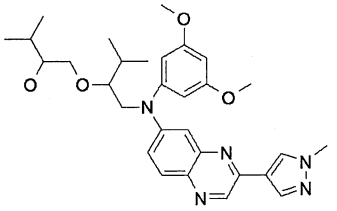
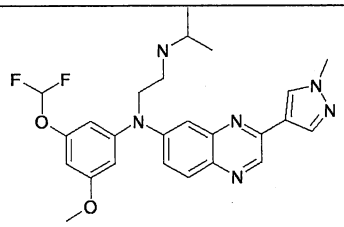
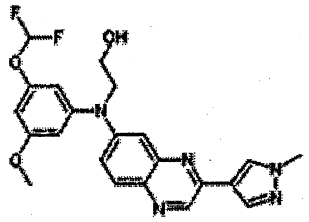
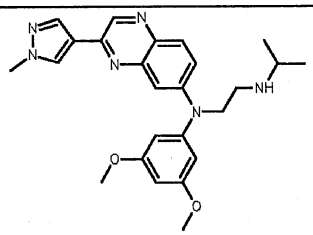
 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl	
862; ~B3	693; =B63	870; ~B5
 dưới dạng muối HCl		 dưới dạng muối HCl
685; =Co71		875; ~Co61
		
871; ~B6	877; ~Co64	672; =Co64
		
872; ~B4a	878; ~Co63	674; =Co 66a)

	 dưới dạng muối HCl	
677; =B3D	879; ~B4B	681; =B5a
		
873; ~B3	880; ~A2	683; =Co 70
 dưới dạng muối HCl		
874; ~Co61	668; =B61	686; =B5a
		
695; ~B6	882; ~B5	884; ~B5
 dưới dạng muối HCl	 dưới dạng muối HCl	
881;~B5	883; ~B5	885; ~B5a

 dưới dạng muối HCl		
886; ~B3E	887; ~B3	888; ~B3C
		 dưới dạng muối HCl
889; ~Co15	890; ~B5b1	891; ~B3F
 dưới dạng muối HCl		 dưới dạng muối HCl
892; ~B59A	893; ~B5b1	894; ~B3F
		
895; ~B3	896; =Co46	897; =Co46

		
898; ~B5b1	899; ~Co47	900; ~Co11
	 .HBr	
901; ~Co11	902; ~Co73	903; ~B4A
		
904; ~B4A	905; ~B5b1	906; ~Co74
		
907; ~Co47	908; ~Co47	909; ~Co47

		
910; ~Co47	911; ~Co47	912; ~B1
	 dưới dạng muối oxalat	
913; ~Co47	914; ~Co49a	915; ~B1
		
916; ~B57	917; =Co47	918; ~Co75
		
919; ~B47A	920; ~B27A	921; ~B5a

		
922; ~B5a	923; =B3E	924; =B3F
		 dưới dạng muối HCl
925; =B3F	926; =B59A	927; ~B3
	 dưới dạng muối HCl	
928; ~B1	4a; =B3	

Phần phân tích

Phương pháp LC/GC/NMR

Quy trình chung A

Phương pháp xác định HPLC được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống Alliance HT 2790 (Waters) có chứa bơm bốn nhánh với thiết bị khử khí, cơ cấu lấy mẫu tự động, lò cột (được đặt ở nhiệt độ 40°C, trừ khi có chỉ dẫn khác), máy dò mảng điot (diode-array detector: DAD) và cột như được xác định trong phương pháp tương ứng dưới đây. Dòng từ cột được chia vào quang phổ kế MS. Thiết bị phát hiện MS được tạo kết cấu với nguồn ion hóa tia điện. Quang phổ khối thu được bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong 1 giây bằng cách sử dụng thời gian dừng đều đặn là 0,1 giây. Điện áp kim

mao dẫn là 3kV và nhiệt độ nguồn được duy trì ở nhiệt độ 140°C. Nitơ được sử dụng làm khí phun sương. Việc thu dữ liệu được thực hiện bằng hệ thống lấy dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Phương pháp 1

Ngoài quy trình chung A: HPLC đảo pha được thực hiện trên cột Xterra MS C18 (3,5µl, 4,6 x 100mm) với tốc độ dòng chảy là 1,6ml/phút. Ba pha động (pha động A: 95% amoniaxetat 25mM + 5% axetonitril; pha động B: axetonitril; pha động C: metanol) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 100% A đến 1% A, 49% B và 50% C trong 6,5 phút, đến 1% A và 99% B trong 1 phút và giữ các điều kiện này trong thời gian 1 phút và làm cân bằng lại bằng 100% A trong thời gian 1,5 phút. Thể tích bơm là 10µl được sử dụng. Điện áp hình nón là 10V đối với kiểu ion hoá dương và 20V đối với kiểu ion hoá âm.

Phương pháp 2

Ngoài quy trình chung A: bộ gia nhiệt cột được đặt ở nhiệt độ 45°C. HPLC đảo pha được thực hiện trên cột Atlantis C18 (3,5µl, 4,6 x 100mm) với tốc độ dòng chảy là 1,6ml/phút. Hai pha động (pha động A: 70% metanol + 30% H_2O; pha động B: 0,1% axit formic trong H_2O/metanol 95/5) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 100% B đến 5% B + 95% A trong thời gian 9 phút và giữ các điều kiện này trong thời gian 3 phút. Thể tích bơm là 10µl được sử dụng.

Điện áp hình nón là 10V đối với kiểu ion hoá dương và 20V đối với kiểu ion hoá âm.

Phương pháp 3

Ngoài quy trình chung A: HPLC đảo pha được thực hiện trên cột Xterra MS C18 (3,5µl, 4,6 x 100mm) với tốc độ dòng chảy là 1,6ml/phút. Ba pha động (pha động A: 95% amoniaxetat 25mM + 5% axetonitril; pha động B: axetonitril; pha động C: metanol) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 100% A đến 50% B và 50% C trong 6,5 phút, đến 100% B trong 1 phút, 100% B trong thời gian 1 phút và làm cân bằng lại bằng 100% A trong thời gian 1,5 phút. Thể tích bơm là 10µl được sử dụng.

Điện áp hình nón là 10V đối với kiểu ion hoá dương và 20V đối với kiểu ion hoá âm.

Phương pháp 9

Ngoài quy trình chung A: HPLC đảo pha được thực hiện trên cột Waters Xterra-RP C18 (3,5µl, 4,6 x 100mm) với tốc độ dòng chảy là 0,8ml/phút. Hai pha động (pha động A: 100% amoni axetat 7mM; pha động B: 100% axetonitril) được sử dụng để chạy điều kiện građien từ 80% A và 20% B (giữ trong thời gian 0,5 phút) đến 90% B trong 4,5 phút, 90% B trong thời gian 4 phút và được làm cân bằng lại bằng điều kiện ban đầu trong thời gian 3 phút. Thể tích bơm là 5ml được sử dụng. Điện áp hình nón là 20V đối với kiểu ion hoá dương và kiểu ion hoá âm. Quang phổ khối thu được bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong thời gian 0,4 giây bằng cách sử dụng độ trễ giữa các lần quét là 0,3 giây.

Phương pháp 10

Ngoài quy trình chung A: HPLC đảo pha được thực hiện trên cột Xterra-MS C18 (3,5µl, 4,6 x 100mm) với tốc độ dòng chảy là 0,8 ml/phút. Hai pha động (pha động A: 100% amoni axetat 7mM; pha động B: 100% axetonitril; được sử dụng để chạy điều kiện građien từ 80% A, 20% B (giữ trong thời gian 0,5 phút) đến 10% A, 90% B trong 4,5 phút, giữ ở 10% A và 90% B trong thời gian 4 phút và được làm cân bằng lại bằng điều kiện ban đầu trong thời gian 3 phút. Thể tích bơm là 10ml được sử dụng. Điện áp hình nón là 20V đối với kiểu ion hoá dương và kiểu ion hoá âm. Quang phổ khối thu được bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong thời gian 0,4 giây bằng cách sử dụng độ trễ giữa các lần quét là 0,3 giây.

Quy trình chung B

Phương pháp LC được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống Acquity UPLC (Waters) có chứa bơm hai nhánh, bộ tổ chức lấy mẫu, bộ gia nhiệt cột (được đặt ở nhiệt độ 55°C), bộ máy dò mảng điot (DAD) và cột như được xác định trong các phương pháp tương ứng dưới đây. Dòng từ cột được chia vào máy quang phổ kế MS. Thiết bị phát hiện MS được tạo kết cấu với nguồn ion hóa tia điện. Quang phổ khối thu được bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong 0,18 giây bằng cách sử dụng thời gian dừng đều đặn 0,02 giây. Điện áp kim mao dẫn là 3,5kV và nhiệt độ nguồn được duy trì ở nhiệt độ 140°C. Nitơ được sử dụng làm khí phun sương. Việc thu dữ liệu được thực hiện bằng hệ thống lấy dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Phương pháp 4

Ngoài quy trình chung B: UPLC đảo pha (Sắc ký lỏng hiệu năng siêu cao) được thực hiện trên cột lai etylsiloxan/silic oxit bắc cầu (BEH) C18 (1,7µl, 2,1 x 50mm; Waters Acquity) với tốc độ dòng chảy là 0,8ml/phút. Hai pha động (pha động A: 0,1% axit formic trong H_2O/metanol 95/5; pha động B: metanol) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 95% A và 5% B đến 5% A và 95% B trong 1,3 phút và giữ trong thời gian 0,2 phút. Thể tích bơm là 0,5µl được sử dụng. Điện áp hình nón là 10V đối với kiểu ion hoá dương và 20V đối với kiểu ion hoá âm.

Phương pháp 5

Ngoài quy trình chung B: UPLC đảo pha (Sắc ký lỏng hiệu năng siêu cao) được thực hiện trên cột lai etylsiloxan/silica bắc cầu (BEH) C18 (1,7µl, 2,1 x 50mm; Waters Acquity) với tốc độ dòng chảy là 0,8ml/phút. Hai pha động (amoni axetat 25mM trong H_2O/axetonitril 95/5; pha động B: axetonitril) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 95% A và 5% B đến 5% A và 95% B trong 1,3 phút và giữ trong thời gian 0,3 phút. Thể tích bơm là 0,5µl được sử dụng. Điện áp hình nón là 30V đối với kiểu ion hoá dương và 30V đối với kiểu ion hoá âm.

Quy trình chung C

Phương pháp LC được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống UPLC (Sắc ký lỏng hiệu năng siêu cao) Acquity (Waters) có chứa bơm hai nhánh với thiết bị khử khí, cơ cấu lấy mẫu tự động, máy dò mảng điot (DAD) và cột như được xác định trong các phương pháp tương ứng dưới đây, cột được giữ ở nhiệt độ 40°C. Dòng từ cột được đưa vào thiết bị phát hiện MS. Thiết bị phát hiện MS được tạo kết cấu với nguồn ion hóa tia điện. Điện áp kim mao dẫn là 3kV và nhiệt độ nguồn được duy trì ở nhiệt độ 130°C trên Quattro (quang phổ khối ba tứ cực từ Waters). Nitơ được sử dụng làm khí phun sương. Việc thu dữ liệu được thực hiện bằng hệ thống lấy dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Phương pháp 6

Ngoài quy trình chung C: UPLC đảo pha được thực hiện trên cột Waters Acquity BEH (lai etylsiloxan/silica bắc cầu) C18 (1,7µl, 2,1 x 100mm) với tốc độ dòng chảy là 0,35ml/phút. Hai pha động (pha động A: 95% amoni axetat 7mM/5% axetonitril; pha động B: 100% axetonitril) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 90% A và 10% B (giữ trong thời gian 0,5 phút) đến 8% A và 92% B trong 3,5 phút, giữ trong thời gian 2

phút và trở lại điều kiện ban đầu trong thời gian 0,5 phút, giữ trong thời gian 1,5 phút. Thể tích bơm là 2µl được sử dụng. Điện áp hình nón là 20V đối với kiểu ion hoá dương và kiểu ion hoá âm. Quang phổ khối thu được bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong 0,2 giây bằng cách sử dụng độ trễ giữa các lần quét là 0,1 giây.

Phương pháp 7

Ngoài quy trình chung C: UPLC đảo pha được thực hiện trên cột Waters Acquity BEH (lai etylsiloxan/silica bắc cầu) C18 (1,7µl, 2,1 x 100mm) với tốc độ dòng chảy là 0,343ml/phút. Hai pha động (pha động A: 95% amoni axetat 7mM/5% axetonitril; pha động B: 100% axetonitril) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 84,2% A và 15,8% B (giữ trong thời gian 0,49 phút) đến 10,5% A và 89,5% B trong 2,18 phút, giữ trong thời gian 1,94 phút và trở lại điều kiện ban đầu trong 0,73 phút, giữ trong thời gian 0,73 phút. Thể tích bơm là 2ml được sử dụng. Điện áp hình nón là 20V đối với kiểu ion hoá dương và kiểu ion hoá âm. Quang phổ khối thu được bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong 0,2 giây bằng cách sử dụng độ trễ giữa các lần quét là 0,1 giây.

Quy trình chung D

Phương pháp HPLC được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống Alliance HT 2795 (Waters) có chứa bơm tứ phần với thiết bị khử khí, cơ cấu lấy mẫu tự động, máy dò mảng điot (DAD) và cột như được xác định trong phương pháp tương ứng dưới đây, cột được giữ ở nhiệt độ 30°C. Dòng từ cột được chia vào quang phổ kế MS. Thiết bị phát hiện MS được tạo kết cấu với nguồn ion hóa tia điện. Điện áp kim mao dẫn là 3kV và nhiệt độ nguồn được duy trì ở nhiệt độ 100°C trên LCT 5 (Thời gian của phổ khối Flight Zspray từ Waters). Nitơ được sử dụng làm khí phun sương. Việc thu dữ liệu được thực hiện bằng hệ thống lấy dữ liệu Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Phương pháp 8

Ngoài quy trình chung D: HPLC đảo pha được thực hiện trên cột Supelco Ascentis Express C18 (2,7µl, 3,0 x 50mm) với tốc độ dòng là 0,7 ml/phút. Hai pha động (pha động A: 100% 7mm amoni axetat; pha động B: 100% axetonitril) được sử dụng để chạy điều kiện gradien từ 80% A và 20% B (giữ trong thời gian 0,5 phút) đến 5% A và 95% B trong 2,5 phút, giữ trong thời gian 4,5 phút và trở lại điều kiện ban đầu trong 1,5 phút và giữ trong thời gian 1 phút. Thể tích bơm 5l được sử dụng. Điện áp hình nón là 20V đối với kiểu ion hoá dương và kiểu ion hoá âm. Quang

phổ khối thu được bằng cách quét từ 100 đến 1000 trong thời gian 0,4 giây bằng cách sử dụng độ trễ giữa các lần quét là 0,3 giây.

Bảng A1: Dữ liệu lý hoá

Nếu dữ liệu lý hoá được tạo ra nhiều lần đối với một hợp chất thì tất cả dữ liệu được liệt kê.

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (°C)	Kofler (K) hoặc DSC	HPLC Thời gian lưu (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/ GC/ MS
202			1,39	416	4
			1,25	416	5
17	159	K	3,83	402	6
203	110	K	4,66	458	6
206	101,91	DSC	4,15	460	6
207	126	K	3,41	459	6

Hợp chất số	Điểm nóng chảy (°C)	Kofler (K) hoặc DSC	HPLC Thời gian lưu (phút)	MS M+ (H^+)	Phương pháp LC/ GC/ MS
538			4,04	390	6
144	225,35	DSC	2,96	488	6
	222	K			
539			0,64	473	5
603			1,01		5
540	130,63	DSC	3,19	505	6

	126 126	K K			
56	147,56 141,67 144	DSC DSC K	3,73 3,73	446 446	6 6
208	158	K	4,57	444	6
209	166,2	DSC	4,14	422	6
210	176,79 176	DSC K	3,89	434	6
211	187,05	DSC	3,79	446	6
1	152,97 152,4 154	DSC DSC K	3,12 3,12	406 406	6 6
212	145,81	DSC	3,8	487	6
213	170,82	DSC	3,7	473	6
214	207,88 209	DSC K	4,29	480	6
215	190	K	3,8	416	6
216	162,91	DSC	3,54	556	6
22	108,61	DSC	4,52	414	6
60	90	K	3,55	485	6
122	202,94	DSC	3,42	415	6
58	165 163,09	K DSC	4,53	509	6
3	168 145	K K	3,22 3,23	420 420	6 6
218	204,29	DSC	3,59	448	6
219	215,88	DSC	3,77	535	6
220	94,96	DSC	3,67	390	6
221	123,95	DSC	4,02	416	6
222	142	K	4,23	404	6
223			3,69	501	6

541	162,74	DSC	2,99	530	6
542	147,16 155	DSC K	3,85	487	6
543	149,47	DSC	3,04	517	6
544			3,43	542	6
41	168 169,24	K DSC	2,86	437	6
33	83	K	3,02	501	6
43	107	K	3,08	501	6
546	135	K	3,13	501	6
547	217	K	3,22	473	6
548	135	K	3,13	501	6
551			1,02	515	5
552			0,87 0,63	500 500	4 5
553			3,22	489	6
554			3,48	491	6
556			2,72	396	6
557	189	K	3,42	470	6
558	94	K	3	449	6
103	140	K	3,94	512	6
559	98,59	DSC	2,79	477	6
145	94,44	DSC	2,8	477	6
129			1,1 1,13	495 495	4 5
111			1,27 1,33	593 593	5 4

224	128,96	DSC	3,6	427	6
62	220,78	DSC	3,64	513	6
23	134	K	3,33	487	6
226	164,73	DSC	4,04	501	6
8	181 185 179,61	K K DSC	2,7 2,75	419 419	6 6
84	Từ: 133,17 đến 139,07	DSC	Từ 2,65 đến 2,67	405	6
227	165,51	DSC	3,87	508	6
65			3,7	448	6
228	132	K	4,31	400	6
229	123,16	DSC	4,01	529	6
73			3,5	499	6
231	106,81	DSC	3,72	565	6
59	200	K	4,08	563	6
52	159,08	DSC	3,99	474	6
232			3,84	381	6
64			2,31	420	6
233	183,6	DSC	2,87	436	6
234	130	K	3,44	445	6
130	218	K DSC	3,54 2,76	586 586	6 7
235	154,8 154	DSC K	3,37	515	6
69	260,14 >260 263,87	DSC K DSC	2,8 2,84	419 419	6 6

			1,27 1,27 1,28	593 593 593	5 5 5
560			0,74	547	5
561	219	K	3,19	475	6
562			3,8	487	6
563	193 200,75	K DSC	3,2	498	6
564			2,99	567	6
565	152	K	3,34	408	6
566	183	K	3,09	484	6
567			3,1	484	6
568	164,5 167	DSC K	3,4	453	6
569	139 139,45	K DSC	3,38	453	6
146	163 158,48	K DSC	3,36	454	6
110			0,78	503	5
570			0,88	489	5
575			0,71	475	5
576			1,36	579	5
577			3,57	487	6
578			3,5	485	6
581			3,17	501	6
582	127	K	4,03	489	6
583	136,49	DSC	3	599	6
584	140	K	4,07	531	6

236			1,28 1,28	438 438	5 5
237	80	K	4,44	420	6
238	133,66	DSC	2,68	449	6
66			3,95	411	6
2	169,26 169,13	DSC DSC	2,94 2,94	392 392	6 6
113	177	K	3,27	420	6
68	165	K	2,86	415	6
239	160	K	3,48	514	6
240	132 132,96	K DSC	3,55	529	6
241	167,79 149,64	DSC DSC	2,97 2,96	473 473	6 6
55			3,9	543	6
242	196,25	DSC	3,53	429	6
243	146,13	DSC	3,52	558	6
244	155	K	4	499	6
245	70	K	3,37	487	6
246	149,27	DSC	3,78	531	6
24	80	K	3,44	446	6
249			2,63	477	6
250	104,64	DSC	4,13	545	6
251	127,97	DSC	3,7	556	6
21	204,45 205,05	DSC DSC	2,86 2,86	463 463	6 6
72	120	K	3,67	513	6
253	167,45	DSC	3,5	503	6
254	173,43	DSC	3,77	517	6
74	253	K	2,97	433	6
70a	163,31	DSC	2,86	459	6
256	171 173,42	K DSC	3,69	457	6
26	202,6	DSC	3,04	406	6
257	140,28	DSC	4,37	492	6
75	186,76	DSC	2,87	436	6

585			2,87	488	6
586			3,82	471	6
105	135	K	3,94	512	6
147			4,25	529	6
592	194	K	2,89	421	6
593	168	K	4,01	502	6
148	149,13	DSC	3,67	474	6
149	146,61	DSC	3,67	474	6
100	73	K	3,63 3,63	549 549	6 6
101	186	K	3,16	456	6
14 + 14a	110	K	3,62	478	6
594	214,83	DSC			
595	105	K	3,13	470	8
15	114,76	DSC	3,62	487	6
604	157	DSC	3,16	489	
608	159	DSC	2,66	419	8
609	155	DSC	2,65	419	8
610	150	DSC	2,66	419	8
611	148	DSC	2,68	419	8
697	171	DSC	2,97	461	6
698	111	DSC	3,03	461	6
699	150	DSC	2,99	461	6
700	133	DSC	2,85	477	7
613			1,26	402	4
701	68	DSC	3,18	503	6
702	129	DSC	3,89	501	6
703	80	K	3,92	501	6
645	188	DSC	2,44	433	6
704	151	DSC	3,74	487	6
615	134	DSC	2,62	519	6

	186,1	DSC	2,87 2,87	436 436	6 6
7			3,31	463	6
259	163,47 156	DSC K	3,14	445	6
260	188,74	DSC	3,03	498	6
27	176,76	DSC	3,94	385	6
78	162,1 161,7 165,99	DSC DSC DSC	3,38 3,38 3,17	434 434 434	6 6 8
261	180,29 183	DSC K	2,79	445	6
262	130,64	DSC	3,21	483	6
25	245,28 259,39	DSC DSC	2,96 2,96	445 445	6 6
263	168,45	DSC	3,74	473	6
264			3,14	459	6
265	190 186,88 186,88	K DSC DSC	2,51	476	6
266	157,15	DSC	2,52	476	6
76	158,57	DSC	3,5	418	6
267	160,27	DSC	4,02	552	6
268	158,2 177,91	DSC DSC	3,45 3,46	512 512	6 6
269	155,79	DSC	4,46	444	6
271	181,91	DSC	3,82	523	6
272	178,46 176,95 180	DSC DSC K	2,77 2,78	433 433	6 6
273			2,73	540	6
274	176,3	DSC	4,45	456	6
4	Từ 134 đến 142	DSC hoặc K	Từ 2,95 đến 2,99	447	6
276	188,62	DSC	3,12	512	6

646	125	K	2,51	392	6
648	196	DSC	3,42	515	6
705	135	DSC	3,3	487	6
706	182	K	2,58	392	6
707	186	K	2,23	391	6
647	133	K	2,3	419	6
708	152	K	3,1	473	6
709	175	K	3,25	544	6
710	206	DSC	3,24	461	6
711	166	DSC	3,15	426	6
712	124	DSC	3,02	376	6
616	170	K	2,42	246	6
713	127	K	3,83	507	6
619	210	K	3,07	505	6
714	128	K	3,62	477	6
690	138	K	3,63	477	6
716	247	DSC	2,81	417	6
717	125	DSC	3,59	483	6
718	103	DSC	3,66	501	6
719	119	DSC	4,59	509	6
720	175	DSC			
721			0,67	528	4

28	142,35	DSC	2,98	450	6
37	154,05	DSC	3,55	476	6
278			2,66	511	6
279	193,59 199	DSC K	2,58	405	6
281			2,55	503	6
283	128,64	DSC	2,87	487	6
79a + 79			2,81	489	6
602	158,84	DSC	4,07	509	6
80	144	K	3,33	433	6
81	199	K	3,32	433	6
285	183,33	DSC	2,8 2,83	459 459	6 6
286	114,64 114	DSC K	3,24	473	6
287	156 156,77	K DSC	3,49	445	6
29	80	K	3,03	459	6
288	142	K	2,37	449	6
291			2,85	489	6
293			3,96	390	6
294	184	K	2,52 2,54	391 391	6 6
16	80	K	3,21	432	6
20	203,41	DSC	3,53	529	6
295	155,31	DSC	2,91	565	6
296	126,47	DSC	3,03	503	6
54	138	K	3,93	342	6
297	140	K	2,45	434	6
298			2,41	489	6
299	201	DSC	3,41	475	6
49	168,25	DSC	2,85	490	7
93	175,51 176,71	DSC DSC	2,72 2,62	419 419	6 6
302	222,79	DSC	2,77	503	6
303	194,82	DSC	2,8	474	6

722	138	K	3,57	455	6
724	176	DSC	3,07	433	6
620	114	K	3,89	587	6
725	227	DSC	3,11	474	6
727	109	DSC	3,01	461	6
728	109	DSC	3,77	497	6
621	>260	K	2,7	486	6
729	183	DSC	2,99	515	6
730	139	K	3,4	501	6
731	237	DSC	339	478	6
732	160	K	3,46	458	6
733	70	K			
734	178	K	3,97	507	6
624	147	K	2,65	475	6
735	143	DSC	3,56	408	6
736	68	K	2,39	450	7
625	104	K	3,06	575	7
737	156	DSC	2,28	489	7
652	142	DSC	2,84	507	7
650	66	K	2,98	616	7
738	197	DSC	2,99	502	7
739	179	DSC	2,99	502	7
740	167	DSC	2,97	483	7
651	122	K	2,05	516	7
617	149	DSC	2,44	416	7
741	85	K	3,34	506	7
742	115	K	3,2	507	7
618	139	DSC	2,3	457	7
743	135	DSC	2,83	481	7
744	200	K	2,23	530	7

304	131,93 130	DSC K	2,54	449	6
305	117,44	DSC	4,26	500	6
61	103,14	DSC	3,57	459	6
306	185 182,27	K DSC	3,07	477	6
307	132 168,8	K DSC	3,33	473	6
308	192	K	2,5	435	6
311	262,42	DSC	3,07	429	6
312	184,29	DSC	2,42	477	6
313	176,49 176,31	DSC DSC	2,95 2,96	477 477	6 6
314	201,43 201	DSC K	2,78	463	6
30	80	K	2,72	450	6
38	168	K	3,63	400	6
315	139	K	2,98	424	6
48	189,27	DSC	3,27	497	6
316	158,73	DSC	3,51	526	6
320	193,76	DSC			
321	265,41	DSC	2,8	474	6
57			3,29	538	6
323	166,37	DSC	4,19	478	6
85		DSC	4,16	448	6
324	144,1	DSC	3,6 3,6	473 473	6 6
325			2,76	516	6
86	195,95	DSC	2,52	458	6
326			3,07	438	6
83	141,79	DSC	2,89	530	6
327			3,86	434	6
329			2,87	488	6
330	139,15	DSC	2,96	502	6
332	141,98	DSC	2,92	475	6
333	150	K	2,56	503	6
334	125	K	2,75	513	6

745	110	K	3,36	476	7
746	62	K	2,44	464	7
747	68	K	2,67	507	7
689	203	DSC	2,77	492	7
749	86	K	2,64	448	7
622	190	K	2,57	434	7
688	175	DSC	6,04	508	7
750	148	DSC	2,61	493	7
655			8,11	506	10
751			2,99	585	7
752	169	K	3,01	502	7
753	155	DSC	3,01	491	7
754	167	K	2,19	499	7
755	152	K	2,72	434	7
756	118	K	2,23	461	7
757	126	K	2,64	461	7
758			2,22	485	7
653	146	DSC	311	511	7
759	180	K	2,85	502	7
760	221	K	2,51	507	7
623	133	K	2,43	475	7
761	119	K	3,2	515	7
762	137	K	3,18	507	7
763	176	K	2,27	463	7
764	126	K	2,56	475	7
765	199	DSC	2,65	492	7
766	125	DSC	2,93	507	7
767	220	K	2,9	527	7
768	158	DSC	2,79	515	7
770	130	K	2,27	477	7
644	96	K	2,06	603	7

335	122,79	DSC	3,34	497	6
336	60	K	3,9 3,9	442 442	б б
338	198,91	DSC	2,6	405	6
339	187,62 80	DSC K	2,3	530	6
32			2,98	445	6
131	183,2	DSC	3,14	476	6
340	184,2	DSC	3,99	522	6
342	228,85	DSC	3,7	487	6
343	80 (199)	K	3,96	545	6 (б)
344	161,91	DSC	3,06	477	6 (б)
31	244 250,38 254	K DSC K	2,93 2,93	459 459	6 6
345	115,62	DSC	3,65	501	6
346	131,39	DSC	4,99	608	6
347	135	K	3,1	487	6
348	169,44	DSC	3,8	503	6
350			0,83	562	5
351	110	K	2,89	516	6
89	126,66	DSC	3,33	446	6
352			2,75	530	6
87	125	K	3,63	491	6
353	168	K	3,46	456	6
354	70	K	4,05	458	6
355	184 184,23	K DSC	4,44	486	6
356	154,94	DSC	3,71	460	6
53			4,19	356	6
91			3,44	529	6
18	132	K	3,8	386	6
357	129,47	DSC	3,53	503	6
358	114,12 110	DSC K	4,37	486	6

656	95	K	2,83	478	7
657	110	K	2,83	478	7
658	152	DSC	3,19	552	7
771	93	K	2,56	492	7
772	154	DSC	2,84	493	7
773			2,3	504	7
774	80	K	3	513	7
627			2,2	471	7
775	133	K	2,51	432	7
776			6,62	428	9
777	119	DSC	3,11	535	7
778	148	K	3,13	516	7
779	148	K	3,13	516	7
628	122	K	2,84	492	7
629	124	K	2,84	492	7
780	188	K	3,12	502	7
781	186	K	3,12	502	7
782	170	K	4,31	617	7
634	80	K	621	491	7
783	220	K	6,05	468	7
784	163	DSC	2,61	493	7
785	190	K	2,83	575	7
786	125	DSC	2,79	492	7
787	181	DSC	2,95	503	7
788	146	K	2,57	507	7
789	204	K	2,49	520	7
790	67	K	3,47	583	7
791	130	K	2,94	576	7
792	153	DSC	2,82	478	7

359	114,97 126	DSC K	4,34	486	6
360	133,89 130	DSC K	4,15	452	6
361	188	K	2,87	473	6
362	80	K	3,77	501	6
363	172,65 175,38	DSC DSC	2,69 2,68	511 511	6 6
364			2,94 2,91	488 488	6 6
365	164,92	DSC	2,83	433	6
366			3,21	501	6
367			3,17	487	6
300	193,25 191,77 191,77	DSC DSC DSC	3,4 3,4 3,4	480 480 480	6 6 6
368			2,63	497	6
369			3,4	480	6
370	94	K	3,51	459	6
372	176,98	DSC	3,3	556	6
92	148,61 138,58 148,29	DSC DSC DSC	3,67 3,6 3,6	515 515 515	6 6 6
373	165	K	2,34	435	6
374	206,48	DSC	3,65	525	6
375	188,66 229,66	DSC DSC	3,61 3,61	501 501	6 6
376	214,67	DSC	3,5	586	6
377	112,31	DSC	3,89	495	6
378			3,25 3,26	531 531	6 6
379	80 146,1	K DSC	2,8 2,83	488 488	6 6
380	70	K	2,54	449	6
381	132,63	DSC	3,98	512	6
382	118 113	K K	2,91 2,94	461 461	6 6

793	161	DSC	3	508	7
631	194	DSC	2,39	483	7
794			2,6	500	7
795	182	K	2,95	507	7
796	189	DSC	3,04	508	7
797			3,18	443	8
798			2,62	486	7
659	106	DSC	3,05	484	7
662	122	K	3,07	512	7
799	114	DSC	3,05	510	7
661	154	DSC	2,47	518	7
660	151	DSC	2,47	518	7
633	130	DSC	2,69	477	7
800	134	DSC	3,05	512	7
801	127	DSC	3,21	514	7
802	80	K	2,19	493	7
803	80	K	2,19	493	7
636	80	K	3,35	493	7
637	>260	K	3,07	493	7
804	195	DSC	3,1	522	7
805	156	DSC	2,91	535	7
806	182	K	3,19	536	7
807	96	K	3,01	509	7
808	162	DSC	3,25	509	7
809	150	DSC	2,93	506	7

	109,12 112,07 104,44	DSC DSC DSC	2,95	461	6
132	132,47 130,95 138	DSC DSC K	3,31 3,31	487 487	6 6
383	120	DSC	2,92 2,91	503 503	6 6
384	80	K	2,99	489	6
385	119,77	DSC	4,93	488	6
39			4,33	501	6
40			4,66	501	6
133	126,47 125,21	DSC DSC	3,55 3,55	484 484	6 6
386	80	K	2,98	544	6
387	162,58	DSC	2,45	466	6
389	156,45 160	DSC K	3,75	448	6
390			3,7	498	6
391	190	K	2,63	475	6
393	193,78	DSC	3,22	410	6
395	118,99	DSC	2,83	475	6
94	115,24	DSC	3,1 3,11	443 443	6 6
396	156	K	3,14	487	6
397	132,82	DSC	3,24	450	6
398			2,96	473	6
399			3,12	409	6
400			3,12	409	6
401	138	K	3,47	408	6
405	191,73	DSC	3,01	406	6
407	146	K	4,37	412	6
408	130	K	4,1	444	6
410			2,83	477	6
411			8,92 5,93	458 458	2 1
412	180	K	2,85	489	6

810	131	DSC	2,76	482	7
635	111	DSC	3,11	495	7
811	127	DSC	3,08	511	7
812	170	DSC	2,65	454	7
813	166	K	2,4	442	7
814	160	DSC	2,98	495	7
815	123	DSC	3,24	483	7
816	176	DSC	3,12	555	7
817	155	DSC	3,01	491	7
640	241	DSC	2,71	506	7
819	80	K	2,96	480	7
687	162	DSC	2,23	483	7
820	161	DSC	3,11	545	7
632	157	DSC	2,59	430	7
821	127	K	296	537	7
822	135	K	2,78	436	7
823	218	DSC	2,53	526	7
824	212	DSC	2,82	510	7
825	237	DSC	2,55	492	7
826	202	DSC	2,74	543	7
827	187	DSC	2,82	544	7
828	209	DSC	2,56	468	7
829	154	DSC	3,24	536	7
830	241	DSC	2,65	527	7
663	200	DSC	2,38	498	7
664	80	K	2,77	469	7
831	178	DSC	2,84	536	7

413	146	K	3,03	507	6
414			3,1	451	6
422	234,9	DSC	3,28	420	6
424			3,16	440	6
426			2,82	447	6
428			0,56	432	5
34	173,67	DSC	2,46	462	6
430			3,78	498	6
125	99,31	DSC	2,58	435	6
431	147,77	DSC	3,99	509	6
432	251,77	DSC	2,79	436	6
433			2,39	423	6
434			2,96	487	6
435			2,89	447	6
5	từ 123,12 đến 128	DSC hoặc K	3,63 đến 3,91	501	8 hoặc 6
436			2,86	489	6
95a + 95			3,49	559	6
437			2,66	433	6
438	140,67	DSC	2,44	391	6
440			2,9	437	6
441			3,04	481	6
442	120,06	DSC	3,39	461	6
443	138,47	DSC	2,94	450	6
444	137,16	DSC	2,95	450	6
445	182,81 227,95 227,75	DSC DSC DSC	3,31	473	6
447			3,05	447	6
448	80	K	3,6	470	6
449	118,96	DSC	3,05	447	6
450	224,87	DSC	3,6	470	6
452			3,13	461	6
453			3,04	396	6

832	111	DSC	3,67	482	7
833	153	DSC	2,79	493	7
834	198	DSC	2,63	475	7
835	144	DSC	3,24	552	7
837			2,63	472	7
641	155	K	2,27	476	7
642	127	DSC	2,36	486	7
838	171	DSC	2,28	462	7
839	126	DSC	3,49	567	7
840	158	DSC	2,44	517	7
841			3,08	463	7
842	154	DSC	3,24	553	7
665	206	K	3,3	516	7
643	160	K	2,4	503	7
836			2,57	496	7
606	142	K	3,25	420	6
666	163	K	2,68	516	7
844	125	K	2,68	530	7
845	167	DSC	3,18	512	7
846	170	K	2,49	477	6
847			0,79	435	5
667	181	DSC	3,07	471	7
848	223	K	3,13	496	7
849	80	K	3,11	453	7
850	142	DSC	3,67	513	7
851	137	DSC	4	543	7
669	122	DSC	3,55	526	7
852	233	K	3,43	496	7
853	254	K	3,12	496	7
670	157	K	3,03	461	6
855			1,01 0,86	501 501	4 5

134	184 194	DSC K	2,71 2,72	504 504	6 6
454	244,06	DSC	3,25	545	8
455	155	K	3,13	586	8
456	143,58	DSC	2,9	502	8
96	168,08	DSC	2,94	501	8
457			3,2	571	6
458	171,31	DSC	3,34	470	6
44a +44	215,29	DSC	3,84	495	6
459	99,32	DSC	4,23	593	6
460			3,14	438	6
463			3,72	568	6
464			4,39	555	6
465	141,31	DSC	2,91	473	6
467	135	K	2,89	503	6
468	130	K	2,84	503	6
469	135	K	3,05	487	6
471	140	K	3,14	489	6
473	140	K	3,14	489	6
474			3,56	590	6
135	194	DSC K	3,13	461	6
475	152,98	DSC	3,18	420	6
476	170,9	DSC	3,6	448	6
477	80	K	3,05	380	6
478	70	K	2,93	407	6
136	166	DSC	3,14	531	6
480		DSC	3,13	515	6
97	187,39 187,8	DSC DSC	2,87 2,87	436 436	6 6
98	186,98 186,27	DSC DSC	2,87 2,87	436 436	6 6
481	172,5	DSC	3,67	474	6

696	188	K	3,07	456	6
856	97	K	2,96	482	6
857	180	K	3,43	487	6
671	144	DSC	2,97	501	6
858	154	K	3,58	470	6
673	181 180	DSC K	3,76	482	6
676	88	K	3,71	503	6
859	80	K	3,22	485	6
860	151	DSC	3,21	485	6
678	148	DSC	2,27 2,87	539 539	7 6
680	167	DSC	2,58	460	6
861	156	K	3,22	447	6
691	99	DSC	2,17 2,73	477 477	7 6
862	178	K	3,44	573	6
682	149	K	2,86	461	6
863	170	K	3,77	462	6
864	154	K	3,77	462	6
865	146	DSC	3,81	498	6
866	144	DSC	3,81	498	6
679			2,99	491	6
693	151	DSC	2,79	502	6
867	178	K	2,98	424	6
868	178	K	2,98	424	6
694	197	DSC	3,49	501	6
869	138	K	3,46	489	6
692	157	K	3,19	498	6
675	187	K	3,44	517	6
870	173	K	3,34	456	6
685	203	K	3,17	442	6

482	106	K	2,82	419	6
483	134	K	3,01	433	6
484			3,03	461	6
485			0,62	474	5
487	143,13	DSC	4,82	488	1
488	96,65	DSC	2,73 2,73	393 393	6 6
489	128,03	DSC	3,4	551	6
490	223,8	DSC	2,63	449	6
493	87,6	DSC	3,05	435	6
494	135,12	DSC	3,02	447	6
495			3,83	486	6
137			2,8	433	6
499	130	K	3,34	501	6
500			0,69	421	5
501	154,26	DSC	2,63	449	6
502	153,17	DSC	2,65	449	6
503			3,48	511	6
139			3,53	517	6
504	101,17 104,18	DSC DSC	2,53 2,53	476 476	6 6
140	123,19 128,99	DSC DSC	3,25 3,26	458 458	6 6
506			3,42	463	6
507			3,36	463	6
508	165,94	DSC	3,49	446	6
509			3,42	634	6
510	70	K	2,77	407	6
141	150 171,28 156,7	K DSC DSC	3,29 3,54	448 448	8 6
511			0,74	502	5
512	180	K	3,41	473	6
513	160,65	DSC	3,55	469	6
514	139 135,37	K DSC	3,3	489	6
515			4,78	516	3

871	154	DSC	3,05	450	6
872	89	DSC	4,08	515	6
677	177	DSC	3,44	435	6
873	183	DSC	3,07	457	6
874	107	K	3,24	450	6
875	98	K	3,24	450	6
877	213	DSC	2,94	500	6
878	143	DSC	3,52	503	6
879			0,89	531	5
880	135	DSC	3,45	501	6
668	137	DSC			
672	194	DSC			
683	123	DSC			
881	156,5	DSC	4,53	440	6
882	164	K	4,46	454	6
883	194	DSC	4,35	399	6
884	80	K	3,58	483	6
885	148	DSC	5,13	640	6
886	130	K	3,97	455	6
887	245	DSC	2,81	457	6
888			2,96	500	6
889			0,6		5
890			6,18	444	1
891	186	K	3,89	489	6
892	157	K	4,32	534	6
893			1,05	443	4
894			3,58	489	6
895	182	DSC	3,56	470	6
896	166	DSC	2,74	419	6
897	153	DSC	2,75	419	6

516			0,98 1,08	471 471	5 4
35			0,92	416	5
517	187,18	DSC			
518	187,66	DSC	3,01	479	6
519	163,93	DSC	3,08	516	6
102			0,89	487	4
521			0,91	475	5
522	134,16	DSC	2,99	503	6
523	125,77	DSC	3,53	517	6
142	126,8	DSC	3,53	517	6
524	122,12	DSC	3	433	6
525	223,34	DSC	3,32	514	6
526	234,8	DSC	3,32	514	6
527	144 145,21	K DSC	3,19	484	6
143	184,72	DSC	3,15	516	6
528	110,16	DSC	2,86	518	6
529	141,1	DSC	3,06	459	6
530	132,62 132,62	DSC DSC	2,96	488	6
10			4,28	551	6
531			3,53	489	6
36	160,14	DSC	3,38	418	6
532	164 165	K DSC	3,06	470	6
533	180,45 181,17	DSC DSC	2,71	449	6
534	205,99	DSC	3,6	475	6
535	180 179,19	K DSC	3,4	473	6
536	209,5	DSC	3,72	461	6
537	201,67	DSC	3,7	461	6

898			6,24	430	1
899			3,6	480	6
900	214	DSC	3,47	475	6
901	208	DSC	3,02	433	6
902	>260	K	2,34	470	6
903	153	DSC	3,65	513	6
904	181	DSC	3,07	471	6
905			0,98	457	5
906			2,83	517	6
907			2,97	491	7
908			3,19	501	7
909			2,99	491	7
910			3,18	501	7
911			3,13	501	7
912	102	K	2,89	474	7
913	170	K	3,1	538	7
914	166	K	3,01	599	7
915			3,22	542	7
916	70	K	3,53	552	7
917	222	DSC	2,73	517	7
918			3,36	496	7
919	130	DSC	3,5	490	7
920	123,5	DSC	3,39	541	7
921	123	DSC	3,07	493	7
922	123	DSC	3,07	493	7
927	152	K	2,52	483	7
928	130	K	5,42	442	9

Dữ liệu NMR

Các thử nghiệm NMR dưới đây được thực hiện bằng cách sử dụng quang phổ kế Bruker Avance 500 và Bruker Avance DRX 400 ở nhiệt độ môi trường, bằng cách sử dụng khoá đoteri bên trong và được lắp với đầu dò cộng hưởng ba lần ngược (^{1}H, ^{13}C, ^{15}N TXI) đối với 500MHz và với đầu dò cộng hưởng hai lần ngược (^{1}H, ^{13}C, SEI) đối với 400MHz. Độ dịch chuyển hoá học (δ) được báo cáo theo phần triệu (ppm).

Hợp chất 131

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,01 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,38 - 6,49 (m, 3H), 4,82 (br. s., 2H), 4,23 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,80 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,71 - 3,75 (m, 5H), 3,69 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 1,05 - 1,26 (m, 1H), 0,42 - 0,51 (m, 2H), 0,16 - 0,25 (m, 2H)

Hợp chất 149

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80 (br. s., 1H), 6,49 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,42 (br. s., 1H), 4,15 - 4,31 (m, 2H), 3,89 - 4,00 (m, 4H), 3,74 (s, 6H)

Hợp chất 148

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80 (br. s., 1H), 6,49 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,42 (br. s., 1H), 4,15 - 4,31 (m, 2H), 3,89 - 4,00 (m, 4H), 3,74 (s, 6H)

Hợp chất 147

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (br. s., 1H), 9,01 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 2,8, 9,3 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,36 - 6,51 (m, 3H), 4,58 (spt, J = 6,6 Hz, 1H), 4,03 - 4,19 (m, 2H), 3,93 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,09 - 3,20 (m, 2H), 2,08 (td, J = 7,3, 14,5 Hz, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Hợp chất 146

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 8,51- 8,56 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,37 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,72 (s, 6H)

Hợp chất 145

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,98 (br. s., 2H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,6, 9,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,17 (br. s., 1H), 3,88 - 3,99 (m, 6H), 3,75 (s, 6H), 3,30 (td, J = 6,3, 11,9 Hz, 1H), 3,02 - 3,16 (m, 1H), 2,96 (q, J = 9,6 Hz, 1H), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 6H)

Hợp chất 144

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,73 (br. s., 1H), 7,27 (dd, J = 2,7, 9,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,38 - 6,41 (m, 1H), 3,99 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,14 (br. s., 2H), 3,01 (s, 2H), 2,68 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 5,2 Hz, 2H)

Hợp chất 143

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,32 - 6,42 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,73 (s, 6H), 3,35 - 3,43 (m, 4H), 2,63 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,44 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 1,97 (s, 3H)

Hợp chất 142

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,7, 9,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,38 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,83 - 4,00 (m, 5H), 3,69 - 3,78 (m, 7H), 3,19 - 3,31 (m, 2H), 2,68 - 2,78 (m, 1H), 2,66 (td, J = 6,1, 12,1 Hz, 1H), 2,30 - 2,40 (m, 1H)

Hợp chất 141

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,34 - 6,44 (m, 3H), 4,49 (s, 1H), 3,84 - 3,99 (m, 5H), 3,74 (s, 6H), 1,66 - 1,86 (m, 2H), 1,16 (s, 6H)

Hợp chất 140

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,41 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 3,83 - 3,96 (m, 5H), 3,74 (s, 6H), 2,82 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,57 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,22 (br. s., 1H)

Hợp chất 139

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,7, 9,5 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,38 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,83 - 4,00 (m, 5H), 3,69 - 3,78 (m, 7H), 3,19 - 3,31 (m, 2H), 2,68 - 2,78 (m, 1H), 2,66 (td, J = 6,1, 12,1 Hz, 1H), 2,30 - 2,40 (m, 1H)

Hợp chất 137

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,10 (br.s., 3H), 8,49 (s, 2H), 7,84 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,7, 9,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,46 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 4,21 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,35 (m, 1H), 3,15 (br. s., 2H), 1,25 (d, J = 6,1 Hz, 6H)

Hợp chất số 98

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,37 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,70 - 4,79 (m, 1H), 4,03 (dd, J = 3,6, 14,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (br. s., 1H), 3,73 (s, 6H), 3,68 (dd, J = 8,1, 14,9 Hz, 1H), 3,36 - 3,48 (m, 2H)

Hợp chất 136

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (br.s., 2H), 8,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,5, 9,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 6,46 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 4,19 - 4,21 (m, 2H), 4,10 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 3,84 (dd, J = 2,8, 11,7 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,31- 3,38 (td, J = 6,1, 11,7, 1H), 3,27 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,14 - 3,18 (m, 2H), 2,16 - 2,08 (m, 1H), 1,43 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 1,18 - 1,37 (m, 8H)

Hợp chất 135

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,03 (br.s., 2H), 8,62 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 2,5, 9,5 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,46 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 6H), 4,12 - 4,27 (m, 4H), 3,30 - 3,43 (m, 1H), 3,07 - 3,19 (m, 2H), 1,44 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,3 Hz, 6H)

Hợp chất 134

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,18 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,46 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,19 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,29 - 3,42 (m, 1H), 3,16 (br. s., 2H), 2,64 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,25 (d, J = 6,6 Hz, 6H)

Hợp chất số 5

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,40 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,11- 3,28 (m, 2H), 2,68 - 2,72 (m, 2H), 2,39 - 2,48 (m, 1H), 1,78 (quin, J = 7,1 Hz, 2H)

Hợp chất 133

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2,5, 9,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,29 - 6,49 (m, 3H), 3,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,19 - 3,29 (m, 1H), 2,70 - 2,85 (m, 5H), 2,42 - 2,46 (m, 1H), 2,10 - 2,24 (m, 1H), 1,88 - 1,98 (m, 1H)

Hợp chất 132

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,96 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 2,8, 9,3 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,41 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,23 - 3,32 (m, 4H), 2,23 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,84 (m,2H)

Hợp chất số 300

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,05 (s, 1H), 8,54 - 8,63 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,84 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 2,5, 9,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,42 - 6,47 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,53 (s, 3H)

Hợp chất số 4

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,95 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,76 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 2,8, 9,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,40 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,88 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,70 (m, 1H), 1,69 (br. s., 1H), 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 6H)

Hợp chất số 84

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,94 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,75 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,5, 9,30 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,38 - 6,42 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,82 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 2,80 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,55 (br. s., 2H)

Hợp chất 130

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,79 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 2,7, 9,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,38 - 6,47 (m, 3H), 5,55 (br.s., 1H), 4,34 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,62 - 3,91 (m, 12H), 3,36 - 3,55 (m, 6H), 3,09 - 3,31 (m, 4H), 2,28 - 2,38 (m, 2H), 1,75 - 1,97 (m, 2H), 1,10 - 1,23 (m, 1H), 0,43 - 0,52 (m, 2H), 0,15 - 0,24 (m, 2H)

Các thử nghiệm NMR dưới đây được thực hiện bằng cách sử dụng quang phổ kế Bruker Avance AV400, bằng cách sử dụng khoá đơteri bên trong và được lắp với đầu dò 4 nhân (^{1}H, ^{13}C, ^{19}F, ^{31}P). Độ dịch chuyển hóa học (δ) được báo cáo theo phần triệu (ppm) ở nhiệt độ 27°C.

Hợp chất 138

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,07 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,56-8,47 (1H, m), 8,27-8,21 (1H, m), 7,87 (1H, d), 7,54-7,47 (1H, m), 7,43-7,32 (3H, m), 7,27-7,18 (1H, m), 3,98-3,89 (3H, m), 3,83 (2H, d), 2,76 (3H, d), 1,23-1,13 (1H, m), 0,50-0,41 (2H, m), 0,22-0,14 (2H, m).

Hợp chất số 99

^{1}H NMR (400 MHz, Me-d3-OD): 8,89 (1H, s), 8,40 (1H, s), 8,23 (1H, s), 7,79 (1H, d), 7,41 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,01 (2H, s), 6,53 (2H, s), 6,47-6,40 (1H, m), 4,57 (2H, s), 4,01 (3H, s), 3,77 (7H, s).

Hợp chất 200

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,96 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,25 (1H, dd), 7,11 (1H, d), 6,46-6,36 (3H, m), 3,99-3,82 (5H, m), 3,75 (6H, s), 1,23 (3H, t).

Hợp chất 201

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6):: 8,92 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,76 (1H, d), 6,99 (1H, dd), 6,81 (2H, dd), 6,64 (1H, d), 3,92 (6H, d), 3,88-3,73 (5H, m), 1,24 (3H, t).

Hợp chất 11

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,98 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,22 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 6,43 (2H, d), 6,40 (1H, t), 3,94 (3H, s), 3,74 (6H, s), 3,41 (3H, s).

Hợp chất 202

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,96 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,26 (1H, dd), 7,13 (1H, d), 6,42 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,82-3,70 (8H, m), 1,24-1,12 (1H, m), 0,53-0,43 (2H, m), 0,26-0,16 (2H, m).

Hợp chất 12

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,96 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,76 (1H, d), 7,26 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 6,41 (3H, dd), 3,93 (3H, s), 3,79 (2H, t), 3,75 (6H, s), 1,73 - 1,63 (2H, m), 0,96 (3H, t)

Hợp chất 204

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,00-8,94 (1H, m), 8,59-8,53 (1H, m), 8,25-8,18 (1H, m), 7,77 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 6,44 (2H, d), 6,40 (1H, t), 4,03 (2H, t), 3,94 (3H, s), 3,74 (6H, s), 3,60 (2H, t), 3,29 (3H, s).

Hợp chất 13

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 8,97 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,21 (1H, s), 7,77 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,10 (1H, d), 6,41 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,74 (6H, s), 3,69 (2H, d), 2,09-1,97 (1H, m), 0,98 (6H, d).

Hợp chất 205

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 9,02 (1H, s), 8,60-8,54 (1H, m), 8,22 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,36 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 6,48 (2H, d), 6,40 (1H, t), 6,32 (1H, s), 5,25 (2H, s), 3,97-3,89 (3H, m), 3,78-3,69 (7H, m), 3,29 (3H, s), 2,18 (3H, s).

Phần dược lý

Các thử nghiệm sinh học A

FGFR1 (thử nghiệm enzym)

Trong thể tích phản ứng cuối cùng là 30µL, FGFR1 (h) (25ng/ml) được ủ với 50mM HEPES pH = 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1mM DTT, 0,1mM Na_3VO_4, 0,01% Triton-X-100, 500nM Btn-Flt3 và 5µM ATP trong sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối). Sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được làm dừng bằng 2,27nM P-Tyr kháng EU, 7mM EDTA, 31,25nM SA-XL-665 và 0,02% BSA mà có mặt trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân tích theo thời gian (TR-FRET) (ex340nm. Em 620nm, em 655nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Relative Fluorescence Units - Đơn vị huỳnh quang tương đối). Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10µM đến 0,1nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50}(M) và pIC_{50} (-logIC_{50}).

FGFR2 (thử nghiệm enzym)

Trong thể tích phản ứng cuối cùng là 30µL, FGFR2 (h) (150ng/ml) được ủ với 50mM HEPES pH = 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1mM DTT, 0,1mM Na_3VO_4, 0,01% Triton-X-100, 500nM Btn-Flt3 và 0,4µM ATP trong sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối). Sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng phản ứng được làm dừng bằng 2,27nM P-Tyr kháng EU, 7mM EDTA, 31,25nM SA-XL-665 và 0,02% BSA mà có mặt trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân tích theo thời gian (TR-FRET) (ex340nm. Em 620nm, em 655nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối). Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10µM đến 0,1nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50}(M) và pIC_{50} (-logIC_{50}).

FGFR3 (thử nghiệm enzym)

Trong thể tích phản ứng cuối cùng là 30µL, FGFR3 (h) (40ng/ml) được ủ với 50mM HEPES pH = 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1mM DTT, 0,1mM Na_3VO_4, 0,01% Triton-X-100, 500nM Btn-Flt3 và 25µM ATP trong sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối). Sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được làm dừng bằng 2,27nM P-Tyr kháng EU, 7mM EDTA, 31,25nM SA-XL-665 và 0,02% BSA mà có mặt trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân tích theo thời gian (TR-FRET) (ex340nm. Em 620nm, em 655nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối). Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10µM đến 0,1nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50}(M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

FGFR4 (thử nghiệm enzym)

Trong thể tích phản ứng cuối cùng là 30µL, FGFR4 (h) (60ng/ml) được ủ với 50mM HEPES pH = 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1mM DTT, 0,1mM Na_3VO_4, 0,01% Triton-X-100, 500nM Btn-Flt3 và 5µM ATP trong sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối). Sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được làm dừng bằng 2,27nM P-Tyr kháng EU, 7mM EDTA, 31,25nM SA-XL-665 và 0,02% BSA mà có mặt trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân tích theo thời gian (TR-FRET) (ex340nm. Em 620nm, em 655nm) được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối). Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10µM đến 0,1nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50}(M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

KDR (VEGFR2) (thử nghiệm enzym)

Trong thể tích phản ứng cuối cùng là 30µL, KDR (h) (150ng/ml) được ủ với 50mM HEPES pH = 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1mM DTT, 0,1mM Na_3VO_4, 0,01% Triton-X-100, 500nM Btn-Flt3 và 3µM ATP trong sự có mặt của hợp chất (1% DMSO cuối). Sau khi ủ trong thời gian 120 phút ở nhiệt độ trong phòng, phản ứng được làm dừng bằng 2,27nM P-Tyr kháng EU, 7mM EDTA, 31,25nM SA-XL-665 và 0,02% BSA mà có mặt trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân tích theo thời gian (TR-FRET) (ex340nm. Em 620nm, em 655nm)

được đo sau đó và kết quả được thể hiện theo RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối). Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10μM đến 0,1nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50}(M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$).

Ba/F3-FGFR1 (trừ IL3 hoặc cộng IL3) (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa 384 giếng, 100nl dịch pha loãng hợp chất trong DMSO được phun trước khi bổ sung 50μl môi trường nuôi cấy tế bào (phenol đỏ không chứa RPMI-1640, 10% FBS, 2mM L-Glutamin và 50μg/ml Gentamyxin) có chứa 20000 tế bào cho mỗi giếng của tế bào được chuyển nhiễm Ba/F3-FGFR3. Tế bào được đặt trong máy ủ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO_2. Sau thời gian 24 giờ, 10μl dung dịch Alamar Blue (0,5mM $K_3Fe(CN)_6$, 0,5mM $K_4Fe(CN)_6$, 0,15mM Resazurin và 100mM chất đệm phosphat) được bổ sung vào các giếng, được ủ trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO_2 trước khi RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối) (ex. 540nm., em. 590nm.) được đo trong máy đọc đĩa huỳnh quang. Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10μM đến 0,1nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$). Đối với sàng lọc ngược, thí nghiệm giống như vậy được thực hiện trong sự có mặt của 10ng/ml IL3 ở chuột.

Ba/F3-FGFR3 (trừ IL3 hoặc cộng IL3) (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa 384 giếng, 100nl dịch pha loãng hợp chất trong DMSO được phun trước khi bổ sung 50μl môi trường nuôi cấy tế bào (phenol đỏ không chứa RPMI-1640, 10% FBS, 2 mM L-Glutamin và 50μg/ml Gentamyxin) có chứa 20000 tế bào cho mỗi giếng của tế bào được chuyển nhiễm Ba/F3-FGFR3. Tế bào được đặt trong máy ủ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO_2. Sau thời gian 24 giờ, 10μM dung dịch Alamar Blue (0,5mM $K_3Fe(CN)_6$, 0,5mM $K_4Fe(CN)_6$, 0,15mM Resazurin và 100mM chất đệm phosphat) được bổ sung vào các giếng, được ủ trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO_2 trước khi RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối) (ex. 540nm., em. 590nm.) được đo trong máy đọc đĩa huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10μM đến 0,1nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50}(M) và plC_{50} ($-logIC_{50}$). Đối với sàng lọc ngược, thí nghiệm giống như vậy được thực hiện trong sự có mặt của 10ng/ml IL3 ở chuột.

Ba/F3-KDR (trừ IL3 hoặc cộng IL3) (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa 384 giếng, 100nl dịch pha loãng hợp chất trong DMSO được phun trước khi bổ sung 50µl môi trường nuôi cấy tế bào (phenol đỏ không chứa RPMI-1640, 10% FBS, 2mM L-Glutamin và 50µg/ml Gentamyxin) có chứa 20000 tế bào cho mỗi giếng của tế bào được chuyển nhiễm Ba/F3-KDR. Tế bào được đặt trong máy ủ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO_2. Sau thời gian 24 giờ, 10µl dung dịch Alamar Blue (0,5mM $K_3Fe(CN)_6$, 0,5mM $K_4Fe(CN)_6$, 0,15mM Resazurin và 100mM chất đệm phosphat) được bổ sung vào các giếng, được ủ trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO_2 trước khi RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối) (ex. 540nm., em. 590nm.) được đo trong máy đọc đĩa huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10µM đến 0,1nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$). Đối với sàng lọc ngược, thí nghiệm giống như vậy được thực hiện trong sự có mặt của 10ng/ml IL3 ở chuột.

Ba/F3-Flt3 (trừ IL3 hoặc cộng IL3) (thử nghiệm tăng sinh tế bào)

Trong đĩa 384 giếng, 100nl dịch pha loãng hợp chất trong DMSO được phun trước khi bổ sung 50µl môi trường nuôi cấy tế bào (phenol đỏ không chứa RPMI-1640, 10% FBS, 2mM L-Glutamin và 50µg/ml Gentamyxin) có chứa 20000 tế bào cho mỗi giếng của tế bào được chuyển nhiễm Ba/F3-Flt3. Tế bào được đặt trong máy ủ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO_2. Sau thời gian 24 giờ, 10µl dung dịch Alamar Blue (0,5mM $K_3Fe(CN)_6$, 0,5mM $K_4Fe(CN)_6$, 0,15mM Resazurin và 100mM chất đệm phosphat) được bổ sung vào các giếng, được ủ trong thời gian 4 giờ ở nhiệt độ 37°C và 5% CO_2 trước khi RFU (Đơn vị huỳnh quang tương đối) (ex. 540nm., em. 590nm.) được đo trong máy đọc đĩa huỳnh quang.

Trong thử nghiệm này, hiệu quả ức chế của các nồng độ hợp chất khác nhau (nằm trong khoảng từ 10µM đến 0,1nM) được xác định và được sử dụng để tính giá trị IC_{50} (M) và pIC_{50} ($-logIC_{50}$). Đối với sàng lọc ngược, thí nghiệm giống như vậy được thực hiện trong sự có mặt của 10ng/ml IL3 ở chuột.

Dữ liệu đối với hợp chất theo sáng chế trong các thử nghiệm nêu trên được trình bày trong bảng A2.

Bảng A2

Hợp chất số	FGFR 1	FGFR 2	FGFR 3	FGFR 4	VEGFR 2 (KDR)	BAF3-FGFR1 (Trừ IL3)	BAF3-FGFR1 (cộng IL3)	BAF3-FGFR3 (trừ IL3)	BAF3-FGFR3 (cộng IL3)	BAF3-KDR (trừ IL3)	BAF3-KDR (cộng IL3)	BAF3-FLT3 (trừ IL3)	BAF3-FLT3 (cộng IL3)
	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}	pIC_{50}
200	8,53	8,11	8,73	7,92	7,05	6,41	<5	6,61	<5	5,79	<5	5,2	<5
11	8,36	7,91	8,66	7,76	7,43	6,3	<5	6,43	<5	6,06	<5	5,71	<5
202	8,11	7,71	~8,33	7,61	6,58	5,95	<5	6,1	<5	5,14	<5	<5	<5
	8,18	7,9	8,45	7,6	6,72	6,15	<5	5,93	<5	5,18	<5	<5	<5
17	7,93	7,48	8,15	7,13	6,39	5,95	<5	5,67	<5	<5	<5	<5	<5
203	7,26	7,19	7,75	6,73	6,17	5,49	<5	5,54	<5	<5	<5	<5	<5
204	8,27	7,93	8,47	7,55	6,79	6,53	<5	6,64	<5	5,35	<5	<5	<5
205	8,85	8,46	9	8,55	7,07	6,42	<5	7,09	<5	5,52	<5	5,24	<5
206	8,15	7,91	8,52	7,46	6,67	5,79	<5	6,15	<5	<5	<5	<5	<5
207	8,86	8,32	8,64	7,45	7,18	5,59	<5	~5,56	~5,24	<5	<5	<5	<5
56	8,35	8,19	8,68	7,55	6,92	6,12	<5	5,72	<5	<5	<5	<5	<5
	8,37	8,09	8,55	7,57	6,97	6,28	<5	5,9	<5	5,06	<5	<5	<5
208	7,35	7,21	7,26	6,8	5,82	5,73	<5	5,66	<5	<5	<5	<5	<5

209	5,92	~6,07	6,22	5,29	6,18	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
210	8,37	8,03	8,45	7,75	6,75	6,7	<5	6,53	<5	5,26	<5	<5	<5
211	8,29	7,88	8,13	7,39	6,7	6,44	<5	6,01	<5	5,26	<5	<5	<5
1	8,59 8,64	8,5 8,41	9,05 8,95	8,25 8,27	7,07 7,1	7,04 6,56	<5 <5	6,89 6,86	<5 <5	6,03 5,6	<5 <5	<5 5,09	<5 <5
212	8,43	8,15	8,86	7,83	6,92	6,36	<5	5,98	<5	~5,02	<5	<5	<5
213	8,33	8,09	8,55	7,74	6,65	6,45	<5	6,06	<5	<5	<5	<5	<5
214	7,16	7	7,39	6,33	5,74	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
216	8,86	8,28	8,58	7,66	6,79	5,69	<5	6,05	~5,02	~5,06	~5,09	~5,26	~5,2
22	5,99	6,07	6,12	<5	5,92	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
60	8,99	8,42	9,01	7,84	7,37	5,8	~5,19	6,15	~5,27	~5,27	~5,26	~5,27	~5,08
122	8,77	8,49	9,1	8,21	7,12	6,36	<5	6,87	<5	5,47	<5	<5	<5
58	6,17	6,39	6,78	<6	<6	<5	<5	~5,09	<5	<5	<5	<5	<5
3	8,71 8,77	8,63 8,49	9,03 8,97	8,29 8,25	7,75 7,39	7,24	<5	7,1	<5	5,91	<5	5,22	<5
218	8,42	~8,05	8,29	7,63	6,62	6,71	<5	6,61	<5	<5	<5	<5	<5
219	6,95	6,92	7,23	6,12	<6	5,05	<5	5,23	<5	<5	<5	<5	<5
220	7,27	7,01	7,53	6,59	6,48	5,44	<5	5,34	<5	<5	<5	<5	<5
221	6,63	6,62	7,08	<6	6,97	<5	<5	~5	<5	<5	<5	<5	<5
223	8,74	8,44	9,04	8,37	6,95	6,73	<5	7	<5	5,3	<5	<5	<5
224	7,84	7,83	8,2	7,51	7,19	5,64	<5	5,6	<5	5,37	<5	5,23	<5

62	8,9	8,45	9,06	7,92	7,55	5,88	~5,25	6,06	~5,25	~5,27	~5,27	~5,26
23	8,73	8,54	9,15	8,35	6,91	7,02	<5	6,74	<5	5,28	<5	<5
226	8,16	8,07	8,69	7,52	6,46	6	<5	6,11	<5	<5	<5	<5
8	8,84	8,48	8,61	7,98	7,15	5,96	<5	7,12	<5	<5	<5	<5
	8,84	8,82	8,49	7,95	7,55	6,07	<5	7,07	<5	<5	<5	<5
84	8,76	8,55	8,75	8,1	7,43	6,57	<5	6,92	<5	5,63	<5	<5
	8,67	8,8	8,73	8,03	7,56	7,29	<5	7,16	<5	5,96	<5	<5
	8,76	8,61	8,71	8,12	7,44	6,75	<5	6,82	<5	5,73	<5	<5
	8,66	8,71	8,73	7,95	7,43	6,47	<5	7,06	<5	5,75	<5	<5
	8,74	8,48	8,62	7,8	7,3	6,58	<5	7,15	<5	5,57	<5	<5
	8,92	8,47	8,69	7,88	7,08	6,1	<5	7,03	<5	5	<5	<5
	8,96	8,56	8,74	8,06	7,46	6,08	<5	7,07	<5	<5	<5	<5
	8,78	8,4	8,66	7,97	7,52	5,94	<5	7,11	<5	<5	<5	<5
	8,81	8,64	8,64	7,98	7,27	6,87	<5	7,29	<5	5,73	<5	<5
227	8,27	8,03	8,6	7,8	6,78	5,76	<5	6,57	<5	<5	<5	<5
65	8,51	8,19	8,35	7,49	6,46	6	<5	6,56	<5	<5	<5	<5
229	8,53	8,14	8,95	7,64	6,68	5,75	<5	6,39	<5	<5	<5	<5
73	8,73	8,53	8,64	7,46	7,31	6,09	~5,07	6	~5,25	~5,23	~5,24	~5,25	<5
231	8,16	8,29	8,45	7,38	7	5,71	<5	6,23	<5	~5,08	<5	<5	<5
59	7,76	7,95	8,07	6,99	6,59	6,34	<5	6,55	<5	<5	<5	<5	<5
52	8,04	7,82	8,21	7,28	6,91	5,7	<5	6,17	<5	<5	<5	<5	<5
232	<6	<6	6,17	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

64	7,67	7,39	7,29	7,09	<6	6,17	<5	5,75	<5	<5	<5	<6	<5
233	8,76	8,57	8,93	8,13	7,27	6,66	<5	6,97	<5	5,59	<5	<5	<5
19	8,09	8,01	8,17	6,93	6,86	5,2	<5	~5,68	~5,23	<5	<5	~5,18	<5
130	8,32	8,19	8,54	7,37	7,69	6,16	~5,25	6,06	~5,33	~5,62	~5,3	~5,28	~5,26
235	8,78	8,53	8,68	7,42	7,26	5,72	<5	6,15	<5	<5	<5	<5	<5
69	7,72	7,33	7,93	6,95	6,16	5,99	<5	6,29	<5	<5	<5	<5	<5
	7,72	7,43	7,77	7,02	6,05	5,55	<5	6,1	<5	<5	<5	<5	<5
237	6,84	6,99	7,35	6,5	6,14	~5,16	<5	~5,17	<5	<5	<5	<5	<5
238	9,01	8,57	8,88	7,76	7,54	6,2	<5	6,89	<5	5,32	<5	<5	<5
66	6,54	6,96	7,22	6,18	<6	<5	<5	~5,04	<5	<5	<5	<5	<5
2	~8,64	8,48	9,02	8,03	6,86	6,51	<5	7,04	<5	5,41	<5	<5	<5
	8,56	8,33	8,79	7,97	7,34	7,1	<5	7,05	<5	5,49	<5	<5	<5
113	8,35	8,18	8,71	7,8	6,69	6,71	<5	6,95	<5	5,45	<5	<5	<5
68	5,86	5,99	~6,06	<5	5,91	<5	<5	~5,11	~5,15	<5	<5	5,21	<5
239	~8,66	8,5	8,76	7,33	7,14	5,94	<5	5,91	~5,28	5,25	~5,21	~5,26	~5,25
240	8,7	8,26	8,75	7,17	7,01	6,08	<5	5,71	~5,26	~5,14	~5,26	~5,26	<5
241	9,12	8,86	9,05	8,51	7,74	8,02	<5	8,03	~5,06	6,69	<5	~5,09	<5
	9,43	8,78	8,73	8,59	7,61	7,97	<5	8,01	~5,08	6,65	<5	~5,14	<5
55	8,72	8,52	8,75	7,24	7,12	6,1	~5,16	5,95	~5,27	~5,24	~5,25	~5,26	~5,2
242	8,62	8,61	8,9	8,01	7,44	6,96	<5	7	<5	5,77	<5	<5	<5
243	8,66	8,36	8,89	7,61	7,04	6,01	<5	6,01	~5,25	~5,02	~5,2	~5,21	~5,19

244	8,27	8,29	8,49	7	6,76	5,84	<5	5,77	~5,25	~5,05	~5,08	~5,24	<5
245	8,2	8,02	8,37	6,71	6,87	6,91	<5	6,82	<5	5,59	<5	<5	<5
246	8,22	8,09	8,65	7,28	6,47	5,69	<5	6,11	<5	<5	<5	<5	<5
24	7,88	7,94	8,52	7,32	6,82	5,97	<5	5,86	<5	~5,01	<5	<5	<5
249	8,45	8,31	8,65	7,09	7,36	6,55	<5	6,56	<5	5,64	<5	<5	<5
250	8,35	8,08	8,59	7,37	6,49	5,73	<5	6,09	<5	<5	<5	<5	<5
251	7,73	7,73	7,93	6,12	6,34	5,31	<5	~5,29	~5,26	~5,12	~5,23	~5,26	~5,37
21	8,75	8,48	9,07	8,07	6,79	6,75	<5	6,8	<5	5,56	<5	<5	<5
72	8,8	~8,5	8,91	7,33	7,22	6,1	~5,05	6,03	~5,29	~5,28	~5,26	~5,27	~5,19
253	8,54	8,33	8,74	7,6	6,78	5,92	<5	6,07	<5	<5	<5	<5	<5
254	8,41	8,19	8,52	7,52	6,35	6,13	<5	6,11	<5	<5	<5	<5	<5
74	7,78	7,9	8	7,07	<6	6,14	<5	6,42	<5	<5	<5	<5	<5
70a	8,57	8,52	8,23	7,58	7,23	6,91	<5	7,13	<5	5,77	<5	<5	<5
256	9,21	8,54	8,88	8,31	7,28	7	<5	6,89	<5	<5	<5	<5	<5
26	8,76	8,47	8,9	8,11	7,14	6,85	<5	6,76	<5	5,64	<5	5,22	<5
257	7,96	7,58	7,9	7,59	6,49	6,46	<5	6,57	<5	<5	<5	<5	<5
75	8,73	8,42	8,87	8,12	7,15	7,05	<5	6,9	<5	5,7	<5	<5	<5
	8,5	8,42	8,79	8,1	6,77	6,69	<5	7,11	<5	5,5	<5	<5	<5
7	8,3	8,17	8,57	7,92	6,66	6,36	<5	6,58	<5	5,26	<5	<5	<5
259	8,81	8,63	9,1	8,4	7,28	7,24	<5	7,17	<5	5,45	<5	<5	<5
260	8,79	8,51	8,9	8,18	7,47	7,2	<5	6,88	<5	5,58	<5	<5	<5

27	6,13	6,56	6,3	<6	6,4	5,67	<5	<5	6,17	<5	5,32	<5
78	8,13	7,93	8,4	7,42	6,77	6,19	<5	6,12	5,24	<5	<5	<5
	8,22	8,11	8,36	7,45	6,96	6,63	<5	6,46	~5,68	<5	<5	<5
	8,1	8,03	8,43	7,52	6,68	6,26	<5	6,26	5,38	<5	<5	<5
261	8,71	8,5	8,39	8,14	7,38	5,96	<5	7,07	<5	<5	<5	<5
262	9,29		9,35	8,91	7,86	7,74	<5	7,87	6,75	<5	<5	<5
25	9,11	8,64	8,43	7,92	7,04	7,36	<5	7,22	5,73	<5	<5	<5
	8,78	8,61	8,52	7,78	7,11	7,35	<5	7,36	5,86	<5	<5	<5
263	8,75	8,52	8,75	8,14	7,39	6,72	<5	6,75	5,54	<5	<5	<5
264	8,97	8,75	8,45	8,09	7,78	7,47	<5	7,58	6,12	<5	<5	<5
265	8,79	8,59	8,44	8,04	7,05	6,51	<5	6,65	5,24	<5	<5	<5
266	8,76	8,62	8,33	7,97	7,37	5,79	<5	6,9	<5	<5	<5	<5
76	8,46	8,19	8,43	7,65	7,05	7,18	5	6,92	6,08	5,02	5,09	<5
267	7,83	7,7	8	7,43	6,2	5,69	<5	5,76	<5	<5	<5	<5
268	9,43	8,74	9,14	9,05	7,96	7,74	<5	8,09	<5	6,69	<5	<5
	9,25	8,75	9,41	8,78	7,96	7,86	<5	7,89	<5	6,69	<5	<5
269	6,28	6,44	6,51	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
271	8,14	7,87	8,58	7,61	6,75	6,14	<5	6,19	<5	~5,06	<5	<5
272	9,02	8,75	8,82	8,37	7,6	7,36	<5	7,77	<5	6,24	<5	~5,18
273	7,11	7,09	6,71	<6	6,29	5,73	<5	5,68	<5	5,29	<5	<5
274	6,1	6,27	6,65	<6	~6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

121	8,12	7,86	8,2	7,02	6,63	6,14	<5	~6,06	<5	5,55	<5	5,35	<5
4	9,01	8,35	8,42	8,21	7,32	7,23	<5	7,31	<5	5,48	<5	~5,05	<5
	8,77	8,81	8,49	8,18	7,43	7,08	<5	7,82	<5	6,05	<5	<5	<5
	8,73	8,76	8,5	8,23	7,46	7,72	<5	7,86	<5	6,11	<5	<5	<5
	8,96	8,73	8,57	8,31	7,46	7,6	<5	8,05	<5	5,96	<5	<5	<5
	8,92	8,67	8,44	8,25	7,33	8,07	<5	8,07	<5	6,48	<5	<5	<5
	9,09	8,58	8,6	8,29	7,45	7,61	<5	8,13	<5	6,04	<5	<5	<5
	9,01	8,64	8,56	8,33	7,5	7,61	<5	7,98	~5,12	6	<5	<5	<5
	8,99	8,56	8,6	8,18	7,58	7,89	<5	7,8	<5	6,24	<5	<5	<5
276	8,6	8,46	8,93	8,17	7,23	6,99	<5	~7,17	<5	5,65	<5	<5	<5
28	8,62	8,47	8,83	8,09	7,35	7,15	<5	7,14	<5	5,58	<5	<5	<5
37	8,04	7,99	8,62	7,59	7,14	5,88	~5,07	5,82	<5	~5,1	<5	<5	<5
278	8,46	8,34	8,44	7,66	7,18	5,92	<5	7,09	<5	<5	<5	<5	<5
279	8,43	8,3	8,4	7,5	7,16	5,76	<5	7,04	<5	<5	<5	<5	<5
280	8,66	8,39	8,44	7,87	7,31	6,94	<5	7,49	<5	5,34	<5	<5	<5
281	8,41	8,36	8,18	7,59	7,14	7,33	<5	7,1	<5	5,94	<5	~5,15	<5
283	6,39	6,65	6,68	<6	6,31	5,23	<5	~5,21	<5	~5,18	<5	<5	<5
79/79 a	8,62	8,55	8,58	7,82	6,91	7,29	<5	7,58	<5	5,8	<5	<5	<5
602	8,06	8,14	8,13	7,51	7	6,57	<5	6,6	<5	5,28	<5	<5	<5
81	8,21	8,16	8,84	7,48	7,02	6,61	<5	6,43	<5	5,24	<5	<5	<5
80	8,33	8,13	8,72	7,59	6,86	6,69	<5	6,59	<5	5,31	<5	<5	<5

284	9,07	8,8	8,68	8,4	7,39	7,69	<5	7,82	~5,08	5,72	<5	<5	<5
	9,26	8,8	8,8	8,33	7,73	7,56	<5	7,77	~5,01	6,17	<5	~5,1	<5
286	8,75	8,49	8,56	8,14	7,68	7,24	<5	7,32	5,03	5,86	<5	<5	<5
287	8,33	8,3	8,63	7,8	7,69	6,38	<5	6,75	<5	<5	<5	<5	<5
29	~6,1	6,1	6,32	<6	~5,96	<5	<5	5,24	5,28	<5	<5	5,22	<5
288	7,65	~7,77	7,73	7,04	6,76	5,15	<5	6,58	<5	<5	<5	<5	<5
291	8,87	8,71	8,77	8,39	7,97	7,72	<5	7,79	<5	6,65	<5	<5	<5
293	7,01	6,99	7,49	6,49	6,23	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
294	8,67	8,4	8,64	7,69	7,28	5,78	<5	6,9	<5	<5	<5	<5	<5
	8,62	8,6	8,52	7,75	7,07	6,24	<5	6,94	<5	5,4	<5	<5	<5
16	7,81	7,78	8,34	7,39	6,53	6,17	<5	5,78	<5	<5	<5	<5	<5
20	8,25	8,31	8,84	7,85	7,16	6,07	<5	6,06	<5	~5	<5	<5	<5
295	8,86	8,61	8,75	8,14	7,6	7,97	<5	7,79	<5	6,32	<5	<5	<5
296	8,61	8,53	8,46	8	6,87	7,47	<5	7,65	<5	5,96	<5	<5	<5
54	6,16	6,07	6,11	<6	~6,04	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
297	8,19	8,35	8,5	7,66	7,24	5,35	<5	5,56	<5	<5	<5	<5	<5
298	8,42	8,45	8,18	7,65	6,72	6,71	<5	6,37	<5	5,21	<5	<5	<5
299	8,06	8,23	8,48	7,72	7,31	6,81	<5	6,88	<5	5,74	<5	<5	<5
49	8,93	8,34	9,19	8,33	7,53	7,13	<5	7,06	<5	5,58	<5	5,43	<5
93	8,95	8,66	8,86	8,23	7,65	6,98	<5	6,97	<5	5,81	<5	<5	<5
	8,85	8,46	8,64	8,04	7,58	6,8	<5	6,42	<5	5,47	<5	~5,01	<5

302	8,97	8,72	8,68	8,28	7,59	7,93	<5	7,91	<5	6,64	<5	<5	<5
303	8,43	8,48	8,33	7,66	7,92	6,73	<5	6,7	~5,01	6,43	<5	<5	<5
304	8,15	7,82	8,13	7,33	7,13	5,74	<5	7,08	<5	<5	<5	<5	<5
305						6,38	<5	6,67	<5	5,07	<5	<5	<5
61						5,83	~5,19	~5,67	~5,28	~5,15	~5,25	5,12	~5,12
306						5,74	<5	5,64	<5	<5	<5	<5	<5
307						5,74	<5	5,63	<5	<5	<5	<5	<5
308						6,1	<5	6,87	<5	<5	<5	6,84	<5
311						6,38	<5	6,45	<5	5,38	<5	<5	<5
312						5,76	<5	5,86	<5	<5	<5	<5	<5
313	8,67	8,53	9,01	8,27	7,08	6,98 6,56	<5 <5	7,1 7,09	<5 <5	5,65 5,56	<5 <5	<5 5,09	<5 <5
314						5,92	<5	6,05	<5	<5	<5	<5	<5
30						6,71	<5	6,32	<5	5,42	<5	5,21	<5
38	8,69	8,21	8,55	7,78	7,06	5,93	<5	6,5	<5	5,14	<5	<5	<5
315						6,6	<5	6,07	<5	5,34	<5	<5	<5
48						7,43	<5	7,53	<5	6,45	<5	<5	<5
316						7,44	<5	7,48	<5	6,35	<5	<5	<5
321	8,85	8,7	8,68	7,99	7,72	6,6	<5	6,92	<5	5,81	<5	<5	<5
57	7,97	7,84	8,42	7,35	6,54	5,92	<5	6,31	<5	<5	<5	<5	<5
323	6,58	6,78	6,84	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5

85	7,78	7,84	8,18	7,04	6,59	5,56	<5	6,14	<5	<5	<5	<5	<5
324	8,81	8,65	8,5	7,9	7	7,12	<5	7,46	<5	5,63	<5	<5	<5
325	7,57	7,7	7,3	6,51	6,12	5,79	<5	6,26	<5	<5	<5	<5	<5
86	8,39	8,13	8,58	7,85	7,1	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
326	8,04	8,05	8,48	7,46	6,79	6,18	<5	6,39	<5	5,12	<5	<5	<5
83	8,47	8,45	7,97	7,35	6,98	6,68	<5	6,86	<5	5,63	<5	<5	<5
327	6,88	7,11	7,52	6,51	6,16	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
328	9,14	8,71	8,78	8,29	7,7	6,94	<5	7,13	5,11	5,76	<5	~5,12	<5
330	8,85	8,65	8,51	7,75	7,47	6,49	<5	6,7	~5,08	~5,56	~5,08	~5,19	<5
332	8,82	8,67	8,52	7,85	7,33	7,27	<5	7,57	<5	6,04	<5	<5	<5
333	8,47	8,39	8,42	7,86	7,15	5,68	<5	6,13	<5	<5	<5	<5	<5
334	7,37	7,2	7,29	6,61	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
335	9,06	8,84	9,23	8,68	7,67	7,13	<5	7,6	<5	6,09	<5	<5	<5
336	8,51	8,5	8,7	7,88	6,86	6,36	<5	6,85	<5	5,37	<5	<5	<5
338	9,21	~8,93	8,89	8,16	7,43	6,52	<5	7,12	<5	5,53	<5	<5	<5
339	8,24	8,19	8,04	7,16	7,17	5,92	<5	6,11	<5	<5	<5	<5	<5
32	6,56	6,4	6,61	<6	<6	<5	<5	5,37	<5	<5	<5	<5	<5
131	7,94	8,01	8,47	7,35	6,71	6,1	<5	6,31	<5	5,07	<5	<5	<5
340	8,05	8,05	8,39	7,3	6,6	6,54	<5	7,26	<5	5,22	<5	<5	<5
342	8,91	8,6	8,43	7,93	7,26	7,31	<5	7,59	<5	5,83	<5	<5	<5
343	8,55	8,47	8,42	7,6	7,02	6,52	<5	6,56	<5	5,28	<5	<5	<5

344	8,68	8,47	8,18	7,35	7,24	6,9	<5	7,22	<5	5,95	<5	6,12	<5
31	9,01	8,51	9,21	8,42	7,24	6,85	<5	7,41	<5	5,71	<5	5,32	<5
	8,86	8,61	9,06	8,51	7,34	6,96	<5	7,29	<5	5,87	<5	5,53	<5
345	8,38	8,41	8,73	7,63	7,06	5,82	<5	6,32	~5,02	~5,01	<5	~5,01	<5
346	~6,64	6,55	6,45	6,59	<6	5,17	<5	5,68	<5	<5	<5	<5	<5
347	8,85	8,67	8,64	8,24	7,2	7,46	<5	7,99	<5	6,09	<5	~5,12	<5
348	8,07	7,91	8,04	7,37	6,61	6,21	<5	6,61	<5	5,21	<5	<5	<5
351	8,34	8,29	7,8	6,98	7,04	5,93	<5	6,59	<5	~5,38	<5	<5	<5
89	8,43	8,35	8,52	7,6	7,01	6,33	<5	6,82	<5	5,31	<5	<5	<5
352	8,98	8,54	8,64	8,29	7,37	7,5	<5	7,89	<5	5,89	<5	<5	<5
87	9,01	8,73	8,88	8,46	7,62	7,51	<5	7,89	<5	6,39	<5	5,07	<5
353	7,68	7,73	8,07	7,06	6,33	5,64	<5	6,2	<5	<5	<5	<5	<5
354	8,51	8,08	8,43	7,7	6,57	6,2	<5,52	6,68	<5,52	<5,52	<5,52	<5,52	<5,52
355	7,49	7,21	7,19	6,21	6,23	5,19	<5	5,55	<5	<5	<5	<5	<5
356	~8,07	8,06	8,23	7,49	6,83	6,2	<5	6,56	<5	5,22	<5	<5	<5
53	6,45	6,47	6,38	~6,15	6,34	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
91	7,91	7,71	8,25	7,47	6,59	<5	<5	~5,27	<5	<5	<5	<5	<5
18	7,3	6,9	6,98	6,58	6,64	5,44	<5	6,07	<5	<5	<5	<5	<5
357	8,74	8,37	8,38	7,7	7,11	6,91	<5	7,38	<5	5,69	<5	<5	<5
358	6,83	7,01	6,97	6,64	<6	<5	<5	5,12	<5	<5	<5	<5	<5
359	7,65	7,57	7,66	7,12	6,14	5,69	<5	6,15	<5	<5	<5	<5	<5

360	7,87	7,67	7,89	6,9	6,16	5,5	<5	5,98	<5	<5	<5	<5
361	7,47	7,42	7,27	6,15	6,1	5,67	<5	6,05	<5	5,17	<5	5,25	<5
362	8,62	8,26	8,32	7,78	7,09	6,6	<5	7,17	<5	5,54	<5	<5	<5
363	8,92	8,71	8,95	8,36	7,51	6,52	<5	6,7	<5	5,28	<5	<5	<5
	9	8,75	8,84	8,35	7,33	5,8	<5	6,57	<5	5,07	<5	<5	<5
364	8,41	8,19	8,23	7,59	7,69	5,94	<5	6,45	<5	5,8	<5	<5	<5
365	8,64	8,41	8,57	7,97	7,52	6,29	<5	6,94	<5	5,74	<5	<5	<5
366	8,94	8,6	8,62	8,18	7,31	7,23	<5	7,92	<5	5,95	<5	<5	<5
367	9,26	8,86	8,94	8,54	7,47	7,17	<5	7,63	<5	6,02	<5	<5	<5
300	8,15	7,99	8,38	7,9	7,01	>8	<5	>8	<5	5,29	<5	5,09	<5
	8,14	8,46	8,41	7,87	7,2	7,9	5,28	8,18	~5,12	5,56	5,1	5,33	5,17
	8,35	8,41	8,59	7,84	7,02	6,92	<5	7,81	<5	5,21	<5	5,11	<5
368	~8,96	8,7	8,81	8,09	7,23	5,93	<5	6,41	<5	5,14	<5	<5	<5
369	7,76	7,93	7,5	6,73	7,63	5,2	<5	5,57	<5	<5	<5	<5	<5
370	8,68	8,57	8,61	8	6,86	5,95	<5	6,51	<5	<5	<5	<5	<5
371	8,8	8,68	8,42	8,17	7,24	6,04	~5,03	6,64	~5,17	5,58	5,13	~5,22	~5,13
92	9,09	8,57	8,99	8,74	7,64	6,65	<5	7,72	<5	5,79	<5	<5	<5
	8,96	8,6	8,97	8,73	7,81	7,39	<5	7,55	<5	6,16	<5	<5	<5
	9,04	8,45	8,99	8,58	7,65	7,74	<5	7,83	<5	6,23	<5	<5	<5
373	7,96	7,97	7,97	7,26	6,62	5,63	<5	6,1	<5	<5	<5	<5	<5
374						6,55	<5	6,96	<5	5,15	<5	<5	<5

375	8,63	8,59	9,06	8,19	6,99	6,88	<5	7,36	<5	5,3	<5	<5	<5
						7,13	<5	7,17	<5	5,84	<5	<5	<5
376						6,92	<5	7,32	<5	5,91	<5	5,04	<5
377						6,26	<5	6,75	<5	5,41	<5	<5	<5
378	8,46	8,41	8,19	7,66	6,86	7,18	<5	7,37	<5	5,43	<5	<5	<5
						7,43	<5	7,57	<5	5,83	<5	<5	<5
379	8,23	8,52	8,25	7,51	7,22	6,13	<5	6,49	~5,19	5,14	<5	<5	<5
						6,48	<5	6,59	5,1	~5,49	~5,08	~5,16	<5
380						6,69	<5	6,85	<5	5,32	<5	<5	<5
381						6,81	<5	7,14	<5	5,59	<5	<5	<5
382	8,96	8,69	8,67	8,05	6,93	7,29	<5	7,63	~5,05	5,56	<5	<5	<5
						7,5	<5	7,69	<5	5,79	<5	<5	<5
132	8,12	8,54	8,43	7,73	7,46	6,26	<5	6,75	<5	5,4	<5	<5	<5
						6,84	<5	6,65	<5	5,68	<5	<5	<5
108	9	8,86	8,74	8,19	7,5	7,67	<5	7,68	<5	6,15	<5	5,12	<5
						7,45	<5	7,59	<5	5,98	<5	<5	<5
384						7,21	<5	7,51	<5	5,51	<5	<5	<5
385						5,49	<5	5,81	<5	<5	<5	<5	<5
39						6,56	<5	6,8	<5	5,23	<5	<5	<5
40						6,25	<5	6,47	<5	5,19	<5	<5	<5
133	8,52	8,28	8,73	7,94	7,08	6,82	<5	7,06	<5	5,62	<5	<5	<5
						6,74	<5	7,12	<5	5,64	<5	<5	<5

386					~5,56	<5	5,79	~5,11	<5	5,05	<5	<5
387					5,25	<5	5,57	<5	<5	<5	<5	<5
389					6,67	<5	6,98	<5	5,32	<5	<5	<5
390					7,17	<5	7,25	<5	5,62	<5	<5	<5
391					5,8	<5	6,13	<5	<5	<5	<5	<5
392	7,91	7,77	8,19	7,14	5,95	<5	6,05	<5	5,34	<5	5,37	<5
395	9,35	8,81	8,87	8,72	7,78	<5	7,88	<5	6,75	<5	<5	<5
94	8,76	8,29	9,05	8,2	6,41	<5	6,74	<5	5,31	<5	<5	<5
	8,47	8,47	8,85	8,19	6,9	<5	7,1	<5	5,62	<5	<5	<5
396	8,66	8,45	8,23	8,05	7,78	<5	8,02	~5,16	6,62	<5	5,08	<5
397	8,43	8,36	8,96	7,98	6,75	<5	~7,07	<5	5,26	<5	<5	<5
398	8,85	8,59	8,67	8	6,44	<5	6,54	~5,25	5,95	<5	~5,16	<5
399	8,58	8,37	9,05	8,24	6,59	<5,52	6,87	<5	5,65	<5	5,1	<5
400	8,55	8,46	9,01	8,15	6,55	<5	6,5	<5	5,67	<5	5,1	<5
401	7,75	7,78	8,31	7,14	5,75	<5	5,93	<5	5,33	<5	<5	<5
405	7,2	6,89	7,08	6,59	5,62	<5	5,79	<5	<5	<5	<5	<5
407	7,21	6,84	7,25	6,35	<5	<5	~5,08	<5	<5	<5	<5	<5
408	6,41	6,74	6,49	<6	<6	<5	6,38	<5	<5	<5	<5	<5
409	8,84	8,55	8,58	8,11	6,82	<5	6,78	<5	5,47	<5	<5	<5
411	6,62	6,75	6,75	6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
412	8,14	8,36	8,1	7,42	6,35	<5	6,03	<5	5,31	<5	<5	<5

386					~5,56	<5	5,79	~5,11	<5	5,05	<5	<5
387					5,25	<5	5,57	<5	<5	<5	<5	<5
389					6,67	<5	6,98	<5	5,32	<5	<5	<5
390					7,17	<5	7,25	<5	5,62	<5	<5	<5
391					5,8	<5	6,13	<5	<5	<5	<5	<5
392	7,91	7,77	8,19	7,14	5,95	<5	6,05	<5	5,34	<5	5,37	<5
395	9,35	8,81	8,87	8,72	7,78	<5	7,88	<5	6,75	<5	<5	<5
94	8,76	8,29	9,05	8,2	6,41	<5	6,74	<5	5,31	<5	<5	<5
	8,47	8,47	8,85	8,19	6,9	<5	7,1	<5	5,62	<5	<5	<5
396	8,66	8,45	8,23	8,05	7,78	<5	8,02	~5,16	6,62	<5	5,08	<5
397	8,43	8,36	8,96	7,98	6,75	<5	~7,07	<5	5,26	<5	<5	<5
398	8,85	8,59	8,67	8	6,44	<5	6,54	~5,25	5,95	<5	~5,16	<5
399	8,58	8,37	9,05	8,24	6,59	<5,52	6,87	<5	5,65	<5	5,1	<5
400	8,55	8,46	9,01	8,15	6,55	<5	6,5	<5	5,67	<5	5,1	<5
401	7,75	7,78	8,31	7,14	5,75	<5	5,93	<5	5,33	<5	<5	<5
405	7,2	6,89	7,08	6,59	5,62	<5	5,79	<5	<5	<5	<5	<5
407	7,21	6,84	7,25	6,35	<5	<5	~5,08	<5	<5	<5	<5	<5
408	6,41	6,74	6,49	<6	<6	<5	6,38	<5	<5	<5	<5	<5
409	8,84	8,55	8,58	8,11	6,82	<5	6,78	<5	5,47	<5	<5	<5
411	6,62	6,75	6,75	6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
412	8,14	8,36	8,1	7,42	6,35	<5	6,03	<5	5,31	<5	<5	<5

413	8,74	8,5	8,37	8,17	7,76	7,79	<5	7,94	5,09	6,4	<5	5,11	<5
414	8,54	8,43	8,27	7,64	7,17	6,65	<5	6,57	~5,15	5,89	<5	~5,98	<5
422	8,72	8,42	8,74	8,12	7,49	6,67	<5	7,29	<5	5,84	<5	<5	<5
423	8,73	8,46	8,81	8,18	7,42	7,4	<5	7,65	<5	6,07	<5	~5,07	<5
426	6,94	6,8	6,69	<6	<6	5,43	<5	5,59	<5	<5	<5	~5,05	<5
428	8,52	8,46	8,38	7,17	7,73	5,99	<5	5,8	<5	5,25	<5	<5	<5
34	8,7	8,4	8,54	7,93	7,04	5,88	<5	5,81	<5	<5	<5	<5	<5
430	8,15	8	8,32	7,7	7,26	6,13	<5	6,26	<5	5,25	<5	<5	<5
125	8,49	8,31	8,5	7,84	6,87	6,38	<5	6,38	<5	5,49	<5	<5	<5
431	7,9	7,83	8,01	7,49	6,78	5,8	<5	6,17	<5	~5,13	<5	<5	<5
432	8,91	8,55	8,52	8,22	7,26	7,04	<5	7,32	<5	5,81	<5	<5	<5
433	7,94	7,78	7,99	7,51	7,18	5,67	<5	5,63	<5	5,24	<5	5,1	<5
434	8,66	8,4	8,94	8,33	7,07	6,49	<5	7,03	<5	5,49	<5	5,09	<5
435	8,9	8,73	8,71	8,15	6,9	6,66	<5	6,63	~5,19	5,51	<5	5,28	<5
5	8,14	7,89	8,12	7,6	6,87	~6,13	<5	5,49	<5	<5	<5	<5	<5
	8,12	7,96	8,2	7,82	7,01	6,32	<5	~6,61	<5	5,06	<5	<5	<5
	8,14	7,89	8,31	7,74	7,1	6,33	<5	6,51	<5	5,11	<5	<5	<5
	8,04	8,3	8,54	7,81	6,92	6,45	<5	6,58	<5	5,43	<5	<5	<5
	8,02	8,2	8,66	7,67	6,96	6,08	<5	6,4	<5	5,32	<5	<5	<5
	8,1	8,26	8,59	7,6	7	6,22	<5	6,45	<5	5,37	<5	<5	<5
	7,91	7,94	8,08	7,58	6,66	5,87	<5	6,62	<5	5,23	<5	<5	<5
	8,22	8,26	8,45	7,81	6,86	6,24	<5	6,62	<5	5,29	<5	<5	<5

436	8,93	8,68	8,88	8,19	7,56	~6,7	<5	6,72	<5	5,9	<5	<5	<5
95/95 a	8,77	8,55	8,77	8,52	7,68	6,83	<5	6,75	<5	5,97	<5	<5	<5
437	6,81	6,87	6,8	<6	<6	5,31	<5	5,35	<5	<5	~5,66	<5	<5
438	6,91	6,71	6,4	<6	<6	5,26	<5	5,41	<5	<5	<5	<5	<5
440	8,56	8,32	8,07	7,36	7,09	6,62	<5	6,57	~5,02	5,67	<5	5,93	<5
441	8,65	8,46	8,31	8,27	7,75	8,19	<5	8,39	~5,11	6,96	<5	5,1	<5
442	8,79	8,52	8,41	7,98	7,06	7,37	<5	7,37	<5	5,76	~5,61	<5	<5
443	9,06	8,64	8,54	8,32	7,33	7,53	<5	7,86	~5,13	5,89	<5	<5	<5
444	9,04	8,5	8,56	8,36	7,33	7,62	<5	7,85	~5,1	5,96	<5	<5	<5
445	8,58	8,32	8,8	8,22	6,76	6,53	<5	6,85	<5	5,46	<5	<5	<5
447	8,74	8,33	8,92	8,49	6,88	7,08	<5	7,57	<5	5,65	<5	<5	<5
448	8,8	8,41	8,64	7,96	7,31	6,38	<5	6,37	<5	5,57	<5	~5,11	<5
449	8,61	8,45	8,37	7,84	7,2	6,77	<5	6,86	<5	5,63	<5	<5	<5
450	8,69	8,54	8,53	7,97	7,26	7,07	<5	7,21	<5	5,6	<5	<5	<5
452	8,54	8,19	7,9	7,81	7,44	7,81	<5	7,94	~5,16	6,4	<5	5,06	<5
453	7,98	7,74	8	6,88	6,64	5,68	<5	5,76	<5	<5	<5	<5	<5
134	8,72 8,63	8,47 8,55	8,31 8,45	8,01 8,21	6,98 6,98	7,66 7,79	<5 <5	7,69 7,95	<5 <5	5,39 5,76	<5 <5	<5 <5	<5 <5
454	8,77	8,43	8,67	8,17	7,35	6,74	<5	7,19	<5	5,83	<5	<5	<5
455	8,54	8,34	8,28	8,1	7,21	7,1	<5	7,22	<5	5,74	<5	<5	<5

456	8,74	8,47	8,5	8,05	7,13	6,44	<5	6,6	~5,22	5,69	<5	<5	<5
96	7,6	7,7	7,51	6,74	6,32	5,77	<5	5,9	~5,21	~5,06	<5	<5	<5
457	9,08	8,58	8,85	8,07	7,3	6,19	<5	6,31	~5,25	5,46	<5	~5,11	~5,05
458	8,44	8,31	8,55	7,89	6,97	6,79	<5	6,81	<5	5,28	<5	<5	<5
44/44 a	8,1	7,98	7,84	7,51	6,51	6,06	<5	6,09	<5	5,04	<5	<5	<5
459	8,24	8,06	8,18	7,54	6,76	6,27	<5	6,84	<5	5,15	<5	<5	<5
460	7,76	8,04	8,17	6,94	7,05	6,7	<5	~6,69	<5	5,53	<5	<5	<5
463			8,54	7,65		7,42	<5			6,04	<5	<5	<5
464	8,58	8,65	8,57	8,4	7,88	6,86	<5	7,34	<5	5,71	<5	<5	<5
465	8,31	8,36	8,38	7,4	7,06	6,34	<5	6,73	~5,15	5,35	<5	<5	<5
467	9,05	8,69	8,77	8,33	7,43	7,76	<5	7,95	<5	5,77	<5	<5	<5
468	8,02	7,71	7,72	7,16	6,61	5,52	<5	5,61	<5	~5,04	<5	<5	<5
469	9,23	8,76	8,77	8,52	7,4	8,12	<5	8,08	<5	5,8	<5	<5	<5
470	8,75	8,56	8,55	7,83	7,1	6,6	<5	7,03	<5	5,38	<5	<5	<5
472	8,69	8,61	8,63	8,08	7,58	7,32	<5	7,62	<5	5,57	<5	<5	<5
474	8,39	8,48	8,37	7,75	7,9	5,8	~5,56	6,04	~5,5	~5,62	~5,29	~5,37	~5,38
135	9,11	8,75	8,86	8,47	7,74	7,79	<5	7,83	~5,11	5,82	<5	<5	<5
475	~7,88	7,83	8,35	7,24	6,85	6,08	<5	6,06	<5	5,09	<5	<5	<5
476	8,32	8,6	9,15	8,37	7,57	6,85	<5	7,02	<5	5,46	<5	5,53	<5
477	8,06	7,96	8,39	7,46	6,74	5,92	<5	5,98	<5	<5	<5	<5	<5

478	7,91	7,97	8,06	7,01	7,02	5,44	<5	5,7	<5	5,04	<5	<5	<5
136	8,82	8,66	8,64	8,36	7,63	8,02	<5	8,06	~5,11	5,88	<5	~5,06	<5
480	8,9	8,64	8,68	8	7,57	6,7	~5,24	6,78	~5,36	5,89	~5,1	~5,3	~5,25
97	8,38	8,51	8,94	7,86	6,95	6,96	<5	7	<5	5,62	<5	5,06	<5
	8,13	8,19	8,75	7,9	6,94	6,38	<5	6,8	<5	5,12	<5	<5	<5
98	8,88	8,56	9,03	8,32	7,21	7,01	<5	7,25	<5	5,28	<5	<5	<5
	8,64	8,62	8,96	8,24	6,79	7,13	<5	7,59	<5	5,82	<5	<5	<5
481	8,64	8,49	9,07	8,42	6,92	6,89	<5	7,3	<5	5,27	<5	<5	<5
482	8,95	8,6	8,79	8	7,59	6,49	<5	6,45	<5	5,59	<5	<5	<5
483	8,82	8,74	8,88	8,32	7,69	6,41	<5	6,82	<5	5,68	<5	<5	<5
485	8,25	8,16	7,97	7,3	7,75	7,33	<5	7,39	<5	5,91	<5	5,13	<5
486	8,57	8,45	8,38	7,7	7,01	6,34	<5	6,71	<5	5,17	<5	<5	<5
487	8,35	8,36	8,29	7,62	7,48	6,35	<5	6,4	~5,25	~5,56	<5	~5,14	~5
488	7,99	8,12	8,02	7,26	6,73	6,11	<5	6,5	<5	5,32	<5	<5	<5
	7,92	7,88	8,01	7,41	6,65	5,7	<5	6,58	<5	5,13	<5	<5	<5
489	8,9	8,55	8,79	8,11	7,54	7,42	<5	7,9	<5	6,34	<5	~5,1	<5
490	8,62	8,65	8,5	7,88	6,9	7,02	<5	7,26	<5	5,78	<5	<5	<5
493	8,67	8,53	8,57	7,95	6,99	7,27	<5	7,35	<5	5,79	<5	5,25	<5
494	9,21	8,64	8,99	8,26	7,69	7,11	<5	7,22	<5	6	<5	~5,11	<5
495	8,17	8,35	8,24	7,58	6,93	6,7	<5	6,9	<5	5,47	<5	<5	<5
137	8,79	8,47	8,37	8,12	6,98	7,57	<5	7,74	<5	5,88	<5	<5	<5

119	7,8	7,89	7,64	6,92	6,13	5,71	<5	5,94	<5	<5	<5	<5	<5
498	8,33	8,3	8,42	6,85	7,05	6,73	<5	7,06	<5	5,65	<5	5,01	<5
99	9,07	8,72	9,09	8,95	7,02	7,54	<5	8,12	<5	5,63	<5	<5	<5
	8,99	8,79	9,19	8,79	7,29	7,73	<5	8,11	<5	5,59	<5	<5	<5
138	8,5	8,32	8,56	7,06	7,34	6,92	<5	6,98	<5	6,16	<5	5,39	<5
	8,34	8,3	8,52	7,07	7,16	6,64	<5	7,11	<5	5,81	<5	5,11	<5
	8,53	8,5	8,6	7,13	7,49	6,95	~5,18	6,83	5,25	6,21	5,29	5,61	5,17
499	8,74	8,4	8,56	8,13	7,5	7,39	<5	7,7	<5	6,09	<5	~5,16	<5
500	8,73	8,55	8,58	7,36	7,66	7,06	<5	7,24	<5	6,29	<5	<5	<5
	8,71	8,15	8,62	7,53	7,71								
501	8,7	8,75	8,56	7,95	7,12	7,19	<5	7,08	<5	5,88	<5	<5	<5
502	8,76	8,75	8,62	8,06	7,2	7,44	<5	7,49	<5	5,96	<5	<5	<5
503	8,91	8,74	8,96	8,65	7,83	7,83	<5	7,9	<5	6,32	<5	<5	<5
139	8,18	8,28	8,39	7,87	6,86	7,02	<5	6,97	<5	5,29	<5	<5	<5
504	9,06	8,9	8,93	8,27	7,39	7,01	<5	6,62	<5	5,15	<5	<5	<5
	8,99	8,82	8,83	8,1	7,39	6,95	<5	6,71	<5	5,16	<5	<5	<5
140	8,22	8,33	8,5	8,07	7,12	6,42	<5	7,04	<5	5,5	<5	<5	<5
	8,59	8,68	8,71	8,16	7,48	6,82	<5	7,16	<5	5,53	<5	<5	<5
506	7,55	7,91	7,87	6,92	6,7	6,13	<5	6,27	<5	5,37	<5	<5	<5
507	8,1	8,22	8,22	7,32	6,66	6,51	<5	6,41	<5	5,22	<5	<5	<5
508	7,56	7,89	7,96	6,97	7,07	6,44	<5	6,19	<5	5,31	<5	<5	<5

509			8,57	8,43		>8	<5			7,05	<5	5,31	<5
510	8,25	8,34	8,1	7,34	6,89	6,95	<5	6,76	<5	5,53	<5	<5	<5
141	9,01	8,82	9,22	8,42	7,63	7,49	<5	7,58	<5	6,16	<5	<5	<5
	8,9	8,45	8,92	8,37	7,49	6,86	<5	6,99	<5	5,68	<5	<5	<5
511	8,08	8,13	8	7,55	7,46	7,71	<5	8,1	<5	6,94	<5	5,68	<5
512	8,6	8,62	8,52	7,88	7,13	7,72	<5	7,75	<5	5,73	<5	<5	<5
513	8,86	8,7	9,08	8,17	7,27	7,12	<5	7,15	<5	5,68	<5	<5	<5
514	8,31	8,56	8,45	7,81	7,51	6,91	<5	7	<5	5,94	<5	<5	<5
515	7,77	7,94	7,47	6,73	6,63	6,13	~5,24	6,34	5,29	~5,45	5,19	~5,33	~5,09
35	7,3	7,45	7,32	6,39	6,21	5,72	<5	5,64	<5	5,08	<5	5,41	<5
517	7,95	8,22	8,32	7,54	7,34	6,77	<5	7,01	<5	5,89	<5	<5	<5
518	8,37	8,55	8,2	7,43	7,2	7,02	<5	7,58	5,2	6,08	<5	5,25	<5
519	8,74	8,62	8,62	8,1	7,07	7,5	<5	7,3	<5	5,74	<5	<5	<5
102	8,53	8,47	8,52	7,78	7,24	7,07	<5	7,37	<5	5,93	<5	<5	<5
521	8,76	8,77	8,56	8,42	7,74	8,17	<5	8,19	<5	6,3	<5	5,01	<5
522	8,71	8,51	8,51	7,93	6,98	7,52	<5	7,58	<5	~6,02	<5	<5	<5
523	8,14	8,42	8,44	8,08	6,68	6,6	<5	6,84	<5	5,22	<5	<5	<5
142	8,36	8,39	8,53	7,97	6,75	6,7	<5	6,94	<5	5,48	<5	<5	<5
524	8,75	8,55	8,71	8,11	7,61	6,85	<5	7,2	<5	5,75	<5	<5	<5
525	8,03	8,43	8,49	7,72	6,64	6,73	<5	7,05	<5	5,54	<5	<5	<5
526	8,29	8,47	8,32	7,76	7,07	7,42	<5	7,48	<5	5,86	<5	<5	<5

527	8,18	8,26	8,42	7,77	7,69	6,32	<5	6,67	~5,01	5,94	~5,02	5,11	<5
143	8,01	8,21	7,95	7,3	7,03	6,66	<5	7,02	<5	5,75	<5	<5	<5
528	8,44	8,58	8,24	7,54	7,44	6,89	<5	7,18	<5	6,19	<5	<5	<5
529	8,64	8,52	8,47	8,06	7,35	7,27	<5	7,51	5,13	6,07	~5	5,12	<5
530	8,44	8,59	8,43	7,62	7,46	6,92	<5	7,34	5,21	6,34	<5	5,1	<5
10	8,21	8,12	8,21	7,96	6,43	6,97	<5	7,13	<5	<5	<5	<5	<5
531	8,57	8,67	8,65	7,97	7,34	7,36	<5	7,68	<5	6,24	<5	<5	<5
36	7,97	8,29	8,66	7,6	6,84	6,35	<5	6,59	<5	5,52	<5	5,13	<5
532	7,28	7,36	7,22	6,47	6,24	5,82	<5	6,09	<5	<5	<5	<5	<5
533	8,76	8,65	8,49	8,01	7,34	7,37	<5	7,63	<5	6,31	<5	<5	<5
534	8,63	8,66	8,46	7,92	7,1	7,41	<5	7,74	<5	6,16	<5	<5	<5
535	8,81	8,7	8,4	8,18	7,43	7,48	<5	7,99	5,15	6,35	<5	<5	<5
536	7,03	7,33	7,7	6,76	<6	5,66	<5	5,85	<5	<5	<5	<5	<5
537	8,16	8,14	7,93	7,23	6,95	6,2	<5	6,18	<5	5,33	<5	5,12	<5
538	7,25	7,52	7,8	6,99	6,38	5,39	<5	5,44	<5	5,18	<5	<5	<5
	7,25	7,52	7,8	6,99	6,38	5,39	<5	5,44	<5	5,18	<5	<5	<5
144	7,92	8,31	8,41	7,52	7	6,45	<5	6,58	<5	5,34	<5	<5	<5
539	7,76	8,1	7,79	7,15	6,35	6,5	<5	6,65	<5	5,35	<5	<5	<5
603	8,53	8,56	8,22	7,6	7,14	7,52	<5	7,51	<5	5,74	<5	<5	<5
540	8,32	8,28	8,35	7,57	6,68	7,24	<5	7,37	<5	5,5	<5	<5	<5
541	8,62	8,81	8,66	8,13	7,56	7,67	<5	7,83	<5	6,38	<5	<5	<5

542	8,52	8.5	8,59	8,24	7,14	6,67	<5	6,77	<5	5,11	<5	<5	<5
543	8,7	8,54	8,39	7,73	7,18	7,52	<5	7,62	<5	5,68	<5	<5	<5
544	8,14	8,11	7,71	7,08	6,71	6,66	<5	6,79	<5	5,37	<5	<5	<5
41	8,73	8,78	8,83	8,3	7,57	7,35	<5	7,36	<5	5,93	<5	<5	<5
33	8,73	8,75	8,51	8,17	7,47	7,88	<5	7,87	<5	6,02	<5	5,07	<5
43	8,55	8,62	8,24	7,6	7,16	6,94	~5,26	7,04	~5,34	5,65	~5,3	~5,42	~5,27
546	8,69	8,6	8,45	8,15	6,9	8,31	<5	8,09	<5	5,56	<5	<5	<5
547	7,48	7,62	7,86	6,89	6,58	6,13	<5	6,3	<5	<5	<5	<5	<5
548	8,53	8,71	8,39	8,13	7,18	7,86	<5	7,96	~5,14	5,89	~5,02	5,14	<5
551	8,33	8,51	8,6	7,72	7,63	6,88	<5	7,1	<5	5,95	<5	<5	<5
552	8,14	8,4	8,01	7,11	7,43	7,35	<5	7,07	<5	6,08	<5	5,09	<5
553	8,31	8,36	8,27	7,85	7,17	7,26	<5	7,2	<5	5,88	<5	<5	<5
554	8,14	8,32	8,22	7,89	7,2	7,14	<5	7,07	<5	6	~5,04	5,15	<5
556	7,88	8,15	8,01	7,38	6,93	6,23	<5	6,21	<5	5,16	<5	<5	<5
557	7,82	8,12	8,01	6,97	6,61	6,09	<5	6,22	<5	<5	<5	<5	<5
558	8,39	8,56	8,32	7,66	6,78	7,01	<5	6,99	~5,17	5,55	5,09	5,44	<5
103	8,7	8,73	8,75	8,06	7,47	7,37	<5	7,3	<5	5,95	<5	5,07	<5
559	8,6	8,61	8,39	7,71	6,44	7,3	<5	7,19	<5	5,58	<5	<5	<5
145	8,72	8,72	8,48	7,92	6,7	7,68	<5	7,67	<5	5,52	<5	<5	<5
561	7,5	7,9	8,05	7,03	6,52	6,2	<5	6,31	<5	5,18	<5	<5	<5
562	8,57	8,49	8,3	7,86	7,39	7,49	<5	~7,7	<5	5,9	<5	<5	<5

563	8	8,35	8,11	7,32	7,97	6,23	<5	6,28	<5	5,72	<5	5,09	<5
564	8,37	8,51	8,26	7,71	7,23	7,11	<5	6,91	<5	5,77	<5	<5	<5
565	8,1	8,28	8,47	7,58	6,95	6,44	<5	6,64	<5	5,24	<5	<5	<5
566	7	7,22	7,27	6,51	<6	5,83	<5	5,88	<5	<5	<5	<5	<5
567	7,18	7,23	7,32	6,82	6,17	6,1	<5	6,24	<5	<5	<5	<5	<5
568	8,57	8,65	8,9	7,91	7,11	6,85	<5	7,06	<5	5,52	<5	<5	<5
569	7,77	7,81	7,78	6,93	6,7	5,85	<5	6,05	<5	~5,09	<5	<5	<5
146	8,62	8,67	8,78	7,79	6,96	6,98	<5	7,01	<5	5,23	<5	<5	<5
110	8,25	8,19	8,2	7,66	7,39	7,46	<5	7,81	<5	6,09	<5	<5	<5
570	8,88	8,95	8,71	8,26	7,47	7,46	<5	7,81	~5,03	5,89	<5	5,18	<5
577	8,43	8,42	8,18	7,75	7,28	7,74	<5	7,74	<5	6,26	<5	<5	<5
578	8,76	8,9	8,6	8,22	7,53	8,03	<5	8,11	~5,04	6,51	<5	5,2	<5
581	~8,76	8,72	8,28	7,94	6,95	7,82	<5	7,94	<5	5,82	<5	~5,04	<5
582	7,49	7,68	7,72	7,08	6,57	5,5	<5	5,97	<5	<5	<5	<5	<5
583			7,97	7,22		7,2	<5			5,82	<5	<5	<5
584	7,85	8,08	8,05	7,4	6,57	6,68	<5	6,72	<5	<5	<5	<5	<5
585	8,32	8,36	8,15	7,21	7,4	6,74	<5	6,6	~5,1	6,05	<5	5,25	<5
586	8,54	8,67	8,65	7,94	7,2	7,75	<5	7,62	<5	5,69	<5	<5	<5
105	8,69	8,51	8,74	8,03	7,52	7,99	<5	7,78	<5	5,97	<5	<5	<5
147	7,99	8,2	8,28	7,45	6,9	6,68	<5	6,78	<5	~5,07	<5	<5	<5
588	8,01	7,95	8,04	6,63	7,02								

120	8,71	8,34	8,42	8,13	7,37	6,77	<5	6,93	<5	5,6	<5	<5	<5
589	7,76	7,91	7,99	6,61	6,72								
590	8,64	8,5	8,4	7,95	7,96								
592	8,78	8,68	8,49	8,01	6,87	7,1	<5	7,17	<5	5,71	<5	5,21	<5
593	8,56	8,55	9	8,49	6,87	6,99	<5	7,35	<5	5,49	<5	<5	<5
148	8,93	8,74	9,21	8,6	6,86	7,3	<5	>8	<5	5,49	<5	<5	<5
149	8,36	8,4	8,63	7,93	6,56	6,88	<5	7,26	<5	5,12	<5	<5	<5
100	8,74	8,21	8,43	7,67	6,6	6,28	<5	6,43	<5	<5	<5	<5	<5
101	8,12	7,69	8,05	7,34	6,44	6,59	<5	6,44	<5	~5,01	<5	<5	<5
14/14 a	8,76	8,3	8,75	8,25	7,16	6,93	<5	7,28	<5	5,37	<5	<5	<5
594	8,71	8,29	8,8	7,23	7,48	6,75	<5	~7,11	<5	5,53	<5	5,15	<5
595	8,15	7,55	7,66	7,03	6,52	5,28	<5	5,27	<5	<5	<5	<5	<5
604	9,12	8,47	8,51	8,34	7,65	~7,59	<5	~7,54	<5	6,06	<5	5,07	<5
608	8,33	8,12	8	7,35	6,99	6,7	<5	6,88	<5	5,07	<5	<5	<5
609	8,42	8,13	8,09	7,42	6,91	6,63	<5	6,6	<5	5,22	<5	5,06	5
610	8,68	8,21	8,29	7,68	7,25	6,92	<5	~7,13	<5	5,14	<5	<5	<5
611	8,47	8,12	8,29	7,83	6,57	6,63	<5	6,93	<5	<5	<5	<5	<5
697	8,66	8,37	8,4	7,89	7,26	7,26	<5	6,7	<5	5,82	<5	<5	<5
698	8,85	8,31	8,28	7,94	7,1	7,3	<5	~8,18	<5	5,95	<5	<5	<5
699	8,82	8,36	8,42	7,78	7,19	~7,43	<5	~7,54	<5	5,57	<5	~5	<5

700	9,01 8,57	8,47 8,09	8,52 8,32	8,15 7,99	~6 6,5	7,98 7,79	5,26 5,25	8,27 ~8,49	<5 <5	<5 <5	5,25 5,4	<5 <5
613	8,39	7,91	8,42	7,5	7,08	6,35	<5	~6,61	<5	5,13	<5	<5
701	8,26	8	7,84	6,94	~6,23	6,81	<5	6,89	<5	<5	<5	<5
702	8,1	7,94	8,28	7,49	6,96	6,01	<5	6,57	<5	<5	<5	<5
703	8,32	8,03	8,61	8,25	7,07	6,98	<5	7,22	<5	5,12	<5	<5
645	8,6	8,28	8,66	7,66	7,41	7,27	<5	~6,95	<5	5,83	<5	5,85	<5
704	8,38	8,07	8,59	7,88	7,24	6,26	<5	6,94	<5	5,28	<5	5,07	<5
15	8,15	7,92	8,28	7,41	6,87	6,36	<5	6,53	<5	<5	<5	<5	<5
615	8,83	8,56	8,66	7,98	7	7,56	<5	6,89	<5	5,25	<5	<5	<5
646	8,53	8,37	8,91	7,86	7,31	6,07	<5	~6,18	<5	5,18	<5	4,99	<5
648	9,01	8,69	9,31	8,43	7,27	7,34	<5	7,52	<5	5,64	<5	<5	<5
705	8,1 8,24 8,28	7,99 7,92 8,06	8,34 8,05 8,19	7,42 7,71 7,6	7,21 6,86 7,15	6 6,4 6,24	<5 <5 <5	6,58 6,81 6,76	<5 <5 <5	5,42 5,27 5,35	<5 <5 <5	5,24 5,17 5,25	<5 <5 <5
706	8,6	8,41	9,08	7,77	7,32	6,49	<5	6,79	<5	5,59	<5	5,11	<5
707	8,17	7,63	8,23	6,8	7,11	6,09	<5	6,13	<5	<5	<5	<5	<5
647	9,04	8,61	8,92	7,74	7,34	6,88	<5	7,04	<5	<5	<5	5,19	<5
708	8,11	7,85	7,94	7,47	6,65	5,92	<5	6,2	<5	4,99	<5	~5	<5
709	8,45	8,24	8,42	7,7	7,42	6,22	5,04	6,31	~5,02	5,28	<5	5,32	5,14
710	7,55	7,48	7,65	6,81	6,39	5,75	<5	6,08	<5	<5	<5	<5	<5

7011	8,79	8,43	9,02	8,27	7,41	7,24	<5	~7,38	<5	5,79	<5	5,13	<5
712	7,42	7,41	7,69	6,82	6,96	5,65	<5	5,95	<5	5,24	<5	<5	<5
616	9,11	8,24	8,14	7,68	7,39	7,22	<5	~6,99	<5	5,59	<5	5,04	<5
713	7,88	8,01	8,12	7,59	7,01	7,07	<5	6,69	<5	5,33	<5	<5	<5
619	8,49	8,3	7,91	7,5	7,03	7,23	~5,18	6,81	~5,28	5,41	~5,2	~5,35	~5,33
714	7,24	7,38	7,18	7,04	6,06	5,58	<5	~5,6	<5	<5	<5	<5	<5
690	7,98 8,37	8,01 7,89	7,97 8,24	7,53 7,73	6,34 6,2	7,9 7,49	5,02 5,26	~7,97 ~7,62	~5,02 <5	<5 5,13	<5 5	5,15 5,24	<5 5,01
716	8,22	8,14	7,82	7,27	7,01	6,97	<5	~6,57	<5	5,59	<5	5,36	<5
717	8,8	8,36	8,76	8,06	7,32	7,19	<5	~6,69	<5	5,56	<5	<5	<5
718	8,38	8,09	8,19	7,9	6,98	5,61	<5	5,46	<5	<5	<5	5,04	<5
719	6,36	6,36	6,6	6,27	6,08	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
721	6,88	6,99	6,65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
722	7,96	7,92	7,54	7,35	6,72	5,62	~5,24	5,53	~5,24	5,19	5,21	5,31	~5,23
724	8,81	8,2	8,49	7,77	7,05	7,3	<5	~6,99	<5	5,92	<5	<5	<5
620	7,73	7,5	7,7	6,91	7,02	6,17	<5	6,46	<5	5,11	<5	<5	<5
725	8,72	8,18	8,73	7,75	7,13	7,29	<5	6,96	<5	5,73	<5	5,07	<5
727	8,8	8,33	8,29	8,12	7,04	7,44	5,21	6,91	~5,14	5,8	<5	~5,16	<5
728	8,58	8,42	8,49	7,81	7,22	6,87	<5	6,81	<5	5,53	<5	<5	<5
621	8,57	8,22	8,25	7,66	7,49	6,87	<5	7,02	<5	5,64	<5	<5	<5
729	8,8	8,04	8,01	7,8	7,5	7,68	5,17	7,13	~5,21	6,33	<5	5,33	5,14

730	9,12	8,53	9,11	8,79	7,47	7,52	5,03	6,99	<5	6,13	<5	<5	<5
731	8,08	7,8	8,03	7,64	6,85	7,28	5,15	7,26	5,14	5,21	5,04	5,24	5,12
732	8,84	8,38	8,92	8,16	6,77	6,9	<5	7,09	<5	5,14	<5	<5	<5
733	8,93	8,47	8,7	8,25	7,18	7,8	5,12	6,98	~5,15	5,92	<5	~5,11	<5
734	6,59	6,36	6,46	6,15	6,21	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
624	8,73	8,2	8,78	7,64	7,4								
735	8,56	8,18	8,92	7,77	7,23	6,6	5,52	6,59	<5	<5	<5	5,81	5,2
736	8,19	7,75	8,48	7,72	6,78	6,65	<5	6,4	<5	5,4	<5	5,31	<5
625	8,51	8,12	8,85	8,11	7,33	6,54	<5	6,45	<5	<5	<5	5,22	<5
737	8,7	~8,19	8,85	7,89	7,42	7,21	~5,01	6,72	~5,05	5,71	~5,02	5,45	<5
652	7,31 7,65 7,71	7,31 7,44 7,41	7,65 7,46 7,62	6,96 7,23 7,18	<6 6,43 6,45	7,1 7 7,05	<5 <5 <5	7,37 ~7,4 7,39	<5 <5 <5	<5 <5 <5	<5 <5 <5	<5 <5 5,15	<5 <5 <5
650	9,17	8,43	8,5	8,19	7,95	7,05	5,35	7	~5,23	6,01	5,42	5,37	5,32
738	8,19 8,67	7,91 8,1	7,96 8,38	7,94 8,29	5,78 6,31	8,17 8,59	5,11 5,53	8,59 8,04	<5 <5	<5 5,06	<5 5,03	5,08 5,16	<5 <5
739	7,77	7,47	7,6	7,36	6,52	6,51	<5	6,29	<5	<5	<5	<5	<5
740	8,18 8,38	8,19 7,99	8,1 8,21	7,54 7,84	6,43 6,63	7,68 7,77	5,47 5,25	7,71 7,67	<5 <5	5,46 5,34	5,13 5,23	5,32 5,35	<5 <5
651	9,44	8,54	8,47	8,07	7,7	8,15	<5	7,65	~5,12	5,61	5,75	5,24	<5
617	8,62	8,25	8,82	7,91	7,11	7,21	5,21	7,06	<5	5,86	<5	5,47	<5

741	6,87	6,39	6,77	6,23	<6	5,55	5,08	5,35	<5	5,04	<5	5,08	<5
742	6,92	6,51	6,7	<6	<6	5,98	<5	6,14	<5	<5	<5	<5	<5
618	9,34	8,76	8,55	8,21	7,63	7,81	<5	~7,19	<5	6,04	<5	5,1	<5
743	8,57	8,28	8,64	7,85	7,58	6,58	<5	5,88	<5	5,51	<5	5,01	<5
	8,42	8,14	8,56	7,71	7,57	6,41	~5,02	6,41	<5	5,55	~5	5,11	<5
744	8,85	8,53	8,34	7,71	7,19	7,28	5,37	7,32	~5,25	6,1	5,4	5,41	5,21
745	6,58	6,4	6,54	6,42	<6	5,23	<5	5,15	<5	<5	<5	<5	<5
746	8,26	7,98	8,35	7,84	6,74	6,72	<5	6,95	<5	5,22	<5	5,65	<5
747	7,55	7,33	7,32	7,16	6,4	6,56	~5,06	6,28	<5	5,04	<5	5,06	<5
689	7,48	7,37	7,24	7,04	6,22	6,62	5,12	6,34	<5	5,01	<5	5,21	<5
749	7,31	7,35	7,46	7,11	6,17	5,57	<5	5,92	<5	<5	<5	<5	<5
622	7,26	7,11	7,42	6,92	6,2	5,64	<5	5,91	<5	5,1	<5	<5	<5
688	8,58	8,13	7,9	7,98	6,33	8,7	5,27	8,69	<5	5,1	5,06	5,13	5,04
	8,77	8,37	8,64	8,13	~6,33	8,56	5,32	8,5	~5,03	5,11	5,09	5,2	5,08
	8,96	8,28	8,46	8,18	6,22	8,54	5,2	~7,02	<5	<5	5,04	5,27	5,05
750	8,72	8,26	8,3	7,95	6,51	7,72	5,87	7,51	~5,59	5,65	5,61	5,66	~5,53
752	7,12	6,64	6,79	6,43	6,08	5,85	5,17	5,99	~5,14	5,29	5,21	5,33	5,17
753	6,65	6,49	6,6	6,16	<6	5,38	<5	5,59	<5	<5	<5	5,09	<5
754	8,23	8,15	7,99	6,68	7,01	5,73	<5	5,58	<5	<5	<5	<5	<5
755	8,04	7,77	8,07	7,49	6,75	6,2	5,01	6,29	<5	5,37	<5	5,6	5,02
756	8,87	8,54	8,37	7,89	7,47	7,67	<5	~7,75	<5	6,08	<5	<5	<5

757	8,85	8,41	8,3	7,71	7,37	7,5	<5	~7,44	<5	6,04	<5	<5	<5
758	8,06	8,14	7,75	6,83	6,68	6,11	<5	6,05	<5	5,13	<5	<5	<5
653	8,21	8,02	7,96	7,55	6,46	7,8	5,22	~8,21	~5,08	5,23	5,14	5,31	~5,09
759	8,11	8,07	7,86	7,2	7,52	6,32	5,96	6,45	5,69	5,84	5,81	6,12	5,91
760	8,22	8,35	8,25	7,75	~6,55	7,61	5,85	7,94	5,61	5,76	5,69	5,98	5,74
623	8,09	7,97	7,5	7,42	6,61	6,76	<5	7,03	<5	5,54	<5	<5	<5
761	8	7,75	7,9	7,19	6,99	5,72	<5	5,75	<5	5,09	<5	<5	<5
762	7,04	6,54	6,66	6,18	<6	5,15	<5	5,09	<5	<5	<5	<5	<5
763	7,39	7,14	7,62	6,41	<6	5,75	<5	5,77	<5	<5	<5	<5	<5
764	8,75	8,47	8,15	7,69	<6	7,16	5,17	6,99	~5,08	5,75	~5	5,19	5,02
765	7,98	8,01	8,19	7,54	7,41	7,18	<5	7,63	<5	5,08	<5	5,12	<5
766	6,87	6,64	6,71	6,27	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
767	8,19	7,79	7,89	7,45	6,7	7,07	5,69	7,28	~5,56	<5	5,6	5,67	5,53
768	8,6	8,16	8	7,16	<6	6,46	<5	6,38	<5	5,31	<5	<5	<5
770	8,74	8,48	7,98	7,69	7,78	7,5	<5	~7,62	<5	5,65	~5	<5	<5
644	8,81	8,29	8,62	7,69	<6	7,22	<5	7,1	<5	5,62	<5	<5	<5
656	8,59 8,73	8,46 8,5	8,96 9,29	8,14 8,38	6,81 7,28	7,16 7,21	<5 <5	~7,63 7,46	<5 <5	5,49 5,64	<5 <5	5,11 5,21	<5 <5
657	8,32 8,58	8,27 8,38	8,6 8,87	7,61 7,87	<6 7,32	7 7,15	<5 <5	7,14 7,28	<5 <5	5,56 5,49	<5 <5	<5 <5	<5 <5
658	8,41	8,23	7,95	7,48	6,85	7,33	<5	7,31	<5	5,56	<5	<5	<5

771	8,78	8,53	8,48	8,33	6,63	7,98	6,06	8,23	5,63	5,68	5,64	5,77	5,6
772	7,84 7,91	7,89 7,99	8,11 8,33	7,76 7,58	<6 6,99	6,34 6,32	5,73 6,09	6,41 6,36	<5 <5	5,88 5,91	5,36 5,66	6,07 6,16	5,74 5,71
773	7,9	7,82	7,18	7,02	6,9	6,41	<5	6,51	<5	5,11	<5	<5	<5
774	8	8,12	8,04	7,65	7,08	6,71	<5	6,75	<5	5,37	<5	5,02	<5
627	8,4	8,43	8,21	7,65	6,86	6,75	<5	6,53	<5	5,17	<5	<5	<5
775	8,4	8,47	8,69	7,9	7,44	7,17	<5	7,21	<5	5,74	<5	5,16	<5
777	7,28	7,36	7,55	6,85	~6,54	6,98	<5	7,51	<5	<5	<5	<5	<5
778	7,52	7,44	7,26	6,5	6,17	7,58	<5	7,73	<5	5,25	<5	<5	<5
779	7,41	7,23	7,02	6,32	~6	6,6	<5	6,74	<5	<5	<5	<5	<5
628	7,43	7,32	7,46	6,75	6,69	6,57	<5	6,69	<5	5,16	<5	<5	<5
629	7,59	7,59	7,66	6,7	6,64	6,83	<5	7,04	<5	5,08	<5	<5	<5
780	8,66	8,23	8,46	8,32	7,05	7,7	<5	~7,96	<5	5,37	<5	<5	<5
781	8,23	8,11	8,34	7,78	6,86	7,08	<5	7,15	<5	5,14	<5	<5	<5
782	8,66	8,38	8,13	7,78	7,74	7,59	<5	7,44	<5	5,86	<5	<5	<5
634	8,05	7,82	7,75	7,56	<6	7,96	5,23	8,03	<5	<5	<5	5,05	<5
783	7,69	7,67	7,81	6,73	6,7	6,3	<5	6,24	<5	5,31	<5	<5	<5
784	7,08	7,15	7,21	6,82	6,42	5,4	<5	5,88	<5	<5	<5	<5	<5
785	8,18	7,91	7,84	7,45	7,11	8,58	<5	8,23	<5	5,06	<5	<5	<5
786	7,9	7,79	7,89	7,46	6,32	7,72	5,16	7,97	<5	5,07	5,05	5,13	5,02
787	7,56	7,36	7,48	7,17	6,26	7,31	5,13	7,72	<5	5,11	5,07	5,12	~5

788	8,62	8,34	8,28	7,83	6,27	8,35	5,11	8,47	<5	5,05	<5	5,13	<5
789	8,75	8,23	8,33	8,01	6,1	8,55	<5	8,61	<5	<5	<5	<5	<5
790	6,56	6,59	6,53	<6	<6	5,21	<5	5,23	<5	<5	<5	<5	<5
791	7,9	7,77	7,68	7,83	6,86	8,11	5,17	8,38	<5	5,66	5,04	5,2	<5
792	7,81	7,69	7,73	7,4	6,45	7,33	5,43	7,75	<5	5,51	~5	5,34	5,12
793	7,15	7,05	6,92	6,64	<6	6,94	5,72	7,32	5,38	5,41	5,38	5,5	5,4
631	8,15	8,24	7,53	6,89	6,47	6,51	5,2	6,49	~5,14	5,33	~5,1	5,29	~5,09
794	7,78	7,85	7,48	6,84	6,06	6,16	<5	6,11	<5	<5	<5	<5	<5
795	8,5	8,15	8,18	8,3	5,71	8,32	5,36	8,63	~5,18	5,3	5,27	5,43	~5,25
796	7,21	7,05	7,12	6,76	6,1	6,83	<5	7,23	<5	<5	<5	<5	<5
798	7,53	7,66	7,72	7,06	6,02	6,08	<5	6,33	<5	<5	<5	<5	<5
659	8,26	8,11	8,59	7,56	6,75	6,69	<5	7,12	<5	5,15	<5	5,01	<5
662	7,55	7,69	7,63	7,26	7,11	6	<5	6,21	<5	5,27	<5	<5	<5
799	7,42	7,6	7,57	7,13	6,95	6,76	<5	6,87	<5	5,52	<5	<5	<5
661	8,71	8,53	8,63	7,72	7,05	6,72	<5	6,66	<5	<5	<5	<5	<5
660	8,98	8,6	8,9	8,09	7,23	7,16	<5	7,14	<5	5,18	<5	<5	<5
633	8,29	8,37	8,53	7,81	6,81	6,76	<5	6,85	<5	5,38	<5	<5	<5
800	7,9	7,8	7,74	7,28	6,44	6,66	5,47	6,85	~5,33	5,48	5,5	5,42	5,41
801	7,58	7,55	7,65	7,19	6,49	5,74	<5	5,77	<5	<5	<5	<5	<5
802	8,68	8,44	8,85	7,77	7,25	6,71	<5	6,99	<5	5,17	<5	<5	<5
803	8,4	8,14	8,42	7,16	7,02	6,59	<5	6,67	<5	5,16	<5	<5	<5

636	7,35	7,4	7,12	6,5	6,01	5,66	<5	5,95	<5	5,11	<5	<5	<5
637	7,11	7,33	6,94	6,68	<6	5,65	<5	6,05	<5	<5	<5	<5	<5
804	8,16	8,02	7,72	7,5	<6	8,44	5,12	8,61	<5	5,15	5,09	5,1	5,06
805	7,71	7,63	7,59	7,33	<6	7,13	<5	7,63	<5	<5	<5	<5	<5
806	7,04	6,75	6,75	<6	<6	5,14	<5	5,06	<5	<5	<5	<5	<5
807	7,05	6,86	7	6,71	<6	5,58	<5	5,79	<5	<5	<5	<5	<5
808	7,32	7,03	7,14	6,6	6,19	5,96	<5	6	<5	5,22	<5	5,04	<5
809	7,89	7,49	7,73	7,32	6,02	7,47	5,23	~7,53	<5	5,09	5,11	5,13	5,01
810	7,73	7,67	7,88	7,2	6,91	6,26	5,59	6,24	<5	5,71	<5	5,28	<5
635	8,05	7,97	7,94	7,48	6,75	6,59	<5	~6,53	<5	5,25	<5	<5	<5
811	7,58	7,47	7,6	7,09	6,78	6,14	<5	~6,03	<5	5,15	<5	<5	<5
812	8,25	8,09	8,03	7,19	6,72	7,07	<5	6,8	<5	5,21	<5	<5	<5
813	8,86	8,59	8,8	8,67	7,93	8,63	<5	8,27	<5	6,87	<5	5,5	<5
814	7,35	7,47	7,56	7,18	<6	7,03	5,1	7,14	<5	5,03	<5	<5	<5
815	7,48	7,62	7,82	7,03	6,37	6,42	<5	6,3	<5	<5	<5	<5	<5
816	6,96	7,09	7,29	6,63	~6,03	6,81	<5	6,93	<5	<5	<5	<5	<5
817	7,65	7,59	7,77	7,27	6,25	7,35	5,12	~7,49	<5	<5	<5	<5	<5
640	7,25	7,64	7,72	7,41	6,61	5,82	<5	5,62	<5	<5	<5	<5	<5
819	7,74	7,78	7,93	6,95	7,12	6,28	<5	6,17	<5	5,47	<5	<5	<5
687	8,75	8,45	8,31	7,95	7,76	>8	5,22	>8	<5	7,61	<5	5,85	<5
820	6,79	7,08	7,04	6,27	<6	5,74	<5	5,81	<5	<5	<5	<5	<5

632	8,81	8,63	8,92	7,86	6,98	7,23	5,16	7,03	<5	5,69	<5	5,1	<5
821	8,86	8,53	8,68	8,56	7,85	>8	<5	>8	<5	6,61	<5	4,99	<5
822	9,03	8,79	9,1	8,45	7,65	7,82	<5	7,66	<5	6,2	<5	5,19	<5
823	7,13	6,92	7,08	6,31	<6	5,71	<5	5,7	<5	<5	<5	<5	<5
824	7,36	7,49	7,57	7,12	<6	6,04	<5	6,1	<5	<5	<5	<5	<5
825	8,08	8,24	8,47	7,86	7,04	6,64	<5	6,81	<5	5,3	<5	<5	<5
826	8,76	8,51	8,62	8,36	7,64	9,22	5,14	9,41	<5	5,97	5,09	5,32	<5
827	8,73	8,47	8,64	8,5	7,58	9,2	5,33	9,42	5,01	6,33	5,3	5,48	5,15
828	8,28	8,28	8,8	7,69	7,07	7,12	<5	7,22	<5	5,62	<5	<5	<5
829	7,82	7,52	7,54	7	<6	8,22	5,34	8,43	<5	5,11	~5	5,07	<5
830	7,54	7,6	7,62	6,87	6,15								
663	8,81	8,71	~8,95	8,32	7,39	7,55	<5	~7,61	<5	6,66	<5	<5	<5
664	7,79	~7,69	7,98	7	~6,61	5,64	<5	5,34	5,03	<5	<5	<5	<5
831	7,69	~8	7,75	7,21	6,42	6,13	5,38	6,76	5,44	5,19	5,23	5,5	5,3
832	6,45	6,61	6,43	<6	<6	5,02	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
833	7,29	7,43	7,4	~6,5	6,98	5,54	<5	5,78	<5	5,11	<5	<5	<5
834	7,98	8,25	8,48	7,79	6,71	7,07	<5	7,25	<5	5,11	<5	<5	<5
837	8,73	~8,85	8,6	7,88	7,68								
641	9	~9,05	8,92	8,25	7,43	7,5	<5			6,22	<5	<5	<5
642	8,86	8,98	8,77	8,42	7,74	>8	<5			6,42	<5	<5	<5
838			8,6	7,85		7,05	<5			5,98	<5	<5	<5

839			<6	<6		<5	<5			<5	<5	<5	<5
840			8,51	8,13		>8	<5			6,57	<5	5,16	<5
881	5,1	5,2	<5	<5	5,8	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
882	5,3	5,4	5,4	5,1	5,3	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
883	5,7	5,8	5,7	<5	6,2	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
884	6,0	6,3	6,1	5,5	6,2	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
885	7,17	6,92	7,33	6,5	<6	5,33	<5			<5	<5	<5	<5
886	7,44	7,67	7,76	7,06	6,31	~5,49	<5	5,91	<5	<5	<5	<5	<5
887	7,41	7,6	7,75	6,91	6,29	5,51	<5	5,71	<5	<5	<5	<5	<5
888	6,8	7,07	6,74	<6	<6	5,4	<5	~5,14	<5	<5	<5	<5	<5
889	8,38	8,38	8,39	7,14	7,26	5,27	<5	5,71	<5	<5	<5	<5	<5
890	6,46	6,62	6,42	<6	6,21	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
891	7,44	7,43	7,36	6,87	<6	5,96	<5	6,15	<5	<5	<5	5,02	<5
892	6,69	6,98	6,65	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
893	6,36	6,38	6,34	<6	6,09	5,04	<5	5,01	<5	<5	<5	5,07	<5
894	6,98	6,73	6,55	<6	<6								
895	7,26	7,16	7,49	6,64	<6	5,44	<5	5,55	<5	<5	<5	<5	<5
896	8,47	7,96	7,98	7,4	6,7	6,87	<5	6,87	<5	5,46	<5	<5	<5
897	8,87	8	8,34	7,9	6,83	7,14	<5	7,23	<5	5,59	<5	<5	<5
898	6,77	6,63	6,45	<6	6,16	5,15	<5	~5,12	<5	<5	<5	<5	<5
899	7,09	6,78	6,76	6,42	<6	5,39	<5	5,22	<5	<5	<5	<5	<5

900	7,62	7,53	7,54	6,66	<6	5,32	<5	5,33	<5	<5	<5	<5	<5
901	7,78	7,7	8,27	7,32	<6	6,37	<5	6,56	<5	<5	<5	<5	<5
902	8,48	8,33	8,81	8,33	7,32	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
903	6,87	6,84	7,19	6,07	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
904	7,1	7,26	7,59	6,89	6,09	5,73	<5	6,01	<5	<5	<5	<5	<5
905	<6	<6	<6	<6	6,14	<5	<5	<5	<5	<5	<5	5,26	5,05
906	7,7	7,21	7,35	6,63	6,25	5,21	<5	5,23	<5	<5	<5	<5	<5
907	6,92	6,35	6,91	6,35	<6	5,12	<5	~5,09	<5	<5	<5	<5	<5
908	7,21	6,55	6,83	6,49	<6	7,01	<5	5,41	<5	<5	<5	<5	<5
909	6,83	6,83	6,84	6,52	<6	5,2	<5	~5,03	<5	<5	<5	<5	<5
910	6,66	6,18	6,33	6,04	<6	5,12	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
911	6,76	6,57	6,56	6,47	<6	5,04	<5	5,06	<5	<5	<5	<5	<5
912	7,19	7,11	7,29	6,64	6,26	5,59	<5	5,65	<5	<5	<5	<5	<5
913	<6	~6	<6	<6	<6	5,1	<5	5,05	<5	<5	<5	<5	<5
914	6,8	6,72	6,21	<6	<6	5,08	<5	5,09	<5	<5	<5	<5	<5
915	<6	<6	<6	<6	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
916	8	7,69	7,86	7,23	6,63	6,91	<5	6,81	<5	5,26	<5	<5	<5
917	<6	<6	<6	<6	<6	<6	<5	6,09	<5	<5	<5	<5	<5
918	7,04	6,99	7,21	6,42	6,08	5,7	<5	~5,63	<5	<5	<5	<5	<5
919	6,59	6,53	6,91	<6	<6	<5	<5	~5,05	<5	<5	<5	<5	<5
920	7,39	7,15		6,87	~6,31	5,6	<5			<5	<5	<5	<5

921	~6,63			6,47	<5	<5		<5	<5	<5	<5	
922	6,92	7,21		6,75		<5		<5	<5	<5	<5	
923	7,44	7,67	7,76	7,06	~5,49	<5	5,91	<5	<5	<5	<5	
924	7,44	7,43	7,36	6,87	5,96	<5	6,15	<5	<5	<5	5,02	
926	6,69	6,89	6,65	<6	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	
925	6,98	6,73	6,55	<6	<6							

Các thử nghiệm sinh học B

Các thử nghiệm hoạt tính ức chế kinaza của FGFR3, VEGFR2 và PDGFR *in vitro*

Enzym (của hãng Upstate), được pha chế ở nồng độ cuối cùng 2x, được ủ với hợp chất thử nghiệm, chất nền Flt3 được biotinyl hoá (biotin-VASSDNEYFYVDF) (Cell Signalling Technology Inc.) và ATP trong chất đệm thử nghiệm phù hợp (bảng 1). Phản ứng được để diễn ra trong thời gian 3 giờ (FGFR3), 1 giờ (VEGFR2, PDGFR-beta) ở nhiệt độ trong phòng trên thiết bị lắc đĩa ở tốc độ 700 vòng/phút trước khi được dập tắt bằng 35mM EDTA, độ pH = 8 (FGFR3, VEGFR2) hoặc 55mM EDTA, độ pH = 8 (PDGFR-beta). Hỗn hợp phát hiện 5x (50mM HEPES độ pH = 7,5, 0,1% BSA, 11,34nM PY kháng EU (PY20) (PerkinElmer) 74nM SA-XL665 (Cisbio) đối với FGFR3, 50mM HEPES, độ pH = 7,5, 0,1% BSA, 11,34nM PY kháng EU (PY20), 187,5nM SA-XL665 đối với VEGFR2 và 50mM HEPES, độ pH = 7,5, 0,1% BSA, 11,34nM PY kháng EU (PT66) (PerkinElmer), 375nM SA-XL665 (Cisbio) đối với PDGFR-beta) sau đó được bổ sung vào mỗi giếng và đĩa được bịt kín và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian một giờ trên thiết bị lắc đĩa ở tốc độ 700 vòng/phút. Sau đó đĩa được đọc trên thiết bị đọc đĩa Packard Fusion hoặc BMG Pherastar, cả hai đều theo kiểu TRF.

Bảng 1. Điều kiện thử nghiệm cuối cùng đối với các thử nghiệm FGFR3, VEGFR2 và PDGFR-beta

Enzym	Chất đệm thử nghiệm 1x	Nồng độ chất nền Flt3	Nồng độ ATP
FGFR3	A	0,125µM	8µM
VEGFR2	B	0,5µM	0,5µM
PDGFR-beta	C	1µM	70µM

Chất đệm thử nghiệm kinaza là:

A: 50mM HEPES pH = 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1mM DTT, 0,01% TritonX-100

B: 50mM HEPES pH = 7,5, 6mM $MnCl_2$, 1mM DTT, 0,01% TritonX-100, 0,1mM natri ortovanadat

C: 20mM HEPES pH = 7,5, 10mM $MnCl_2$, 0,01% Triton X-100, 1mM DTT, 0,1mM natri ortovanadat.

Dữ liệu FGFR3 và VEGFR2 đối với hợp chất theo sáng chế trong các thử nghiệm nêu trên được nêu trong bảng A3.

Các thử nghiệm tăng sinh tế bào Ba/F3-TEL-FGFR3 & Ba/F3 (WT)

Tế bào Ba/F3-TEL-FGFR3 được chuyển nhiễm ổn định được dàn vào đĩa nuôi cấy mô 96 giếng màu đen với đáy trong suốt trong môi trường RPMI có chứa 10% FBS và 0,25mg/ml G418 ở mật độ 5 x 10^3 tế bào/giếng (200µl cho mỗi giếng). Tế bào Ba/F3 kiểu dại dạng bố mẹ (DSMZ số: ACC 300) được dàn vào đĩa nuôi cấy mô 96 giếng màu đen với đáy trong suốt trong môi trường RPMI có chứa 10% FBS và 2ng/ml IL-3 ở chuột (R&D Sysems) ở mật độ 2,5 x 10^3 tế bào/giếng (200µl cho mỗi giếng). Các đĩa được đặt trong máy ủ qua đêm trước khi bổ sung hợp chất vào ngày hôm sau. Dịch pha loãng của hợp chất được tạo ra trong DMSO bắt đầu ở 10mM và được pha loãng vào các giếng để tạo ra nồng độ DMSO cuối cùng là 0,1% trong thử nghiệm. Hợp chất được để lên trên tế bào trong thời gian 72 giờ trước khi đĩa được lấy ra khỏi máy ủ và 20µl Alamar Blue(TM) (Biosource) được bổ sung vào mỗi giếng. Đĩa được đặt trong máy ủ trong thời gian từ 4 đến 6 giờ trước khi đọc đĩa ở 535nm (kích thích)/590nm (phát xạ) trên thiết bị đọc đĩa Fusion (Packard). Trong đó, sự ức chế ở mức độ cao thì IC_{50} có thể được xác định.

Dữ liệu đối với hợp chất theo sáng chế trong các thử nghiệm ở trên được nêu trong bảng A3.

Bảng A3

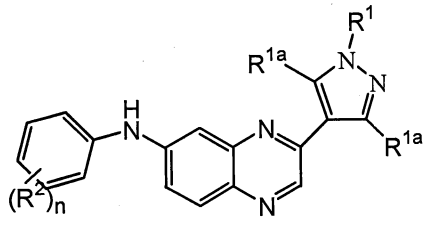
Hợp chất số	FGFR3	VEGFR2	BAF3_TEL_ FGFR3	BAF3_WT
	pIC_{50} (µM)	pIC_{50} (µM)	pIC_{50} (µM)	pIC_{50} (µM)
201	8,96	7,31	7,89	5,55
12	8,09	6,66	7,27	5,44
13	7,77	5,96	6,85	
215	6,21			
222	7,89	5,85	6,74	5,24
228	7,22	5,96		
19	8,30	6,72	6,74	5,77
24		6,77	7,43	
247		6,77	7,43	
70 & 70a	8,54	7,25	8,43	6,31
281		7,31	8,66	

282		7,31	8,66	
284	9,29	7,70	8,96	5,64
285	9,29	7,70	8,96	5,64
88 & 291	9,19	8,05	9,24	5,72
305	8,72	6,30	7,58	
61	8,29	6,80	6,46	5,72
306	7,51	5,82	6,89	
307		5,72	6,46	
308	8,82	7,57	8,57	
311	8,54	6,92	7,96	
312	8,77	7,44	6,64	
314	7,89	6,31	6,80	
30	8,52	6,89	7,58	
315	8,42	6,82	7,70	
48		7,92	8,92	
316		7,80	9,05	
328	8,85	7,80	8,06	5,96
329	8,85	7,80	8,06	5,96
331	8,74	7,48	8,60	5,13
332	8,74	7,48	8,60	5,13
371	8,87	7,44	8,20	6,21
372	8,87	7,44	8,20	6,21
374	8,62	6,68	8,21	
377	8,49	6,92	8,38	
380	9,09	7,64	8,77	5,04
381	8,82	7,17	8,42	
108	9,21	7,52		
383	9,21	7,52		
384	8,80	7,23	9,05	5,28
39	8,58	6,82	7,96	
40	8,21	6,37	7,66	
386	7,57	6,17	6,92	6,08
389	9,15	6,72	8,43	
390		7,57	9,23	
391	8,15	7	7,31	
392	8,44	7,04	7,92	5,72
393	8,44	7,04	7,92	5,72
404	7	5,82		
405	7	5,82		
409	9,05	6,70	8,89	5,60
410	9,05	6,70	8,89	5,60

423		7,68	9,17	5,72
424		7,68	9,17	5,72
426	6,82	5,77		
427	6,82	5,77		
463		7,47	9,34	6,35
466		7,47	9,41	5,46
467		7,47	9,41	5,46
470 & 471	8,74	7,09	8,96	5,80
472	9	7,60	9,04	
473	9	7,60	9,04	
484	8,70		9,10	6,23
509		8,28		
516	5,72	5,21		
516	7	6,70		

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (VI):



(VI)

bao gồm dạng đồng phân hỗ biến hoặc dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của chúng, trong đó:

n là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R^1 là hydro, C_{1-6}alkyl, C_{2-4}alkenyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^4R^5, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-NR^4R^5, –$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, –$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, –$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-$S(=O)_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NR^{12}-$S(=O)_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^6, hydroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng –$Si(CH_3)_3$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OH)_2$ hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng -$P(=O)(OC_{1-6}alkyl)_2$;

mỗi R^{1a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyl được thế bằng amino hoặc mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino hoặc -NH(C_{3-8}xycloalkyl), xyanoC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo;

mỗi R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxy, hydroxyhaloC_{1-4}alkyl, hydroxyhaloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, haloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl trong đó mỗi C_{1-4}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, hydroxyhaloC_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkyl

được thế bằng R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -C(=O)-R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng -NR^7R^8, C_{1-4}alkyl được thế bằng –C(=O)-NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng -NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng –C(=O)-NR^7R^8, -NR^7R^8 và -C(=O)-NR^7R^8; hoặc khi hai nhóm R^2 được gắn vào các nguyên tử cacbon liền kề, chúng có thể cùng nhau tạo thành gốc có công thức:

-O-(C(R^{17})$_2$)$_p$-O-;

-X-CH=CH-; hoặc

-X-CH=N-; trong đó R^{17} là hydro hoặc flo, p là 1 hoặc 2 và X là O hoặc S;

mỗi R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, –S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, R^{13} hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng R^{13};

R^6 là C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S; mỗi C_{3-8}xycloalkyl, C_{3-8}xycloalkenyl, phenyl, heteroxyclyl đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh nêu trên, tùy ý độc lập được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ xyano, C_{1-6}alkyl, xyanoC_{1-6}alkyl, hydroxyl, carboxyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, halogen, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl-O-C(=O)-, -$NR^{14}R^{15}$, -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -C(=O)-$NR^{14}R^{15}$, –S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-haloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$;

mỗi R^7 và R^8 độc lập là hydro, C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, hydroxyhaloC_{1-6}alkyl hoặc C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl;

R^{12} là hydro hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkoxy;

R^{13} là C_{3-8}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl đơn vòng no có từ 4 đến 6 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, trong đó C_{3-8}xycloalkyl hoặc heteroxyclyl đơn vòng nêu trên tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxyl, C_{1-6}alkyl, -C(=O)-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, hoặc -$NR^{14}R^{15}$;

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là hydro, hoặc haloC_{1-4}alkyl, hoặc C_{1-4}alkyl tùy ý được thế bằng phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, C_{1-4}alkoxy, amino hoặc mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là hydro, C_{1-6}alkyl, hydroxyC_{1-6}alkyl, haloC_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxyC_{1-6}alkyl, trong đó mỗi C_{1-6}alkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm hydroxyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng -NR^4R^5, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-NR^4R^5, –S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, –S(=O)$_2$-$NR^{14}R^{15}$, C_{1-6}alkyl được thế bằng -S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkyl được thế bằng –NH-S(=O)$_2$-C_{1-6}alkyl, R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, C_{1-6}alkyl được thế bằng –C(=O)-R^6, hydroxyC_{1-6}alkyl được thế bằng R^6, hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng –Si(CH_3)$_3$; trong đó mỗi R^{1a} là hydro.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi R^{1a} là hydro.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^1 là CH_3- hoặc CD_3-.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^2 độc lập được chọn từ halogen, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{1-4}alkoxy, hydroxyC_{1-4}alkyl, hydroxyC_{1-4}alkoxy, haloC_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkoxyC_{1-4}alkyl, R^{13}, C_{1-4}alkoxy được thế bằng R^{13}, -C(=O)-R^{13}, C_{1-4}alkyl được thế bằng NR^7R^8, C_{1-4}alkoxy được thế bằng NR^7R^8, -NR^7R^8 và -C(=O)-NR^7R^8.

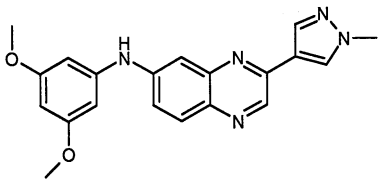
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R^2 là C_{1-4}alkoxy.

8. Hợp chất theo điểm 6 hoặc điểm 7, trong đó R^2 là CH_3O- hoặc CD_3O-.

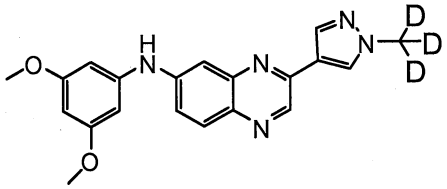
9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là C_{1-6}alkyl, mỗi R^{1a} là hydro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi R^2 là C_{1-4}alkoxy.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là $-CH_3$, mỗi R^{1a} là hydro, n là số nguyên bằng 2 và mỗi R^2 là CH_3O-.

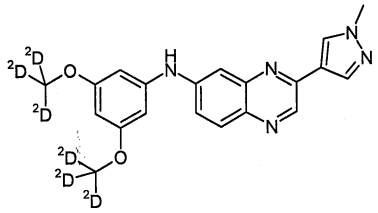
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



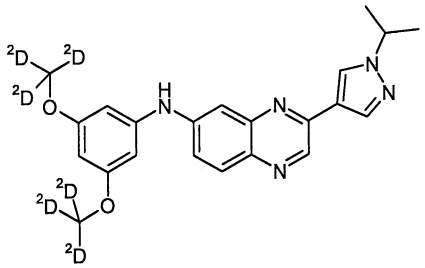
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

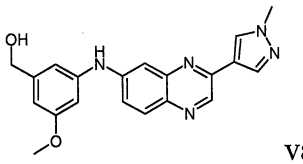


13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức



14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:





và