



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

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

(11)



1-0026768

(51)<sup>7</sup> C07D 403/12; C07D 487/10; A61P 37/00; C07D 209/18; C07D 401/04; C07D 401/06; C07D 401/12; C07D 403/04; C07D 403/10; C07D 413/04; C07D 417/04; C07D 471/04; C07D 487/04; A61K 31/4045; A61P 29/00 (13) B

(21) 1-2017-01330

(22) 23/10/2015

(86) PCT/US2015/057055 23/10/2015

(87) WO2016/065226 28/04/2016

(30) 62/068,225 24/10/2014 US

(45) 25/12/2020 393

(43) 25/08/2017 353A

(73) BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (US)

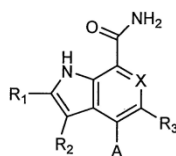
Route 206 and Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, United States of America

(72) AHMAD, Saleem (US); TINO, Joseph A. (US); MACOR, John E. (US); TEBBEN, Andrew J. (US); GONG, Hua (US); LIU, Qingjie (US); BATT, Douglas G. (US); NGU, Khehyong (US); WATTERSON, Scott Hunter (US); GUO, Weiwei (CN); BEAUDOIN BERTRAND, Myra (CA).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT INDOL CARBOXAMIT ỨC CHẾ KINAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

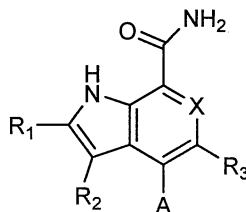
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó X là CR<sub>4</sub>; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, và A được xác định trong bản mô tả; và dược phẩm chứa hợp chất này.



(I)

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dung hoặc solvat của nó, trong đó X là CR<sub>4</sub>; R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, và A được xác định trong bản mô tả; và được phẩm chứa hợp chất này.



(I)

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza, một họ enzym lớn nhất của người, bao gồm trên 500 protein. Btk là thành viên thuộc họ Tec của tyrosin kinaza, và là chất điều hòa sự phát triển sớm tế bào B, cũng như hoạt hóa tế bào B trưởng thành, sự tạo tín hiệu và sự sống.

Quá trình tạo tín hiệu tế bào B thông qua thụ thể tế bào B (B-cell receptor - BCR) tạo ra hiệu quả sinh học ở phạm vi rộng, mà về phần mình nó lại phụ thuộc vào giai đoạn phát triển của tế bào B. Mức độ và thời gian của các tín hiệu BCR phải được điều hòa một cách chính xác. Việc tạo tín hiệu sai lệch qua trung gian BCR có thể gây ra sự hoạt hóa tế bào B không điều hòa và/hoặc tạo ra các tự kháng thể gây bệnh dẫn đến nhiều bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Sự đột biến của Btk ở người gây ra bệnh vô gamaglobulin huyết liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính X (X-linked agammaglobulinemia - XLA). Bệnh này liên quan đến sự trưởng thành suy giảm của tế bào B, giảm mức độ sản sinh globulin miễn dịch, làm suy yếu đáp ứng miễn dịch không phụ thuộc vào tế bào T và giảm rõ rệt tín hiệu canxi được duy trì liên tục khi kích thích BCR.

Bằng chứng về vai trò của Btk trong các rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm đã được thiết lập ở mô hình chuột thiếu hụt Btk. Ví dụ, ở mô hình bệnh luput ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus - SLE) tiền lâm sàng tiêu chuẩn của chuột, đã nhận thấy rằng sự thiếu hụt Btk gây ra sự cải thiện rõ rệt về sự

thuyên giảm bệnh. Ngoài ra, chuột thiếu hụt Btk cũng kháng lại sự phát triển bệnh viêm khớp gây ra bởi collagen và ít mắc cảm với bệnh viêm khớp gây ra bởi Staphylococcus.

Phần lớn bằng chứng chứng minh vai trò của tế bào B và hệ miễn dịch dịch thể trong sinh bệnh học của bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Các phương pháp điều trị trên cơ sở protein như rituximab, đã được phát triển để làm thiếu hụt các tế bào B, là phương pháp quan trọng để điều trị nhiều bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm. Do vai trò của Btk trong quá trình hoạt hóa tế bào B, nên các chất ức chế Btk có thể là hữu ích làm chất ức chế tác dụng gây bệnh qua trung gian tế bào B (như sự sản sinh tự kháng thể).

Btk cũng được biểu hiện trong các dưỡng bào và bạch cầu đơn nhân và đã cho thấy nó đóng vai trò quan trọng đối với chức năng của các tế bào này. Ví dụ, sự thiếu hụt Btk ở chuột liên quan đến sự giảm hoạt hóa dưỡng bào qua trung gian IgE (sự giảm rõ rệt TNF-alpha và giải phóng xytokin gây viêm khác), và sự thiếu hụt Btk ở người liên quan đến sự giảm mạnh khả năng sản sinh TNF-alpha bởi các bạch cầu đơn nhân hoạt hóa.

Do đó, sự ức chế hoạt tính Btk có thể là hữu ích để điều trị các rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: SLE, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm nhiều mạch máu, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (idiopathic thrombocytopenic purpura - ITP), chứng nhược cơ năng, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh đa xơ cứng (multiple sclerosis - MS), thải loại mảnh ghép, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm thận màng, bệnh viêm ruột, bệnh thiếu máu tan hồng cầu tự miễn, bệnh viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh ngưng kết tổ lạnh và nóng, hội chứng Evans, hội chứng tan máu tăng ure huyết/ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura - HUS/TTP), bệnh sarcoit, hội chứng Sjögren, bệnh thần kinh ngoại biên (ví dụ, hội chứng Guillain-Barre), bệnh pemphigut thông thường, và bệnh hen.

Ngoài ra, Btk đã được thông báo là có vai trò trong việc kiểm soát sự sống của tế bào B ở các bệnh ung thư tế bào B nhất định. Ví dụ, Btk đã cho thấy là quan trọng đối với sự sống của tế bào bạch cầu nguyên bào lympho cấp do tế bào B dương tính với BCR-Abl gây ra. Do đó, việc ức chế hoạt tính Btk có thể là hữu ích để điều trị u lympho và bệnh bạch cầu do tế bào B gây ra.

Do có nhiều tình trạng bệnh lý mà có thể được dự định là có lợi nhờ việc điều trị thông qua việc điều biến các protein kinaza, thì rõ ràng là các hợp chất mới có khả năng

điều biến protein kinaza như Btk và các phương pháp sử dụng các hợp chất này có thể mang lại nhiều lợi ích trị liệu cơ bản cho đối tượng bị bệnh.

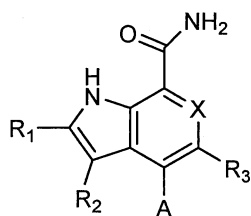
Patent Mỹ số 8,084,620 và 8,685,969 đề cập đến hợp chất carboxamit ba vòng ức chế kinaza, bao gồm sự điều biến Btk và các kinaza thuộc họ Tec khác.

EP3013337 A (WO2014/210255) đề cập đến hợp chất carboxamit bậc một ức chế BTK.

Vẫn cần có các hợp chất hữu ích làm chất ức chế Btk. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các hợp chất tiềm năng có hoạt tính làm các chất ức chế Btk. Các hợp chất này được tạo ra là hữu ích làm được phẩm có độ ổn định, độ sinh khả dụng, chỉ số điều trị, và trị số độc tính mong muốn là quan trọng đối với tính hữu ích này.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

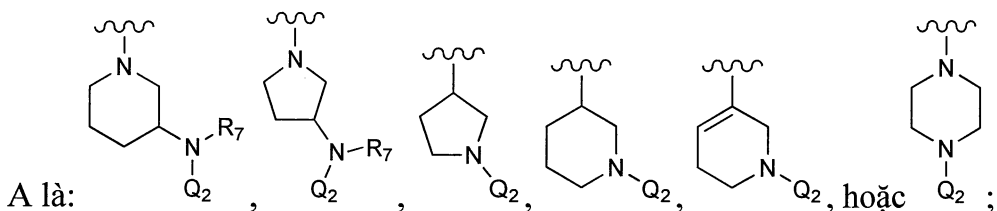
Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất indol carboxamit có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, trong đó:

X là CR<sub>4</sub>;



Q<sub>2</sub> là -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C≡CR<sub>7</sub>, -C(O)C≡C(phenyl), -C(O)C≡C(C<sub>1-3</sub> hydroxyalkyl), -C(O)C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, hoặc -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> là H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, hoặc phenyl được thế bằng 0 hoặc 1 R<sub>12</sub>;

R<sub>2</sub> là H, -CH<sub>3</sub>, xyclopropyl, hoặc phenyl được thế bằng 0 hoặc 1 R<sub>12</sub>, với điều kiện là ít nhất một trong số các nhóm R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> là -CH<sub>3</sub>;

$R_3$  là F hoặc Cl;

$R_4$  là H hoặc F;

$R_7$ , mỗi khi có mặt, độc lập là H,  $C_{1-4}$  alkyl, hoặc xyclopropyl; và

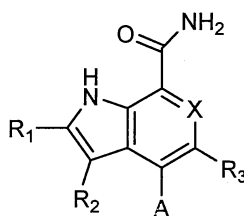
$R_{12}$  là F, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, hoặc  $C_{1-3}$  alkoxy.

Hợp chất nêu trên hữu ích làm chất ức chế Btk và để điều trị bệnh tăng sinh, bệnh dị ứng, bệnh tự miễn và bệnh viêm.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó; và chất mang dược dụng.

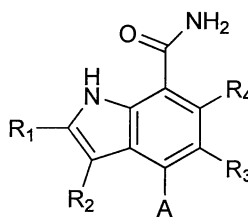
### Mô tả chi tiết sáng chế

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến ít nhất một hợp chất có công thức (I):



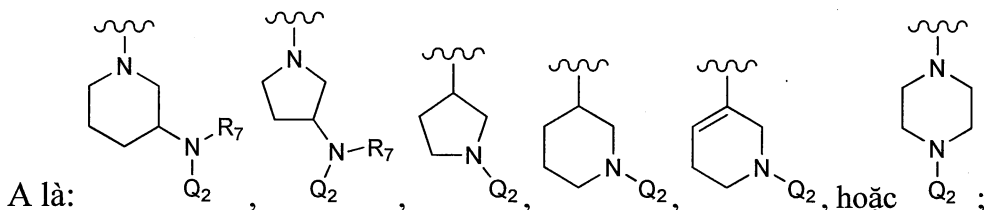
(I)

trong đó X là  $CR_4$ , tức là có công thức (Ia):



(Ia)

hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, trong đó:



$Q_2$  là  $-C(O)CH=CH_2$ ,  $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)C=CR_7$ ,  $-C(O)C-C(C_{1-3} \text{ hydroxyalkyl})$ ,  $-C(O)C\equiv C(\text{phenyl})$ ,  $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ , hoặc  $-S(O)_2CH=CH_2$ ;

$R_1$  là H,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , hoặc phenyl được thế bằng 0 hoặc 1  $R_{12}$ ;

$R_2$  là H,  $-CH_3$ , xyclopropyl, hoặc phenyl được thế bằng 0 hoặc 1  $R_{12}$ , với điều kiện là ít nhất một trong số các nhóm  $R_1$  và  $R_2$  là  $-CH_3$ ;

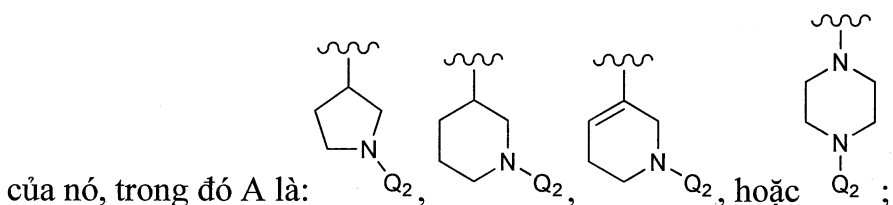
$R_3$  là F hoặc Cl;

$R_4$  là H hoặc F;

$R_7$ , mỗi khi có mặt, độc lập là H,  $C_{1-4}$  alkyl, hoặc xyclopropyl; và

$R_{12}$  là F, Cl,  $-CN$ ,  $-CF_3$ , hoặc  $C_{1-3}$  alkoxy.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối



$Q_2$  là  $-C(O)CH=CH_2$ ,  $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)C\equiv CR_7$ ,  $-C(O)C\equiv C(\text{phenyl})$ ,  $-C(O)C\equiv C(C_{1-3} \text{ hydroxyalkyl})$ ,  $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ , hoặc  $-S(O)_2CH=CH_2$ ;  $R_1$  là H,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , hoặc phenyl được thế bằng 0 hoặc 1  $R_{12}$ ; và  $R_2$  là H,  $-CH_3$ , xyclopropyl, hoặc phenyl được thế bằng 0 hoặc 1  $R_{12}$ ; với điều kiện là ít nhất một trong số các nhóm  $R_1$  và  $R_2$  là  $-CH_3$ ;  $R_3$  là F hoặc Cl;  $R_4$  là H hoặc F; mỗi  $R_7$  độc lập là H,  $C_{1-4}$  alkyl, hoặc xyclopropyl; và  $R_{12}$  được định nghĩa trong khía cạnh thứ nhất.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó  $R_1$  là  $-CH_3$  và  $R_2$  là H. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó  $R_1$  là H và  $R_2$  là  $-CH_3$ .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó  $R_1$  là  $-CH_3$ ;  $R_2$  là  $-CH_3$ ; và  $R_3$ ,  $R_4$ , và A được định nghĩa trong khía cạnh thứ nhất.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó  $R_1$  là  $-CF_3$ ;  $R_2$  là  $-CH_3$ ; và  $R_3$ ,  $R_4$ , và A được định nghĩa trong khía cạnh thứ nhất.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó  $R_1$  là  $-CH_3$ ;  $R_2$  là xyclopropyl; và  $R_3$ ,  $R_4$ , và A được định nghĩa trong khía cạnh thứ nhất.

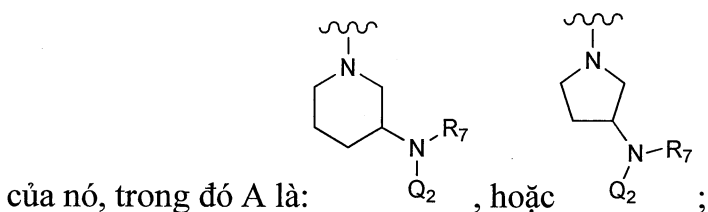
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó  $R_1$  là 4-flophenyl;  $R_2$  là  $-CH_3$ ; và  $R_3$ ,  $R_4$ , và A được định nghĩa trong khía cạnh thứ nhất.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó  $R_1$  là  $-CH_3$ ;  $R_2$  là 4-flophenyl; và  $R_3$ ,  $R_4$ , và A được định nghĩa trong khía cạnh thứ nhất.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó  $R_3$  là F.

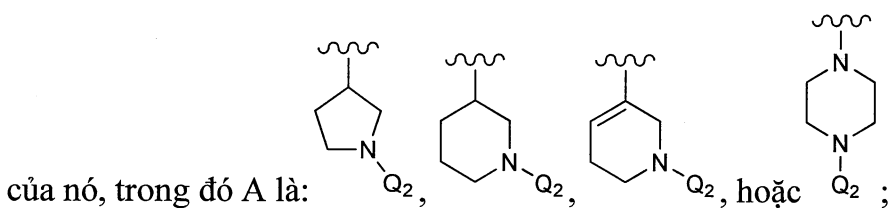
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó  $R_7$ , mỗi khi có mặt, độc lập là H hoặc  $C_{1-2}$  alkyl; và  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , và A được định nghĩa trong khía cạnh thứ nhất.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối



$R_1$  là H,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , hoặc 4-flophenyl; và  $R_2$  là H,  $-CH_3$ , xyclopropyl, hoặc 4-flophenyl; với điều kiện là 0 hoặc 1 trong số các nhóm  $R_1$  và  $R_2$  là 4-flophenyl và hơn nữa với điều kiện là ít nhất một trong số các nhóm  $R_1$  và  $R_2$  là  $-CH_3$ ;  $R_3$  là F;  $R_4$  là H hoặc F;  $R_7$  là H,  $-CH_3$ , hoặc  $-CH_2CH_3$ ; và  $Q_2$  là  $-C(O)CH=CH_2$ ,  $-C(O)C\equiv CH$ ,  $-C(O)C\equiv CCH_3$ ,  $-C(O)C\equiv CCH_2CH_3$ ,  $-C(O)C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ ,  $-C(O)C\equiv C(CH_3)_2(OH)$ ,  $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ ,  $-C(O)C\equiv C(xyclopropyl)$ ,  $-C(O)C\equiv C(phenyl)$ , hoặc  $-S(O)_2CH=CH_2$ .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối



$R_1$  là H,  $-CH_3$ ,  $-CF_3$ , hoặc 4-flophenyl; và  $R_2$  là H,  $-CH_3$ , xyclopropyl, hoặc 4-flophenyl; với điều kiện là 0 hoặc 1 trong số các nhóm  $R_1$  và  $R_2$  là 4-flophenyl và hơn nữa với điều kiện là ít nhất một trong số các nhóm  $R_1$  và  $R_2$  là  $-CH_3$ ;  $R_3$  là F;  $R_4$  là H hoặc F; và  $Q_2$  là  $-C(O)CH=CH_2$ ,  $-C(O)C\equiv CCH_3$ , hoặc  $-S(O)_2CH=CH_2$ .

Hợp chất ức chế enzym bằng cách cho phản ứng với enzym này để tạo ra liên kết cộng hoá trị có thể là có lợi hơn so với hợp chất không tạo ra liên kết cộng hoá trị này. (Xem, ví dụ các bài báo: Liu, Q. et al., *Chem. Biol.*, 20:146 (2013); Barf, T. et al., *J. Med. Chem.*, 55:6243 (2012); Kalgutkar, A. et al., *Expert Opin. Drug Discov.*, 7:561 (2012); và Garuti, L. et al., *Curr. Med. Chem.*, 18:2981 (2011); và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này). Hợp chất không tạo ra liên kết cộng hoá trị có thể được phân tách khỏi enzym này, giải phóng enzym này khỏi sự ức chế thu được từ quá trình gắn kết của nó. Sự ức chế thuận nghịch này có thể cần nồng độ tương đối cao và liên tục của hợp chất ức chế để hướng trạng thái cân bằng gắn kết tới sự chiếm giữ enzym đủ bởi chất ức chế này để tạo ra khả năng ức chế enzym có lợi. Nồng độ cao của hợp chất này có thể cần cho động vật có vú cần ức chế dùng hợp chất với liều lượng cao hơn, và ở nồng độ cao hơn, chất ức chế này có thể có tác dụng không mong muốn do ức chế enzym khác, enzym không hướng đích. Sự ức chế ngoài đích như vậy có thể bao gồm độc tính. Ngoài ra, việc dùng liều lượng thường xuyên hơn có thể là cần thiết do hợp chất ức chế này, sau khi tách ra khỏi enzym đích, có thể được loại bỏ ra khỏi cơ thể bởi quá trình biến đổi và/hoặc bài tiết, làm giảm nồng độ có sẵn để tạo ra sự ức chế enzym đích.

Trái lại, chất ức chế tạo ra liên kết cộng hoá trị với enzym đích của nó sẽ ức chế không thuận nghịch enzym này. Sự ức chế không thuận nghịch có thể làm chậm hoặc tách không đáng kể chất ức chế, do sự tách này có thể cần đến quá trình phá vỡ liên kết cộng hoá trị. Nếu ái lực của chất ức chế cộng hóa trị này với enzym đích của nó đủ mạnh so với ái lực với các enzym khác, các enzym ngoài đích, thì nồng độ thấp đáng kể của chất ức chế này có thể ức chế có lợi hơn so với nồng độ cần để ức chế thuận nghịch. Nồng độ thấp có thể làm giảm khả năng ức chế ngoài đích và độc tính tiềm tàng không mong muốn. Ngoài ra, do chất ức chế cộng hóa trị có thể gắn kết về cơ bản là không thuận nghịch với enzym đích, nên nồng độ tự do (không gắn kết) của chất ức chế này có thể là cực kỳ thấp so với chất ức chế không gắn kết được loại bỏ ra khỏi cơ thể bởi quá trình biến đổi và/hoặc bài tiết, đồng thời quá trình ức chế có lợi enzym vẫn được duy trì. Quá trình này có thể làm giảm khả năng xuất hiện tác dụng không mong muốn. Ngoài ra, do enzym này có thể được ức chế không thuận nghịch, nên việc dùng liều không thường xuyên có thể là cần thiết để có được quá trình ức chế có lợi.

Các nhóm chức hoạt động nhất định có thể được gắn vào hợp chất bởi ái lực thích hợp đối với enzym đích, mà cho phép tạo ra liên kết cộng hoá trị bởi nhóm chức trong

enzym đích. Ví dụ, nhóm ưa điện tử như nhóm vinylic hoặc axetylenic được gắn vào an nhóm loại điện tử như keton, amit, sulfon, sulfonamit, hoặc nhân dị vòng loại điện tử như nhân pyridyl có thể phản ứng với nhóm ái nhân có mặt trong enzym đích, như nhóm thiol hoặc thiolat của gốc xystein, để tạo ra liên kết cộng hoá trị. Phản ứng này có thể về cơ bản là không thuận nghịch trong các điều kiện sinh lý bình thường. Để phản ứng này xảy ra, hợp chất ức chế cần phải gắn kết với enzym đích và có nhóm ưa điện tử đã được gắn vào theo hướng chuẩn trong không gian để tương tác thích hợp với chất ái nhân tấn công. Nếu hướng này không chuẩn, thì liên kết cộng hoá trị có thể không được dễ dàng tạo ra, và quá trình ức chế không thuận nghịch mong muốn có thể không thu được. Trong trường hợp đó, hợp chất này có thể đóng vai trò như chất ức chế thuận nghịch và các lợi ích của việc ức chế không thuận nghịch có thể không có được. Ngoài ra, nếu hướng của chất ái điện tử trên chất ức chế gắn kết là không thích hợp để phản ứng với nhóm ái nhân của enzym đích, thì chất ức chế có khả năng tách ra khỏi enzym đích, dẫn đến nồng độ chất ức chế tăng cao và có khả năng cao là nhóm ưa điện tử hoạt động có thể phản ứng với chất khác, chất ái nhân không hướng đích và gây ra tác dụng không mong muốn như độc tính.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này liên kết cộng hóa trị với enzym Btk.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó  $Q_2$  là  $-C(O)CH=CH_2$ ,  $-S(O)_2CH=CH_2$ ,  $-C(O)CH=CHCH_2N(CH_3)_2$ ,  $-C(O)C\equiv CH$ ,  $-C(O)C\equiv CCH_3$ ,  $-C(O)C\equiv CCH_2CH_3$ ,  $-C(O)C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ ,  $-C(O)C\equiv C(CH_3)_2OH$ ,  $-C(O)C\equiv CSi(CH_3)_3$ ,  $-C(O)C\equiv C(\text{cyclopropyl})$ , hoặc  $-C(O)C\equiv C(\text{phenyl})$ ; và  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ , và  $A$  được định nghĩa trong khía cạnh thứ nhất. Phương án này cũng bao gồm hợp chất trong đó  $R_7$  là H hoặc  $C_{1-3}$  alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này là (*S*)-4-(3-acrylamidopiperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (89); (*S*)-4-(3-acrylamidopyrrolidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (100); (*S*)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(*N*-metylbut-2-ynamido)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (125); (*S*)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(pent-2-ynamido)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (126); (*S*)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(*N*-metylpent-2-ynamido)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (127); (*S*)-5-flo-4-(3-(hex-2-ynamido)piperidin-1-yl)-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (128); (*S*)-4-(3-(*N*-etylbut-

2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (130); (*S*)-4-(3-(but-2-ynamido)pyrrolidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (135); (*S*)-4-(3-(3-xyclopropylpropiolamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (136); (*S*)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(vinylsulfonamido)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (146); (*S*)-4-(3-(*N*-xyclopropylbut-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (200); 4-(4-(but-2-ynoyl)piperazin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (201); 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (202); 4-(1-acryloyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (216); (*RS*)-4-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (217); 4-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit, các chất đồng phân đối ảnh đơn (218 và 219); (*RS*)-4-(1-(but-2-ynoyl) piperidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (220); (*S*)-4-(3-(but-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (223); (*S*)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-propiolamidopiperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (242); (*R*)-4-(3-(but-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (243); 4-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-5-flo-3-metyl-2-(triflometyl)-1*H*-indol-7-carboxamit (250); hoặc 4-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (252).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó hợp chất này là (*S*)-4-(3-acrylamidopiperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (89); (*S*)-4-(3-acrylamidopyrrolidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (100); (*S*)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(*N*-metylbut-2-ynamido) piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (125); (*S*)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(pent-2-ynamido)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (126); (*S*)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(*N*-metylpent-2-ynamido)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (127); (*S*)-5-flo-4-(3-(hex-2-ynamido)piperidin-1-yl)-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (128); (*S*)-4-(3-(*N*-etylbut-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (130); (*S*)-4-(3-(but-2-ynamido)pyrrolidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (135); (*S*)-4-(3-(3-xyclopropylpropiolamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (136); (*S*)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(vinylsulfonamido)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (146); (*S*)-4-(3-(*N*-xyclopropylbut-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (200); 4-(1-acryloyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (216); (*RS*)-4-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-5-flo-

2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (217); hoặc 4-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit, chất đồng phân đối ảnh đơn (219).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó R<sub>3</sub> là F và hợp chất này là (S)-4-(3-acrylamidopiperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (89); (S)-4-(3-acrylamidopyrrolidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (100); (S)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(*N*-metylbut-2-ynamido)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (125); (S)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(pent-2-ynamido) piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (126); (S)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(*N*-metylpent-2-ynamido)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (127); (S)-5-flo-4-(3-(hex-2-ynamido)piperidin-1-yl)-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (128); (S)-4-(3-(*N*-etylbut-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (130); (S)-4-(3-(but-2-ynamido)pyrrolidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (135); (S)-4-(3-(3-xyclopropylpropiolamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (136); (S)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(vinylsulfonamido)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (146); (S)-4-(3-(*N*-xyclopropylbut-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (200); 4-(4-(but-2-ynoyl)piperazin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (201); 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (202); 4-(1-acryloyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (216); (*RS*)-4-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (217); 4-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit, các chất đồng phân đối ảnh đơn (218 và 219); hoặc (*RS*)-4-(1-(but-2-ynoyl) piperidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (220).

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó, trong đó R<sub>3</sub> là F và hợp chất này là (S)-4-(3-(but-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (223); (S)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-propiolamidopiperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (242); (R)-4-(3-(but-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (243); 4-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-5-flo-3-metyl-2-(triflometyl)-1*H*-indol-7-carboxamit (250); hoặc 4-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit (252).

Sáng chế có thể được thể hiện ở các dạng cụ thể khác mà không nằm ngoài phạm vi hoặc thuộc tính cần thiết của nó. Sáng chế bao hàm toàn bộ các dạng kết hợp của các khía cạnh và/hoặc các phương án theo sáng chế nêu trong bản mô tả này. Cần phải hiểu

rằng các phương án bất kỳ và toàn bộ các phương án theo sáng chế có thể được thực hiện kết hợp với phương án khác bất kỳ hoặc các phương án để mô tả các phương án bổ sung. Cũng Cần phải hiểu rằng mỗi yếu tố riêng rẽ của các phương án cần kết hợp với các nguyên tố bất kỳ và toàn bộ các nguyên tố khác từ phương án bất kỳ để mô tả phương án bổ sung.

#### Thuật ngữ

Các dấu hiệu và ưu điểm của sáng chế có thể được hiểu một cách dễ dàng hơn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nếu đọc phần mô tả chi tiết dưới đây. Hiển nhiên rằng để dễ hiểu, các dấu hiệu nhất định của sáng chế nêu trên và dưới đây theo các phương án riêng rẽ, cũng có thể được kết hợp để tạo ra một phương án. Ngược lại, để cho ngắn gọn, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế được mô tả theo một phương án, cũng có thể được kết hợp để tạo ra các dạng kết hợp con của nó. Các phương án xác định trong bản mô tả này khi được đưa ra làm ví dụ hoặc được ưu tiên được dự định chỉ nhằm mục đích minh họa chứ không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Trừ khi có quy định khác, các cách đề cập được đưa ra ở dạng số ít cũng có thể bao gồm dạng số nhiều. Ví dụ, “một” có thể được sử dụng trong bản mô tả để chỉ một, hoặc một hoặc nhiều.

Thuật ngữ “hợp chất” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ ít nhất một hợp chất. Ví dụ, hợp chất có công thức (I) bao gồm hợp chất có công thức (I) và hai hoặc nhiều hợp chất có công thức (I).

Trừ khi có quy định khác, dị nguyên tử bất kỳ có hóa trị không thỏa mãn được coi là có số lượng nguyên tử hydro đủ để thỏa mãn hóa trị.

Các thuật ngữ nêu trong bản mô tả được ưu tiên hơn các thuật ngữ nêu trong patent, đơn yêu cầu cấp patent, và/hoặc công bố đơn yêu cầu cấp patent bất kỳ được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn bằng cách viện dẫn.

Dưới đây là các định nghĩa về các thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả sáng chế. Các định nghĩa này sử dụng các thuật ngữ vì chúng được sử dụng trong bản mô tả này (nếu chúng không bị giới hạn theo cách khác trong các trường hợp cụ thể) một cách riêng rẽ hoặc là một phần của nhóm lớn.

Trong bản mô tả này, các nhóm và các phân tử thể của nó có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để tạo các gốc và các hợp chất ổn định.

Theo quy ước được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này, ký hiệu  được sử dụng trong các công thức cấu trúc trong bản mô tả này để biểu thị liên kết là điểm gắn kết của gốc hoặc phân tử thể với nhân hoặc cấu trúc mạch chính.

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ cả nhóm hydrocarbon béo no mạch nhánh lẫn mạch thẳng chứa, ví dụ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, 2 đến 6 nguyên tử cacbon, và 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl (Me), ethyl (Et), propyl (ví dụ, n-propyl và i-propyl), butyl (ví dụ, n-butyl, i-butyl, butyl bậc hai, và *t-butyl*), và pentyl (ví dụ, n-pentyl, isopentyl, neopentyl), n-hexyl, 2-methylpentyl, 2-ethylbutyl, 3-methylpentyl, và 4-methylpentyl. Khi các số xuất hiện ở dạng các chỉ số dưới sau ký hiệu “C”, thì chỉ số dưới này xác định tính đặc hiệu hơn của số lượng nguyên tử cacbon mà nhóm cụ thể có thể chứa. Ví dụ, “C<sub>1-4</sub>alkyl” thể hiện nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh có một đến bốn nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl mạch nhánh lẫn mạch thẳng bão hoà được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxyl. Ví dụ, “hydroxyalkyl” bao gồm -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, và C<sub>1-4</sub> hydroxyalkyl. “C<sub>1-4</sub> hydroxyalkyl” được dự định để bao gồm nhóm C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, và C<sub>4</sub> alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm hydroxyl.

Thuật ngữ “xyano” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm -CN.

Thuật ngữ “dược dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá y học đúng đắn, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính, kích ứng, đáp ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác quá mức, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra dưới dạng chất rắn vô định hình hoặc chất rắn kết tinh. Quy trình đông khô có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất có công thức (I) dưới dạng chất rắn vô định hình.

Các hợp chất có công thức (I) nhất định có thể tồn tại ở dạng tự do (không ion hoá) hoặc có thể tạo ra các muối cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi có quy

định khác, việc đề cập tới hợp chất theo sáng chế được hiểu là bao gồm việc đề cập tới dạng tự do và các muối của nó. Thuật ngữ “muối” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ muối axit được điều chế bằng axit vô cơ và/hoặc hữu cơ. Các muối được dụng (tức là, không độc, được chấp nhận về mặt sinh lý) được ưu tiên,, ví dụ các muối trong đó anion không góp phần đáng kể vào độc tính hoặc hoạt tính sinh học của muối này. Tuy nhiên, các muối khác có thể là hữu ích, ví dụ ở bước tách hoặc tinh chế mà có thể được sử dụng trong khi điều chế, và nhờ đó, được bao hàm trong phạm vi của sáng chế. Các muối của hợp chất có công thức (I) có thể được tạo ra, ví dụ bằng cách cho hợp chất có công thức (I) phản ứng với một lượng axit như đương lượng, trong môi trường như môi trường trong đó muối chất kết tủa hoặc trong môi trường nước tiếp đó là đông khô.

Ví dụ về các muối cộng axit bao gồm axetat (như các muối được điều chế bằng axit axetic hoặc axit trihaloaxetic, ví dụ axit trifloaxetic), adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, borat, butyrat, xitrat, camphorat, camphorulfonat, xyclopentanpropionat, digluconat, đodexylsulfat, etansulfonat, fumarat, glucoheptanoat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua (được điều chế bằng axit hydrocloric), hydrobromua (được điều chế bằng hydro bromua), hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat, lactat, maleat (được điều chế bằng axit maleic), metansulfonat (được điều chế bằng axit metansulfonic), 2-naphtalenulfonat, nicotinat, nitrat, oxalat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, salixilat, suxinat, sulfat (như các muối được điều chế bằng axit sulfuric), sulfonat (như các muối nêu trong bản mô tả này), tartrat, thioxyanat, toluenulfonat như tosylat, undecanoat, và các muối tương tự.

Hơn nữa, cần phải hiểu rằng các solvat (ví dụ, hydrat) của các hợp chất có công thức (I) cũng nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ “solvat” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ liên kết vật lý giữa hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều phân tử dung môi, hữu cơ hoặc vô cơ. Liên kết vật lý này là liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng tách ra, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được kết hợp vào lưới tinh thể của chất rắn kết tinh. Thuật ngữ “solvat” bao gồm cả solvat trong pha dung dịch và solvat dễ tách. Các solvat được đưa ra làm ví dụ bao gồm hydrat, etanolat, metanolat, isopropanolat, solvat axetonitril, và solvat etyl axetat. Các phương pháp solvat hóa là đã biết trong lĩnh vực này.

Các dạng khác nhau của các tiền dược chất đã biết trong lĩnh vực này và mô tả trong:

a) Wermuth, C.G. et al., *The Practice of Medicinal Chemistry*, Chapter 31, Academic Press (1996);

b) Bundgaard, H. ed., *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985);

c) Bundgaard, H., Chapter 5, “Design and Application of Prodrugs”, *A Textbook of Drug Design and Development*, pp. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991); và

d) Testa, B. et al., *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Wiley-VCH (2003).

Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I), sau khi điều chế, có thể được phân tách và tinh chế để thu được chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) với lượng lớn hơn hoặc bằng 99% khối lượng (“gần như tinh khiết”), sau đó, hỗn hợp này được sử dụng hoặc được bào chế như đã được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất có công thức (I) “gần như tinh khiết” như vậy cũng theo sáng chế như một phần của sáng chế.

Thuật ngữ “hợp chất ổn định” và “cấu trúc ổn định” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất đủ mạnh để tồn tại khi tách đến mức độ tinh khiết hữu ích ra khỏi hỗn hợp phản ứng, và bào chế thành dược chất có hiệu quả. Sáng chế được sử dụng trong bản mô tả để chỉ các hợp chất ổn định.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế riêng rẽ hoặc một lượng kết hợp của các hợp chất theo sáng chế hoặc một lượng của hợp chất theo sáng chế kết hợp với các hoạt chất khác có hiệu quả để tác động như chất ức chế đối với Btk, hoặc có hiệu quả để điều trị hoặc phòng các tình trạng bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm và/hoặc bệnh tăng sinh, như bệnh đa xơ cứng và bệnh viêm khớp dạng thấp.

Thuật ngữ “điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ điều trị tình trạng bệnh ở động vật có vú, cụ thể là ở người, và bao gồm: (a) ngăn không cho tình trạng bệnh này xuất hiện ở động vật có vú, cụ thể là, khi động vật có vú này bị phơi nhiễm trước tình trạng bệnh nhưng không được chẩn đoán là có bệnh; (b) ức chế tình trạng bệnh này, tức

là kìm hãm sự phát triển của nó; và/hoặc (c) làm thuyên giảm tình trạng bệnh này, tức là gây ra sự thoái triển của tình trạng bệnh này.

Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong bản mô tả để chỉ toàn bộ các chất đồng vị của nguyên tử có mặt trong các hợp chất này. Các chất đồng vị bao gồm nguyên tử có cùng số lượng nguyên tử nhưng số khối khác nhau. Để làm ví dụ chung và không giới hạn phạm vi của sáng chế, các chất đồng vị của hydro bao gồm đơteri (D) và triti (T). Các chất đồng vị của cacbon bao gồm  $^{13}\text{C}$  và  $^{14}\text{C}$ . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế thường có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc bằng các quy trình tương tự như quy trình được nêu trong bản mô tả này, bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được đánh dấu. Ví dụ, metyl ( $-\text{CH}_3$ ) cũng bao gồm các nhóm metyl được đơteri hóa như  $-\text{CD}_3$ .

Các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng theo cách bất kỳ thích hợp đối với tình trạng bệnh cần điều trị, có thể phụ thuộc vào nhu cầu về việc điều trị đặc hiệu vị trí hoặc lượng hợp chất có công thức (I) cần phân phối.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược pha loãng và/hoặc chất hỗ trợ không độc, được dụng (nói chung trong bản mô tả này được gọi là “chất mang”) và, nếu muốn, các hoạt chất khác. Các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng qua đường thích hợp bất kỳ, tốt hơn nếu ở dạng dược phẩm được làm thích hợp đối với đường dùng này, và với liều có hiệu quả đối với việc điều trị được dự định. Các hợp chất và chế phẩm theo sáng chế có thể, ví dụ được sử dụng qua đường miệng, niêm mạc, hoặc ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm vào mạch máu, tiêm tĩnh mạch, tiêm màng bụng, tiêm dưới da, tiêm bắp, và tiêm vào xương ức trong chế phẩm liều đơn vị chứa chất mang, chất hỗ trợ, và chất dẫn được dụng thông thường. Ví dụ, chất mang được dụng có thể là hỗn hợp chứa manitol hoặc lactoza và xenluloza vi tinh thể. Hỗn hợp này có thể chứa các thành phần bổ sung như tá dược trơn, ví dụ magie stearat và tá dược rã như crospovidon. Hỗn hợp của các chất mang này có thể được nạp vào viên nang gelatin hoặc được dập thành viên nén. Dược phẩm này có thể được sử dụng ở dạng liều sử dụng qua đường miệng hoặc tiêm truyền chẳng hạn.

Để sử dụng qua đường miệng, dược phẩm này có thể ở dạng, ví dụ viên nén, viên nang, viên nang chứa dịch thuốc, hỗn dịch, hoặc dung dịch. Tốt hơn nếu, dược phẩm này được bào chế ở dạng liều đơn vị chứa một lượng hoạt chất cụ thể. Ví dụ, dược phẩm này có thể được tạo ra ở dạng viên nén hoặc viên nang chứa một lượng hoạt chất nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 1000mg, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,25mg đến 250mg, và tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,5mg đến 100mg. Liều hằng ngày thích hợp đối với người hoặc động vật có vú khác có thể thay đổi một cách rộng rãi tùy thuộc vào tình trạng của đối tượng bị bệnh và các yếu tố khác, nhưng có thể được xác định bằng các phương pháp thường quy.

Dược phẩm bất kỳ theo sáng chế có thể, ví dụ được phân phối qua đường miệng thông qua dạng bào chế bất kỳ chấp nhận được và là thích hợp để sử dụng qua đường miệng. Các dạng bào chế sử dụng qua đường miệng được đưa ra làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ viên nén, viên ngậm dẹt, kẹo ngậm, hỗn dịch nước và hỗn dịch dầu, bột hoặc hạt dễ phân tán, nhũ tương, viên nang cứng và viên nang mềm, viên nang chứa dịch thuốc, xirô, và cồn ngọt. Dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực sản xuất dược phẩm để sử dụng qua đường miệng. Để thu được các dược phẩm dễ dùng, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một chất được chọn từ chất làm ngọt, chất tạo hương, chất màu, chất làm dịu, chất chống oxy hóa, và chất bảo quản.

Viên nén có thể, ví dụ được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I) với ít nhất một tá dược được dụng, không độc thích hợp để sản xuất viên nén. Ví dụ về các tá dược bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ tá dược pha loãng trợ, ví dụ canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat, và natri phosphat; tá dược rã và tạo hạt, ví dụ xenluloza vi tinh thể, natri croscarmelloza, tinh bột ngô, và axit alginic; chất kết dính, ví dụ tinh bột, gelatin, polyvinyl-pyrrolidon, và acacia; và tá dược trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic, và talc. Ngoài ra, viên nén có thể không được bao, hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã biết để che giấu vị khó chịu của dược chất có vị không ưa thích, hoặc làm chậm sự tan rã và hấp thu của hoạt chất trong đường tiêu hóa nhờ đó duy trì tác dụng của hoạt chất trong một khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ về các chất che giấu vị hòa tan trong nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxypropyl-metylxenluloza và hydroxypropyl-xenluloza. Ví dụ về các chất làm chậm thời gian bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etyl xenluloza và xenluloza axetat butyrat.

Viên nang cứng gelatin có thể, ví dụ được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I) với ít nhất một tá dược pha loãng dạng rắn trơ, ví dụ canxi cacbonat; canxi phosphat; và kaolin.

Viên nang mềm gelatin có thể, ví dụ được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I) với ít nhất một chất mang hòa tan trong nước, ví dụ polyetylen glycol; và ít nhất một môi trường dầu, ví dụ dầu lạc, parafin lỏng, và dầu oliu.

Hỗn dịch nước có thể được bào chế, ví dụ bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I) với ít nhất một tá dược thích hợp để sản xuất hỗn dịch nước. Các tá dược làm ví dụ thích hợp để sản xuất hỗn dịch nước bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ chất tạo hỗn dịch, ví dụ như, natri carboxymetylxenluloza, metyloxenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri alginat, axit alginic, polyvinyl-pyrrolidon, gôm tragacanth, và gôm acacia; chất phân tán hoặc gây thấm, ví dụ phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ lexitin; các sản phẩm ngưng tụ của alkylen oxit với các axit béo, ví dụ polyoxyetylen stearat; các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với rượu béo mạch dài, ví dụ heptadecaetylen-oxycetanol; các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol, ví dụ polyoxyetylen sorbitol monooleat; và các sản phẩm ngưng tụ của etylen oxit với este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ polyetylen sorbitan monooleat. Hỗn dịch nước cũng có thể chứa ít nhất một chất bảo quản, ví dụ etyl và n-propyl p-hydroxybenzoat; ít nhất một chất màu; ít nhất một chất tạo hương; và/hoặc ít nhất một chất làm ngọt, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ sucroza, sacarin, và aspartam.

Hỗn dịch dạng dầu có thể, ví dụ được bào chế bằng cách tạo hỗn dịch ít nhất một hợp chất có công thức (I) trong dầu thực vật, ví dụ dầu lạc; dầu oliu; dầu vừng; và dầu dừa; hoặc trong dầu khoáng, ví dụ parafin lỏng. Hỗn dịch dạng dầu cũng có thể chứa ít nhất một chất làm đặc, ví dụ sáp ong; parafin rắn; và rượu xetylic. Để thu được hỗn dịch dạng dầu dễ dùng, ít nhất một chất làm ngọt đã nêu trên, và/hoặc ít nhất một chất tạo hương có thể được bổ sung vào hỗn dịch dạng dầu này. Hỗn dịch dạng dầu có thể còn chứa ít nhất một chất bảo quản, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ chất chống oxy hóa như hydroxyanisol được butyl hóa, và alpha-tocopherol.

Bột và hạt dễ phân tán có thể, ví dụ được bào chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất có công thức (I) với ít nhất một chất phân tán và/hoặc gây thấm; ít nhất một chất tạo

hỗn dịch; và/hoặc ít nhất một chất bảo quản. Các chất phân tán, chất gây thấm, và chất tạo hỗn dịch thích hợp là đã được nêu trên. Các chất bảo quản làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic. Ngoài ra, bột và hạt dễ phân tán cũng có thể chứa ít nhất một tá dược, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ chất làm ngọt; chất tạo hương; và chất màu.

Nhũ tương chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) có thể, ví dụ được bào chế ở dạng nhũ tương dầu trong nước. Pha dầu của nhũ tương này chứa hợp chất có công thức (I) có thể được cấu thành từ các thành phần đã biết theo cách đã biết. Pha dầu có thể được tạo ra bởi, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ dầu thực vật, ví dụ dầu oliu và dầu lạc; dầu khoáng, ví dụ parafin lỏng; và hỗn hợp của chúng. Trong khi pha này có thể chỉ chứa chất nhũ hóa, nó có thể chứa hỗn hợp gồm ít nhất một chất nhũ hóa và chất béo hoặc dầu hoặc cả chất béo lẫn dầu. Các chất nhũ hóa thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ các phosphatit có trong tự nhiên, ví dụ lexitin đậu tương; este hoặc este một phần có nguồn gốc từ axit béo và hexitol anhydrit, ví dụ sorbitan monooleat; và các sản phẩm ngưng tụ của este một phần với etylen oxit, ví dụ polyoxyetylen sorbitan monooleat. Tốt hơn nữa, chất nhũ hóa ưa nước được bao gồm cùng với chất nhũ hóa ưa chất béo có vai trò như chất làm ổn định. Cũng được ưu tiên bao gồm cả dầu lẫn chất béo. Đồng thời, (các) chất nhũ hóa cùng hoặc không cùng (các) chất làm ổn định cấu thành nên thành phần được gọi là sáp nhũ hóa, và sáp này cùng với dầu và chất béo cấu thành nên thành phần được gọi là chất nền thuốc mỡ nhũ hóa, mà chất nền này tạo ra pha phân tán dạng dầu của các chế phẩm dạng kem. Nhũ tương cũng có thể chứa chất làm ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản, và/hoặc chất chống oxy hóa. Các chất nhũ hóa và các chất làm ổn định nhũ tương thích hợp để sử dụng trong chế phẩm theo sáng chế bao gồm Tween 60, Span 80, rượu xetostearylic, rượu myristylic, glyxeryl monostearat, natri lauryl sulfat, glyxeryl distearat riêng rẽ hoặc kết hợp với sáp, hoặc các nguyên liệu khác đã biết trong lĩnh vực này.

Các hợp chất có công thức (I) có thể, ví dụ còn được phân phối qua đường tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, và/hoặc tiêm bắp thông qua dạng để tiêm được dụng và thích hợp bất kỳ. Các dạng để tiêm được đưa ra làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ dung dịch nước vô trùng chứa chất dẫn và dung môi được dụng như nước, dung dịch Ringer, và dung dịch natri clorua đẳng trương; vi nhũ tương dầu trong nước vô trùng; và hỗn dịch nước hoặc hỗn dịch dầu.

Các chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng đẳng trương dạng nước hoặc không phải nước. Các dung dịch và hỗn dịch này có thể được bào chế từ bột hoặc hạt vô trùng bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược pha loãng đã nêu để sử dụng trong các chế phẩm sử dụng qua đường miệng hoặc bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc gây thấm và các chất tạo hỗn dịch thích hợp khác. Các hợp chất này có thể được hòa tan trong nước, polyetylen glycol, propylen glycol, etanol, dầu ngô, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu vừng, rượu benzylic, natri clorua, gôm, tragacanth và/hoặc các dung dịch đậm khác nhau. Các chất bổ trợ khác và các chế độ dùng là đã biết rõ và phổ biến trong lĩnh vực dược phẩm. Hoạt chất này cũng có thể được sử dụng bằng cách tiêm ở dạng chế phẩm với chất mang thích hợp bao gồm nước muối, dextroza, hoặc nước, hoặc với xyclodextrin (tức là, CAPTISOL®), hòa tan đồng dung môi (tức là, propylen glycol) hoặc hòa tan mixen (tức là, Tween 80).

Chế phẩm thuốc tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch thuốc tiêm vô trùng trong tá dược pha loãng hoặc dung môi không độc dùng được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ dung dịch trong 1,3-butandiol. Các chất dẫn và dung môi được chấp nhận có thể được sử dụng bao gồm nước, dung dịch Ringer, và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi, vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi ngọt dịu bất kỳ có thể được sử dụng, bao gồm các mono-glyxerit hoặc di-glyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic có thể được sử dụng trong các chế phẩm tiêm.

Vi nhũ tương dầu trong nước thuốc tiêm vô trùng có thể, ví dụ được bào chế bằng cách 1) hòa tan ít nhất một hợp chất có công thức (I) trong pha dầu, ví dụ hỗn hợp chứa dầu đậu tương và lexitin; 2) kết hợp pha dầu chứa hợp chất có công thức (I) với hỗn hợp nước và glyxerol; và 3) xử lý dạng kết hợp này để tạo ra vi nhũ tương.

Hỗn dịch nước vô trùng hoặc hỗn dịch dầu vô trùng có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, dung dịch hoặc hỗn dịch nước vô trùng có thể được bào chế với tá dược pha loãng hoặc dung môi không độc dùng được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ 1,3-butan diol; và hỗn dịch vô trùng dạng dầu có thể được bào chế với dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch vô trùng không độc chấp nhận được, ví dụ các dầu không bay hơi vô trùng, ví dụ mono- hoặc diglyxerit tổng hợp; và các axit béo, ví dụ axit oleic.

Chất mang, chất hỗ trợ, và chất dẫn được dùng có thể được sử dụng trong được phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, các hệ phân phối được chất tự nhũ hóa (self-emulsifying drug delivery system - SEDDS) như d-alpha-tocopherol polyetylen glycol 1000 succinat, chất hoạt động bề mặt được sử dụng trong các được phẩm dạng liều như Tweens, dầu thầu dầu được polyetoxy hóa như chất hoạt động bề mặt CREMOPHOR® (BASF), hoặc chất nền phân phối bằng polyme tương tự khác, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần chứa các axit béo thực vật bão hòa, nước, muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic oxit keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, các chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetyl xenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và chất béo lỏng cừu. Các cyclodextrin như alpha-cyclodextrin, beta-cyclodextrin, và gama-cyclodextrin, hoặc các dẫn xuất được biến đổi hóa học như hydroxyalkylcyclodextrin, bao gồm 2-cyclodextrin và 3-hydroxypropyl-cyclodextrin, hoặc các dẫn xuất được hòa tan khác cũng có thể được sử dụng thuận lợi để làm tăng sự phân phối của các hợp chất có công thức được nêu trong bản mô tả này.

Các hoạt chất theo sáng chế có thể được xử lý theo các phương pháp dược học thông thường để tạo ra được chất để sử dụng cho các đối tượng bị bệnh, bao gồm người và động vật có vú khác. Được phẩm này có thể được đưa vào các thao tác dược học thông thường như tiết trùng và/hoặc có thể chứa các chất hỗ trợ thông thường, như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất gây thấm, chất nhũ hóa, chất đệm v.v.. Viên nén và viên tròn có thể được bào chế bổ sung bằng lớp bao tan trong ruột. Các chế phẩm như vậy cũng có thể bao gồm các chất hỗ trợ, như chất gây thấm, làm ngọt, tạo hương, và chất thơm.

Các lượng hợp chất được sử dụng và chế độ liều để điều trị tình trạng bệnh bằng các hợp chất và/hoặc chế phẩm theo sáng chế phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm tuổi, cân nặng, giới tính, tình trạng bệnh của đối tượng, loại bệnh, mức độ nghiêm trọng của bệnh, đường và tần suất dùng, và hợp chất cụ thể được sử dụng. Do đó, chế độ liều có thể thay đổi rộng, nhưng có thể được xác định thường quy bằng các phương pháp chuẩn. Liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg thể trọng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,0025 đến 50mg/kg thể trọng và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,005 đến 10mg/kg thể trọng, có thể thích hợp. Liều hàng ngày có thể được sử dụng theo một

đến bốn liều mỗi ngày. Các phác đồ dùng liều khác bao gồm một liều mỗi tuần và một liều mỗi chu kỳ hai ngày.

Nhằm các mục đích trị liệu, các hoạt chất theo sáng chế thường được kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ trợ thích hợp đối với đường dùng được chỉ định. Nếu được sử dụng qua đường miệng, các hợp chất có thể được trộn với lactoza, sucroza, tinh bột, xenluloza este của axit alkanoic, xenluloza alkyl este, talc, axit stearic, magie stearat, magie oxit, các muối natri và canxi của axit phosphoric và sulfuric, gelatin, gôm acaxia, natri alginat, polyvinylpyrrolidon, và/hoặc rượu polyvinyllic, và sau đó, được dập thành viên nén hoặc bao nang để sử dụng thuận tiện. Các viên nang hoặc viên nén như vậy có thể chứa thành phần giải phóng có kiểm soát do có thể được tạo ra ở dạng phân tán hoạt chất trong hydroxypropylmetyl xenluloza.

Dược phẩm theo sáng chế chứa ít nhất một hợp chất có công thức (I) và tùy ý chất bổ sung được chọn từ chất mang, chất bổ trợ, và chất dẫn được dụng bất kỳ. Các chế phẩm khác theo sáng chế chứa hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này, hoặc tiền dược chất của nó, và chất mang, chất bổ trợ, hoặc chất dẫn được dụng.

Các hợp chất theo sáng chế điều biến hoạt tính kinaza, bao gồm sự điều biến Btk. Các loại hoạt tính kinaza khác có thể được điều biến bởi các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, họ Tec của các kinaza, như BMX, Btk, ITK, TXK và Tec, và các thể đột biến của chúng.

Do đó, các hợp chất có công thức (I) là hữu ích để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến sự điều biến hoạt tính kinaza, và đặc biệt là ức chế chọn lọc hoạt tính Btk. Các tình trạng bệnh như vậy bao gồm các bệnh qua trung gian tế bào B trong đó các mức xytokin được điều biến là kết quả của sự truyền tín hiệu nội bào.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ mỗi hoặc cả hai biện pháp đáp ứng và phòng ngừa, ví dụ biện pháp được thiết kế để ức chế hoặc trì hoãn sự khởi phát của bệnh hoặc rối loạn, làm giảm toàn bộ hoặc một phần triệu chứng hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc để làm thuyên giảm, cải thiện, giảm bớt, hoặc chữa bệnh hoặc rối loạn và/hoặc các triệu chứng của nó.

Về mặt hoạt tính của chúng làm các chất ức chế chọn lọc Btk, các hợp chất có công thức (I) là hữu ích để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến xytokin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm như Crohn's và bệnh viêm loét đại tràng, bệnh

hen, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; các bệnh tự miễn như bệnh Graves, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống và bệnh vẩy nến; các rối loạn hủy xương như bệnh tiêu xương, bệnh viêm xương khớp, chứng loãng xương và rối loạn xương liên quan đến đa u tủy; các rối loạn tăng sinh như bệnh bạch cầu tủy cấp tính và bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính; các rối loạn tạo mạch như các khối u rắn, sự tân tạo mạch mắt, và u mạch máu ở trẻ em; các bệnh nhiễm trùng như bệnh nhiễm trùng máu, sốc do nhiễm khuẩn, và bệnh shigella; bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh thiếu máu não cục bộ hoặc bệnh thoái hóa thần kinh gây ra do tổn thương do chấn thương, bệnh ung thư và virus như di căn u melanin, bệnh sacom Kaposi, bệnh đa u tủy, bệnh nhiễm HIV, bệnh viêm võng mạc do AIDS và CMV.

Cụ thể hơn, các tình trạng bệnh hoặc các bệnh cụ thể that có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm tụy (cấp tính hoặc mạn tính), bệnh hen, bệnh hen, hội chứng suy hô hấp ở người lớn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm tiểu cầu thận, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh cứng bì, hội chứng Sjögren, bệnh viêm tuyến giáp mạn tính, bệnh Graves, bệnh viêm dạ dày tự miễn, bệnh đái tháo đường, bệnh thiếu máu tan hồng cầu tự miễn, bệnh giảm bạch cầu trung tính tự miễn, chứng giảm lượng tiểu cầu, bệnh viêm da cơ địa dị ứng, bệnh viêm gan mạn hoạt động, bệnh nhược cơ năng, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh vẩy nến, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh viêm phản ứng gây ra bởi endotoxin, bệnh lao, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh thoái hóa cơ, chứng suy mòn, bệnh khớp do bệnh vẩy nến, hội chứng Reiter, bệnh gút, bệnh khớp do chấn thương, bệnh khớp do bệnh sỏi Đức, bệnh viêm màng hoạt dịch cấp tính, bệnh tế bào  $\beta$  tụy; các bệnh được đặc trưng bởi sự thâm nhiễm bạch cầu trung tính ở ạt; bệnh viêm đốt sống dạng thấp, bệnh khớp do bệnh gút và các tình trạng viêm khớp khác, bệnh Kawasaki, bệnh đa dây thần kinh mất myelin viêm mạn tính (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy - CIDP), bệnh viêm bì cơ, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh kháng yếu tố VIII, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, bệnh nhược cơ năng, bệnh Goodpasture, hội chứng kháng phospholipit, bệnh viêm mạch liên quan đến ANCA, bệnh viêm bì cơ/bệnh viêm đa cơ, bệnh sốt rét thể não, mạn bệnh viêm phổi mạn tính, bệnh nhiễm bụi silic, bệnh saccoit phổi, bệnh tiêu xương, chứng thải loại mảnh ghép khác loại, chứng sốt và chứng đau cơ do nhiễm khuẩn, chứng suy mòn thứ

phát sau nhiễm khuẩn, chúng tạo ra dạng tủy, chúng tạo ra mô sẹo, bệnh viêm loét đại tràng, sốt, bệnh cúm, chứng loãng xương, bệnh viêm xương khớp, bệnh bạch cầu tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, di căn u melanin, bệnh sacom Kaposi, bệnh đa u tủy, bệnh nhiễm khuẩn, chứng sốc do nhiễm khuẩn, và bệnh shigella; bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh thiếu máu não cục bộ hoặc bệnh thoái hóa thần kinh gây ra bởi tổn thương do chấn thương; các rối loạn tạo mạch bao gồm các khối u rắn, sự tân tạo mạch mắt, và u mạch máu ở trẻ em; các bệnh virus bao gồm bệnh viêm gan nhiễm khuẩn cấp tính (bao gồm bệnh viêm gan A, bệnh viêm gan B và bệnh viêm gan C), bệnh nhiễm HIV và bệnh viêm võng mạc CMV, AIDS, ARC hoặc khối u ác tính, và hecpet; bệnh đột quỵ, bệnh thiếu máu cục bộ cơ tim, bệnh thiếu máu cục bộ tim bẩm sinh đột quỵ, chứng giảm oxy huyết cơ quan, chứng tăng sản mạch, tổn thương tái tưới máu tim và thận, chứng huyết khối, chứng phì đại tim, chứng kết tụ tiểu cầu gây ra do thrombin, chứng nhiễm độc huyết và/hoặc hội chứng sốc do nhiễm độc, các tình trạng bệnh lý liên quan đến prostaglandin endoperoxidaza synthase-2, và bệnh pemphigut thông thường.

Tốt hơn nếu tình trạng bệnh lý được chọn từ bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng, chứng thải loại mảnh ghép khác loại, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh vẩy nến, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, bệnh khớp do bệnh vẩy nến, bệnh pemphigut thông thường và bệnh xơ cứng rải rác. Theo cách khác, tốt hơn nếu tình trạng bệnh lý được chọn từ tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, bao gồm tổn thương tái tưới máu do thiếu máu não cục bộ do bệnh đột quỵ gây ra và tổn thương tái tưới máu ở tim do thiếu máu cục bộ do chứng nhồi máu cơ tim gây ra hoặc tốt hơn nếu tình trạng bệnh là bệnh đa u tủy.

Ngoài ra, các chất ức chế Btk theo sáng chế ức chế sự biểu hiện của các protein tiền viêm cảm ứng như prostaglandin endoperoxidase synthase-2 (PGHS-2), còn được gọi là cyclooxygenase-2 (COX-2). Do đó, các tình trạng bệnh lý liên quan đến Btk khác bao gồm chứng phù, giảm đau, chứng sốt và đau, như chứng đau thần kinh cơ, chứng đau đầu, chứng đau gây ra do bệnh ung thư, chứng đau răng và chứng đau do viêm khớp. Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhiễm virus thú y, như bệnh nhiễm lentivirus, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, virus gây thiếu máu nhiễm trùng ở loài ngựa; hoặc bệnh nhiễm retrovirus, bao gồm virus gây suy giảm miễn dịch ở loài mèo, virus gây suy giảm miễn dịch ở loài bò, và virus gây suy giảm miễn dịch ở loài chó.

Thuật ngữ “tình trạng bệnh lý liên quan đến Btk” hoặc “bệnh hoặc rối loạn liên quan đến Btk” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ toàn bộ các tình trạng bệnh lý được xác định trên đây như được nhắc lại, cũng như tình trạng bệnh khác bất kỳ bị ảnh hưởng bởi hoạt tính Btk kinaza.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả khi được sử dụng ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp để ức chế Btk.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến Btk kinaza như vậy, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng ít nhất một hợp chất có công thức (I). Lượng hữu hiệu điều trị để điều trị các tình trạng bệnh như vậy có thể được sử dụng. Các phương pháp theo phương án này có thể được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến Btk kinaza như điều trị các rối loạn dị ứng và/hoặc bệnh tự miễn và/hoặc bệnh viêm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, SLE, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm nhiều mạch máu, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát (idiopathic thrombocytopenic purpura - ITP), chứng nhược cơ năng, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh đa xơ cứng (multiple sclerosis - MS), thải loại mảnh ghép, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh viêm thận màng, bệnh viêm ruột, bệnh thiếu máu tan hồng cầu tự miễn, bệnh viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh ngưng kết tổ lạnh và nóng, hội chứng Evans, hội chứng tan máu tăng ure huyết/ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (hemolytic uremic syndrome/thrombotic thrombocytopenic purpura - HUS/TTP), bệnh sarcoit, hội chứng Sjögren, bệnh thần kinh ngoại biên (ví dụ, hội chứng Guillain-Barre), bệnh pemphigut thông thường, và bệnh hen.

Phương pháp điều trị tình trạng bệnh lý liên quan đến Btk kinaza có thể bao gồm bước sử dụng ít nhất một hợp chất có công thức (I) riêng rẽ hoặc kết hợp với nhau và/hoặc các dược chất thích hợp khác hữu ích trong điều trị các tình trạng bệnh này. Các lượng hữu hiệu điều trị của ít nhất một hợp chất có công thức (I) và các dược chất thích hợp khác để điều trị các tình trạng bệnh như vậy có thể được sử dụng. Do đó, “lượng hữu hiệu điều trị” cũng được sử dụng trong bản mô tả để chỉ lượng kết hợp của các hợp chất theo sáng chế có hiệu quả để điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến Btk kinaza. Các kết hợp của các hợp chất tốt hơn nếu kết hợp hiệp đồng. Sự hiệp đồng, như đã được mô tả, ví dụ trong bài báo: Chou et al., *Adv. Enzyme Regul.*, 22:27-55 (1984), xảy ra khi tác dụng (trong trường hợp này, ức chế Btk) của các hợp chất khi được sử dụng kết hợp là

lớn hơn so với tác dụng cộng hợp của các hợp chất khi được sử dụng riêng rẽ ở dạng một chất duy nhất. Nói chung, tác dụng hiệp đồng được thể hiện rõ ràng nhất ở các nồng độ hợp chất dưới tối ưu. Sự hiệp đồng có thể, xét về mặt tính độc tế bào thấp hơn, làm tăng tác dụng kháng Btk, hoặc một số tác dụng có lợi khác của sự kết hợp này so với các thành phần riêng rẽ.

Ví dụ về các dược chất khác như vậy bao gồm corticosteroid, rolipram, calphostin, dược chất chống viêm ức chế xytokin (cytokine-suppressive anti-inflammatory drug - CSAID), imidazo[1,2-A]quinoxalin được thể ở vị trí số 4 như được bộc lộ trong patent Mỹ số 4,200,750; Interleukin-10, glucocorticoid, salixylat, nitơ oxit, và chất ức chế miễn dịch khác; chất ức chế sự di chuyển qua nhân, như deoxyspergualin (DSG); dược chất chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug - NSAID) như ibuprofen, celecoxib và rofecoxib; steroid như prednison hoặc dexametason; chất chống virus như abacavir; chất chống tăng sinh như metotrexat, leflunomide, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); các thuốc gây độc tế bào như azathioprine và cyclophosphamid; chất ức chế TNF- $\alpha$  như tenidap, kháng thể kháng TNF hoặc thụ thể TNF hòa tan, và rapamycin (sirolimus hoặc RAPAMUNE®) hoặc các dẫn xuất của chúng.

Các dược chất khác nêu trên, khi được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, có thể được sử dụng, ví dụ với các lượng nêu trong *Physicians' Desk Reference* (PDR) hoặc nếu không được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Trong các phương pháp theo sáng chế, (các) dược chất khác như vậy có thể được sử dụng trước, đồng thời, hoặc sau khi dùng các hợp chất theo sáng chế. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm có khả năng điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến Btk kinaza, bao gồm các tình trạng bệnh qua trung gian IL-1, IL-6, IL-8, IFN $\gamma$  và TNF- $\alpha$ , như đã được mô tả trên đây.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các dược chất khác như được mô tả trên đây và có thể được bào chế, ví dụ bằng cách sử dụng các chất dẫn hoặc tá dược pha loãng rắn hoặc lỏng thông thường, cũng như các chất phụ gia dược dụng thuộc loại thích hợp với chế độ dùng mong muốn (ví dụ, tá dược, tá dược dính, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất tạo hương vị, v.v.) theo các kỹ thuật như các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực dược phẩm.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong phương pháp điều trị. Theo phương án này, bước sử dụng trong phương pháp điều trị có thể bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (I) với lượng hữu hiệu điều trị.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) và chất mang dược dụng.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ hợp chất thường được chấp nhận trong lĩnh vực này để phân phối chất có hoạt tính sinh học vào động vật, cụ thể là động vật có vú. Chất mang dược dụng được bào chế theo nhiều yếu tố đã biết trong phạm vi hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các yếu tố đó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, loại và bản chất của hoạt chất được bào chế; đối tượng mà dược phẩm chứa chất này được sử dụng; đường dùng dự định của dược phẩm này; và chỉ định điều trị được hướng tới. Chất mang dược dụng bao gồm cả môi trường lỏng dạng nước và không phải nước, cũng như nhiều dạng liều rắn và bán rắn. Các chất mang này có thể bao gồm nhiều thành phần và các chất phụ gia khác nhau ngoài hoạt chất, các thành phần bổ sung này có mặt trong chế phẩm này vì nhiều lý do, ví dụ độ ổn định của hoạt chất, tá dược dính, v.v., là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mô tả về các chất mang dược dụng thích hợp, và các yếu tố liên quan đến việc chọn chúng, được tìm thấy trong nhiều nguồn có sẵn, ví dụ *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition (1985), được kết hợp vào sáng chế bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng theo cách bất kỳ thích hợp đối với tình trạng bệnh cần điều trị, có thể phụ thuộc vào nhu cầu điều trị đặc hiệu vị trí hoặc lượng thuốc cần phân phối. Việc dùng tại chỗ nói chung được ưu tiên đối với các bệnh lý liên quan đến da, và việc điều trị toàn thân được ưu tiên đối với các tình trạng bệnh ung thư hoặc tiền ung thư, mặc dù các dạng phân phối khác cũng được bao gồm. Ví dụ, các hợp chất này có thể được phân phối qua đường miệng, như ở dạng viên nén, viên nang, hạt, bột, hoặc chế phẩm dạng lỏng bao gồm xirô; dùng tại chỗ, như ở dạng dung dịch, hỗn dịch, gel hoặc thuốc mỡ; dưới lưỡi; qua má; ngoài đường tiêu hóa, như bằng các kỹ thuật tiêm hoặc truyền tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm vào xương ức (ví dụ, các dung dịch hoặc hỗn dịch nước hoặc không phải là nước thuốc tiêm vô trùng); qua đường mũi như bằng cách phun xịt; tại chỗ, như ở dạng kem hoặc thuốc mỡ; trực

tràng như ở dạng thuốc đặt; hoặc liposom. Dược phẩm dạng liều đơn vị chứa các chất dẫn hoặc tá dược pha loãng được dụng không độc có thể được sử dụng. Các hợp chất này có thể được sử dụng ở dạng thích hợp để giải phóng tức thì hoặc giải phóng kéo dài. Việc giải phóng tức thì hoặc giải phóng kéo dài có thể đạt được bằng dược phẩm thích hợp hoặc, cụ thể là trong trường hợp giải phóng kéo dài, bằng các dụng cụ như dụng cụ cấy dưới da hoặc bơm thẩm thấu.

Dược phẩm để sử dụng tại chỗ chứa chất mang dùng tại chỗ như Plastibase (dầu khoáng được tạo gel bằng polyetylen).

Dược phẩm sử dụng qua đường miệng được đưa ra làm ví dụ bao gồm hỗn dịch có thể chứa, ví dụ xenluloza vi tinh thể để tạo khối, axit alginic hoặc natri alginat làm chất tạo hỗn dịch, metylxenluloza làm chất làm tăng độ nhớt, và chất làm ngọt hoặc chất tạo hương vị như các chất đã biết trong lĩnh vực này; và viên nén giải phóng tức thì có thể chứa, ví dụ xenluloza vi tinh thể, dicanxi phosphat, tinh bột, magie stearat và/hoặc lactoza và/hoặc các tá dược khác, chất kết dính, tá dược độn, tá dược rã, tá dược pha loãng và tá dược trơn như các chất đã biết trong lĩnh vực này. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được phân phối qua đường miệng bằng cách dùng dưới lưỡi và/hoặc qua má, ví dụ với viên nén đúc, nén, hoặc được làm đông khô. Dược phẩm có thể chứa các tá dược pha loãng tan nhanh như manitol, lactoza, sucroza, và/hoặc xyclodextrin. Dược phẩm này còn có thể chứa các tá dược có khối lượng phân tử cao như xenluloza (AVICEL®) hoặc polyetylen glycol (PEG); tá dược trợ giúp sự bám dính vào niêm mạc như hydroxypropyl xenluloza (HPC), hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), natri carboxymetyl xenluloza (SCMC), và/hoặc copolyme anhydrit maleic (ví dụ, Gantrez); và các chất kiểm soát giải phóng như copolyme polyacrylic (ví dụ, Carbopol 934). Chất trơn chảy, chất gây trượt, chất tạo hương vị, chất màu và chất làm ổn định cũng có thể được bổ sung để dễ dàng cho việc sản xuất và sử dụng.

Dược phẩm để sử dụng ở dạng sol khí hoặc hít qua mũi bao gồm dung dịch có thể chứa, ví dụ rượu benzylic hoặc các chất bảo quản thích hợp khác, các chất tăng hấp thu để tăng cường hấp thu và/hoặc độ sinh khả dụng, và/hoặc các chất hoà tan hoặc phân tán khác như các chất đã biết trong lĩnh vực này.

Dược phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch hoặc hỗn dịch để tiêm có thể chứa, ví dụ các tá dược pha loãng hoặc dung môi được chấp nhận dùng ngoài

đường tiêu hóa, không độc thích hợp, như manitol, 1,3-butandiol, nước, dung dịch Ringer, dung dịch natri clorua đẳng trương, hoặc các chất phân tán hoặc gây thấm và tạo hỗn dịch thích hợp khác, bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp, và các axit béo, bao gồm axit oleic.

Dược phẩm để sử dụng qua đường trực tràng bao gồm thuốc đặt có thể chứa, ví dụ các tá dược không gây kích ứng thích hợp, như bơ cacao, glyxerit este hoặc polyetylen glycol tổng hợp, dạng rắn ở nhiệt độ thường nhưng hóa lỏng và/hoặc tan rã trong trực tràng để giải phóng dược chất.

Lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này, và bao gồm các lượng liều được đưa ra làm ví dụ đối với động vật có vú nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1000mg/kg; nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg/kg; nằm trong khoảng từ 1 đến 50mg/kg; nằm trong khoảng từ 5 đến 250mg/kg; nằm trong khoảng từ 250 đến 1000mg/kg thể trọng hoạt chất mỗi ngày, có thể được sử dụng ở dạng một liều duy nhất hoặc ở dạng liều chia riêng rẽ, như dạng dùng từ 1 đến 4 lần mỗi ngày. Cần phải hiểu rằng liều lượng cụ thể và tần suất dùng liều đối với đối tượng cụ thể bất kỳ có thể thay đổi và sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ ổn định biến đổi và thời gian hoạt động của hợp chất đó, loài, tuổi, thể trọng, sức khỏe tổng quát, giới tính và chế độ ăn của đối tượng, chế độ và thời gian dùng, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cụ thể. Các đối tượng được ưu tiên điều trị bao gồm các động vật, tốt nhất là các loài động vật có vú như người, và các động vật nuôi trong nhà như chó, mèo, ngựa, và các động vật tương tự. Do đó, thuật ngữ “đối tượng bị bệnh” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ toàn bộ các đối tượng, tốt nhất là các loài động vật có vú bị ảnh hưởng bởi sự điều hòa lượng enzym Btk.

Các ví dụ về hợp chất có công thức (I) như được chỉ ra trong phần “Ví dụ thực hiện sáng chế” dưới đây, đã được thử nghiệm trong một hoặc nhiều thử nghiệm được mô tả dưới đây.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 10nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10nM, như được đo bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp ở người. Tốt hơn, nếu các hợp chất có công thức (I) ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 2nM và nhỏ hơn, ví dụ nằm trong

khoảng từ 0,001 đến 2nM. Các hợp chất được ưu tiên khác ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 1,0nM và nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1,0nM.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) hữu ích ức chế dòng canxi nội bào trong các tế bào B Ramos RA1 được kích thích bởi IgM kháng người, với trị số  $IC_{50}$  bằng 250nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 250nM. Tốt hơn nữa, nếu các hợp chất có công thức (I) có khả năng ức chế dòng canxi nội bào trong các tế bào B Ramos RA1 được kích thích bởi IgM kháng người với trị số  $IC_{50}$  bằng 160nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 160nM; và với trị số  $IC_{50}$  bằng 100nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100nM.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 2nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2nM, như được đo bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp ở người, và ức chế dòng canxi nội bào trong các tế bào B Ramos RA1 được kích thích bằng kháng thể kháng IgM của người, với trị số  $IC_{50}$  bằng 500nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500nM.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 2nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2nM, như được đo bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp ở người, và ức chế dòng canxi nội bào trong các tế bào B Ramos RA1 được kích thích bằng kháng thể kháng IgM của người, với trị số  $IC_{50}$  bằng 150nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 150nM.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 2nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 2nM, như được đo bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp ở người, và ức chế dòng canxi nội bào trong các tế bào B Ramos RA1 được kích thích bằng kháng thể kháng IgM của người, với trị số  $IC_{50}$  bằng 60nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 60nM.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 1nM và nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1nM, như được đo bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp ở người, và ức chế dòng canxi nội bào trong các tế bào B Ramos RA1 được kích thích bằng kháng thể kháng IgM của người, với trị số  $IC_{50}$  bằng 500nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500nM.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 1nM và nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1nM, như được đo

bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp ở người, và ức chế dòng canxi nội bào trong các tế bào B Ramos RA1 được kích thích bằng kháng thể kháng IgM của người, với trị số  $IC_{50}$  bằng 150nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 150nM.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 1nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1nM, như được đo bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp ở người, và ức chế dòng canxi nội bào trong các tế bào B Ramos RA1 được kích thích bằng kháng thể kháng IgM của người, với trị số  $IC_{50}$  bằng 60nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 60nM.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 0,5nM và nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5nM, như được đo bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp ở người, và ức chế dòng canxi nội bào trong các tế bào B Ramos RA1 được kích thích bằng kháng thể kháng IgM của người, với trị số  $IC_{50}$  bằng 500nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 500nM.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 0,5nM và nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5nM, như được đo bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp ở người, và ức chế dòng canxi nội bào trong các tế bào B Ramos RA1 được kích thích bằng kháng thể kháng IgM của người, với trị số  $IC_{50}$  bằng 150nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 150nM.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức (I) ức chế các enzym Btk với trị số  $IC_{50}$  bằng 0,5nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 0,5nM, như được đo bằng thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp ở người, và ức chế dòng canxi nội bào trong các tế bào B Ramos RA1 được kích thích bằng kháng thể kháng IgM của người, với trị số  $IC_{50}$  bằng 60nM hoặc nhỏ hơn, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,1 đến 60nM.

#### Phương pháp điều chế

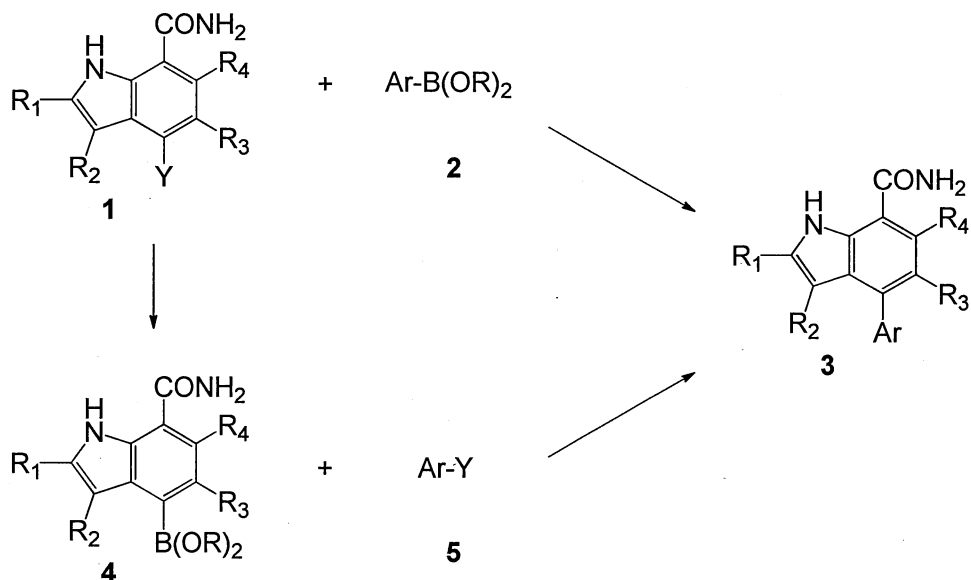
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều cách đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hóa hữu cơ, hoặc bằng cách thay đổi sau đó như được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phương pháp được mô tả dưới đây. Các phản ứng được thực hiện trong dung môi hoặc hỗn hợp dung môi

thích hợp với các chất phản ứng và nguyên liệu được sử dụng và thích hợp để biến đổi hiệu quả. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ sẽ hiểu được rằng nhóm chức có mặt trên phân tử cần phù hợp với các biến đổi được gợi ý. Việc này đôi khi đòi hỏi sự đánh giá để cải biến trình tự của các tổng hợp hoặc để lựa chọn một sơ đồ về quy trình cụ thể so với sơ đồ khác để thu được hợp chất mong muốn theo sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ nhận thấy rằng một vài nhóm chức có mặt trong các hợp chất trung gian, hoặc trong các hợp chất có công thức (I), có thể là không ổn định với, hoặc bằng cách khác không phù hợp đối với, một vài điều kiện phản ứng đã dùng để điều chế chúng hoặc để biến đổi chúng thành hợp chất trung gian khác hoặc thành các hợp chất có công thức (I). Trong các trường hợp này, các nhóm chức có thể được bảo vệ bằng cách biến đổi thành các nhóm chức khác mà ổn định hơn với hoặc thích hợp với các điều kiện phản ứng cần được sử dụng. Sau đó, các nhóm chức bảo vệ này có thể được biến đổi trở lại thành nhóm chức ban đầu ở giai đoạn tổng hợp sau. Ví dụ là sự bảo vệ axit carboxylic như carboxylat este, sự bảo vệ amin bậc một hoặc bậc hai như dẫn xuất *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) hoặc dẫn xuất benzyloxycarbonyl (Cbz), hoặc sự bảo vệ indol nitơ như dẫn xuất 2-trimetylsilyletoxymetyl (SEM). Việc sử dụng các nhóm bảo vệ là đã biết trong tài liệu chuyên ngành; tài liệu đánh giá có căn cứ mô tả nhiều biến đổi đối với nhà thực hành chuyên nghiệp được đào tạo là bài báo: Wuts, P. et al., *Greene's Protectives in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley-Interscience (2006).

Hợp chất 3, thể hiện các hợp chất có công thức (I) nhất định, có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 1.

Sơ đồ 1



Hợp chất indolcarboxamit được thế 1, trong đó Y là nhóm thích hợp như Br, Cl, hoặc triflometansulfonyloxy, có thể được cho phản ứng với axit boronic hoặc este boronat 2, trong đó Ar là nhóm A' trong đó điểm gắn với gốc indol nằm trên vòng benzen hoặc pyridin của A', để thu được hợp chất 3. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng bazơ thích hợp như kali cacbonat, xesi cacbonat hoặc trikali phosphat, và chất xúc tác thích hợp như tetrakis(triphenylphosphin)paladi, 1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen paladi(II) clorua, hoặc 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi(II) clorua, trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan, *N,N*-dimetylformamit hoặc tetrahydrofuran, tùy ý với một hoặc nhiều đồng dung môi thích hợp như nước hoặc etanol. Các phản ứng ghép cặp như vậy thường đã biết là phản ứng ghép cặp Suzuki-Miyaura, và đã biết trong tài liệu hoá học (xem, ví dụ Heravi, M. et al., *Tetrahedron*, 68:9145 (2012), và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này).

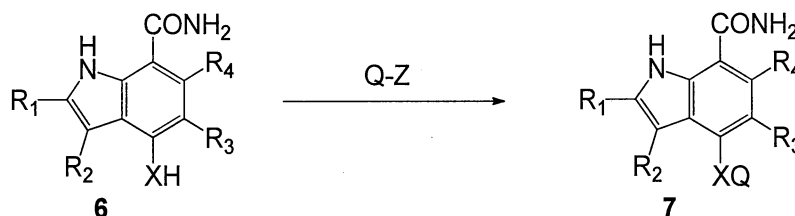
Theo cách khác, hợp chất indolcarboxamit được thế 1 có thể được biến đổi thành axit boronic hoặc este boronat 4 tương ứng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong tài liệu hoá học (xem, ví dụ Ishiyama, T. et al., *Tetrahedron*, 57:9813 (2001), và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này). Ví dụ về các phương pháp này là phản ứng của hợp chất 1 với chất phản ứng như 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) hoặc 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborinan) với sự có mặt của bazơ như kali axetat và chất xúc tác thích hợp như 1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen paladi(II) clorua trong dung môi thích hợp để thu được hợp chất este boronat 4. Theo cách khác, phản ứng của hợp chất 1 trong đó Y là Br với chất phản ứng hữu cơ -

kim loại như butyllithi hoặc isopropylmagie clorua, tiếp đó là cho phản ứng với este của axit boric như trimetyl borat hoặc tri-isopropyl borat, sau đó thủy phân este boronat thu được, có thể thu được hợp chất axit boronic 4 ( $R = H$ ). Phản ứng của hợp chất 4 với hợp chất thích hợp 5, trong đó Ar là nhóm A' trong đó điểm gắn với gốc indol nằm trên vòng benzen hoặc pyridin của A', và Y là nhóm thích hợp như Br, Cl, hoặc triflometansulfonyloxy, bằng cách sử dụng phản ứng ghép cặp Suzuki-Miyaura như được mô tả trên đây, cũng có thể thu được hợp chất 3.

Hợp chất 2 có thể được điều chế từ hợp chất 5 bằng cách sử dụng phương pháp tương tự được mô tả để điều chế hợp chất 4 từ hợp chất 1.

Các hợp chất có công thức (I) nhất định, được thể hiện bởi hợp chất có công thức 7, có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được minh họa trong Sơ đồ 2.

Sơ đồ 2



Các phương pháp này bao gồm việc cho hợp chất 6 mang amin bậc một hoặc bậc hai (tức, trong đó XH là nhóm A của công thức (I) trong đó Q<sub>2</sub> được thay thế bằng H) phản ứng với chất phản ứng thích hợp Q-Z, trong đó Q là Q<sub>2</sub>, hoặc tiền chất của nhóm này, và Z là nhóm rời chuyển như Cl hoặc OH, để thu được hợp chất 7, trong đó XQ là một trong số các nhóm A của công thức (I) thu được từ phản ứng này. Các phản ứng như vậy của amin là đã biết trong tài liệu chuyên ngành. Một ví dụ về phản ứng này là phản ứng axyl hóa của amin với axit carboxylic clorua hoặc anhydrit của axit carboxylic, thường được thực hiện trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, etyl axetat, axetonitril, hoặc diclometan, thường với sự có mặt của bazơ như trietylamin, diisopropyletylamin, pyridin, hoặc dung dịch nước chứa bazơ vô cơ như natri hydroxit hoặc kali cacbonat. Theo cách khác, dung môi như pyridin có thể được sử dụng, trong trường hợp dung môi cũng có thể đóng vai trò là bazơ.

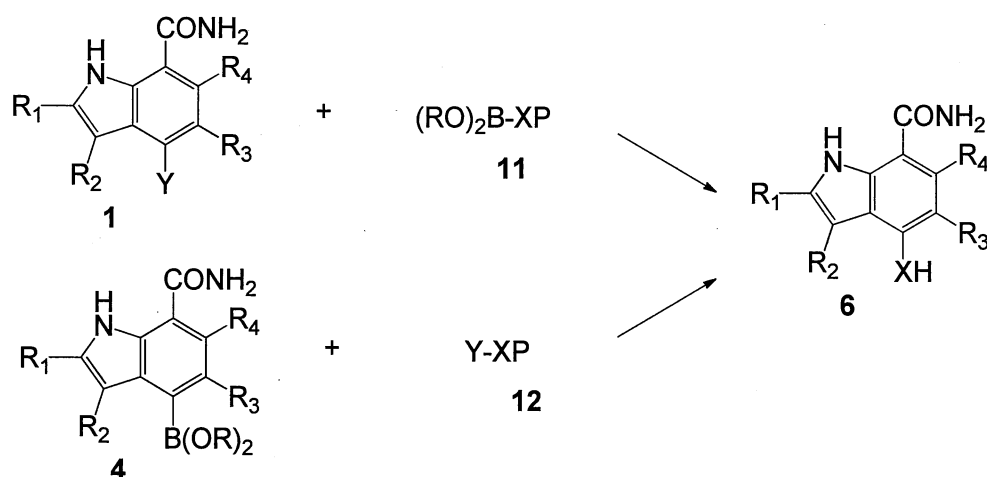
Ví dụ khác về phản ứng được thể hiện trong Sơ đồ 2 là phản ứng axyl hóa của amin của hợp chất 6 với axit carboxylic bằng cách sử dụng chất phản ứng bất kỳ trong số

nhiều chất phản ứng ghép cặp amit đã biết trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamin) phosphoni hexaflophosphat (còn gọi là BOP hoặc chất phản ứng Castro), *O*-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluronium hexaflophosphat (còn gọi là HATU), hoặc chất phản ứng như *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (còn gọi là DCC) hoặc 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (còn gọi là EDC) với sự có mặt của chất đồng phản ứng như 1-hydroxybenzotriazol (còn gọi là HOBT) hoặc 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (còn gọi là HOAT). Các phản ứng như vậy thường được thực hiện trong dung môi thích hợp như ethyl axetat, diclometan, tetrahydrofuran, *N,N*-dimetylformamit hoặc *N*-metylpyrrolidin-2-on, với sự có mặt của bazơ thích hợp như triethylamin hoặc diisopropyletylamin.

Ví dụ khác về phản ứng được thể hiện trong Sơ đồ 2, có thể được sử dụng để điều chế hợp chất 7 trong đó Q là  $\text{SO}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , là phản ứng của amin của hợp chất 6 với 2-cloetansulfonyl clorua thích hợp, trong dung môi thích hợp như diclometan hoặc tetrahydrofuran, với sự có mặt của bazơ như triethylamin hoặc diisopropyletylamin. Trong trường hợp này, 2-cloetansulfonamit trung gian có thể được tạo ra, mà với sự có mặt của bazơ có thể làm hao hụt HCl để thu được etensulfonamit mong muốn.

Các hợp chất trung gian 6 của Sơ đồ 2 có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 1, như được thể hiện trong Sơ đồ 4.

Sơ đồ 4



Phản ứng của hợp chất 1 với axit boronic hoặc este boronat 11 (trong đó XP là tương tự với XH trong Sơ đồ 2; P có thể là H hoặc nhóm bảo vệ amin thích hợp, ví dụ *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) hoặc benzyloxycarbonyl (Cbz), mà là đã biết trong tài liệu

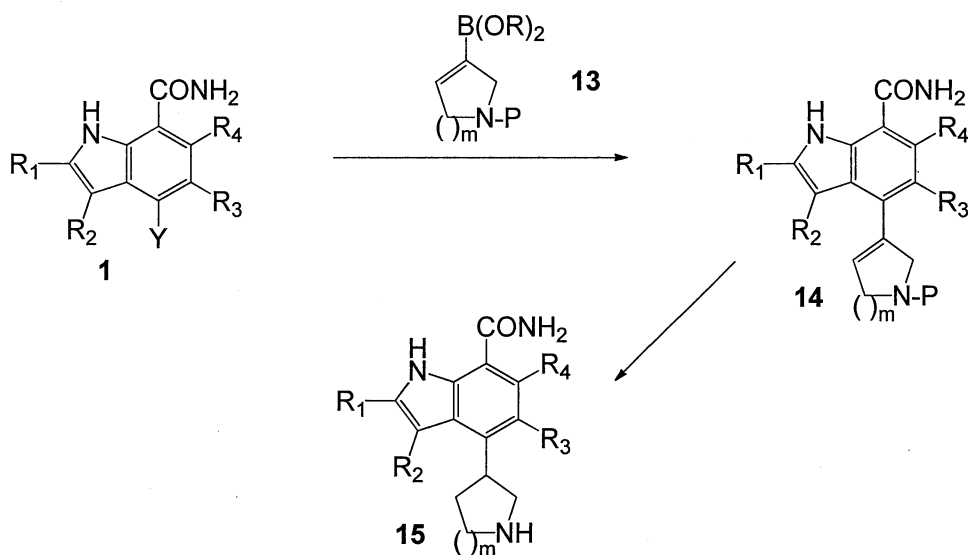
chuyên ngành là các nhóm bảo vệ đối với amin), sử dụng phương pháp ghép cặp Suzuki-Miyaura như được mô tả trên đây (Sơ đồ 1), có thể thu được hợp chất tương ứng 6 sau khi loại nhóm bảo vệ P nếu cần. Nếu P trong hợp chất 11 là H, thì hợp chất 6 có thể thu được trực tiếp.

Tương tự như các phương pháp được minh họa trong Sơ đồ 1, phương pháp khác để điều chế hợp chất 6 của Sơ đồ 2 cũng được thể hiện trong Sơ đồ 4. Phản ứng của axit boronic hoặc este boronat 4 của Sơ đồ 1 với hợp chất 12, trong đó Y là nhóm rời chuyển thích hợp như Br, Cl hoặc triflosulfonyloxy, sử dụng phương pháp ghép cặp Suzuki-Miyaura như được mô tả trên đây, cũng có thể thu được hợp chất 6. Như được mô tả trên đây, P có thể là H, hoặc nhóm bảo vệ thích hợp trong trường hợp khử bảo vệ có thể thu được hợp chất 6.

Ngoài ra, hợp chất 11 có thể được điều chế từ hợp chất 12 bằng cách sử dụng phương pháp tương tự được mô tả để điều chế hợp chất 4 từ hợp chất 1 (Sơ đồ 1).

Các hợp chất 15, là ví dụ về hợp chất 6 của Sơ đồ 2, có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 5.

Sơ đồ 5

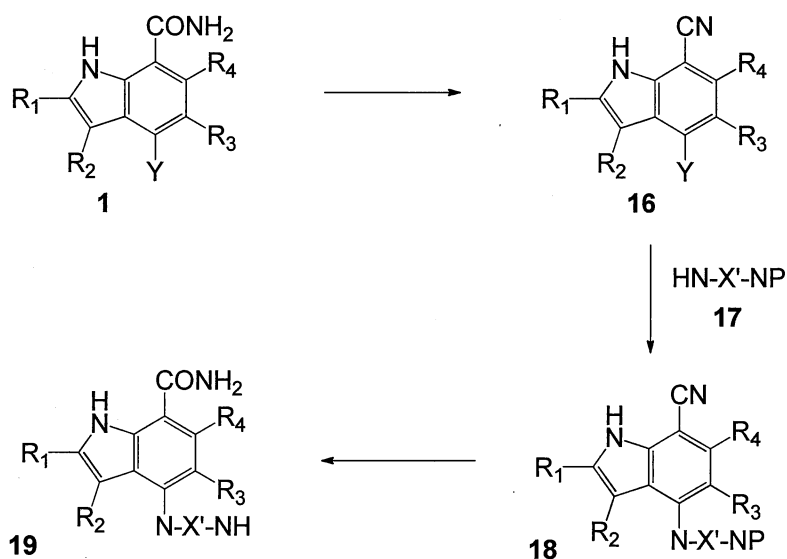


Phản ứng của hợp chất 1 với axit boronic hoặc este boronat vinylic 13, trong đó P là nhóm bảo vệ amin thích hợp như Boc hoặc Cbz và m bằng 1 hoặc 2, sử dụng phản ứng Suzuki-Miyaura như được mô tả trên đây (xem Sơ đồ 1) có thể thu được hợp chất 14. Liên kết đôi của nhân dihydropyrol ( $m=1$ ) hoặc tetrahydropiperidin ( $m=2$ ) 14 có thể được khử bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ bằng

cách cho phản ứng với hydro với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như paladi hấp phụ trên than, trong dung môi thích hợp như metanol hoặc etanol, sau đó bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ nhờ sử dụng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành, để thu được hợp chất 15. (Nếu P là nhóm Cbz, thì việc loại nhóm bảo vệ có thể thu được trong phản ứng tương tự là phản ứng khử liên kết đôi.) Theo cách khác, thứ tự các bước biến đổi hợp chất 14 thành hợp chất 15 có thể được đảo ngược: nhóm bảo vệ P có thể được loại bỏ bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp, tiếp đó là hydro hóa liên kết đôi như đã mô tả.

Hợp chất 19, là hợp chất 6 của Sơ đồ 2, có thể được điều chế như được thể hiện trong Sơ đồ 6.

Sơ đồ 6



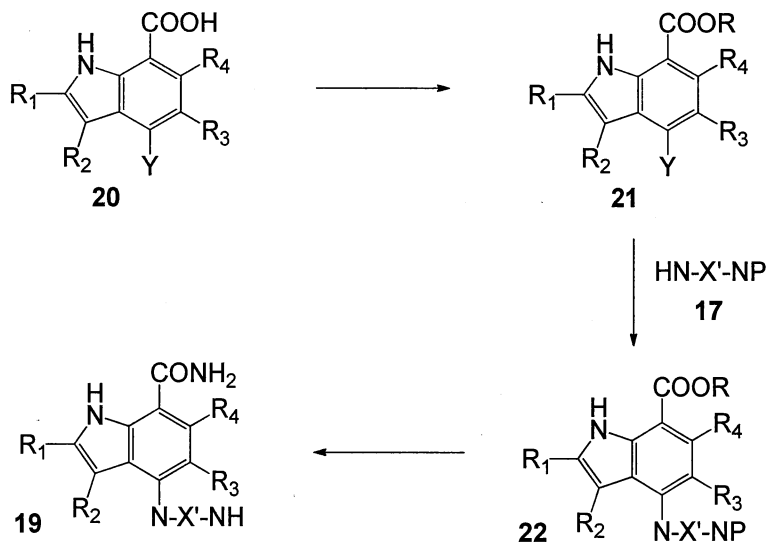
Phản ứng của hợp chất 1 với chất loại nước như phospho oxychlorua, bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành, có thể thu được hợp chất 16. Cho hợp chất 16 với diamin được bảo vệ mono thích hợp như aminopyrrolidin, aminopiperidin, hoặc piperazin (được thể hiện trong HN-X'-NP, 17, trong đó P có thể là nhóm bảo vệ thích hợp như Cbz hoặc Boc) có thể thu được hợp chất tương ứng 18. Phản ứng biến đổi hợp chất 16 thành hợp chất 18 có thể thu được bằng cách sử dụng chất xúc tác paladi thích hợp, ví dụ tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi, phối tử, ví dụ 2,2'-bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtalen (còn gọi là BINAP) hoặc 4,5-bis(diphenylphosphin)-9,9-dimethylxanten (còn gọi là Xantphos), và bazơ như xesi cacbonat hoặc natri *tert*-butoxit, trong dung môi thích hợp như 1,4-dioxan, toluen, *N,N*-dimethylaxetamid hoặc *N*-methylpyrrolidin-2-on. Phản ứng này, thường được gọi là phản

ứng ghép cặp Buchwald, là đã biết trong tài liệu chuyên ngành (xem, ví dụ Surry, D. et al., *Angew. Chem.*, 47:6338 (2008), và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này). Gốc nitril của hợp chất 18 có thể được thủy phân thành amit tương ứng bằng cách cho phản ứng trong điều kiện thích hợp, ví dụ bằng cách gia nhiệt với dung dịch nước axit sulfuric đậm đặc, để thu được hợp chất 19, là ví dụ về hợp chất 6 của Sơ đồ 2. Nhóm bảo vệ P, nếu có mặt trong hợp chất 18, có thể được loại bỏ trong phản ứng này, hoặc theo cách khác có thể được loại bỏ trước hoặc sau bước thủy phân nitril bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong tài liệu hoá học.

Cần lưu ý rằng trong một số trường hợp hợp chất 18 hoặc 19 có thể có tâm bất đối, ví dụ khi hợp chất 17 là 3-aminopyrrolidin được bảo vệ, hoặc 3-aminopiperidin. Trong các trường hợp này, hợp chất 18 hoặc 19 có thể được điều chế ở dạng raxemic bằng cách sử dụng hợp chất raxemic 17 trong bước ghép cặp Buchwald. Theo cách khác, hợp chất 18 hoặc 19 có tâm bất đối có thể được điều chế dạng đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc đồng phân đối ảnh được làm giàu bằng cách sử dụng hợp chất 17 đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc đồng phân đối ảnh được làm giàu trong bước ghép cặp Buchwald. Theo cách khác, trong các trường hợp trong đó tâm bất đối có mặt, hợp chất đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc đồng phân đối ảnh được làm giàu 18 hoặc 19 có thể được điều chế lần lượt từ hợp chất raxemic 18 hoặc 19, sử dụng phương pháp dung giải quang học đã biết trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ bằng cách kết tinh chọn lọc muối đồng phân không đối quang được điều chế bằng axit đồng phân đối ảnh tinh khiết hoặc đồng phân đối ảnh được làm giàu, hoặc bằng cách sắc ký trên pha tĩnh phân tách chất đồng phân quang học.

Hợp chất 19, là hợp chất 6 của Sơ đồ 2, cũng có thể được điều chế như được thể hiện trong Sơ đồ 7.

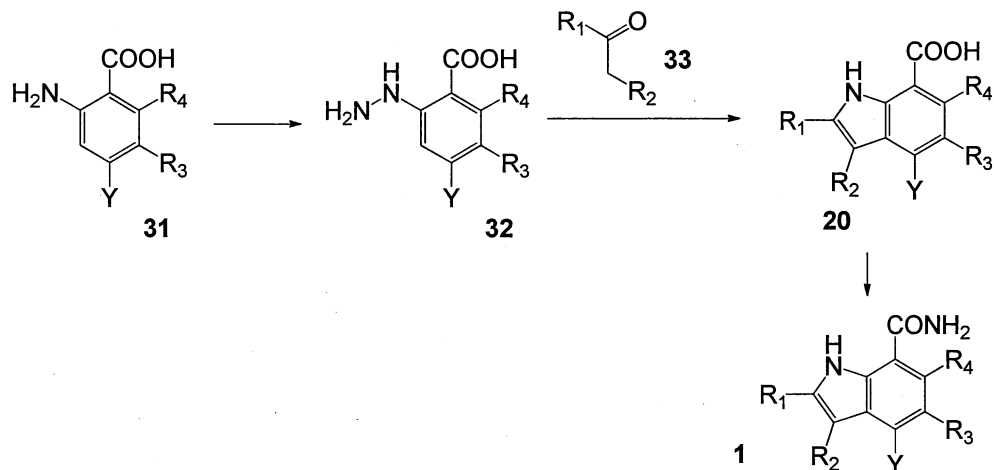
Sơ đồ 7



Phản ứng biến đổi axit carboxylic 20 thành este 21, như methyl este ( $R = \text{CH}_3$ ) hoặc ethyl este ( $R = \text{C}_2\text{H}_5$ ), có thể thu được bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, như cho phản ứng với chất xúc tác axit như axit sulfuric trong dung môi rượu thích hợp như metanol hoặc etanol. Bằng cách sử dụng quy trình ghép cặp Buchwald được mô tả đối với Sơ đồ 6, hợp chất 21 có thể được biến đổi thành hợp chất 22. Este của axit carboxylic của hợp chất 22 có thể được biến đổi thành amit tương ứng, tạo ra hợp chất 19 (bằng cách loại nhóm bảo vệ P nếu thích hợp), bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, như thủy phân este nhờ sử dụng bazơ thích hợp như dung dịch nước lithi hydroxit hoặc natri hydroxit, tùy ý trong đồng dung môi thích hợp như metanol, etanol hoặc tetrahydrofuran. Axit carboxylic thu được 22 ( $R=\text{H}$ ) có thể sau đó được biến đổi thành amit 19 bằng cách được sử dụng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ bằng cách biến đổi axit carboxylic thành axit clorua tương ứng bằng cách cho phản ứng với oxalyl clorua hoặc thionyl clorua, tiếp đó là cho phản ứng với amoniac; hoặc bằng cách cho axit carboxylic phản ứng với amoniac hoặc amoni clorua với sự có mặt của chất phản ứng ghép cặp như dicyclohexylcarbodiimide, hoặc *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-ethylcarbodiimide hydroclorua với sự có mặt của 1-hydroxybenzotriazol hoặc 1-hydroxy-7-azabenzotriazol.

Các hợp chất 1 (xem Sơ đồ 4) được sử dụng trong điều chế các hợp chất có công thức (I), và các hợp chất 20 có thể được sử dụng trong quy trình điều chế hợp chất 19 (xem Sơ đồ 7), có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình được thể hiện trong Sơ đồ 10.

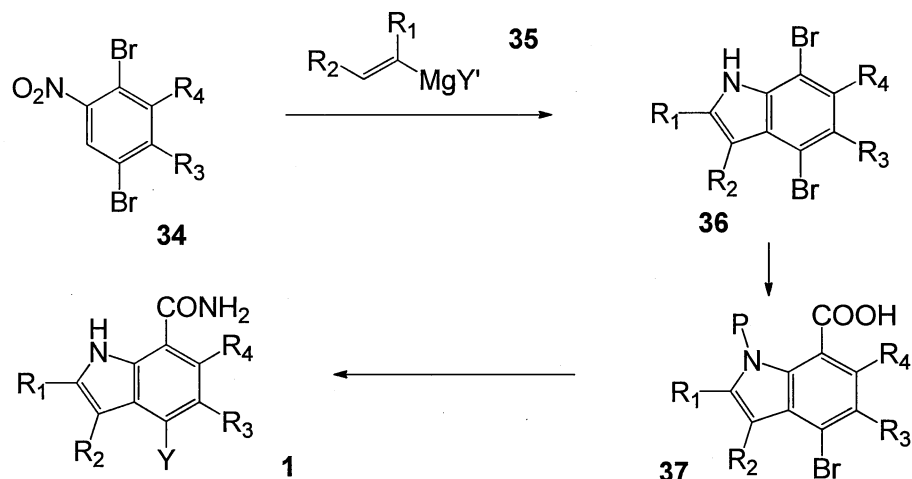
Sơ đồ 10



Axit 2-aminobenzoic được thể 31 (đã biết trong tài liệu chuyên ngành, hoặc được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong tài liệu chuyên ngành) có thể được biến đổi thành axit 2-hydrazinylbenzoic 32 tương ứng dưới dạng muối của axit hydrocloric bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ bằng cách biến đổi thành muối diazo tương ứng bằng cách cho phản ứng với natri nitrit trong dung dịch nước axit hydrocloric, tiếp đó là khử bằng thiếc(II) clorua. Phản ứng của hợp chất 32 với keton 33 thích hợp như 2-butanon hoặc axeton, trong dung môi thích hợp với chất xúc tác thích hợp, ví dụ etanol với axit hydrocloric, toluen với axit p-toluenulfonic hoặc axit trifloaxetic, hoặc axit axetic (trong trường hợp dung môi cũng có thể đóng vai trò là chất xúc tác), có thể thu được indol được thể tương ứng 20. Phản ứng này thường đã biết là phản ứng tổng hợp indol Fischer, và là đã biết trong tài liệu hoá học (xem, ví dụ Hughes, D., *Org. Prep. Proc. Int.*, 25:607 (1993)). Theo cách khác, phản ứng tổng hợp indol Fischer có thể được thực hiện trong hai bước liên tiếp: hydrazin 32 có thể phản ứng với keton hoặc aldehyt 33 thích hợp trong điều kiện thích hợp (như trong dung môi thích hợp như etanol hoặc toluen, tùy ý với chất xúc tác thích hợp như axit p-toluenulfonic) để thu được hydrazone trung gian, mà có thể được phân tách và sau đó được phản ứng tiếp trong điều kiện thích hợp (ví dụ, etanol với axit hydrocloric, axit axetic bằng kẽm clorua, hoặc toluen với axit trifloaxetic) để thu được hợp chất 20. Axit carboxylic của hợp chất 20 có thể được biến đổi thành carboxamit của hợp chất 1 bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả để biến đổi hợp chất 22 (R=H) thành hợp chất 19 trong Sơ đồ 7.

Phương pháp khác để điều chế hợp chất 1 được thể hiện trên Sơ đồ 11.

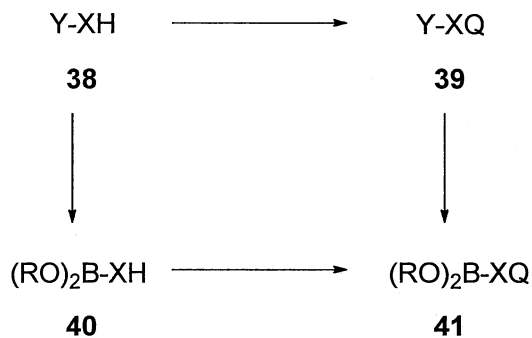
Sơ đồ 11



Dibromonitrobenzen 34 có thể được cho phản ứng với chất phản ứng magie hữu cơ vinylic 35 thích hợp ( $Y' = \text{Br}$  hoặc  $\text{Cl}$ ) để thu được indol được thế 36. Phương pháp này, thường được gọi là phương pháp tổng hợp indol Bartoli, là đã biết trong tài liệu hoá học (xem, ví dụ Bartoli, G. et al., *Tetrahedron Lett.*, 30:2129 (1989), và Dobson, D. et al., *Synlett*, 79 (1992)). Hợp chất 36 có thể được biến đổi thành hợp chất tương ứng 37 ( $P = \text{H}$ , hợp chất 20 của các Sơ đồ 7 và 9) bằng cách cho phản ứng với thích hợp lithi hữu cơ chất phản ứng như *n*-butyllithi trong dung môi thích hợp như tetrahydrofuran, tiếp đó là cho phản ứng với cacbon dioxit, sau đó với dung dịch nước axit để trung hòa muối carboxylat trung gian. Tuy ý, indol nitơ của hợp chất 36 có thể được bảo vệ bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ bằng cách alkyl hóa bằng 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl clorua để thu được dẫn xuất 2-trimetylsilyletoxymetyl (SEM) tương ứng, tiếp đó là biến đổi thành axit carboxylic tương ứng 37 ( $P = \text{SEM}$ ) như đã mô tả. Sau đó, axit carboxylic của hợp chất 37 có thể được biến đổi thành carboxamit của hợp chất 1, sử dụng các phương pháp được mô tả để biến đổi trong Sơ đồ 7. Nếu carboxamit thu được từ đó có nguồn gốc từ hợp chất 37 trong đó P là nhóm bảo vệ, thì quá trình khử bảo vệ bằng cách sử dụng các phương pháp thích hợp đã biết trong tài liệu chuyên ngành sau đó có thể thu được hợp chất 1.

Như được thể hiện trong Sơ đồ 12, hợp chất 38 có thể được biến đổi thành hợp chất 39, là ví dụ về hợp chất 2 của Sơ đồ 1. Tương tự, hợp chất 40 có thể được biến đổi thành hợp chất 41, là ví dụ về hợp chất 5 của Sơ đồ 1.

Sơ đồ 12



Trong Sơ đồ 12, Y là nhóm thích hợp như Br, Cl hoặc triflometansulfonyloxy;  $(\text{RO})_2\text{B}$  là axit boronic hoặc este boronat; và XH là nhóm A của công thức (I) được gắn vào gốc indol của công thức (I) thông qua liên kết với vòng benzen hoặc pyridin của A nhưng trong đó  $\text{Q}_1$  (nếu có mặt) được thế bằng  $\text{NHR}_7$  hoặc  $\text{C}(\text{R}_{10})_2\text{NHR}_7$  hoặc  $\text{Q}_2$  (nếu có mặt) được thay thế bằng H; và Q là nhóm  $\text{Q}_2$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-4} \text{ alkyl})$  được thế bằng  $\text{R}_6$ ,  $\text{C}(\text{O})(\text{C}_{3-6} \text{ xycloalkyl})$  được thế bằng  $\text{R}_6$ , diclotriazinyl hoặc quinazolin-4-yl được thế bằng  $\text{R}_6$ . Phản ứng biến đổi của hợp chất 38 thành hợp chất 39, và phản ứng biến đổi của hợp chất 40 thành hợp chất 41, có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự được mô tả để biến đổi tương tự hợp chất 6 thành hợp chất 7 trong Sơ đồ 2. Ngoài ra, phản ứng biến đổi của hợp chất 38 thành hợp chất 40, và phản ứng biến đổi của hợp chất 39 thành hợp chất 41, có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả để biến đổi hợp chất 1 thành hợp chất 4 trong Sơ đồ 1.

Ví dụ khác về các hợp chất 2 và 5 của Sơ đồ 1, và các hợp chất 11 và 12 của Sơ đồ 4, là đã biết trong tài liệu chuyên ngành, hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành. Ví dụ, patent Mỹ số 8,084,620 mô tả việc điều chế nhiều hợp chất hữu ích trong việc điều chế các hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất có công thức (I) nhất định có thể có sự quay cản trở về liên kết nối nhóm A với nhân indol. Trong một số trường hợp, sự quay cản trở có thể tạo ra hai chất đồng phân về liên kết này, đã biết là chất đồng phân lập thể không quay, có thể được phân tách ở dạng các hợp chất riêng rẽ mà là ổn định để biến đổi bên trong trong điều kiện bảo quản và xử lý thông thường. Trong các trường hợp này, các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế ở dạng raxemic hoặc scalemic, và hai chất đồng phân lập thể không quay có thể được phân tách riêng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ bằng cách sắc ký trên pha tĩnh phân tách chất đồng phân quang học.

Tương tự, hợp chất 6 của các Sơ đồ 2 và 4 cũng có thể có sự quay cản trở về liên kết nối nhóm XH với nhân indol, và có thể được phân tách là các hợp chất riêng rẽ mà là ổn định để biến đổi bên trong trong điều kiện bảo quản và xử lý thông thường. Trong các trường hợp này, hợp chất 6 có thể được điều chế ở dạng racemic hoặc scalemic như được thể hiện trong Sơ đồ 4, và hai chất đồng phân lập thể không quay của hợp chất 6 có thể được phân tách riêng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành, ví dụ bằng cách sắc ký trên pha tĩnh phân tách chất đồng phân quang học. Sau đó, chất đồng phân lập thể không quay đối ảnh đã được phân tách có thể được biến đổi thành chất đồng phân đối ảnh đơn của hợp chất 7, là các hợp chất có công thức (I) nhất định, như được thể hiện trong Sơ đồ 2.

Trong một số trường hợp, khi biến đổi hợp chất trung gian thành hợp chất trung gian khác hoặc hợp chất có công thức (I) đòi hỏi nhiều hơn một phản ứng tổng hợp, thì thứ tự của các bước riêng rẽ có thể được thay đổi. Một ví dụ được thể hiện trên Sơ đồ 12. Phản ứng biến đổi của hợp chất 38 thành hợp chất 41 có thể được thực hiện bằng cách (1) biến đổi của amin của hợp chất 38 thành amin được thể của hợp chất 39, tiếp đó là (2) biến đổi nhóm Y của hợp chất 39 thành axit boronic hoặc este boronat của hợp chất 41. Theo cách khác, phản ứng biến đổi tương tự của hợp chất 38 thành hợp chất 41 có thể được thực hiện bằng cách (1) biến đổi nhóm Y của hợp chất 38 thành axit boronic hoặc este boronat của hợp chất 40, tiếp đó là (2) biến đổi amin của hợp chất 40 thành amin được thể của hợp chất 41. Các trường hợp như vậy được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế, và hợp chất trung gian được sử dụng trong quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế, có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được thể hiện trong ví dụ và các phương pháp liên quan dưới đây. Các phương pháp và các điều kiện được sử dụng trong các ví dụ này, và các hợp chất thực được điều chế trong các ví dụ này, là không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, nhưng có nghĩa là chứng minh được cách thức mà các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế. Các hợp chất ban đầu và các chất phản ứng được sử dụng trong các ví dụ này, khi không được điều chế bằng quy trình được nêu trong bản mô tả này, thường đang có trên thị trường, hoặc được báo cáo trong tài liệu hoá học, hoặc có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong tài liệu hoá học. Sáng chế được xác định tiếp trong

các ví dụ dưới đây. Cần phải hiểu rằng các ví dụ này được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa. Từ việc thảo luận nêu trên và ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể xác định được đặc tính cần thiết của sáng chế, và mà không nằm ngoài phạm vi và ý tưởng của sáng chế, có thể biến đổi và cải biến khác nhau để phù hợp với việc sử dụng và các điều kiện khác nhau của sáng chế. Do đó, sáng chế là không nhằm giới hạn bởi các ví dụ minh họa nêu dưới đây, mà còn được xác định bởi phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

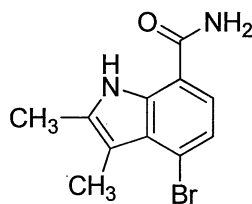
Trong các ví dụ được đưa ra, thuật ngữ “được làm khô và cô” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ việc loại hầu hết lượng nước dư ra khỏi dung dịch trong dung môi hữu cơ bằng cách sử dụng natri sulfat hoặc magie sulfat khan, tiếp đó là lọc và loại dung môi ra khỏi dịch lọc (nói chung trong điều kiện áp suất giảm và ở nhiệt độ thích hợp để ổn định nguyên liệu cần điều chế). Sắc ký cột thường được thực hiện bằng cách sử dụng kỹ thuật sắc ký nhanh (Still, W. et al., *J. Org. Chem.*, 43:2923 (1978)), hoặc bằng vô silicagel được đóng gói sẵn bằng cách sử dụng thiết bị sắc ký áp suất trung bình Isco (Teledyne Corporation), rửa giải bằng dung môi hoặc hỗn hợp dung môi được chỉ định. Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) điều chế được thực hiện bằng cách sử dụng cột pha đảo (Waters SunFire C<sub>18</sub>, Waters XBridge C<sub>18</sub>, PHENOMENEX® Axia C<sub>18</sub>, YMC S5 ODS hoặc cột tương tự) có kích cỡ thích hợp để định lượng nguyên liệu cần tách, nói chung rửa giải bằng gradien gồm nồng độ tăng dần của metanol hoặc axetonitril trong nước, còn chứa 0,05% hoặc 0,1% axit trifloaxetic hoặc 10mM amoni axetat, với tốc độ rửa giải thích hợp với kích cỡ cột và quy trình tách cần thu được. Sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC), dạng pha HPLC thông thường sử dụng pha động chứa dịch lỏng siêu hoặc cận hạn CO<sub>2</sub> và chất điều biến hữu cơ phân cực như các rượu, được sử dụng để tách các hợp chất phân tách chất đồng phân quang học (White, C. et al., *J. Chromatography A*, 1074:175 (2005)). Việc tách SFC phân tách chất đồng phân quang học của các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang được thực hiện bằng cách sử dụng các điều kiện được mô tả đối với các trường hợp riêng rẽ. Dữ liệu khối phổ thu được bằng sắc ký lỏng-khối phổ nhờ sử dụng quá trình ion hóa phun điện. Các tên gọi hóa học được xác định bằng cách sử dụng CHEMDRAW® Ultra, phiên bản 9.0.5 (CambridgeSoft). Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng:

|       |                                                                    |
|-------|--------------------------------------------------------------------|
| AcCN  | axetonitril                                                        |
| BINAP | 2,2'-bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtyl                          |
| BOP   | benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamin)phosphoni hexaflorophosphat |

|                                    |                                                                              |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| DCM                                | diclometan                                                                   |
| DDQ                                | 2,3-diclo-5,6-đixyano-1,4-benzoquinon                                        |
| DIEA                               | diisopropyletylamin                                                          |
| DMF                                | <i>N,N</i> -dimetylformamit                                                  |
| DMSO                               | dimetyl sulfoxit                                                             |
| dppf                               | 1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen                                            |
| EDC                                | 1-[3-(dimetylamin)propyl]-3-etyl-carbođiimit hydroclorua                     |
| EtOAc                              | etyl axetat                                                                  |
| h                                  | giờ                                                                          |
| HATU                               | <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat |
| HOBT                               | 1-hydroxybenzotriazol hydrat                                                 |
| MeCN                               | axetonitril                                                                  |
| MeOH                               | metanol                                                                      |
| min                                | phút                                                                         |
| NBS                                | <i>N</i> -bromosucxinimit                                                    |
| PdCl <sub>2</sub> (dppf)           | 1,1'-bis(diphenylphosphin)feroxen]diclopaladi(II)                            |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> | tris-(dibenzylidenaxeton)dipaladi                                            |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> | tetrakis(triphenylphosphin)paladi                                            |
| TFA                                | axit trifloaxetic                                                            |
| THF                                | tetrahydrofuran                                                              |
| HPLC                               | sắc ký lỏng hiệu năng cao                                                    |
| g                                  | gam                                                                          |
| mL                                 | milli lít                                                                    |
| μL                                 | micro lít                                                                    |
| mmol                               | milli mol                                                                    |

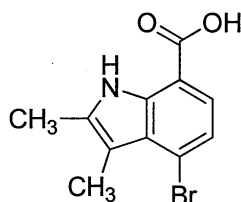
Hợp chất trung gian 1

4-bromo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit



(I-1)

Hợp chất trung gian 1A: Axit 4-bromo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxylic



(I-1A)

Hỗn dịch chứa hydroclorua của axit 4-bromo-2-hydrazinylbenzoic [được điều chế theo patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 46-1, Bước 1] (5,87g, 21,9mmol) trong axit axetic (73mL) ở nhiệt độ 75°C được xử lý bằng 2-butanon (9,8mL, 110mmol). Hỗn

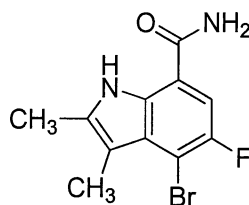
hợp này được gia nhiệt trong bể dầu ở nhiệt độ 110°C. Sau 18 giờ, hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được chất rắn màu nâu sẫm. Phần cặn được tạo hỗn dịch trong EtOAc và hợp chất không tan được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô trong không khí. Các dịch lọc được cô và phần cặn được tạo hỗn dịch lại trong EtOAc. Chất rắn bổ sung được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô trong không khí. Hai chất rắn được kết hợp để thu được axit 4-bromo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu (4,63g, hiệu suất 79%). LCMS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* 268, 270. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,29-12,97 (m, 1H), 10,87 (br. s., 1H), 7,48 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,20 (d, *J*=8,1 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

#### Hợp chất trung gian 1

Hỗn hợp chứa axit 4-bromo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxylic (4,63g, 17,3mmol), EDC (4,97g, 25,9mmol) và HOBT (3,44g, 22,5mmol) trong THF (276mL) và DCM (69mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó xử lý bằng dung dịch nước amoni hydroxit 28% (5,38mL, 138mmol). Hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được phân lớp giữa nước và EtOAc. Các lớp được phân tách và pha nước được chiết lại bằng EtOAc. Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được 4-bromo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamid dưới dạng chất rắn màu vàng (3,34g, hiệu suất 72%). Khối phổ *m/z* 267, 269 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,92 (s, 1H), 8,01 (br. s., 1H), 7,48-7,31 (m, 2H), 7,14 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 2,39 (d, *J*=0,4 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H).

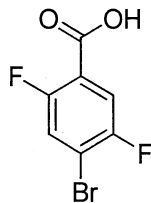
#### Hợp chất trung gian 2

##### 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamid



(I-2)

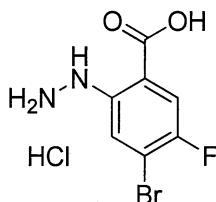
#### Hợp chất trung gian 2A: Axit 4-bromo-2,5-diflobenzoic



(I-2A)

Dung dịch chứa 1,4-dibromo-2,5-diflobenzen (640mg, 2,35mmol) trong dietyl ete khô (10mL) đã làm lạnh trong bể nước đá khô-axeton được cho phản ứng từng giọt với 2,5M *n*-butyllithi trong hexan (1,04mL, 2,59mmol). Dung dịch thu được được khuấy ở -78°C trong 30 phút, sau đó xử lý bằng lượng nhỏ nước đá khô. Bể làm lạnh được loại bỏ sau 5 phút và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa trong khi để ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và nước. Pha hữu cơ được phân tách và rửa hai lần bằng dung dịch nước bão hòa NaHCO<sub>3</sub>. Các pha nước thu gom được được axit hóa bằng dung dịch nước HCl 1M, được chiết hai lần bằng DCM, và các pha hữu cơ thu gom được được làm khô và cô để thu được axit 4-bromo-2,5-diflobenzoic dưới dạng chất rắn màu trắng (297mg, hiệu suất 53%).

Hợp chất trung gian 2B: Axit 4-bromo-5-flo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua



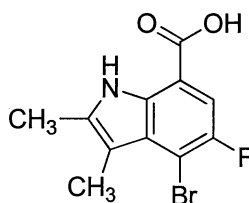
(I-2B)

Hỗn hợp chứa axit 4-bromo-2,5-diflobenzoic (2,50g, 10,6mmol) và hydrazin (3,81mL, 121mmol) trong *N*-metyl-2-pyrrolidinon (2mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C trong 4 giờ. Hỗn hợp lạnh được rót vào dung dịch nước HCl 6M đã được khuấy mạnh (400mL) và làm lạnh trong bể nước đá NaCl. Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc được rửa bằng dung dịch nước HCl 6M (200mL) và làm khô trong chân không để tạo ra axit 4-bromo-5-flo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua dưới dạng chất rắn màu vàng (1,88g, độ tinh khiết 71%, hiệu suất 44%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Quy trình khác để điều chế axit 4-bromo-5-flo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua:

Hỗn dịch chứa axit 2-amino-4-bromo-5-flobenzoic (10,0g, 42,7mmol) trong hỗn hợp chứa dung dịch nước HCl 37% (42,7mL) và nước (14,3mL), được làm lạnh bằng bể nước đá NaCl, được cho phản ứng từng giọt với dung dịch chứa natri nitrit (3,24g, 47,0mmol) trong nước (15,7mL). Khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút nữa. Dung dịch chứa thiếc(II) clorua dihydrat (28,9g, 128mmol) trong dung dịch nước HCl 37% (27,5mL) được bổ sung từng giọt vào. Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. Hỗn dịch đặc được lọc và chất kết tủa thu gom được rửa kỹ bằng nước và làm khô qua đêm trong điều kiện áp suất giảm. Chất rắn thu gom được nghiền bằng MeOH kèm theo siêu âm, và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng MeOH và làm khô. Dịch lọc được cô, và phần cặn được nghiền bằng DCM. Chất kết tủa thu được thu gom bằng cách lọc và làm khô, và hai mẻ chất kết tủa được kết hợp để thu được axit 4-bromo-5-flo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng (5,37g, hiệu suất 44%). Khối phổ  $m/z$  249, 251 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Hợp chất trung gian 2C: Axit 4-bromo-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxylic



(I-2C)

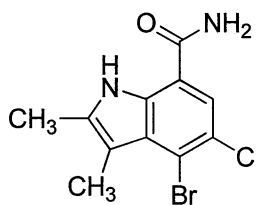
Hỗn dịch được khuấy chứa axit 4-bromo-5-flo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua (1,00g, 3,50mmol) trong axit axetic (11,7mL) được xử lý bằng 2-butanon (1,26mL, 14,0mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 75°C trong 30 phút, tạo ra dung dịch màu nâu, sau đó gia nhiệt tiếp ở nhiệt độ 110°C. Sau 16 giờ, hỗn hợp này được cô, và phần cặn được tạo hỗn dịch trong EtOAc. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô trong không khí. Các dịch lọc được cô và phần cặn được tạo hỗn dịch trong EtOAc, tạo ra chất kết tủa bổ sung được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô trong không khí. Hai chất kết tủa thu gom được kết hợp để thu được axit 4-bromo-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxylic dưới dạng chất rắn màu nâu (0,515g, hiệu suất 51%). Khối phổ  $m/z$  286, 288 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,84-12,75 (m, 1H), 10,96 (s, 1H), 7,45 (d,  $J=9,7$  Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

## Hợp chất trung gian 2

Theo quy trình được sử dụng trong bước cuối cùng của quy trình điều chế hợp chất trung gian 1, axit 4-bromo-5-flu-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxylic được biến đổi thành 4-bromo-5-flu-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamid với hiệu suất bằng 75%. Khối phổ  $m/z$  285, 287 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  10,98 (s, 1H), 8,08 (br. s., 1H), 7,62-7,44 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

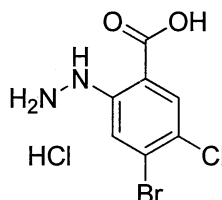
## Hợp chất trung gian 3

4-bromo-5-clo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamid



(I-3)

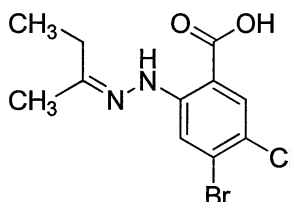
Hợp chất trung gian 3A: Axit 4-bromo-5-clo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua



(I-3A)

Theo quy trình khác được sử dụng để điều chế muối HCl của axit 4-bromo-5-flu-2-hydrazinylbenzoic [hợp chất trung gian 2B], axit 2-amino-4-bromo-5-clobenzoic được biến đổi thành axit 4-bromo-5-clo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua với hiệu suất bằng 39%. Khối phổ  $m/z$  265, 267, 269 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,82 (b, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,58 (s, 1H).

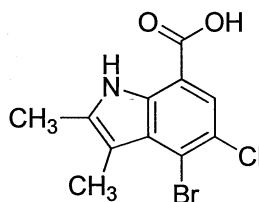
Hợp chất trung gian 3B: Axit 4-bromo-2-(2-(butan-2-yliden)hydrazinyl)-5-clobenzoic



## (I-3B)

Hỗn dịch được khuấy chứa axit 4-bromo-5-clo-2-hydrazinylbenzoic hydroclorua (1,50g, 4,97mmol) trong axit axetic (16,6mL) được cho phản ứng ở nhiệt độ phòng với 2-butanon (1,34mL, 14,9mmol). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong bể dầu đến nhiệt độ 75°C trong 30 phút, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C. Sau 16 giờ, hỗn hợp này được cô trong chân không và phần cặn được tạo hỗn dịch trong EtOAc. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô trong không khí để thu được axit 4-bromo-2-(2-(butan-2-yliden)hydrazinyl)-5-clobenzoic dưới dạng chất rắn màu vàng (0,574g, hiệu suất 36%). Khối phổ  $m/z$  319, 321, 323 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,59 (br. s., 1H), 10,66 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 2,33 (q,  $J=7,5$  Hz, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,09 (t,  $J=7,4$  Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 3C: Axit 4-bromo-5-clo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxylic



## (I-3C)

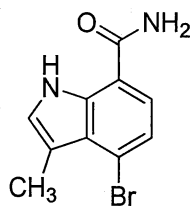
Hỗn hợp chứa axit 4-bromo-2-(2-(butan-2-yliden)hydrazinyl)-5-clobenzoic (0,574g, 1,80mmol) và TFA (1,11mL, 14,4mmol) trong toluen (4,6mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C. Sau 21 giờ, hỗn hợp này được cô trong chân không và phần cặn được tạo hỗn dịch trong EtOAc. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng EtOAc và làm khô trong không khí để thu được axit 4-bromo-5-clo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxylic dưới dạng chất rắn màu thâm (0,373g, hiệu suất 69%). Khối phổ  $m/z$  302, 304, 306 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  13,40 (br. s., 1H), 11,06 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 3

Theo quy trình được sử dụng trong bước cuối cùng của quy trình điều chế hợp chất trung gian 1, axit 4-bromo-5-clo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxylic được biến đổi thành 4-bromo-5-clo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit với hiệu suất bằng 82%. Khối phổ  $m/z$  301, 303, 305 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,08 (s, 1H), 8,13 (br. s., 1H), 7,76 (s, 1H), 7,51 (br. s., 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

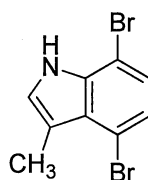
Hợp chất trung gian 4

4-bromo-3-metyl-1*H*-indol-7-carboxamit



(I-4)

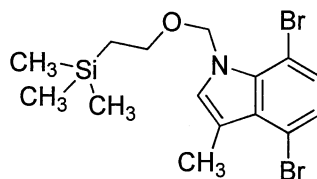
Hợp chất trung gian 4A: 4,7-dibromo-3-metyl-1*H*-indol



(I-4A)

Dung dịch chứa 1,4-dibromo-2-nitrobenzen (4,60g, 16,4mmol) trong THF (66mL) được làm lạnh ở nhiệt độ  $-78^{\circ}\text{C}$  được cho phản ứng trong 10 phút với 0,5 M (*E*)-prop-1-enylmagie bromua trong THF (98,2mL, 49,1mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ  $-78^{\circ}\text{C}$  trong 2 giờ, sau đó ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp này được xử lý bằng dung dịch nước  $\text{NH}_4\text{Cl}$  bão hòa (100mL), sau đó bằng nước và dung dịch nước HCl 1M (đến độ pH khoảng 1-2), sau đó chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (120g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 5-25%), để thu được 4,7-dibromo-3-metyl-1*H*-indol (1,75g, hiệu suất 37%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,16 (1 H, br. s.), 7,16 (2 H, s), 7,09 (1 H, s), 2,57 (3 H, d,  $J=1,1$  Hz).

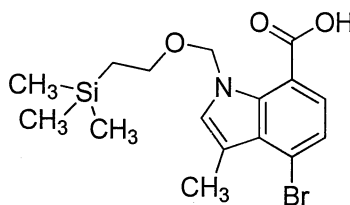
Hợp chất trung gian 4B: 4,7-dibromo-3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-indol



(I-4B)

Hỗn dịch chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,254g, 6,36mmol) trong THF (18,4mL), được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C, được cho phản ứng từng phần với dung dịch chứa 4,7-dibromo-3-metyl-1*H*-indol (1,75g, 6,06mmol) trong THF (1,8mL), sau đó bằng 2-(trimetylsilyl) etoxymetyl clorua (1,19mL, 6,06mmol). Hỗn hợp này chuyển sang dung dịch màu vàng nhạt được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp này được xử lý bằng nước và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (80g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient nằm trong khoảng từ 0-5%), để thu được 4,7-dibromo-3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-indol dưới dạng dầu màu vàng nhạt (2,4g, hiệu suất 95%). Khối phổ  $m/z$  417, 419, 421 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21-7,16 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,99 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 3,50 (dd,  $J=8,6, 7,7$  Hz, 2H), 2,53 (d,  $J=0,9$  Hz, 3H), 0,92-0,86 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

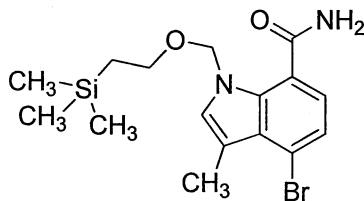
Hợp chất trung gian 4C: Axit 4-bromo-3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-indol-7-carboxylic



(I-4C)

Dung dịch chứa 4,7-dibromo-3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-indol (2,30g, 5,49mmol) trong THF (27,4mL) ở nhiệt độ -78°C được xử lý bằng 2,5M *n*-butyllithi trong hexan (2,33mL, 5,82mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 10 phút, sau đó sục bằng cacbon dioxid trong 15 phút. Sau đó, hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng, được khuấy trong 4 giờ, và xử lý bằng nước. Độ pH được điều chỉnh đến 2-3 bằng dung dịch nước HCl 1M và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được axit 4-bromo-3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-indol-7-carboxylic thô dưới dạng dầu màu nâu (2,0g, hiệu suất 95%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 4D: 4-bromo-3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-indol-7-carboxamit



(I-4D)

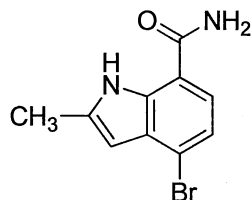
Theo quy trình được sử dụng trong bước cuối cùng của quy trình điều chế hợp chất trung gian 1, axit 4-bromo-3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-indol-7-carboxylic được biến đổi thành 4-bromo-3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-indol-7-carboxamit với hiệu suất bằng 36%. Khối phổ  $m/z$  405, 407 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,91 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d,  $J=0,9$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,11 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,25 (dd,  $J=8,7, 7,6$  Hz, 2H), 2,47 (d,  $J=0,9$  Hz, 3H), 0,77-0,71 (m, 2H), -0,09 (s, 9H).

#### Hợp chất trung gian 4

Dung dịch chứa 4-bromo-3-metyl-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-indol-7-carboxamit (0,72g, 1,88mmol), 1,0 M tetra-*n*-butylamoni florua trong THF (5,63mL, 5,63mmol) và etylendiamin (0,761mL, 11,3mmol) trong DMF (9,4mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 45°C trong 4 ngày. Lượng tetra-*n*-butylamoni florua khác (2mL) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C. Sau 5 ngày, lượng etylendiamin khác (4,0mL) được bổ sung và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được xử lý bằng nước và dung dịch nước HCl 1M và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hoà và nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (24g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 30-60%), để thu được 4-bromo-3-metyl-1*H*-indol-7-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,35g, hiệu suất 74%). Khối phổ  $m/z$  253, 255 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10,24 (br. s., 1H), 7,32-7,29 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,15 (d,  $J=1,1$  Hz, 1H), 2,60 (d,  $J=1,1$  Hz, 3H).

#### Hợp chất trung gian 5

##### 4-bromo-2-metyl-1*H*-indol-7-carboxamit

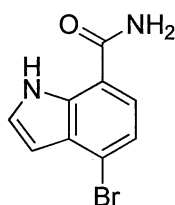


(I-5)

Hợp chất 4-bromo-2-metyl-1*H*-indol-7-carboxamit được điều chế theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 4 nhưng thay thế prop-1-en-2-ylmagie clorua cho (*E*)-prop-1-enylmagie clorua.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  11,18 (br. s., 1H), 8,04 (br. s., 1H), 7,49 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 7,20 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 6,16 (dd,  $J=2,2, 0,9$  Hz, 1H), 2,44 (d,  $J=0,4$  Hz, 3H).

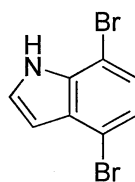
Hợp chất trung gian 6

4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamit



(I-6)

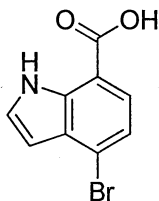
Hợp chất trung gian 6A: 4,7-dibromo-1*H*-indol



(I-6A)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 4A nhưng thay thế vinylmagie bromua cho (*E*)-prop-1-enylmagie bromua, 1,4-dibromo-2-nitrobenzen được biến đổi thành 4,7-dibromo-1*H*-indol dưới dạng dầu màu nâu với hiệu suất bằng 47%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  11,73 (br. s., 1H), 7,54 (t,  $J=2,9$  Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,53 (dd,  $J=3,1, 2,0$  Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 6B: Axit 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxylic



(I-6B)

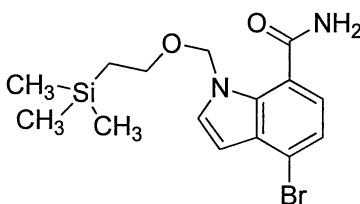
Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 4C, 4,7-dibromo-1*H*-indol được biến đổi thành axit 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxylic với hiệu suất bằng 82%. Khối phổ  $m/z$  238, 240 ( $M-H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  13,22 (br. s., 1H), 11,41 (br. s., 1H), 7,66 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,35 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 6,52 (dd,  $J=3,1, 2,2$  Hz, 1H).

#### Hợp chất trung gian 6

Theo quy trình được sử dụng trong bước cuối cùng của quy trình điều chế hợp chất trung gian 1, axit 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxylic được biến đổi thành 4-bromo-1*H*-indol-7-carboxamit với hiệu suất bằng 71%. Khối phổ  $m/z$  239, 241 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,44 (br. s., 1H), 8,11 (br. s., 1H), 7,62 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,30 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 6,45 (dd,  $J=3,1, 2,0$  Hz, 1H).

#### Hợp chất trung gian 7

##### 4-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)metyl)-1*H*-indol-7-carboxamit

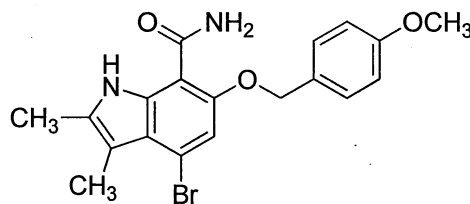


(I-7)

Theo các quy trình được sử dụng trong bước B đến D của quy trình điều chế hợp chất trung gian 4, 4,7-dibromo-1*H*-indol (hợp chất trung gian 6A) được biến đổi thành 4-bromo-1-((2-(trimetylsilyl)etoxy)-metyl)-1*H*-indol-7-carboxamit dưới dạng chất rắn. Khối phổ  $m/z$  369, 371 ( $M+H$ )<sup>+</sup>, 391, 393 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,64 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,20 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J=3,3$  Hz, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,29-3,24 (m, 2H), 0,82-0,69 (m, 2H), -0,09 (s, 9H).

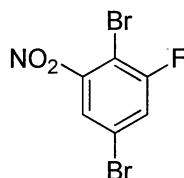
## Hợp chất trung gian 8

## 4-bromo-6-((4-metoxymethyl)oxy)-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carboxamit



(I-8)

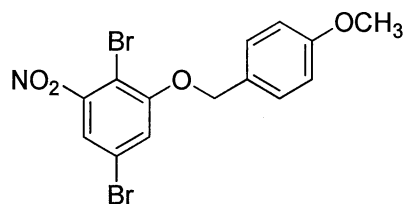
## Hợp chất trung gian 8A: 2,5-dibromo-1-fluoro-3-nitrobenzen



(I-8A)

Hỗn hợp chứa đồng(II) bromua (0,713g, 3,19mmol) và *tert*-butyl nitrit (0,556mL, 4,68mmol) trong axetonitril (5,67mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 10 phút, sau đó được cho phản ứng từng giọt với dung dịch chứa 4-bromo-2-fluoro-6-nitroanilin (0,500g, 2,13mmol) trong axetonitril (8,51mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 30 phút, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng, xử lý bằng dung dịch nước HCl 1M và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hòa và nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (40g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (5%), để thu được 2,5-dibromo-1-fluoro-3-nitrobenzen dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,534g, hiệu suất 84%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,25 (t, *J*=2,0 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J*=8,4, 2,2 Hz, 1H).

## Hợp chất trung gian 8B: 2,5-dibromo-1-((4-metoxymethyl)oxy)-3-nitrobenzen

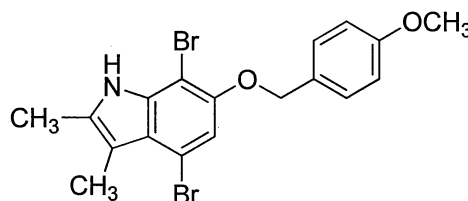


(I-8B)

Hỗn dịch chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 0,637g, 15,9mmol) trong THF (76mL) được xử lý bằng (4-metoxyphenyl)metanol (1,89g, 13,7mmol) và khuấy ở

nhệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng 2,5-dibromo-1-fluoro-3-nitrobenzen (3,40g, 11,4mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Nước và dung dịch nước  $\text{NH}_4\text{Cl}$  bão hoà được bổ sung vào và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được kết tinh từ EtOAc-hexan để thu được chất rắn màu vàng (0,879g). Dịch lọc từ bước thu gom chất rắn được cô và nạp vào cột sắc ký trên silicagel (80g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (bước gradien từ 5-20%) để thu được chất rắn màu vàng bổ sung (0,536g) sau khi kết tinh từ EtOAc-hexan. Dịch lọc được kết hợp với hợp chất không tinh khiết bổ sung được thu hồi từ hỗn hợp rửa giải sắc ký cột, và quá trình kết tinh được lặp lại ba lần để thu được chất rắn màu vàng bổ sung. Toàn bộ các chất rắn được kết hợp để thu được 2,5-dibromo-1-((4-metoxymethyl)oxy)-3-nitrobenzen (2,28g, 48%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,88 (d,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J=8,6$  Hz, 2H), 6,99 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 8C: 4,7-dibromo-6-((4-metoxymethyl)oxy)-2,3-dimetyl-1H-indol



(I-8C)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 4A, nhưng thay thế (*E*)-but-2-en-2-ylmagie bromua cho (*E*)-prop-1-enylmagie bromua, 2,5-dibromo-1-((4-metoxymethyl)oxy)-3-nitrobenzen được biến đổi thành 4,7-dibromo-6-((4-metoxymethyl)oxy)-2,3-dimetyl-1H-indol với hiệu suất bằng 44%. Khối phổ  $m/z$  438, 440, 442 ( $\text{M-H}^+$ ).

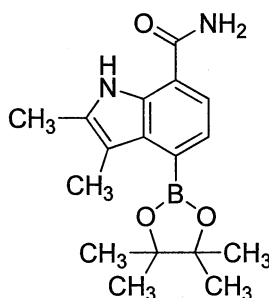
Hợp chất trung gian 8

Theo các quy trình được sử dụng để biến đổi hợp chất trung gian 4B thành hợp chất trung gian 4D, 4,7-dibromo-6-((4-metoxymethyl)oxy)-2,3-dimetyl-1H-indol được biến đổi thành 4-bromo-6-((4-metoxymethyl)oxy)-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit. Khối phổ  $m/z$  403, 405 ( $\text{M-H}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,92 (s, 1H), 7,71 (br.

s., 1H), 7,59 (br. s., 1H), 7,45 (d,  $J=8,6$  Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,97 (d,  $J=8,6$  Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

#### Hợp chất trung gian 9

2,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit

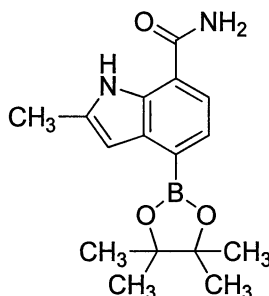


(I-9)

Hỗn hợp chứa 4-bromo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 1] (0,79g, 2,96mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,751g, 2,96mmol), kali axetat (0,581g, 5,91mmol), và hợp chất cộng hợp  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  DCM (0,121g, 0,148mmol) trong 1,4-dioxan (9,9mL) được sục bằng nitơ trong 2-3 phút, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện nitơ. Sau 16 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm CELITE®, và các chất rắn được rửa bằng hỗn hợp chứa THF và EtOAc. Các dịch lọc thu gom được được cô và phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (24g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-40%), để thu được 2,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit dưới dạng chất rắn như thủy tinh màu vàng (0,798g, hiệu suất 69%). Khối phổ  $m/z$  315 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,01 (br. s., 1H), 7,48 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 7,27 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 5,88 (br. s., 2H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (d,  $J=0,4$  Hz, 3H), 1,44 (s, 12H).

#### Hợp chất trung gian 10

2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit

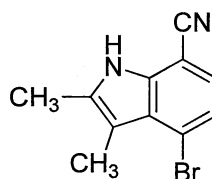


(I-10)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 9, 4-bromo-2-methyl-1*H*-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 5] được biến đổi thành 2-methyl-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit với hiệu suất bằng 68%. Khối phổ  $m/z$  301 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,82 (br. s., 1H), 8,03 (br. s., 1H), 7,53 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,37 (br. s., 1H), 7,33 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 6,50 (dd,  $J=2,2, 0,9$  Hz, 1H), 2,44 (d,  $J=0,7$  Hz, 3H), 1,33 (s, 12H).

Hợp chất gian 11

4-bromo-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-cacbonitril

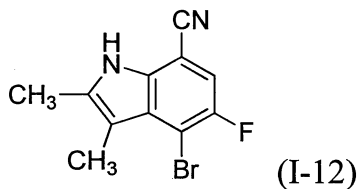


(I-11)

Hỗn dịch chứa 4-bromo-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 1] (5,65g, 21,2mmol) trong THF (151mL) được cho phản ứng từ từ với phospho oxyclorua (13,8mL, 148mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 23 giờ, sau đó cô. Phần cặn được tạo hỗn dịch trong EtOAc và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa liên tiếp bằng nước, dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hoà và rửa lại bằng nước, và làm khô trong không khí. Dịch lọc hữu cơ được cô, và phần cặn được tạo hỗn dịch trong nước. Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa liên tiếp bằng nước, dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hoà và rửa lại bằng nước, và làm khô trong không khí. Hai chất kết tủa được kết hợp để thu được 4-bromo-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu vàng (4,68g, hiệu suất 89%). Khối phổ  $m/z$  249, 251 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,89 (br. s., 1H), 7,35 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 12

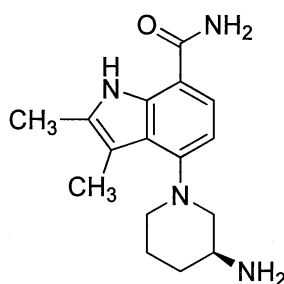
4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-cacbonitril



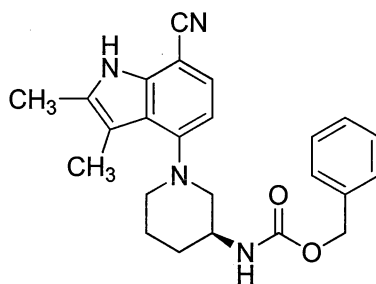
Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 11, 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamid [hợp chất trung gian 2] được biến đổi thành 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carbonitril với hiệu suất bằng 56%. Khối phổ  $m/z$  267, 269 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Hợp chất trung gian 13

(*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamid



Hợp chất trung gian 13A: (*S*)-benzyl (1-(7-cyano-2,3-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)piperidin-3-yl) carbamat



Hỗn hợp chứa 4-bromo-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 11] (2,50g, 10,0mmol), (*S*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate (2,47g, 10,5mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtalen (0,312g, 0,502mmol), tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi (0,460g, 0,502mmol) và Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,58g, 14,1mmol) trong 1,4-dioxan (143mL) được sục bằng nitơ, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C. Sau 16 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng THF, lọc qua đệm CELITE®, và các chất rắn

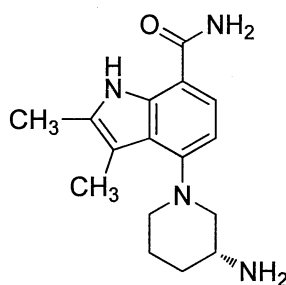
được rửa bằng THF. Các dịch lọc thu gom được được cô và phần cần được tiến hành sắc ký trên silicagel (80g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 15-30%), để thu được (*S*)-benzyl (1-(7-xyano-2,3-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)piperidin-3-yl)carbamate dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (2,13g, hiệu suất 53%). Khối phổ  $m/z$  403 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  11,43 (s, 1H), 7,40-7,26 (m, 7H), 6,62 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 5,08-4,94 (m, 2H), 3,79-3,65 (m, 1H), 3,41 (d,  $J=10,1$  Hz, 1H), 3,20 (d,  $J=11,0$  Hz, 1H), 2,60 (t,  $J=10,7$  Hz, 1H), 2,43-2,16 (m, 7H), 1,92 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H), 1,86-1,78 (m, 1H), 1,71 (d,  $J=11,2$  Hz, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H).

### Hợp chất trung gian 13

Hỗn dịch chứa (*S*)-benzyl (1-(7-xyano-2,3-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)piperidin-3-yl)carbamate (1,69g, 3,44mmol) trong 80% dung dịch nước H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (11,3mL, 172mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C. Sau 2,5 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó rót vào nước đá. Độ pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến khoảng 9-10 bằng dung dịch nước KOH đậm đặc. Hỗn hợp thu được được chiết bằng cloroform-isopropanol theo tỷ lệ 3:1. Pha hữu cơ được làm khô và cô để thu được (*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit dưới dạng chất rắn màu nâu (1,66g, độ tinh khiết 50%, hiệu suất 99%) được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế thêm. Khối phổ  $m/z$  287 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

### Hợp chất trung gian 14

#### (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit

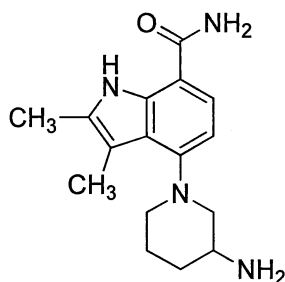


(I-14)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 13 nhưng thay thế (*R*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate cho (*S*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate, 4-bromo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 11] được biến đổi thành (*R*)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit. Khối phổ  $m/z$  287 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Hợp chất trung gian 15

(*RS*)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit

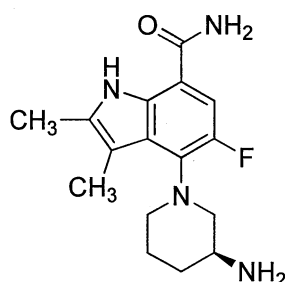


(I-15)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 13 nhưng thay thế (*RS*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate cho (*S*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate, 4-bromo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 11] được biến đổi thành (*RS*)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit. Khối phổ  $m/z$  287 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Hợp chất trung gian 16

(*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit

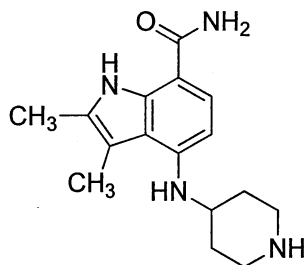


(I-16)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 13, 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 12] được biến đổi thành (*S*)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit. Khối phổ  $m/z$  305 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Hợp chất trung gian 17

2,3-dimetyl-4-(piperidin-4-ylamino)-1*H*-indol-7-carboxamit

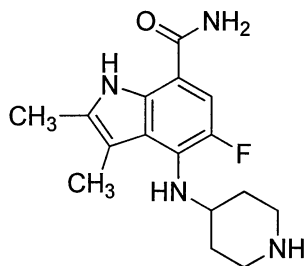


(I-17)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 13 nhưng thay thế benzyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat cho (*S*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate, 4-bromo-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 11] được biến đổi thành 2,3-dimethyl-4-(piperidin-4-ylamino)-1*H*-indol-7-carboxamid. Khối phổ  $m/z$  287 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H), 7,40 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,21-6,95 (m, 2H), 6,08 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 4,87 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 3,89 -3,76 (m, 1H), 3,46 (br. s., 1H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,67-2,54 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,94 (d,  $J=9,5$  Hz, 2H), 1,36 (d,  $J=9,0$  Hz, 2H).

#### Hợp chất trung gian 18

#### 5-flo-2,3-dimethyl-4-(piperidin-4-ylamino)-1*H*-indol-7-carboxamid

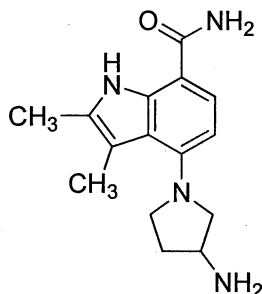


(I-18)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 13 nhưng thay thế benzyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat cho (*S*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate, 4-bromo-5-flo-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 12] được biến đổi thành 5-flo-2,3-dimethyl-4-(piperidin-4-ylamino)-1*H*-indol-7-carboxamid. Khối phổ  $m/z$  305 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Hợp chất trung gian 22

#### (*RS*)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamid

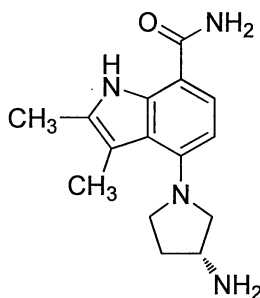


(I-22)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 13 nhưng thay thế (*RS*)-benzyl pyrrolidin-3-ylcarbamate cho (*S*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate, 4-bromo-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 11] được biến đổi thành (*RS*)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamide. Khối phổ  $m/z$  273 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,60 (s, 1H), 7,73 (dd,  $J=8,7, 5,6$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 6,96 (br. s., 3H), 6,44 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 3,56-3,46 (m, 1H), 3,26-3,08 (m, 3H), 2,82 (dd,  $J=9,5, 5,3$  Hz, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,19-2,11 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 1H).

#### Hợp chất trung gian 23

(*R*)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamide

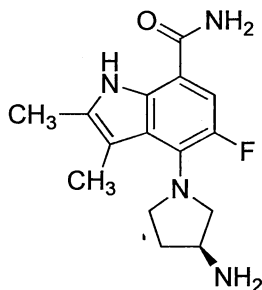


(I-23)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 13 nhưng thay thế (*R*)-benzyl pyrrolidin-3-ylcarbamate cho (*S*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate, 4-bromo-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 11] được biến đổi thành (*R*)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamide. Khối phổ  $m/z$  273 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Hợp chất trung gian 24

(*S*)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-5-fluoro-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamide

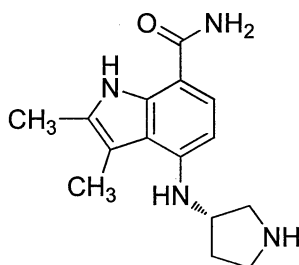


(I-24)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 13 nhưng thay thế (*S*)-benzyl pyrrolidin-3-ylcarbamate cho (*S*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate, 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 12] được biến đổi thành (*S*)-4-(3-aminopyrrolidin-1-yl)-5-fluoro-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamide. Khối phổ  $m/z$  291 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

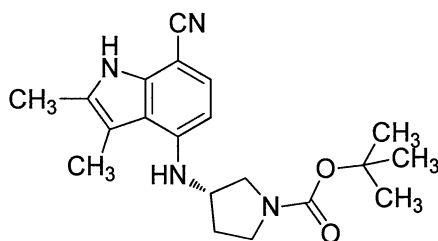
Hợp chất trung gian 26

(*S*)-2,3-dimethyl-4-(pyrrolidin-3-ylamino)-1*H*-indol-7-carboxamide



(I-26)

Hợp chất trung gian 26A: (*S*)-*tert*-butyl 3-((7-cyano-2,3-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)amino) pyrrolidin-1-carboxylate

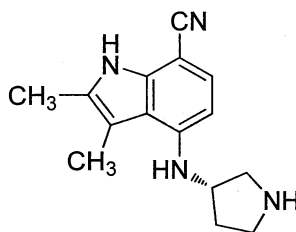


(I-26A)

Hỗn hợp chứa 4-bromo-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 11] (0,400g, 1,61mmol), (*S*)-*tert*-butyl 3-aminopyrrolidin-1-carboxylate (0,336g, 1,80mmol) và 1,4-dioxan (15mL) được đun sôi bằng nitơ trong 5 phút, 2,2'-

bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtalen (0,050g, 0,080mmol), tris(dibenzylidenaxeton)-dipaladi (0,074g, 0,080mmol) và  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,732g, 2,25mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được đậy kín trong điều kiện khí nitơ và gia nhiệt ở nhiệt độ  $100^\circ\text{C}$ . Sau 19 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Nước (50mL) và EtOAc (50mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc ( $3 \times 50\text{mL}$ ). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan, để thu được (*S*)-*tert*-butyl 3-((7-xyano-2,3-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)amino) pyrrolidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,47g, hiệu suất 79%). Khối phổ  $m/z$  355 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,16 (s, 1H), 7,24 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 6,23 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 5,36 (br. s., 1H), 4,25-4,08 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,48-3,37 (m, 1H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,49-1,31 (m, 9H).

Hợp chất trung gian 26B: Muối TFA của (*S*)-2,3-dimetyl-4-(pyrrolidin-3-ylamino)-1*H*-indol-7-cacbonitril



(I-26B)

Hỗn hợp chứa (*S*)-*tert*-butyl 3-((7-xyano-2,3-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)amino) pyrrolidin-1-carboxylat (0,470g, 1,33mmol) và DCM (5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$ , được xử lý bằng TFA (5mL) và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô để thu được muối TFA của (*S*)-2,3-dimetyl-4-(pyrrolidin-3-ylamino)-1*H*-indol-7-cacbonitril thô, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Khối phổ  $m/z$  255 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,23 (s, 1H), 8,93-8,72 (m, 1H), 7,27 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 6,21 (d,  $J=8,6$  Hz, 1H), 5,48 (br. s., 1H), 4,27 (br. s., 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 1H).

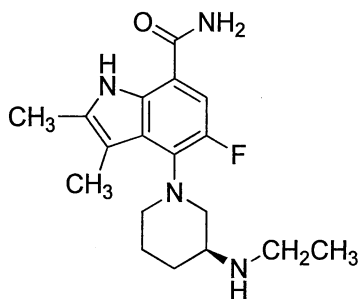
Hợp chất trung gian 26

Hỗn hợp chứa muối TFA của (*S*)-2,3-dimetyl-4-(pyrrolidin-3-ylamino)-1*H*-indol-7-cacbonitril (488mg, 1,33mmol) và 80% dung dịch nước  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (3mL) được gia nhiệt ở

nhiệt độ 60°C. Sau 2 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, sau đó bổ sung từ từ đến dung dịch nước NaOH 10M ở nhiệt độ 0°C. Dịch nổi dạng nước được loại bỏ ra khỏi chất rắn màu nâu dính thu được bằng cách lắng gạn. Nước được bổ sung vào chất rắn và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (4 × 50mL). Dịch chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được (*S*)-2,3-dimetyl-4-(pyrrolidin-3-ylamino)-1*H*-indol-7-carboxamit dưới dạng chất rắn màu da cam (270mg, hiệu suất 75%). Khối phổ  $m/z$  273 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,40 (s, 1H), 7,59 (br. s., 1H), 7,42 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 6,85 (br. s., 1H), 6,05 (d,  $J=8,4$  Hz, 1H), 5,07 (d,  $J=6,8$  Hz, 1H), 3,99-3,89 (m, 1H), 3,30 (br. s., 1H), 3,04 (dd,  $J=11,1, 6,1$  Hz, 1H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,82-2,67 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,10 (td,  $J=13,4, 7,5$  Hz, 1H), 1,68-1,53 (m, 1H).

#### Hợp chất trung gian 33

(*S*)-4-(3-(etylaminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit

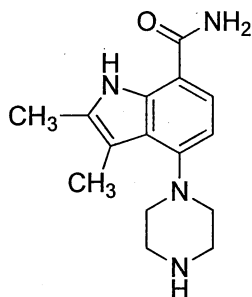


(I-33)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 26 nhưng thay thế (*S*)-*tert*-butyl etyl(piperidin-3-yl)carbamate cho (*S*)-*tert*-butyl 3-aminopyrrolidin-1-carboxylate, 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 12] được biến đổi thành (*S*)-4-(3-(etylaminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit.

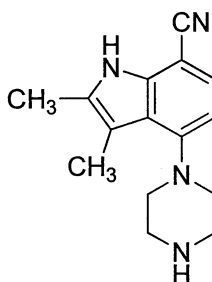
#### Hợp chất trung gian 34

2,3-dimetyl-4-(piperazin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit



(I-34)

Hợp chất trung gian 34A: 2,3-dimetyl-4-(piperazin-1-yl)-1*H*-indol-7-cacbonitril



(I-34A)

Hỗn hợp chứa 4-bromo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-cacbonitril [hợp chất trung gian 11] (100mg, 0,401mmol), piperazin (69,2mg, 0,803mmol), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (18,4mg, 0,020mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtalen (12,5mg, 0,020mmol) và Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (183mg, 0,562mmol) trong 1,4-dioxan (4mL) trong bình đậy kín được đưa vào ba chu trình nạp chân không bằng nitơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc và chất kết tủa thu gom được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô và phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (12g), rửa giải bằng MeOH-DCM (gradient nằm trong khoảng từ 0-30%), để thu được 2,3-dimetyl-4-(piperazin-1-yl)-1*H*-indol-7-cacbonitril dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (56mg, hiệu suất 55%). Khối phổ *m/z* 255 (M+H)<sup>+</sup>.

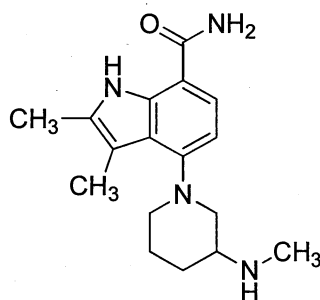
Hợp chất trung gian 34

Hỗn hợp chứa 2,3-dimetyl-4-(piperazin-1-yl)-1*H*-indol-7-cacbonitril (56mg, 0,220mmol) và 80% dung dịch nước H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước đá và độ pH của hỗn hợp thu được được điều chỉnh đến khoảng 10 bằng KOH rắn. Sau đó, hỗn hợp này được chiết ba lần bằng hỗn hợp chứa DCM-isopropanol theo tỷ lệ 3:1. Các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng

nước, làm khô và cô để thu được 2,3-dimetyl-4-(piperazin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit dưới dạng chất rắn màu vàng (35mg, hiệu suất 58%). Khối phổ  $m/z$  273 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

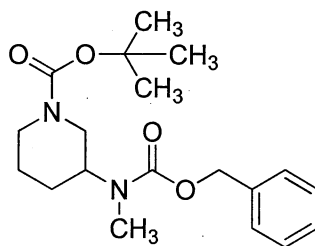
Hợp chất trung gian 35

(*RS*)-2,3-dimetyl-4-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit



(I-35)

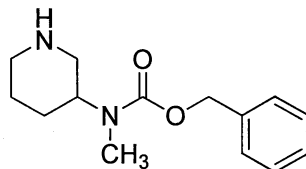
Hợp chất trung gian 35A: (*RS*)-*tert*-butyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)(metyl)amino)-piperidin-1-carboxylat



(I-35A)

Dung dịch chứa (*RS*)-*tert*-butyl 3-(methylamino)piperidin-1-carboxylat (1,60g, 7,47mmol) và DIEA (1,57mL, 8,96mmol) trong DCM (29,9mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và xử lý từ từ bằng benzyl cloroformat (1,08mL, 7,54mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel để thu được (*RS*)-*tert*-butyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)(metyl)amino)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu (2,56g, hiệu suất 98%). Khối phổ  $m/z$  371 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,29 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 4,21-3,81 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,76 (t,  $J=10,9$  Hz, 1H), 2,56 (t,  $J=11,9$  Hz, 1H), 1,85 (d,  $J=12,3$  Hz, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,45 (br. s., 10H).

Hợp chất trung gian 35B: (*RS*)-benzyl metyl(piperidin-3-yl)carbamate



(I-35B)

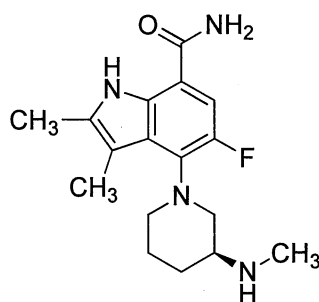
Dung dịch chứa (*RS*)-*tert*-butyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)(metyl)amino)piperidin-1-carboxylat (2,56g, 7,34mmol) trong DCM (14,7mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và xử lý từ từ với TFA (2,80mL, 36,7mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, sau đó cô. Phần rắn được phân lớp giữa dung dịch nước NaOH 1M và EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được (*RS*)-benzyl methyl(piperidin-3-yl)carbamate dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,71g, hiệu suất 94%). Khối phổ  $m/z$  249 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Hợp chất trung gian 35

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 13 nhưng thay thế (*RS*)-benzyl methyl(piperidin-3-yl)carbamate cho (*S*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate, 4-bromo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 11] được biến đổi thành (*RS*)-2,3-dimetyl-4-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit. Khối phổ  $m/z$  301 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,60 (s, 1H), 7,81 (br. s., 1H), 7,47 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,10 (br. s., 1H), 6,53 (d, *J*=8,4 Hz, 1H), 2,70 (br. s., 1H), 2,59 (br. s., 1H), 2,37-2,29 (m, 10H), 1,97 (d, *J*=10,4 Hz, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,81-1,65 (m, 2H), 1,13 (br. s., 1H).

#### Hợp chất trung gian 36

(*S*)-5-fluoro-2,3-dimetyl-4-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit

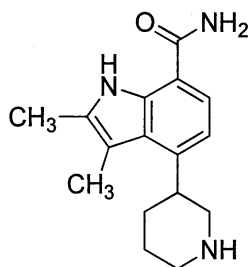


(I-36)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 13 nhưng thay thế (*S*)-*tert*-butyl methyl(piperidin-3-yl)carbamate cho (*S*)-benzyl piperidin-3-ylcarbamate, 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carbonitril [hợp chất trung gian 12] được biến đổi thành (*S*)-5-fluoro-2,3-dimethyl-4-(3-(methylamino)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamid. Khối phổ  $m/z$  319 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

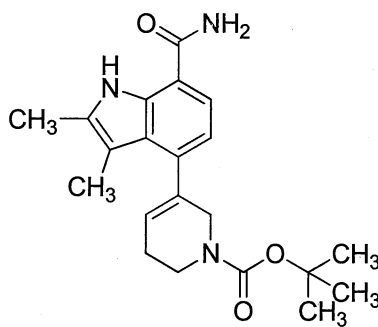
Hợp chất trung gian 38

(*RS*)-2,3-dimethyl-4-(piperidin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamid, muối TFA



(I-38)

Hợp chất trung gian 38A: *tert*-butyl 3-(7-carbamoyl-2,3-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat

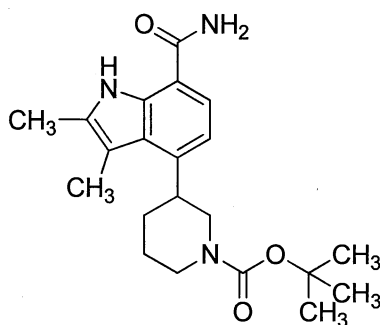


(I-38A)

Hỗn hợp chứa 4-bromo-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamid [hợp chất trung gian 1] (175mg, 0,655mmol), *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (203mg, 0,655mmol), 1,4-dioxan (5mL) và nước (1mL) được sục bằng nitơ trong 5 phút và xử lý bằng hợp chất cộng hợp PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (32,1mg, 0,039mmol) và Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (640mg, 1,97mmol). Hỗn hợp này được đậy kín trong điều kiện khí nitơ và gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C. Sau 15 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và pha loãng bằng EtOAc (15mL) và nước (15mL). Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ thu gom được được làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng

EtOAc-hexan, để thu được *tert*-butyl 3-(7-carbamoyl-2,3-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (174mg, hiệu suất 69%). Khối phổ  $m/z$  370 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,69 (s, 1H), 7,91 (br. s., 1H), 7,50 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,23 (br. s., 1H), 6,75 (d,  $J=7,5$  Hz, 1H), 6,62 (br. s., 1H), 3,62-3,56 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 5H), 2,13 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,55-1,31 (m, 9H).

Hợp chất trung gian 38B: *tert*-butyl (*RS*)-3-(7-carbamoyl-2,3-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)piperidin-1-carboxylat



(I-38B)

Hỗn hợp chứa *tert*-butyl 3-(7-carbamoyl-2,3-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (94mg, 0,254mmol), DMF (1mL) và MeOH (5mL) được xử lý bằng paladi cacbon (94mg) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong điều kiện khí hydro. Sau 20 giờ, bổ sung paladi cacbon (94mg) được bổ sung và khuấy trong điều kiện khí hydro được tiếp tục trong tổng số ba ngày. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô. Phần cặn được hoà tan trong EtOAc, rửa bằng nước, và lớp nước được chiết ba lần bằng EtOAc. Các dịch chiết hữu cơ được kết hợp, rửa liên tiếp bằng nước muối và 10% dung dịch nước LiCl, làm khô và cô để thu được (*RS*)-*tert*-butyl 3-(7-carbamoyl-2,3-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)piperidin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (72,5mg, hiệu suất 73%). Khối phổ  $m/z$  372 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,66 (s, 1H), 7,91 (br. s., 1H), 7,51 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,22 (br. s., 1H), 6,87 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 2,93-2,73 (m, 2H), 2,60 (s, 6H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 2H), 1,61-1,47 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,28-1,21 (m, 1H).

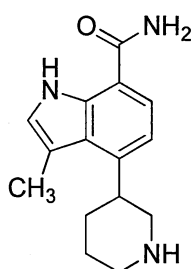
Hợp chất trung gian 38

Dung dịch chứa (*RS*)-*tert*-butyl 3-(7-carbamoyl-2,3-dimethyl-1*H*-indol-4-yl)piperidin-1-carboxylat (74mg, 0,179mmol) trong DCM (2mL) được làm lạnh đến nhiệt

độ 0°C và xử lý từ từ với TFA (2mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó cô để thu được (*RS*)-2,3-dimetyl-4-(piperidin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit, muối TFA dưới dạng chất rắn màu vàng (76mg, hiệu suất định lượng). Khối phổ  $m/z$  272 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,72 (s, 1H), 7,93 (br. s., 1H), 7,54 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,27 (br. s., 1H), 6,89 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,35 (d,  $J=11,9$  Hz, 2H), 3,27-3,13 (m, 1H), 3,03-2,84 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 6H), 1,93 (d,  $J=11,9$  Hz, 1H), 1,88-1,70 (m, 2H), 1,30-1,22 (m, 1H), 0,95 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H).

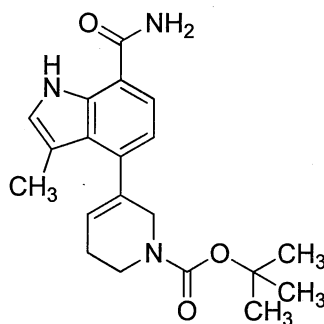
Hợp chất trung gian 39

(*RS*)-3-metyl-4-(piperidin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit



(I-39)

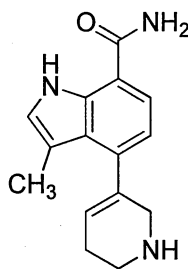
Hợp chất trung gian 39A: *tert*-butyl 3-(7-carbamoyl-3-metyl-1*H*-indol-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat



(I-39A)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 38A, 4-bromo-3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 4] được biến đổi thành *tert*-butyl 3-(7-carbamoyl-3-metyl-1*H*-indol-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat trong hiệu suất 53%. Khối phổ  $m/z$  356 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 7,42-7,27 (m, 1H), 7,16-7,03 (m, 1H), 6,97-6,73 (m, 2H), 3,75-3,59 (m, 2H), 2,43 (br. s., 2H), 2,30 (s, 3H), 2,02 (br. s., 2H), 1,54-1,37 (m, 9H).

Hợp chất trung gian 39B: 3-metyl-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit



(I-39B)

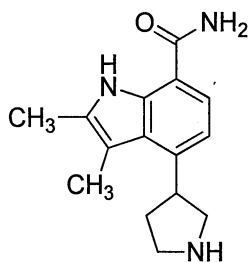
Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 38 từ hợp chất trung gian 38B, tiếp đó là trung hoà muối TFA thu được, *tert*-butyl 3-(7-carbamoyl-3-metyl-1*H*-indol-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat được biến đổi thành 3-metyl-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit với hiệu suất bằng 93%. Khối phổ  $m/z$  256 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Hợp chất trung gian 39

Dung dịch chứa 3-metyl-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit (20mg, 0,078mmol) trong MeOH (3mL) được xử lý bằng paladi cacbon (8,3mg) và khuấy trong điều kiện khí hydro trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được lọc qua đệm CELITE® và dịch lọc được cô để thu được (*RS*)-3-metyl-4-(piperidin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg, hiệu suất 99%). Khối phổ  $m/z$  258 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

Hợp chất trung gian 40

(*RS*)-2,3-dimetyl-4-(pyrrolidin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit



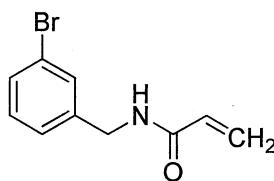
(I-40)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 38 nhưng thay thế *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2,5-dihydro-1*H*-pyrrol-1-

carboxylat cho *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat, 4-bromo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 1] được biến đổi thành (*RS*)-2,3-dimetyl-4-(pyrrolidin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit. Khối phổ  $m/z$  258 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,76 (s, 1H), 8,92 (br. s., 1H), 7,96 (s, 1H), 7,58 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,29 (br. s., 1H), 6,99 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 4,35-4,17 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 1H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,38-3,30 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 2,37 (s, 6H), 2,36-2,29 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H).

Hợp chất trung gian 51

*N*-(3-bromobenzyl)acrylamit

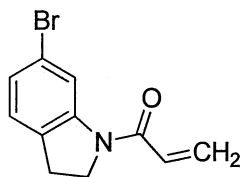


(I-51)

Dung dịch chứa (3-bromophenyl)metanamin (0,500g, 2,69mmol) trong DCM (13,4mL) ở nhiệt độ 0°C được xử lý bằng DIEA (0,939mL, 5,37mmol), sau đó cho phản ứng từng giọt với acryloyl clorua (0,240mL, 2,96mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, sau đó cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (24g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 30-45%), để thu được *N*-(3-bromobenzyl)acrylamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,476g, hiệu suất 74%). Khối phổ  $m/z$  240, 242 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,47-7,40 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 2H), 6,35 (dd,  $J=16,9$ , 1,3 Hz, 1H), 6,17-6,09 (m, 1H), 5,84 (br. s., 1H), 5,71 (dd,  $J=10,2$ , 1,4 Hz, 1H), 4,52 (d,  $J=5,9$  Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 52

1-(6-bromoindolin-1-yl)prop-2-en-1-on

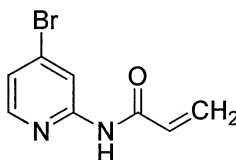


(I-52)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 51, 6-bromoindolin [được điều chế theo quy trình của WO2010/093949, ví dụ 82, Bước 1] được biến đổi thành 1-(6-bromoindolin-1-yl)prop-2-en-1-on với hiệu suất bằng 94%. Khối phổ  $m/z$  252, 254 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  8,31 (br. s., 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 6,79-6,66 (m, 1H), 6,31 (dd,  $J=16,7, 2,2$  Hz, 1H), 5,84 (dd,  $J=10,3, 2,2$  Hz, 1H), 4,23 (t,  $J=8,6$  Hz, 2H), 3,12 (t,  $J=8,5$  Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 53

*N*-(4-bromopyridin-2-yl)acrylamit

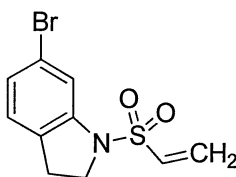


(I-53)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 51, 4-bromo-2-aminopyridin được biến đổi thành *N*-(4-bromopyridin-2-yl)acrylamit với hiệu suất bằng 50% sau tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế. Khối phổ  $m/z$  227, 229 (M+H)<sup>+</sup>.

Hợp chất trung gian 54

6-bromo-1-(vinylsulfonyl)indolin



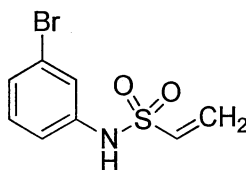
(I-54)

Dung dịch chứa 6-bromoindolin [được điều chế theo quy trình của WO2010/093949, ví dụ 82, Bước 1] (0,290g, 0,732mmol) trong DCM (3,7mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C và xử lý bằng DIEA (0,205mL, 1,17mmol), sau đó cho phản ứng từng giọt với 2-cloetansulfonyl clorua (0,092mL, 0,879mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô và phần cần được tiến hành sắc ký trên silicagel (12g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 5-20%), để thu được 6-bromo-1-(vinylsulfonyl)indolin dưới dạng chất rắn màu trắng (0,148g, hiệu suất 70%). Khối phổ  $m/z$  288, 290 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  7,32 (d,  $J=1,1$  Hz,

1H), 7,25-7,17 (m, 2H), 6,94 (dd,  $J=16,3$ , 9,9 Hz, 1H), 6,32-6,18 (m, 2H), 3,94 (t,  $J=8,5$  Hz, 2H), 3,06 (t,  $J=8,5$  Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 55

*N*-(3-bromophenyl)etensulfonamit

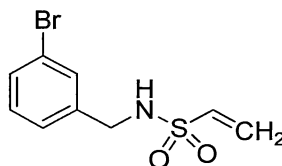


(I-55)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 54, 3-bromoanilin được biến đổi thành *N*-(3-bromophenyl)etensulfonamit với hiệu suất bằng 17%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35-7,29 (m, 2H), 7,20 (t,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,57 (dd,  $J=16,4$ , 9,8 Hz, 1H), 6,37-6,31 (m, 2H), 6,02 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H).

Hợp chất trung gian 56

*N*-(3-bromobenzyl)etensulfonamit

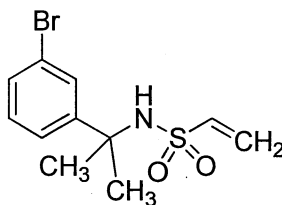


(I-56)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 54, (3-bromophenyl) metanamin được biến đổi thành *N*-(3-bromobenzyl)etensulfonamit với hiệu suất bằng 41%. Khối phổ  $m/z$  298, 300 ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50-7,43 (m, 2H), 7,29-7,21 (m, 2H), 6,51 (dd,  $J=16,5$ , 9,9 Hz, 1H), 6,28 (d,  $J=16,5$  Hz, 1H), 5,96 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 4,64 (br. s., 1H), 4,20 (d,  $J=6,2$  Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 57

*N*-(2-(3-bromophenyl)propan-2-yl)etensulfonamit

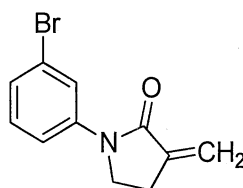


(I-57)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 54, 2-(3-bromophenyl) propan-2-amin được biến đổi thành *N*-(2-(3-bromophenyl)propan-2-yl)etensulfonamit với hiệu suất bằng 74%. Khối phổ  $m/z$  326, 328 ( $M+Na$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60 (t,  $J=1,9$  Hz, 1H), 7,42 (dddd,  $J=7,9, 4,9, 1,9, 1,0$  Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 6,37 (dd,  $J=16,5, 9,7$  Hz, 1H), 6,04 (d,  $J=16,5$  Hz, 1H), 5,72 (d,  $J=9,7$  Hz, 1H), 4,64 (s, 1H), 1,73 (s, 6H).

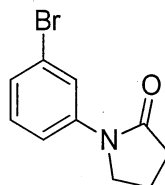
Hợp chất trung gian 58

1-(3-bromophenyl)-3-metylenpyrolidin-2-on



(I-58)

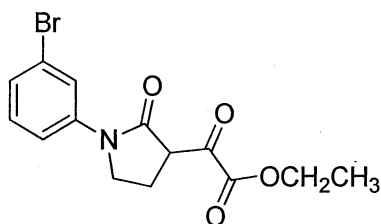
Hợp chất trung gian 58A: 1-(3-bromophenyl)pyrolidin-2-on



(I-58A)

Hỗn hợp chứa dihydrofuran-2(3H)-on (1,51mL, 19,7mmol), 3-bromoanilin (1,79mL, 16,5mmol), và cô nước HCl (0,70mL) được gia nhiệt ở 160°C. Sau 16 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Lượng dihydrofuran-2(3H)-on (0,5mL) khác được bổ sung và bước gia nhiệt được lặp lại ở nhiệt độ 160°C. Sau tổng cộng 36 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và phân bố giữa nước và EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (40g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 40-50%), để thu được 1-(3-bromophenyl)pyrrolidin-2-on dưới dạng chất rắn (4,16g, hiệu suất định lượng). Khối phổ  $m/z$  240, 242 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (t,  $J=2,0$  Hz, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 3,85 (t,  $J=7,0$  Hz, 2H), 2,63 (t,  $J=8,0$  Hz, 2H), 2,23-2,10 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 58B: Ethyl 2-(1-(3-bromophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2-oxoacetat



(I-58B)

Hỗn hợp được khuấy chứa natri hydrua (60% trong dầu khoáng, 1,84g, 46,0mmol) trong THF (43,8mL) được cho phản ứng từ từ bằng dung dịch chứa 1-(3-bromophenyl)pyrrolidin-2-on (4,15g, 16,4mmol) và diethyl oxalat (4,45mL, 32,8mmol) trong THF (21,9mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 16 giờ. Axit axetic (1,03mL, 18,1mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó phân bố giữa EtOAc và nước. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 2-3 bằng dung dịch nước HCl 1M và các lớp được phân tách. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (80g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-30%), để thu được chất rắn màu trắng dính. Chất rắn này được tạo hỗn dịch trong EtOAc và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được ethyl 2-(1-(3-bromophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2-oxoacetat dưới dạng chất rắn màu trắng (1,71g, hiệu suất 31%). Khối phổ  $m/z$  340, 342 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,75 (s, 1H), 8,08-8,05 (m, 1H), 7,67 (dt,  $J=7,0, 2,2$  Hz, 1H), 7,44-7,39 (m, 2H), 4,27 (q,  $J=7,2$  Hz, 2H), 3,97 (t,  $J=7,0$  Hz, 2H), 3,07 (t,  $J=6,9$  Hz, 2H), 1,29 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H).

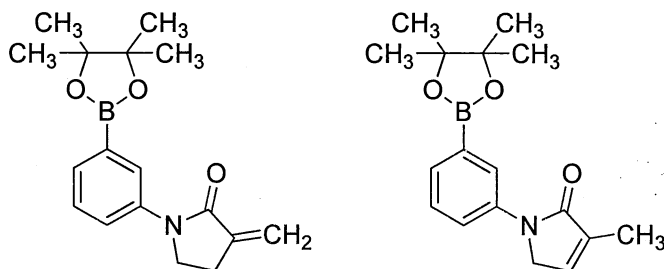
#### Hợp chất trung gian 58

Hỗn dịch chứa ethyl 2-(1-(3-bromophenyl)-2-oxopyrrolidin-3-yl)-2-oxoacetat (1,71g, 5,03mmol) và diethylamin (1,57mL, 15,1mmol) trong nước (10,1mL) ở nhiệt độ 0°C được cho phản ứng từ từ với dung dịch nước formaldehyt 36,5% (1,52mL, 20,1mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 21 giờ, tạo ra chất rắn dính. Dịch nổi trên bề mặt được loại bỏ bằng cách lắng gạn, và phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (24g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient nằm trong khoảng từ 20-30%), để thu được 1-(3-bromophenyl)-3-metylenpyrrolidin-2-on dưới dạng chất rắn màu trắng (0,497g, hiệu suất 39%). Khối phổ  $m/z$  252, 254 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,92 (t,  $J=1,9$  Hz, 1H), 7,76-7,71 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 6,19-6,15 (m, 1H), 5,50-5,46 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 2,92 (tt,  $J=6,9$ , 2,6 Hz, 2H).

#### Hợp chất rung gian 59

Hỗn hợp chứa 3-metylen-1-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrrolidin-2-on, và 3-metyl-1-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on

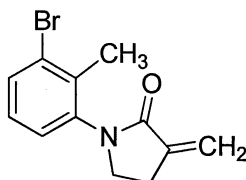


(I-59)

Hỗn hợp chứa 1-(3-bromophenyl)-3-metylenpyrrolidin-2-on [hợp chất trung gian 58] (0,22g, 0,873mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,233g, 0,916mmol), kali axetat (0,171g, 1,745mmol), và hợp chất cộng hợp  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  DCM (0,036g, 0,044mmol) trong 1,4-dioxan (2,18mL) được súc bằng nitơ trong khoảng 2-3 phút, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ  $90^\circ\text{C}$  trong điều kiện khí nitơ. Sau 2 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua đệm CELITE®. Các chất rắn được rửa bằng EtOAc, MeOH và axeton, và các dịch lọc thu gom được được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (12g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-30%), để thu được hỗn hợp chứa 3-metylen-1-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)pyrrolidin-2-on và 3-metyl-1-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-on dưới dạng dầu không màu. Khối phổ  $m/z$  300 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

#### Hợp chất trung gian 60

1-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-metylenpyrrolidin-2-on

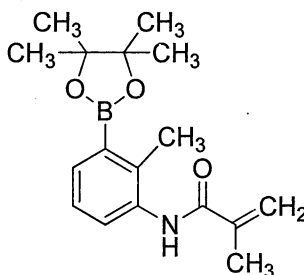


(I-60)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 58, 3-bromo-2-metylanilin được biến đổi thành 1-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-metylenpyrrolidin-2-on. Khối phổ  $m/z$  266, 268 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (dd,  $J=7,6$ , 1,7 Hz, 1H), 7,19-7,08 (m, 2H), 6,17-6,10 (m, 1H), 5,51-5,43 (m, 1H), 3,76-3,68 (m, 2H), 2,98 (tt,  $J=6,8$ , 2,6 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 61

*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metacrylamit

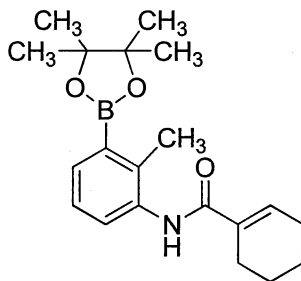


(I-61)

Dung dịch chứa 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [được điều chế theo patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 50-1] (0,200g, 0,858mmol), EDC (0,296g, 1,54mmol), HOBT (0,236g, 1,54mmol), axit metacrylic (0,073mL, 0,867mmol), và DIEA (0,420mL, 2,40mmol) trong THF (7,2mL) và DCM (7,2mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp này được cô và nạp vào cột sắc ký trên silicagel (24g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient nằm trong khoảng từ 10-30%), để thu được *N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)metacrylamit dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (0,164g, hiệu suất 64%). Khối phổ  $m/z$  302 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) δ 9,34 (s, 1H), 7,50 (dd,  $J=7,4$ , 1,4 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,50-5,47 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,31 (s, 12H).

Hợp chất trung gian 62

*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclohex-1-enecarboxamit

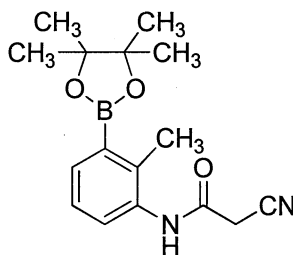


(I-62)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 61 nhưng thay thế axit xyclohex-1-enecarboxylic cho axit metacrylic, 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [được điều chế theo patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 50-1] được biến đổi thành *N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclohex-1-enecarboxamit với hiệu suất bằng 55%. Khối phổ  $m/z$  342 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,10 (s, 1H), 7,48 (dd,  $J=7,5$ , 1,3 Hz, 1H), 7,31 (dd,  $J=7,8$ , 1,2 Hz, 1H), 7,15 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 6,73-6,68 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 2H), 2,18 (dd,  $J=5,9$ , 2,2 Hz, 2H), 1,68-1,54 (m, 4H), 1,30 (s, 12H).

Hợp chất trung gian 63

2-xyano-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit

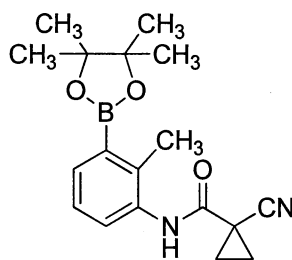


(I-63)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 61 nhưng thay thế 2-xyanoaxit axetic cho axit metacrylic, 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [được điều chế theo patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 50-1] được biến đổi thành 2-xyano-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetamit với hiệu suất bằng 89%. Khối phổ  $m/z$  301 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,68 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,18 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

## Hợp chất trung gian 64

1-xyano-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclopropancarboxamit

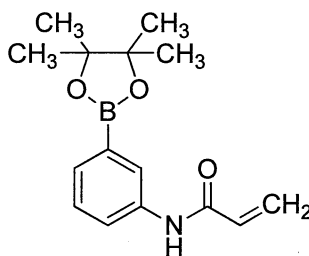


(I-64)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 61 nhưng thay thế axit 1-xyanoxyclopropancarboxylic cho axit metacrylic, 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [được điều chế theo patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 50-1] được biến đổi thành 1-xyano-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclopropancarboxamit với hiệu suất bằng 60%. Khối phổ  $m/z$  327 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,65 (s, 1H), 7,54 (dd,  $J=7,5$ , 1,3 Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J=7,9$ , 1,3 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,66-1,60 (m, 2H), 1,31 (s, 12H).

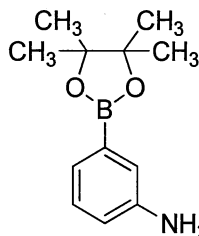
## Hợp chất trung gian 65

*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamit



(I-65)

Hợp chất trung gian 65A: 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin



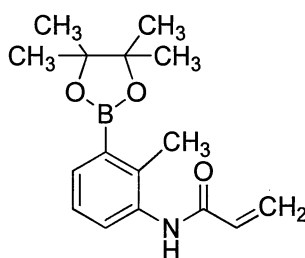
## (I-65A)

Hỗn hợp chứa 3-bromoanilin (1,00g, 5,81mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (1,55g, 6,10mmol) và kali axetat (1,14g, 11,6mmol) trong 1,4-dioxan (14,5mL) được sục bằng nitơ trong 10 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng hợp chất cộng hợp  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  DCM (0,114g, 0,140mmol) và sục bằng nitơ trong 5 phút nữa. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2,75 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua đệm CELITE®. Các chất rắn được rửa bằng EtOAc và THF. Các dịch lọc thu gom được được cô và phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (40g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient nằm trong khoảng từ 10-25%), để thu được 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (1,27g, hiệu suất định lượng). Khối phổ  $m/z$  220 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24-7,13 (m, 3H), 6,82-6,77 (m, 1H), 3,64 (br. s., 2H), 1,35 (s, 12H).

## Hợp chất trung gian 65

Dung dịch chứa 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (0,300g, 1,37mmol) và DIEA (0,311mL, 1,78mmol) trong DCM (9,1mL) được làm lạnh trong bể nước đá và xử lý bằng acryloyl clorua (0,117mL, 1,44mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 40 phút, sau đó cô và phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (24g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 15-40%), để thu được *N*-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) acrylamit dưới dạng chất rắn màu trắng (0,292g, hiệu suất 78%). Khối phổ  $m/z$  270 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Hợp chất trung gian 66

*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamit

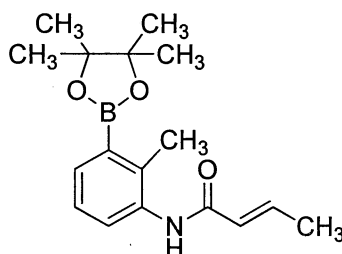
(I-66)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 65, 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [được điều chế theo patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 50-1] được biến đổi thành *N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamit với hiệu suất bằng 80%. Khối phổ  $m/z$  288 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,01 (br. s., 1H), 7,64 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 7,23 (t,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,07 (br. s., 1H), 6,48-6,40 (m, 1H), 6,32 (br. s., 1H), 5,78 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Hợp chất trung gian 67

(*E*)-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-2-enamit

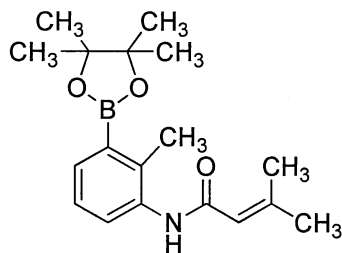


(I-67)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 65 nhưng thay thế (*E*)-but-2-enoyl clorua cho acryloyl clorua, 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [được điều chế theo patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 50-1] được biến đổi thành (*E*)-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-2-enamit với hiệu suất bằng 85%. Khối phổ  $m/z$  302 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,28 (s, 1H), 7,46 (d,  $J=7,5$  Hz, 2H), 7,15 (t,  $J=7,7$  Hz, 1H), 6,83-6,66 (m, 1H), 6,21 (d,  $J=14,7$  Hz, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,86 (dd,  $J=6,9, 1,2$  Hz, 3H), 1,30 (s, 12H).

Hợp chất trung gian 68

3-metyl-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-2-enamit

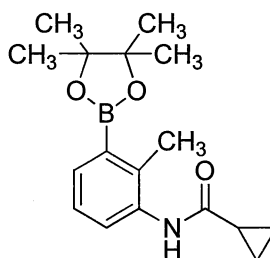


(I-68)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 65 nhưng thay thế 3-methylbut-2-enoyl clorua cho acryloyl clorua, 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [được điều chế theo patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 50-1] được biến đổi thành 3-metyl-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-2-enamit với hiệu suất bằng 85%. Khối phổ  $m/z$  316 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,14 (s, 1H), 7,44 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H), 7,14 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 5,95 (br. s., 1H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (d,  $J=1,1$  Hz, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

#### Hợp chất trung gian 69

*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclopropanocarboxamit

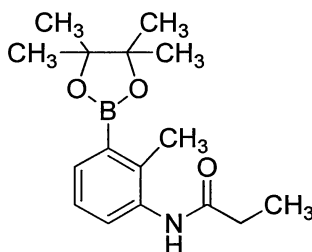


(I-69)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 65 nhưng thay thế xyclopropancarbonyl clorua cho acryloyl clorua, 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [được điều chế theo patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 50-1] được biến đổi thành *N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)xyclopropanocarboxamit với hiệu suất bằng 71%. Khối phổ  $m/z$  302 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,50 (br. s., 1H), 7,43 (dd,  $J=10,0, 7,8$  Hz, 2H), 7,13 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,87 (d,  $J=6,6$  Hz, 1H), 1,30 (s, 12H), 0,79-0,74 (m, 4H).

#### Hợp chất trung gian 70

*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)propionamit

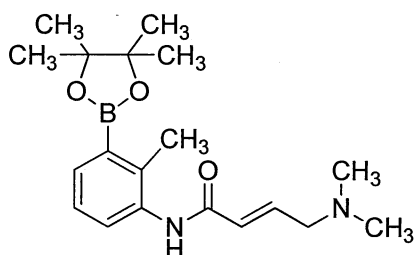


(I-70)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 65 nhưng thay thế propionic anhydrit cho acryloyl clorua, 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [được điều chế theo patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 50-1] được biến đổi thành *N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) phenyl)-propionamit với hiệu suất bằng 88%. Khối phổ  $m/z$  290 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,21 (s, 1H), 7,52-7,34 (m, 2H), 7,14 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 2,37-2,30 (m, 5H), 1,30 (s, 12H), 1,10 (t,  $J=7,6$  Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 71

(*E*)-4-(dimetylamin)-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)but-2-enamit



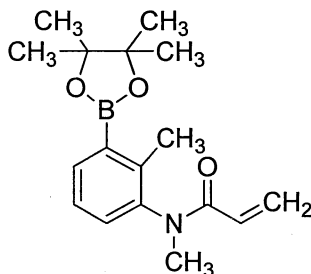
(I-71)

Hỗn hợp chứa axit (*E*)-4-(dimetylamin)but-2-enoic hydroclorua (0,300g, 1,81mmol) và lượng xúc tác DMF (7 $\mu$ L, 0,091mmol) trong THF (22,6mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Oxalyl clorua (0,153mL, 1,81mmol) được bổ sung từng giọt và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút. Dung dịch này được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C, được xử lý liên tiếp bằng DIEA (0,633mL, 3,62mmol) và 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [được điều chế theo quy trình của patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 50-1] (0,380g, 1,63mmol), và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút, hỗn hợp này được phân lớp giữa dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hòa và EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (24g), rửa giải bằng EtOAc chứa lượng tăng dần của NH<sub>3</sub> 2M trong MeOH (lần lượt là 0%, 5% và 10%), để thu được (*E*)-4-(dimetylamin)-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl) but-2-enamit ở dạng xirô màu nâu (88mg, hiệu suất 14%). Khối phổ  $m/z$  345 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,37 (s,

1H), 7,53-7,42 (m, 2H), 7,15 (t,  $J=7,6$  Hz, 1H), 6,70 (dt,  $J=15,4, 5,9$  Hz, 1H), 6,35 (d,  $J=15,2$  Hz, 1H), 3,05 (d,  $J=5,3$  Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 1,30 (s, 12H).

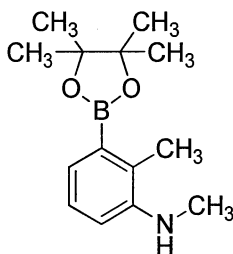
Hợp chất trung gian 72

*N*-metyl-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamit



(I-72)

Hợp chất trung gian 72A: *N*,2-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin



(I-72A)

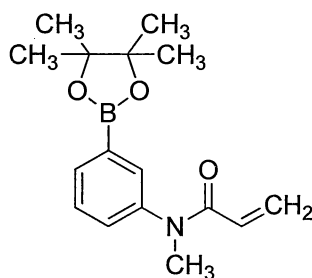
Hỗn hợp chứa 3-bromo-*N*,2-dimetylanilin (1,90g, 9,50mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (2,53g, 9,97mmol) và kali axetat (1,86g, 19,0mmol) trong 1,4-dioxan (23,7mL) được sục bằng nitơ trong 10 phút. Hỗn hợp này được xử lý bằng hợp chất cộng hợp  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  DCM (0,194g, 0,237mmol) và hỗn hợp này được sục bằng nitơ trong 5 phút nữa, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu. Sau 2,75 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm CELITE®, và các chất rắn được rửa bằng EtOAc. Các dịch lọc thu gom được được cô và phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (40g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 5-15%), để thu được *N*,2-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin dưới dạng chất rắn dạng sáp màu trắng nhạt (2,26g, hiệu suất 96%). Khối phổ  $m/z$  249 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,21-7,12 (m, 2H), 6,72 (dd,  $J=6,5, 2,8$  Hz, 1H), 3,63 (br. s., 1H), 2,90 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

## Hợp chất trung gian 72

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 51, *N*,2-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin được biến đổi thành *N*-metyl-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamit dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất bằng 98%. Khối phổ  $m/z$  302 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,77 (dd,  $J=7,3$ , 1,3 Hz, 1H), 7,25-7,16 (m, 2H), 6,37 (dd,  $J=16,8$ , 2,1 Hz, 1H), 5,90 (dd,  $J=16,9$ , 10,3 Hz, 1H), 5,47 (dd,  $J=10,3$ , 2,2 Hz, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,37 (s, 12H).

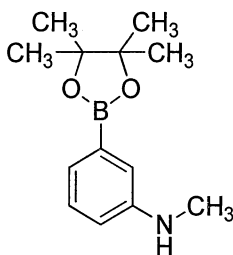
## Hợp chất trung gian 73

*N*-metyl-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamit



(I-73)

Hợp chất trung gian 73A: *N*-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin



(I-73A)

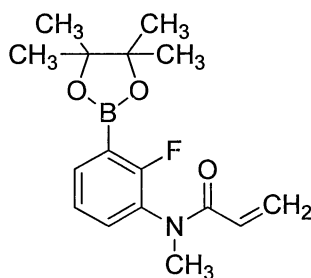
Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 72A, 3-bromo-*N*-metylanilin được biến đổi thành *N*-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin với hiệu suất bằng định lượng. Khối phổ  $m/z$  234 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,25-7,15 (m, 2H), 7,07 (d,  $J=2,4$  Hz, 1H), 6,73 (ddd,  $J=7,7$ , 2,6, 1,3 Hz, 1H), 4,02-3,43 (b, 1H), 2,87 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

## Hợp chất trung gian 73

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 72, *N*-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin được biến đổi thành *N*-metyl-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)acrylamit với hiệu suất bằng 88%. Khối phổ  $m/z$  288 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d,  $J=7,3$  Hz, 1H), 7,62 (d,  $J=1,5$  Hz, 1H), 7,42 (t,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,37 (dd,  $J=16,7$ , 2,0 Hz, 1H), 6,06 (dd,  $J=16,7$ , 10,6 Hz, 1H), 5,51 (dd,  $J=10,3$ , 2,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

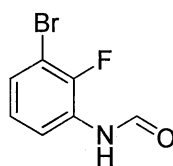
Hợp chất trung gian 74

*N*-(2-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-*N*-metylacrylamit



(I-74)

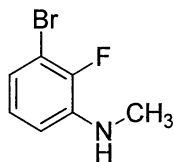
Hợp chất trung gian 74A: 2 *N*-(3-bromo-2-metylphenyl)formamit



(I-74A)

Dung dịch chứa 3-bromo-2-floanilin (1,00g, 5,26mmol) trong axit formic (1,99mL, 52,6mmol) được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và phân bố giữa EtOAc và nước. Pha hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hoà và nước muối, làm khô và cô để thu được *N*-(3-bromo-2-flophenyl)formamit dưới dạng chất rắn màu be (1,02g, hiệu suất 89%). Khối phổ  $m/z$  218, 220 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,40-8,17 (m, 1H), 7,53-7,41 (m, 1H), 7,31 (ddd,  $J=8,0$ , 6,6, 1,4 Hz, 1H), 7,05 (td,  $J=8,2$ , 1,4 Hz, 1H).

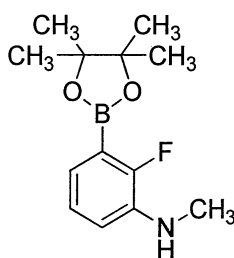
Hợp chất trung gian 74B: 3-bromo-2-flo-*N*-metylanilin



(I-74B)

Dung dịch chứa *N*-(3-bromo-2-flophenyl)formamit (1,00g, 4,59mmol) trong THF (15mL) được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, cho phản ứng từng giọt với phức chất boran-metyl sulfua (6,88mL, 13,8mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và xử lý bằng MeOH, được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó cho phản ứng từ từ bằng dung dịch nước HCl 1M. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 70°C trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng, xử lý bằng dung dịch nước NaOH 1M và chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan, để thu được 3-bromo-2-flo-*N*-metylanilin dưới dạng dầu không màu (0,800g, hiệu suất 85%). Khối phổ  $m/z$  204, 206 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,92-6,86 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,63-6,56 (m, 1H), 4,03 (br. s., 1H), 2,88 (d,  $J=4,6$  Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 74C: 2-flo-*N*-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl) anilin



(I-74C)

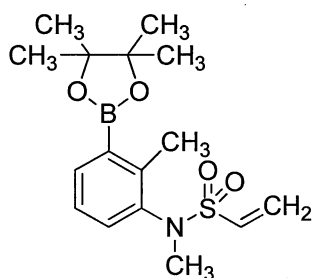
Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 72A, 3-bromo-2-flo-*N*-metylanilin được biến đổi thành 2-flo-*N*-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin với hiệu suất bằng 71%. Khối phổ  $m/z$  252 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,02 (d,  $J=7,3$  Hz, 2H), 6,85-6,73 (m, 1H), 4,07-3,85 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,38-1,32 (m, 12H).

Hợp chất trung gian 74

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 72, 2-flo-*N*-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin được biến đổi thành *N*-(2-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-*N*-metylacrylamit với hiệu suất bằng 56%.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74 (s, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,22-7,06 (m, 1H), 6,37 (d,  $J=16,7$  Hz, 1H), 6,16-5,87 (m, 1H), 5,52 (d,  $J=10,1$  Hz, 1H), 3,30 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

#### Hợp chất trung gian 75

*N*-metyl-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etensulfonamit

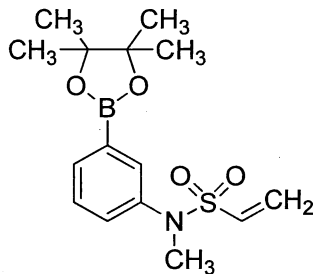


(I-75)

Dung dịch chứa *N*,2-dimetyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [hợp chất trung gian 72A] (0,500g, 2,02mmol) trong DCM (10,1mL), được làm nguội đến nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$ , được xử lý bằng DIEA (0,530mL, 3,03mmol), sau đó 2-cloetansulfonyl clorua (0,254mL, 2,43mmol) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, sau đó cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (24g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient nằm trong khoảng từ 10-20%), để thu được *N*-metyl-*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etensulfonamit dưới dạng chất rắn dạng sáp màu trắng (0,432g, hiệu suất 63%). Khối phổ  $m/z$  338 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (dd,  $J=7,3, 1,3$  Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,62 (dd,  $J=16,5, 9,9$  Hz, 1H), 6,23 (d,  $J=16,7$  Hz, 1H), 6,02 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 1,35 (s, 12H).

#### Hợp chất trung gian 76

*N*-metyl-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etensulfonamit

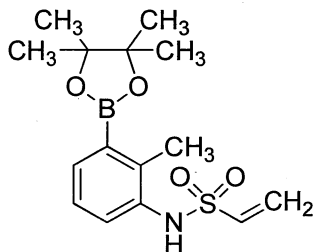


(I-76)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 75, *N*-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [hợp chất trung gian 73A] được biến đổi thành *N*-metyl-*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-etensulfonamit với hiệu suất bằng 61%. Khối phổ  $m/z$  324 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,62-7,54 (m, 2H), 7,51-7,37 (m, 2H), 6,86 (dd,  $J=16,4, 10,0$  Hz, 1H), 6,14 (d,  $J=10,1$  Hz, 1H), 6,02 (d,  $J=16,5$  Hz, 1H), 3,18 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

Hợp chất trung gian 77

*N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etensulfonamit

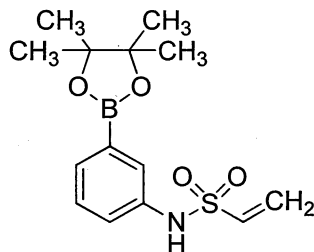


(I-77)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 75, 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [được điều chế theo quy trình của patent Mỹ số 8,084,620, hợp chất trung gian 46-1, Bước 1] được biến đổi thành *N*-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etensulfonamit với hiệu suất bằng 49%. Khối phổ  $m/z$  324 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,24 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,27 (d,  $J=6,6$  Hz, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 6,83 (dd,  $J=16,5, 9,9$  Hz, 1H), 5,99-5,89 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

Hợp chất trung gian 78

*N*-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etensulfonamit

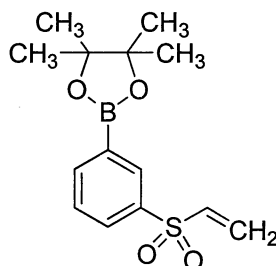


(I-78)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 75, 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin [hợp chất trung gian 65A] được biến đổi thành *N*-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)etensulfonamid với hiệu suất bằng 40%. Khối phổ  $m/z$  310 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,63 (d,  $J=7,0$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J=2,2$  Hz, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 6,57 (dd,  $J=16,5, 9,9$  Hz, 1H), 6,34-6,26 (m, 2H), 5,97 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 1,36 (s, 12H).

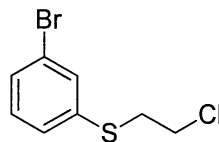
Hợp chất trung gian 79

4,4,5,5-tetramethyl-2-(3-(vinylsulfonyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan



(I-79)

Hợp chất trung gian 79A: (3-bromophenyl)(2-cloetyl)sulfan

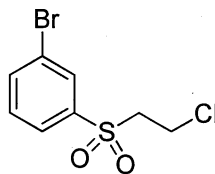


(I-79A)

Hỗn hợp chứa 3-brombenzenthio (1,09mL, 10,6mmol), 1-bromo-2-cloetan (1,76mL, 21,2mmol) và K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,46g, 10,6mmol) trong DMF (10,6mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm. Sau 16 giờ, hỗn hợp này được phân lớp giữa nước và ete. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô và cô để thu được (3-bromophenyl)(2-cloetyl)sulfan dưới dạng dầu

không màu (2,63g, hiệu suất 99%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 (t,  $J=1,8$  Hz, 1H), 7,38 (ddd,  $J=8,0, 1,8, 1,0$  Hz, 1H), 7,31 (ddd,  $J=7,8, 1,8, 1,0$  Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 79B: 1-bromo-3-((2-cloetyl)sulfonyl)benzen



(I-79B)

Dung dịch chứa (3-bromophenyl)(2-cloetyl)sulfan (2,63g, 10,5mmol) trong DCM (10,5mL) được làm lạnh đến nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$  và cho phản ứng từng phần với dung dịch chứa axit *m*-cloperoxybenzoic (6,01g, 26,1mmol) trong DCM (40mL). Hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$  trong 4 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng DCM, xử lý bằng dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$  bão hoà và natri thiosulfat. Pha hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (40g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 5-30%), để thu được 1-bromo-3-((2-cloetyl)sulfonyl)benzen dưới dạng chất rắn màu trắng (2,93g, hiệu suất 99%). Khối phổ  $m/z$  283, 285 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,08 (t,  $J=1,9$  Hz, 1H), 7,86 (dddd,  $J=14,5, 7,9, 1,8, 1,1$  Hz, 2H), 7,49 (t,  $J=7,9$  Hz, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,59-3,52 (m, 2H).

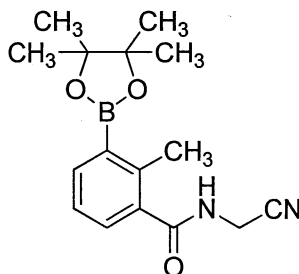
Hợp chất trung gian 79

Hỗn hợp chứa 1-bromo-3-((2-cloetyl)sulfonyl)benzen (0,500g, 1,76mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (0,470g, 1,85mmol), kali axetat (0,346g, 3,53mmol) và hợp chất cộng hợp  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  DCM (0,036g, 0,044mmol) trong 1,4-dioxan (4,41mL) được sục bằng nitơ trong khoảng 2-3 phút, sau đó gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu. Sau 2,5 giờ, hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và lọc qua đệm CELITE®. Các chất rắn được rửa bằng EtOAc, và các dịch lọc thu gom được được cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (24g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient nằm trong khoảng từ 10-25%), để thu được 4,4,5,5-tetrametyl-2-(3-(vinylsulfonyl)phenyl)-1,3,2-dioxaborolan dưới dạng chất rắn dạng sáp màu vàng nhạt (0,196g, độ tinh khiết 80%, hiệu suất 30%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Khối phổ  $m/z$  295 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,33 (s, 1H), 8,09-8,02 (m, 1H), 8,01-7,95 (m, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 6,73-6,63 (m, 1H), 6,48 (d,  $J=16,5$  Hz, 1H), 6,04 (d,  $J=9,7$  Hz, 1H), 1,36 (s, 12H).

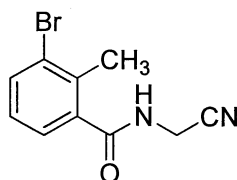
Hợp chất trung gian 80

*N*-(xyanometyl)-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid



(I-80)

Hợp chất trung gian 80A: 3-bromo-*N*-(xyanometyl)-2-metylbenzamid



(I-80A)

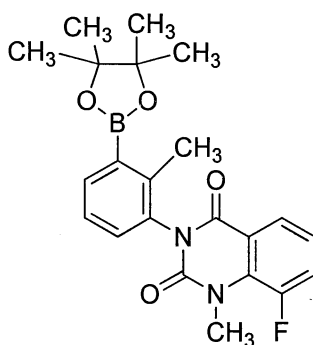
Dung dịch chứa axit 3-bromo-2-metylbenzoic (0,500g, 2,33mmol), EDC (0,669g, 3,49mmol), HOBT (0,534g, 3,49mmol), và DIEA (1,22mL, 6,98mmol) trong THF (14,5mL) và DCM (14,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó xử lý bằng 2-aminoaxetonitril hydroclorua (0,237g, 2,56mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, sau đó phân bố giữa dung dịch nước bão hoà NaHCO<sub>3</sub> và EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô và cô, và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (24g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-40%) để thu được 3-bromo-*N*-(xyanometyl)-2-metylbenzamid dưới dạng chất rắn màu trắng (0,554g, hiệu suất 94%). Khối phổ  $m/z$  253, 255 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,67 (dd,  $J=8,0, 1,0$  Hz, 1H), 7,30 (dd,  $J=7,7, 0,9$  Hz, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,14 (br. s., 1H), 4,38 (d,  $J=5,9$  Hz, 2H), 2,48 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 80

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 65A, 3-bromo-*N*-(xyanometyl)-2-metylbenzamid được biến đổi thành *N*-(xyanometyl)-2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamid dưới dạng chất rắn màu vàng với hiệu suất bằng 91%. Khối phổ  $m/z$  301 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,96 (t,  $J=5,6$  Hz, 1H), 7,69 (dd,  $J=7,5$ , 1,5 Hz, 1H), 7,37 (dd,  $J=7,6$ , 1,4 Hz, 1H), 7,30-7,18 (m, 1H), 4,28 (d,  $J=5,5$  Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,31 (s, 12H).

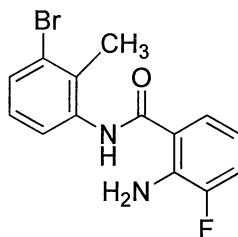
Hợp chất trung gian 81

8-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion



(I-81)

Hợp chất trung gian 81A: 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-flobenzamid



(I-81A)

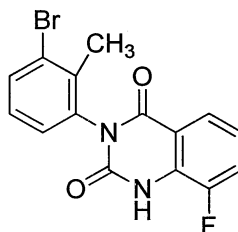
Dung dịch chứa 8-flo-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-dion (2,00g, 11,0mmol) và 3-bromo-2-metylanilin (4,11g, 22,1mmol) trong 1,4-dioxan (20mL) trong bình đáy kín được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C trong 4 ngày. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và xử lý bằng dung dịch nước K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được chiết ba lần bằng DCM, và các pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước, làm khô và cô. Phần cặn được nghiền bằng ete, và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để tạo ra dưới dạng chất rắn màu xám (2,50g). Dịch lọc được cô và phần cặn được nghiền lại thành bột với ete để tạo ra chất rắn màu xám (230mg). Hai chất rắn được kết hợp để thu

được 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-flobenzamit dưới dạng chất rắn màu xám (2,73g, hiệu suất 78%). Khối phổ  $m/z$  323, 325 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,69 (d,  $J=7,9$  Hz, 1H), 7,65 (br. s., 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,32 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,73-6,64 (m, 1H), 5,69 (br. s., 2H), 2,44 (s, 3H).

Quy trình khác để điều chế 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-flobenzamit:

Hỗn dịch chứa 8-flo-1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-dion (3,00g, 16,6mmol) trong xylen (50mL) được xử lý bằng 3-bromo-2-metylanilin (3,08g, 16,6mmol) và gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Sau 6 giờ, hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn dịch thu được được pha loãng bằng hexan và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng hexan và làm khô trong không khí để thu được 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-flobenzamit dưới dạng chất rắn màu trắng (4,50g, hiệu suất 84%).

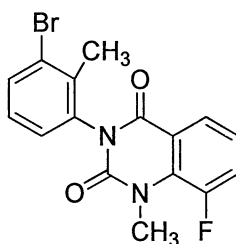
Hợp chất trung gian 81B: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-floquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion



(I-81B)

Dung dịch chứa 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metylphenyl)-3-flobenzamit (5,70g, 17,6mmol) trong THF (100mL) được xử lý bằng bis(triclotometyl) cacbonat [triphosgen] (6,28g, 21,2mmol) ở nhiệt độ phòng và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, một cách cẩn thận được xử lý bằng dung dịch nước bão hoà NaHCO<sub>3</sub> và khuấy ở nhiệt độ phòng cho tới khi ngừng thoát khí. Pha hữu cơ được phân tách và rửa liên tiếp bằng dung dịch nước NaHCO<sub>3</sub> bão hoà, nước và nước muối, và làm khô và cô. Phần cặn được nghiền bằng ete để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-floquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (6,00g, hiệu suất 97%). Khối phổ  $m/z$  349, 351 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,59 (d,  $J=17,6$  Hz, 1H), 7,99 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J=7,8, 1,2$  Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 81C: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-flo-1-metylquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion



(I-81C)

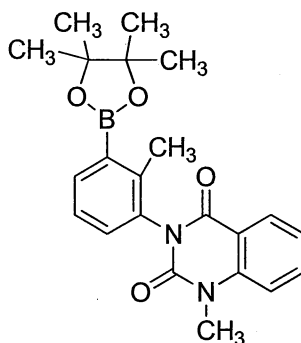
Dung dịch chứa 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-floquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (4,80g, 13,8mmol) trong DMF (25mL) được xử lý bằng Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,4g, 41,2mmol). Hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng và cho phản ứng từng giọt nhanh với iodometan (4,30mL, 68,7mmol) và khuấy nhanh ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc và nước (200mL). Pha hữu cơ được phân tách và rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, sau đó làm khô và cô để thu được 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-flo-1-metylquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion dưới dạng chất rắn như thủy tinh màu da nâu vàng nhạt (4,80g, hiệu suất 96%). Khối phổ *m/z* 363, 365 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Hợp chất trung gian 81

Hỗn hợp chứa 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-8-flo-1-metylquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (4,80g, 13,2mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (4,36g, 17,2mmol), kali axetat (3,89g, 39,6mmol) và hợp chất cộng hợp PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (0,540g, 0,661mmol) trong 1,4-dioxan (65mL) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được lọc qua đệm CELITE® và các chất rắn được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng nước, và làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (80g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradien từ 20-50%), để thu được 8-flo-1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (4,61g, hiệu suất 85%). Khối phổ *m/z* 411 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14-8,08 (m, 1H), 7,93 (dd, *J*=7,5, 1,3 Hz, 1H), 7,48 (ddd, *J*=14,0, 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (t, *J*=7,6 Hz, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 3,88 (d, *J*=7,9 Hz, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

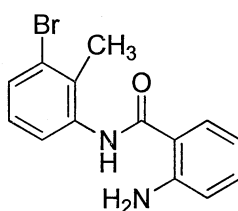
#### Hợp chất trung gian 82

1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion



(I-82)

Hợp chất trung gian 82A: 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metylphenyl)benzamidit



(I-82A)

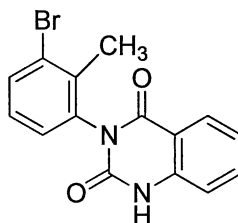
Dung dịch chứa axit 2-aminobenzoic (5,00g, 36,5mmol) và thionyl clorua (8,68g, 72,9mmol) trong toluen (50mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 60 phút. Hỗn hợp này được cô và phần cặn được tạo hỗn dịch trong THF (50mL), được làm lạnh trong bể nước đá và xử lý bằng 3-bromo-2-metylanilin (20,35g, 109mmol). Hỗn dịch thu được được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và xử lý bằng dung dịch nước K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% (50mL), được khuấy mạnh trong 15 phút, và chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm khô và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metylphenyl) benzamidit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4,70g, hiệu suất 42%). Khối phổ *m/z* 305, 307 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,67 (br. s., 1H), 7,54 (dd, *J*=8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J*=7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,15 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,81-6,73 (m, 2H), 5,59 (br. s., 2H), 2,45 (s, 3H).

Quy trình khác để điều chế 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metylphenyl)benzamidit:

Hỗn dịch chứa 1*H*-benzo[*d*][1,3]oxazin-2,4-dion (5,00g, 30,7mmol) và 3-bromo-2-metylanilin (5,70g, 30,7mmol) trong xylen (50mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu

trong 8 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách chưng cất và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (120g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient nằm trong khoảng từ 0-50%), để tạo ra 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metylphenyl)benzamid dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt (2,30g, hiệu suất 24%).

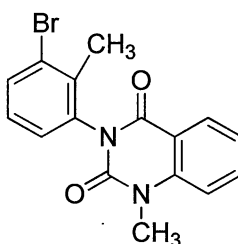
Hợp chất trung gian 82B: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion



(I-82B)

Dung dịch chứa 2-amino-*N*-(3-bromo-2-metylphenyl)benzamid (2,00g, 6,55mmol) trong THF (50mL) được xử lý bằng bis(trichlorometyl) cacbonat [triphosgen] (2,92g, 9,83mmol) và gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 60 phút. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng và xử lý bằng dung dịch nước bão hoà NaHCO<sub>3</sub>, được chiết bằng EtOAc, và các pha hữu cơ thu gom được rửa hai lần bằng bão hoà NaHCO<sub>3</sub>, sau đó bằng nước, làm khô và cô. Phần cặn được nghiền bằng DCM để tạo ra chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc. Phần cặn thu được từ quy trình cô dịch lọc được nghiền bằng DCM để tạo ra tiếp chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc. Hai chất rắn được kết hợp để tạo ra 3-(3-bromo-2-metylphenyl)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (2,10g, hiệu suất 97%). Khối phổ  $m/z$  331, 333 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,07 (dd,  $J=7,92, 1,32$  Hz, 1H), 7,65-7,75 (m, 2H), 7,21-7,32 (m, 4H), 2,20 (s, 3H). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,38 (br. s., 1H), 8,19 (dd,  $J=7,9, 1,1$  Hz, 1H), 7,76-7,69 (m, 1H), 7,69-7,60 (m, 1H), 7,35-7,17 (m, 3H), 7,04-6,97 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 82C: 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-metylquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion



Hỗn dịch chứa 3-(3-bromo-2-metylphenyl)quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (23,02g, 69,5mmol) và Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34,0g, 104mmol) trong DMF (70mL) được làm lạnh trong bể nước đá được cho phản ứng từng phần với iodometan (5,22mL, 83mmol). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc và dịch lọc được cô. Phần cặn được phân lớp giữa EtOAc và nước, tạo ra chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn thu gom được rửa bằng nước và làm khô qua đêm trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng. Pha hữu cơ của dịch lọc được phân tách, rửa ba lần bằng dung dịch nước LiCl 10%, sau đó rửa hai lần bằng nước, làm khô và cô để thu được chất rắn bổ sung. Hai chất rắn được kết hợp để tạo ra 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-metylquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (15,56g, hiệu suất 92%). Khối phổ *m/z* 345, 347 (M+H)<sup>+</sup>.

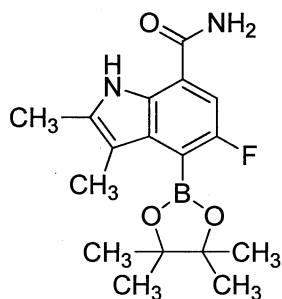
#### Hợp chất trung gian 82

Hỗn hợp chứa 3-(3-bromo-2-metylphenyl)-1-metylquinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion (36,39g, 105mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (40,2g, 158mmol), hợp chất cộng hợp PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (4,30g, 5,27mmol) và kali axetat (31,0g, 316mmol) trong 1,4-dioxan (500mL) và DMSO (50mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 24 giờ. Hợp chất cộng hợp PdCl<sub>2</sub>(dppf) DCM (1,47g) được bổ sung vào và hỗn hợp này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong 6 giờ nữa. Hỗn hợp lạnh được lọc qua đệm CELITE® và dịch lọc được cô. Phần cặn lắng được pha loãng bằng EtOAc, được lắc với nước, và cả hai pha được lọc qua đệm CELITE® để loại bỏ chất kết tủa màu đen. Pha hữu cơ chứa dịch lọc được phân tách, rửa liên tiếp bằng nước và nước muối, làm khô và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (cột 2 330g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-100%). Phần cặn thu được từ quy trình cô dòng chứa sản phẩm được nghiền bằng EtOAc để tạo ra chất rắn được thu gom bằng cách lọc. Dịch lọc được cô và kết tinh từ EtOAc để tạo ra chất rắn. Nước cái thu được từ sự kết tinh này được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (330g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 20-50%), để tạo ra chất rắn bổ sung. Ba chất rắn được kết hợp để tạo ra 1-metyl-3-(2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-quinazolin-2,4(1*H*,3*H*)-dion dưới dạng chất rắn màu trắng (21,2g, hiệu suất 51%). Khối phổ *m/z* 393 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,35 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 7,64 (ddd,

$J=8,5$ ,  $7,3$ ,  $1,5$  Hz,  $1H$ ),  $7,59$  (dd,  $J=7,4$ ,  $1,4$  Hz,  $1H$ ),  $7,33-7,27$  (m,  $1H$ ),  $7,24-7,17$  (m,  $1H$ ),  $7,12$  (d,  $J=8,1$  Hz,  $2H$ ),  $3,55$  (s,  $3H$ ),  $1,59$  (s,  $3H$ ),  $1,39$  (s,  $12H$ ).

Hợp chất trung gian 83

5-flo-2,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit

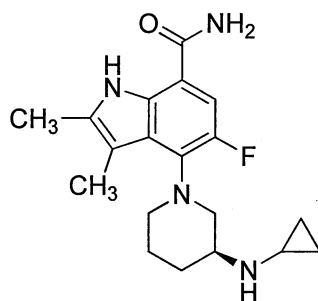


(I-83)

Theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 9, 4-bromo-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 2] được biến đổi thành 5-flo-2,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit với hiệu suất bằng 38%. Khối phổ  $m/z$  333 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,27 (d,  $J=10,1$  Hz,  $1H$ ), 2,39 (s,  $3H$ ), 2,24 (s,  $3H$ ), 1,44 (s,  $12H$ ).

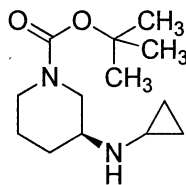
Hợp chất trung gian 89

(*S*)-4-(3-(Xyclopropylamino)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit



(I-89)

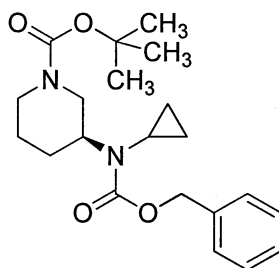
Hợp chất trung gian 89A: (*S*)-*tert*-butyl 3-(xyclopropylamino)piperidin-1-carboxylat



(I-89A)

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (1,00g, 4,99mmol), (1-etoxyxyclopropoxy)trimetylsilan (0,870g, 4,99mmol) và axit axetic (2,86mL, 49,9mmol) trong MeOH (15mL) được xử lý bằng natri xyanoborohyđrit (0,471g, 7,49mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 14 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước bão hoà NaHCO<sub>3</sub>, làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient nằm trong khoảng từ 0-100%) để thu được (*S*)-*tert*-butyl 3-(xyclopropylamino)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu (180mg, hiệu suất 15%). Khối phổ  $m/z$  241 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 4,19-4,09 (m, 1H), 3,84 (d,  $J=12,8$  Hz, 1H), 2,83 (ddd,  $J=13,5, 10,9, 3,1$  Hz, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,18 (tt,  $J=7,0, 3,6$  Hz, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,52-1,40 (m, 11H), 1,37-1,27 (m, 1H), 0,53-0,47 (m, 2H), 0,38-0,33 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 89B: (*S*)-*tert*-butyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)(xyclopropyl)amino)piperidin-1-carboxylat

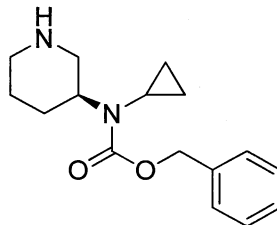


(I-89B)

Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl 3-(xyclopropylamino)piperidin-1-carboxylat (180mg, 0,749mmol) và benzyl (2,5-dioxopyrrolidin-1-yl) cacbonat (560mg, 2,25mmol) trong THF (2mL) được xử lý bằng TEA (313μL, 2,25mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc, rửa bằng dung dịch nước bão hoà NaHCO<sub>3</sub>, làm khô và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient nằm trong khoảng từ 0-100%), sau đó tinh

chế bằng HPLC pha đảo điều chế sau đó để thu được (*S*)-*tert*-butyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)(xyclopropyl)amino)piperidin-1-carboxylat dưới dạng dầu không màu nhớt (200mg, hiệu suất 71%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,44-7,26 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,00 (d,  $J=11,4$  Hz, 2H), 3,62-3,45 (m, 1H), 3,10 (t,  $J=11,9$  Hz, 1H), 2,72-2,50 (m, 2H), 2,10 (qd,  $J=12,5, 3,9$  Hz, 1H), 1,89 (d,  $J=11,7$  Hz, 1H), 1,74 (d,  $J=13,6$  Hz, 1H), 1,55-1,38 (m, 10H), 0,90-0,77 (m, 2H), 0,74-0,61 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 89C: (*S*)-benzyl xyclopropyl(piperidin-3-yl)carbamate



(I-89C)

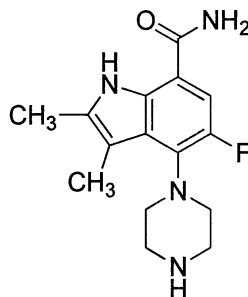
Dung dịch chứa (*S*)-*tert*-butyl 3-(((benzyloxy)carbonyl)(xyclopropyl)amino)-piperidin-1-carboxylat (200mg, 0,534mmol) trong DCM (1mL) được xử lý bằng TFA (0,50mL, 6,49mmol) và hỗn hợp này để yên ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch được cô và phần cặn được hoà tan trong DCM, rửa bằng dung dịch nước  $\text{NaHCO}_3$  bão hoà, làm khô và cô để thu được (*S*)-benzyl xyclopropyl(piperidin-3-yl)carbamate dưới dạng dầu không màu (140mg, hiệu suất 96%). Khối phổ  $m/z$  275 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,43-7,16 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,66 (dtd,  $J=11,7, 7,9, 4,0$  Hz, 1H), 2,96-2,86 (m, 3H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,41 (td,  $J=12,7, 2,9$  Hz, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,87 (dd,  $J=12,3, 3,1$  Hz, 1H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,60-1,46 (m, 1H), 0,83-0,76 (m, 2H), 0,70-0,62 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 89

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 13, (*S*)-benzyl xyclopropyl(piperidin-3-yl)carbamate và 4-bromo-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-cacbonitril [hợp chất trung gian 12] được biến đổi thành (*S*)-4-(3-(xyclopropylamino)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit. Khối phổ  $m/z$  345 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

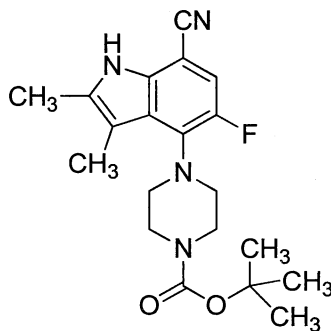
Hợp chất trung gian 90

5-flo-2,3-dimetyl-4-(piperazin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit



(I-90)

Hợp chất trung gian 90A: *tert*-butyl 4-(7-xyano-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)piperazin-1-carboxylat



(I-90A)

Hỗn hợp chứa 4-bromo-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-cacbonitril [hợp chất trung gian 12] (0,200g, 0,749mmol), *tert*-butyl piperazin-1-carboxylat (0,146g, 0,786mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,488g, 1,50mmol), 2,2'-bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtalen (0,023g, 0,037mmol), và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0,034g, 0,037mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) được súc bằng nitơ và gia nhiệt qua đêm ở nhiệt độ 95°C. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm CELITE® và cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient nằm trong khoảng từ 0-100%), để thu được *tert*-butyl 4-(7-xyano-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)piperazin-1-carboxylat dưới dạng chất rắn màu vàng (0,194g, hiệu suất 70%). Khối phổ *m/z* 373 (M+H)<sup>+</sup>.

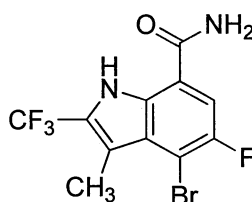
#### Hợp chất trung gian 90

Hỗn hợp chứa *tert*-butyl 4-(7-xyano-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)piperazin-1-carboxylat (0,195g, 0,524mmol), clotrimetylsilan (5,00mL, 39,1mmol), và nước (2,50mL, 139mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hai ngày. Lớp bên trên được loại bỏ bằng cách lắng gạn và lớp nước còn lại được cô để thu được muối 5-flo-2,3-dimetyl-

4-(piperazin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit HCl dưới dạng chất rắn màu nâu (166mg, hiệu suất 97%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. Khối phổ  $m/z$  291 (M+H)<sup>+</sup>.

Hợp chất trung gian 91

4-bromo-5-fluoro-3-methyl-2-(trifluoromethyl)-1*H*-indol-7-carboxamit

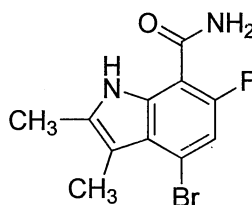


(I-91)

Hợp chất 4-bromo-5-fluoro-3-methyl-2-(trifluoromethyl)-1*H*-indol-7-carboxamit được điều chế theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 2, thể 1,1,1-trifluoro-2-butanon trong 2-butanon. Khối phổ  $m/z$  339, 341 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,75 (d,  $J=9,7$  Hz, 1H), 2,70 (q,  $J=1,7$  Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 95

4-bromo-6-fluoro-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamit

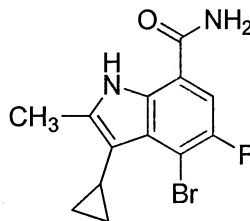


(I-95)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 2 từ hợp chất trung gian 2A, axit 4-bromo-2,6-difluorobenzoic được biến đổi thành 4-bromo-6-fluoro-2,3-dimethyl-1*H*-indol-7-carboxamit. Khối phổ  $m/z$  285, 287 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) δ 7,08 (d,  $J=12,0$  Hz, 1H), 2,44 (d,  $J=0,5$  Hz, 3H), 2,36 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 97

4-bromo-3-cyclopropyl-5-fluoro-2-methyl-1*H*-indol-7-carboxamit

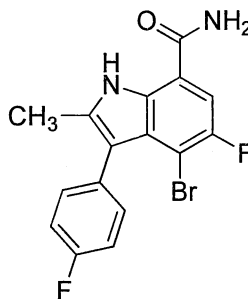


(I-97)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 2 từ hợp chất trung gian 2B, 1-xyclopropylpropan-2-on được biến đổi thành 4-bromo-3-xyclopropyl-5-flo-2-metyl-1*H*-indol-7-carboxamit. Khối phổ  $m/z$  312, 314 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,49 (d,  $J=9,5$  Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,93 (br. s., 1H), 1,04 (d,  $J=6,5$  Hz, 2H), 0,68 (d,  $J=4,3$  Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 99

4-bromo-5-flo-3-(4-flophenyl)-2-metyl-1*H*-indol-7-carboxamit

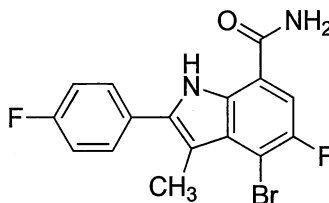


(I-99)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 2 từ hợp chất trung gian 2B, 1-(4-flophenyl)propan-2-on được biến đổi thành 4-bromo-5-flo-3-(4-flophenyl)-2-metyl-1*H*-indol-7-carboxamit. Khối phổ  $m/z$  365, 367 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,51 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 2H), 7,18-7,09 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 101

4-bromo-5-flo-2-(4-flophenyl)-3-metyl-1*H*-indol-7-carboxamit

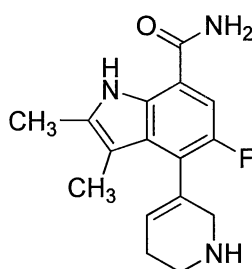


(I-101)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 2 từ hợp chất trung gian 2B, 1-(4-flophenyl)propan-1-on được biến đổi thành 4-bromo-5-flo-2-(4-flophenyl)-3-metyl-1*H*-indol-7-carboxamit. Khối phổ  $m/z$  365, 367 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,67-7,61 (m, 2H), 7,56 (d,  $J=9,9$  Hz, 1H), 7,31-7,24 (m, 2H), 2,64 (s, 3H).

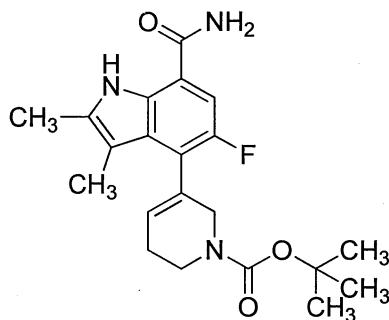
Hợp chất trung gian 103

5-flo-2,3-dimetyl-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit, muối TFA



(I-103)

Hợp chất trung gian 103A: *tert*-butyl 3-(7-carbamoyl-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat



(I-103A)

Hỗn hợp chứa 4-bromo-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 2] (120mg, 0,421mmol), *tert*-butyl 3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (130mg, 0,421mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (179mg, 0,842mmol) và 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (13,7mg, 0,021mmol) trong THF (2mL) và nước (0,2mL) được súc bằng nitơ và khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc qua đệm CELITE® và cô. Phần cặn

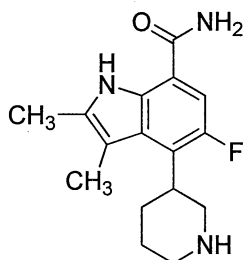
được nạp vào cột sắc ký trên silicagel, rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient nằm trong khoảng từ 0-50%), để thu được *tert*-butyl 3-(7-carbamoyl-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat dưới dạng chất gồm màu vàng (135mg, hiệu suất 74%). Khối phổ  $m/z$  388 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Hợp chất trung gian 103

Dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(7-carbamoyl-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-4-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2*H*)-carboxylat (69mg, 0,178mmol) và TFA (0,5mL, 6,49mmol) trong DCM (1,5mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp này được cô để thu được 5-flo-2,3-dimetyl-4-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit, muối TFA, dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (70mg, hiệu suất 88%). Khối phổ  $m/z$  288 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,37 (d,  $J=11,1$  Hz, 1H), 6,01 (tt,  $J=3,9$ , 1,9 Hz, 1H), 4,03-3,80 (m, 2H), 3,57-3,39 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,40-2,36 (m, 3H), 2,22 (s, 3H).

#### Hợp chất trung gian 104

(*RS*)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(piperidin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit, muối TFA

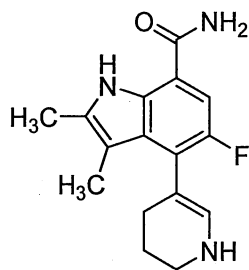


(I-104)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 38, 4-bromo-5-flo-2,3-dimetyl-1*H*-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 2] được biến đổi thành muối (*RS*)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(piperidin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit TFA. Khối phổ  $m/z$  290 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-*d*<sub>4</sub>)  $\delta$  7,39-7,32 (m, 1H), 4,11-3,99 (m, 1H), 3,68-3,58 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,16-3,03 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,23-1,86 (m, 4H).

#### Hợp chất trung gian 108

5-flo-2,3-dimetyl-4-(1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit, muối TFA

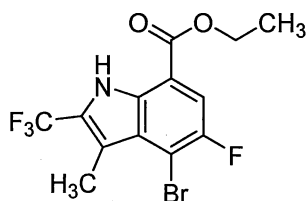


(I-108)

Theo các quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất trung gian 26, *tert-butyl* 5-(7-carbamoyl-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-4-yl)-3,4-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat được biến đổi thành muối 5-fluoro-2,3-dimethyl-4-(1,4,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-1H-indol-7-carboxamit TFA. Khối phổ  $m/z$  288 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

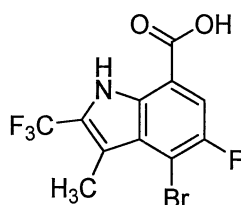
Hợp chất trung gian 109

Etyl 4-bromo-5-fluoro-3-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indol-7-carboxylat



(I-109)

Hợp chất trung gian 109A: axit 4-bromo-5-fluoro-3-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indol-7-carboxylic



(I-109A)

Hỗn hợp chứa axit 4-bromo-5-fluoro-2-hydrazinylbenzoic, HCl (5,0g, 17,51mmol), và 1,1,1-trifluoro-2-butanon (6,62g, 52,5mmol) trong TFA (8,0mL) được khuấy ở hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp này được cô. Sản phẩm thô được bổ sung vào DCM và chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong môi trường có độ chân không cao để thu được axit 4-bromo-5-fluoro-3-methyl-2-(trifluoromethyl)-1H-indol-7-carboxylic (3,86g, 10,22mmol, hiệu suất 58,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. <sup>1</sup>H NMR (400MHz,

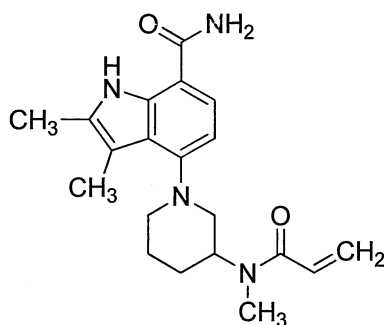
metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,75 (d,  $J=9,3$  Hz, 1H), 2,69 (q,  $J=1,7$  Hz, 3H). LCMS: 1,07 phút, M+H hợp chất không ion hóa.

#### Hợp chất trung gian 109

Hỗn hợp chứa axit 4-bromo-5-fluor-3-metyl-2-(triflometyl)-1H-indol-7-carboxylic (3,86g, 11,35mmol) và axit sulfuric (0,605mL, 11,35mmol) trong EtOH (80mL) được khuấy ở hồi lưu trong ba ngày. Hỗn hợp này được cô. Hỗn hợp này được pha loãng bằng EtOAc (65mL) và rửa bằng nước HCl 1,0M (65mL) và dung dịch chứa dung dịch nước bicarbonat bão hoà natri ( $2 \times 65$ mL). Lốp etyl axetat được làm khô trên natri sulfat và cô. Sản phẩm thô được sắc ký nhanh ISCO (silicagel/hexan-EtOAc 100:0 đến 0:100 gradien). Thu được etyl 4-bromo-5-fluor-3-metyl-2-(triflometyl)-1H-indol-7-carboxylat (1,80g, 4,65mmol, hiệu suất 40,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,81 (s, 1H), 4,49 (d,  $J=7,1$  Hz, 2H), 2,76-2,65 (m, 3H), 1,46 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H). LCMS: 1,26 phút, M+H hợp chất không ion hóa.

#### Ví dụ 78 (tham chiếu)

(*RS*)-2,3-dimetyl-4-(3-(*N*-metylacrylamido)piperidin-1-yl)-1H-indol-7-carboxamit



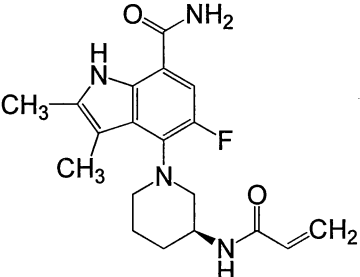
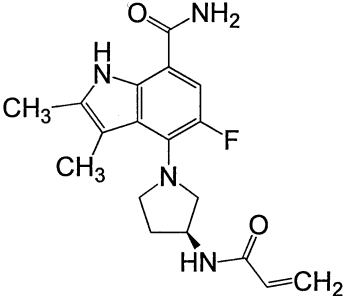
(78)

Dung dịch chứa (*RS*)-2,3-dimetyl-4-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)-1H-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 35] (60,0mg, 0,114mmol) trong 1:1 DCM-THF (2,08mL) được làm lạnh đến nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$  và xử lý bằng DIEA (33,8 $\mu\text{L}$ , 0,194mmol). Acryloyl clorua (13,0 $\mu\text{L}$ , 0,159mmol) được bổ sung từ từ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ  $0^\circ\text{C}$ . Sau 1 giờ, hỗn hợp này được cô và phần cần được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (4g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradien từ 50-70%), để thu được (*RS*)-2,3-dimetyl-4-(3-(*N*-metylacrylamido)piperidin-1-yl)-1H-indol-7-carboxamit dưới dạng chất rắn (23mg, hiệu suất 53%). Khối phổ  $m/z$  355 (M+H) $^+$ .  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,17-9,93 (m, 1H), 7,24 (br. s., 1H), 6,76-6,52 (m, 2H), 6,34 (d,  $J=16,7$  Hz, 1H), 6,08-

5,57 (m, 3H), 5,07-4,14 (m, 1H), 3,43 (br. s., 2H), 3,00 (d,  $J=6,8$  Hz, 3H), 2,80-2,56 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,95 (br. s., 3H), 1,83-1,60 (m, 2H).

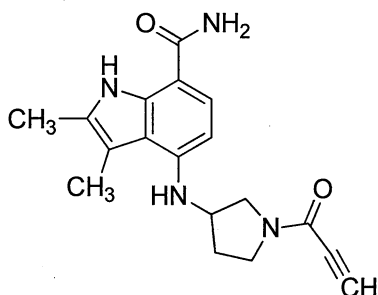
Các hợp chất theo các ví dụ khác được điều chế bằng quy trình mô tả trong ví dụ 78 hoặc các quy trình tương tự, sử dụng hợp chất ban đầu được chỉ định, được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                           | Hợp chất ban đầu       | Khối phổ                            |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------|
| 89    |   | Hợp chất trung gian 16 | $m/z$ 359<br>( $M+H$ ) <sup>+</sup> |
| 100   |  | Hợp chất trung gian 24 | $m/z$ 345<br>( $M+H$ ) <sup>+</sup> |

Ví dụ 103 (tham chiếu)

(*RS*)-2,3-dimetyl-4-((1-propionylpyrrolidin-3-yl)amino)-1*H*-indol-7-carboxamit



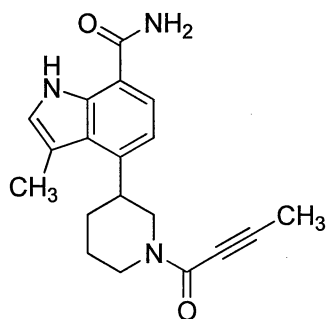
(103)

Dung dịch chứa (*RS*)-2,3-dimetyl-4-(pyrrolidin-3-ylamino)-1*H*-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 19] (35mg, 0,096mmol), HATU (73mg, 0,19mmol), DIEA (51μL, 0,29mmol) và axit propionic (7,4mg, 0,11mmol) trong DMF (1,4mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 4 giờ, hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế để thu được (*RS*)-2,3-dimetyl-4-((1-propionylpyrrolidin-3-yl)amino)-1*H*-indol-7-carboxamit

(7,1mg, hiệu suất 23%). Khối phổ  $m/z$  325 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,44 (s, 1H), 7,64 (br. s., 1H), 7,44 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 6,88 (br. s., 1H), 6,15 (dd,  $J=18,9, 7,9$  Hz, 1H), 5,20 (br. s., 1H), 4,52-4,40 (m, 1H), 4,29-4,17 (m, 1H), 4,11 (br. s., 1H), 3,83-3,51 (m, 3H), 2,38-2,19 (m, 7H), 2,12-1,98 (m, 1H).

Ví dụ 104 (tham chiếu)

(*RS*)-4-(1-(but-2-ynoyl)piperidin-3-yl)-3-metyl-1*H*-indol-7-carboxamit



(104)

Dung dịch chứa (*RS*)-3-metyl-4-(piperidin-3-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 39] (10,0mg, 0,039mmol), BOP (20,6mg, 0,047mmol), DIEA (68μL, 0,39mmol) và axit but-2-ynoic (6,5mg, 0,078mmol) trong THF (2mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau 2 giờ, hỗn hợp này được lọc và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế để thu được (*RS*)-4-(1-(but-2-ynoyl)piperidin-3-yl)-3-metyl-1*H*-indol-7-carboxamit (2,8mg, hiệu suất 21%). Khối phổ  $m/z$  324 ( $M+H$ )<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,84 (d,  $J=15,3$  Hz, 1H), 7,99 (br. s., 1H), 7,63 (t,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,28 (br. s., 1H), 7,12 (d,  $J=12,8$  Hz, 1H), 6,96 (dd,  $J=19,8, 7,6$  Hz, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 4,36 (t,  $J=11,3$  Hz, 2H), 3,37 (br. s., 1H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,24-3,15 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

Các hợp chất theo các ví dụ khác được điều chế bằng các quy trình được mô tả trong ví dụ 103 và 104 hoặc các quy trình tương tự, sử dụng hợp chất ban đầu được chỉ định và axit carboxylic thích hợp, được thể hiện trong bảng 4.

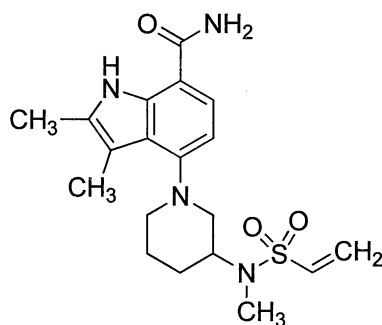
Bảng 4

| Ví dụ | Cấu trúc | Hợp chất ban đầu       | Khối phổ                        |
|-------|----------|------------------------|---------------------------------|
| 125   |          | Hợp chất trung gian 36 | $m/z$ 385<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 126   |          | Hợp chất trung gian 16 | $m/z$ 385<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 127   |          | Hợp chất trung gian 36 | $m/z$ 399<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 128   |          | Hợp chất trung gian 16 | $m/z$ 399<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 130   |          | Hợp chất trung gian 33 | $m/z$ 399<br>(M+H) <sup>+</sup> |

|     |  |                        |                                 |
|-----|--|------------------------|---------------------------------|
| 135 |  | Hợp chất trung gian 24 | $m/z$ 357<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 136 |  | Hợp chất trung gian 16 | $m/z$ 397<br>(M+H) <sup>+</sup> |

Ví dụ 138 (tham chiếu)

(*RS*)-2,3-dimetyl-4-(3-(*N*-metylvinylsulfonamido)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit



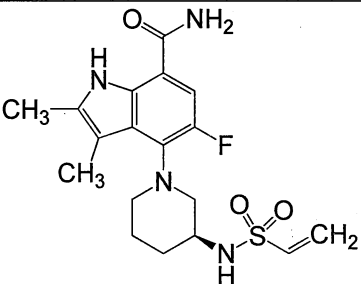
(138)

Dung dịch chứa (*RS*)-2,3-dimetyl-4-(3-(metylamino)piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit [hợp chất trung gian 35] (60mg, 0,11mmol) trong 1:1 DCM-THF (2,08mL) được làm lạnh đến nhiệt độ -20°C và xử lý bằng DIEA (40μL, 0,23mmol). Dung dịch chứa 2-cloetansulfonyl clorua (21μL, 0,21mmol) trong DCM (296μL) được bổ sung từ từ và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được cô. Phần cặn được nạp vào cột sắc ký trên silicagel (4g), rửa giải bằng EtOAc-hexan (gradient từ 25-50%), để thu được (*RS*)-2,3-dimetyl-4-(3-(*N*-metylvinylsulfonamido) piperidin-1-yl)-1*H*-indol-7-carboxamit dưới dạng chất rắn (20mg, hiệu suất 44%). Khối phổ  $m/z$  391 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,61 (s, 1H), 7,81 (br. s., 1H), 7,48 (d, *J*=8,1 Hz, 1H), 7,12 (br. s., 1H), 6,84 (dd, *J*=16,4, 10,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J*=7,9 Hz, 1H), 6,14-

5,99 (m, 2H), 4,00-3,84 (m, 1H), 3,21 (d,  $J=10,8$  Hz, 2H), 2,74 (s, 4H), 2,55 (br. s., 1H), 2,33 (d,  $J=12,3$  Hz, 6H), 1,88-1,58 (m, 4H).

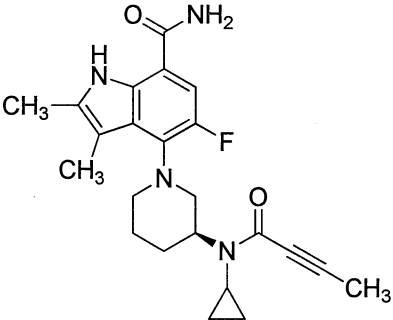
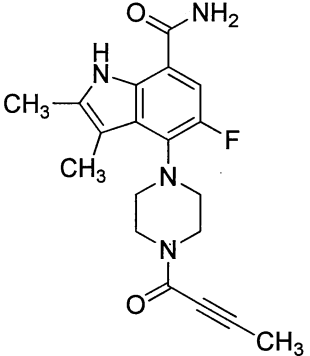
Các hợp chất theo các ví dụ khác được điều chế bằng quy trình mô tả trong ví dụ 138 hoặc các quy trình tương tự, bằng cách sử dụng các hợp chất ban đầu được chỉ định, được thể hiện trong bảng 5.

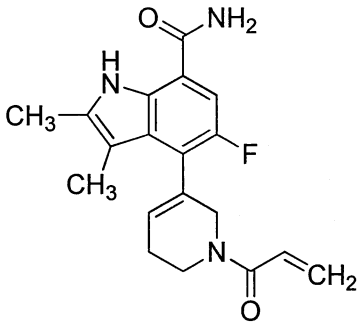
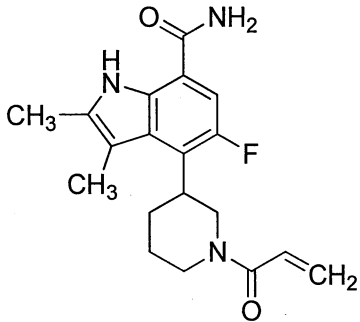
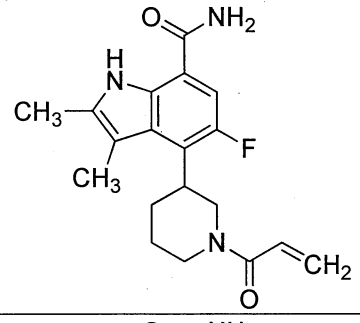
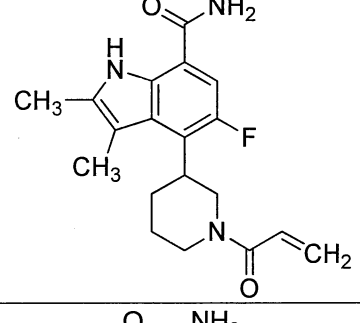
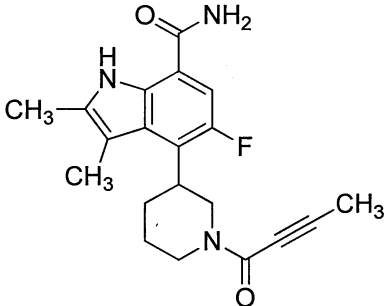
Bảng 5

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                          | Hợp chất ban đầu       | Khối phổ                        |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| 146   |  | Hợp chất trung gian 16 | $m/z$ 395<br>(M+H) <sup>+</sup> |

Các hợp chất theo các ví dụ khác được điều chế bằng các quy trình mô tả nêu trên, bằng cách sử dụng các hợp chất ban đầu và các quy trình được chỉ định, được thể hiện trong bảng 9.

Bảng 9

| Ví dụ | Cấu trúc                                                                            | Hợp chất ban đầu       | Quy trình | Khối phổ                        |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------|---------------------------------|
| 200   |  | Hợp chất trung gian 89 | (c)       | $m/z$ 411<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 201   |  | Hợp chất trung gian 90 | (c)       | $m/z$ 357<br>(M+H) <sup>+</sup> |

|                                           |                                                                                     |                         |     |                              |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----|------------------------------|
| 216                                       |    | Hợp chất trung gian 103 | (a) | $m/z$ 342 (M+H) <sup>+</sup> |
| 217<br>raxemic                            |    | Hợp chất trung gian 104 | (a) | $m/z$ 344 (M+H) <sup>+</sup> |
| 218<br>chất đồng phân đối ảnh đơn (pic 1) |   | Ví dụ 217               | (b) | $m/z$ 344 (M+H) <sup>+</sup> |
| 219<br>chất đồng phân đối ảnh đơn (pic 2) |  | Ví dụ 217               | (b) | $m/z$ 344 (M+H) <sup>+</sup> |
| 220<br>raxemic                            |  | Hợp chất trung gian 104 | (c) | $m/z$ 356 (M+H) <sup>+</sup> |

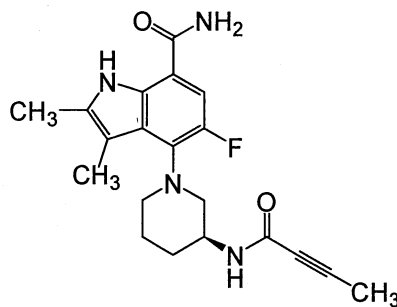
(a) Được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo ví dụ 78 hoặc các quy trình tương tự.

(b) Được điều chế bằng sắc ký lỏng siêu tới hạn của hợp chất raxemic. Cấu hình tuyệt đối không được thể hiện.

(c) Được điều chế theo quy trình được sử dụng để điều chế hợp chất theo ví dụ 103 hoặc các quy trình tương tự.

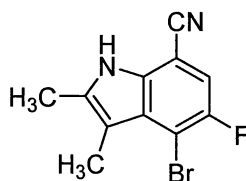
## Ví dụ 223

(S)-4-(3-(but-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carboxamid



(223)

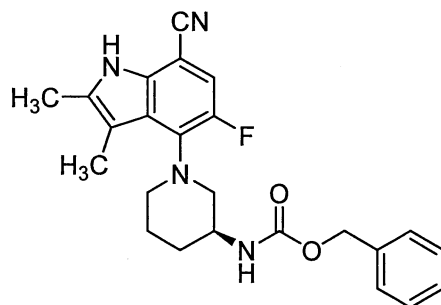
Hợp chất trung gian 223A: 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carbonitril



(223A)

Dung dịch đồng nhất chứa 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carboxamid (3,43g, 12,0mmol) trong tetrahydrofuran (25mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung từng giọt phosphoryl trichlorua (2,24mL, 24,1mmol) qua bơm tiêm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 3,5 ngày. Hỗn hợp phản ứng không đồng nhất được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn lắng được pha loãng bằng etyl axetat, và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc chân không, rửa bằng etyl axetat, và làm khô để tạo ra 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carbonitril (2,56g, 9,58mmol, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Hợp chất thu được có thời gian lưu UPLC = 1,31 phút - cột: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 × 50 mm (gradient 1,5 phút); dung môi A = 10% AcCN, 90% H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA; dung môi B = 90% AcCN, 10% H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA. LC/MS M+1 = 268,2.

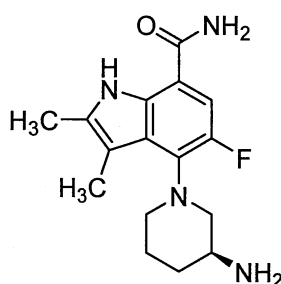
Hợp chất trung gian 223B: (S)-benzyl (1-(7-xyano-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-4-yl) piperidin-3-yl)carbamate



(223B)

Hỗn hợp chứa 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carbonitril (2,37g, 8,86mmol), (S)-benzyl piperidin-3-ylcarbamát (2,49g, 10,6mmol), và (S)-benzyl piperidin-3-ylcarbamát (2,49g, 10,6mmol) trong dioxan (50mL) được loại khí bằng chân không và nitơ (3 lần). BINAP (0,276g, 0,443mmol) được bổ sung tiếp bằng  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,405g, 0,443mmol), và hỗn hợp này được loại khí (3 lần). Hỗn hợp phản ứng được ngâm trong bể dầu ở  $103^\circ\text{C}$  và khuấy trong khoảng 36 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, và rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được thu gom, và các lớp nước được chiết hai lần bằng etyl axetat (2 lần). Lớp hữu cơ thu gom được được làm khô trên natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh có sử dụng hỗn hợp chứa etyl axetat trong hexan để thu được (S)-benzyl (1-(7-xyano-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-4-yl)piperidin-3-yl)carbamát (1,08g, 2,57mmol, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hợp chất thu được có thời gian lưu UPLC = 1,40 phút - cột: PHENOMENEX® Kinetex C18  $2,1 \times 50$  mm (gradient 1,5 phút); dung môi A = 10% MeCN, 90%  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,1% TFA; dung môi B = 90% MeCN, 10%  $\text{H}_2\text{O}$ , 0,1% TFA. LC/MS  $\text{M}+1 = 421,5$ .

Hợp chất trung gian 223C: (S)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carboxamit



(223C)

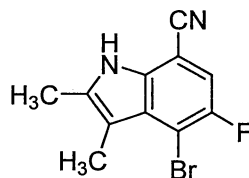
Hỗn hợp chứa (S)-benzyl (1-(7-cyano-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-4-yl) piperidin-3-yl)carbamate (1,00g, 2,38mmol) và dung dịch nước axit sulfuric 90% (14,1mL, 238mmol) được ngâm trong bể dầu ở nhiệt độ 60°C và khuấy trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng, được làm nguội đến nhiệt độ 0°C, được bổ sung natri hydroxit (10M) (47,6mL, 476mmol) từng giọt đồng thời khuấy. Một vài giọt dung dịch natri hydroxit khác được bổ sung cho tới khi độ pH bằng khoảng 7. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat, thu được hỗn dịch. Hỗn hợp này được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và chất rắn được rửa kỹ bằng nước, làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được (S)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carboxamid (0,724g, 2,37mmol, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt. Hợp chất thu được có thời gian lưu UPLC = 0,767 phút - cột: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 × 50 mm (gradient 1,5 phút); dung môi A = 10% AcCN, 90% H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA; dung môi B = 90% AcCN, 10% H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA. LC/MS M+1 = 305,2.

#### Ví dụ 223

Hỗn hợp chứa (S)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carboxamid (0,171g, 0,562mmol), axit but-2-ynoic (0,094g, 1,124mmol), HATU (0,470g, 1,24mmol), và bazơ Hunig (0,343mL, 1,97mmol) trong N,N-dimethylformamid (5,0mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 60 phút. Phân tích HPLC chỉ ra rằng phản ứng xảy ra hoàn toàn. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, rửa bằng dung dịch nước lithi clorua 10% (2 lần), rửa bằng nước muối và làm khô trên natri sulfat khan, cô trong điều kiện áp suất giảm, tiếp đó là tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh sử dụng hỗn hợp chứa etyl axetat trong hexan tạo ra (S)-4-(3-(but-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carboxamid (0,130g, 0,351mmol, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hợp chất thu được có thời gian lưu UPLC = 1,00 phút - cột: PHENOMENEX® Kinetex C18 2,1 × 50 mm (gradient 1,5 phút); dung môi A = 10% MeCN, 90% H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA; dung môi B = 90% MeCN, 10% H<sub>2</sub>O, 0,1% TFA. LC/MS M+1 = 371,4. <sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,61 (s, 1H), 8,46 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,90 (br. s., 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,31 (br. s., 1H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,13 (d, J=7,6 Hz, 1H), 3,05-2,93 (m, 2H), 2,80 (br. s., 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,87 (d, J=8,5 Hz, 1H), 1,71 (br. s., 2H), và 1,32 (br. s., 1H).

Quy trình khác để điều chế hợp chất theo ví dụ 223

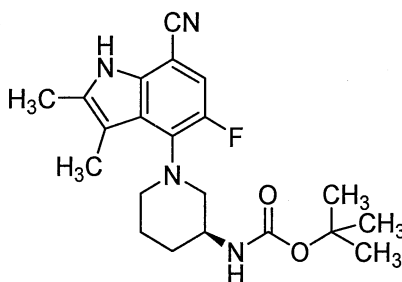
Hợp chất trung gian 223D: 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carbonitril



(223D)

Bình cầu 3 cổ dung tích 100mL được bổ sung 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carboxamit (40,4g, 142mmol) và diclometan (810mL). Hỗn hợp không đồng nhất thu được được bổ sung từng giọt pyridin (50g, 2,5 đương lượng) và phosphoryl trichlorua (19,8mL, 213mmol) ở nhiệt độ phòng trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 20 phút. Dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, nước được bổ sung vào phần cặn, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô để tạo ra 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carbonitril (35g, 131mmol, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu nâu vàng nhạt.

Hợp chất trung gian 223E: (S)-*tert*-butyl (1-(7-cyano-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-4-yl) piperidin-3-yl)carbamate

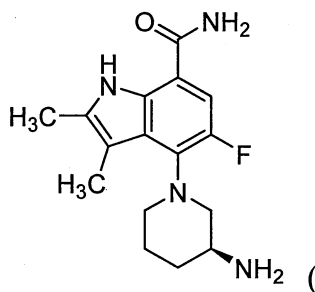


(223E)

Hỗn hợp chứa (S)-*tert*-butyl piperidin-3-ylcarbamate (33,9g, 169mmol), 4-bromo-5-fluoro-2,3-dimethyl-1H-indol-7-carbonitril (41,13g, 154mmol), xesi cacbonat (100g, 308mmol), và BINAP (9,59g, 15,40mmol) trong 1,4-dioxan (1380mL) được loại khí bằng cách sục nitơ trong 5 phút. Hỗn hợp này được bổ sung Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (7,05g, 7,70mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat (750mL) và rửa bằng nước (1000mL), rửa bằng nước muối (100mL), và làm khô trên natri sulfat khan, cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu, được cho đi qua đệm (5'') silicagel với etyl axetat (900mL) để loại bỏ các chất vô cơ bất kỳ. Sau đó, sản phẩm thô màu hơi đỏ được

ting chế bằng cách tái kết tinh từ axetonitril để tạo ra hai nhóm (S)-*tert-butyl* (1-(7-xyano-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-4-yl)piperidin-3-yl)carbammat (53g, 108mmol, hiệu suất 86%).

Hợp chất trung gian 223F: (S)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit



223F)

Bình cầu 3 cổ dung tích 100mL được bổ sung axit sulfuric (90g). Dung dịch được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. (S)-*tert-butyl* (1-(7-xyano-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-4-yl)piperidin-3-yl)carbammat (21g, 54,3mmol) được bổ sung từng phần trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào nước đá và làm ấm đến nhiệt độ phòng đồng thời khuấy. Pha nước được chiết bằng diclometan (3 lần) để loại bỏ các tạp chất hữu cơ. Pha nước được điều chỉnh đến độ pH=8, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat (2 lần). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (500mL), làm khô trên natri sulfat khan, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được (S)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit (13,6g, 44,7mmol, hiệu suất 82%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

#### Ví dụ 223

Bình cầu 3 cổ dung tích 50mL được bổ sung (S)-4-(3-aminopiperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit (33,2g, 109mmol) trong N,N-dimetylformamit (364mL), axit but-2-ynoic (11,9g, 142mmol), HATU (62,2g, 164mmol), và bazơ Hunig (38,1mL, 218mmol) (nhiệt độ tăng lên 35°C). Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng etyl axetat (250mL) và rửa bằng nước (500mL). Pha hữu cơ được phân tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2 × 250mL) (việc tách lớp được trợ giúp bằng cách bổ sung lượng nhỏ NaCl). Dịch chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (với lượng nhỏ NaCl) (4 × 500mL), rửa bằng nước muối (500mL), và làm khô trên natri sulfat khan, cô trong điều kiện áp suất giảm tạo ra

sản phẩm thô, được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ ethyl axetat để thu được (S)-4-(3-(but-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit (31g, 83mmol, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Các hợp chất theo các ví dụ khác được điều chế bằng các quy trình mô tả nêu trên hoặc các quy trình tương tự như các quy trình đã biết trong lĩnh vực này, bằng cách sử dụng các hợp chất ban đầu thích hợp, được thể hiện trong bảng 10.

Bảng 10

| Ví dụ | Cấu trúc | Danh pháp                                                                         | Hợp chất trung gian ban đầu | Khối phổ                        |
|-------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| 242   |          | (S)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-propiolamidopiperidin-1-yl)-1H-indol-7-carboxamit      | 16                          | $m/z$ 357<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 243   |          | (R)-4-(3-(but-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit   | 12                          | $m/z$ 371<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 250   |          | 4-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-5-flo-3-metyl-2-(triflometyl)-1H-indol-7-carboxamit | 91                          | $m/z$ 384<br>(M+H) <sup>+</sup> |
| 252   |          | 4-(1-acryloylpyrrolidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit             | 2                           | $m/z$ 330<br>(M+H) <sup>+</sup> |

Thử nghiệm sinh học

Các đặc tính dược lý của các hợp chất theo sáng chế này có thể được xác nhận bằng nhiều thử nghiệm sinh học. Các thử nghiệm sinh học được đưa ra làm ví dụ sau đây được thực hiện bởi các hợp chất theo sáng chế.

#### Thử nghiệm enzym Btk tái tổ hợp của người

Các đĩa 384 giếng có đáy hình chữ V được bổ sung các hợp chất thử nghiệm, Btk tái tổ hợp của người (1nM, Invitrogen Corporation), peptit được phát huỳnh quang (1,5 $\mu$ M), ATP (20 $\mu$ M), và dung dịch đệm thử nghiệm (20 mM HEPES có độ pH=7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,015% chất hoạt động bề mặt Brij 35 và 4 mM DTT trong 1,6% DMSO), có thể tích cuối cùng bằng 30 $\mu$ L. Sau khi ủ ở nhiệt độ phòng trong 60 phút, phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 45 $\mu$ L EDTA 35mM vào mỗi mẫu. Hỗn hợp phản ứng được phân tích trên Caliper LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA) bằng cách tách điện di của cơ chất phát huỳnh quang và sản phẩm được phosphoryl hoá. Dữ liệu ức chế được tính toán bằng cách so sánh với các phản ứng đối chứng không có enzym (đối với khả năng ức chế là 100%) và phản ứng đối chứng không có chất ức chế (đối với khả năng ức chế là 0%). Đường cong đáp ứng liều được tạo ra để xác định nồng độ cần để ức chế 50% hoạt tính Btk (IC<sub>50</sub>). Các hợp chất được hoà tan với nồng độ 10mM trong DMSO và đánh giá ở mười một nồng độ.

#### Thử nghiệm Ramos FLIPR

Các tế bào Ramos RA1 B (ATCC CRL-1596) ở mật độ  $2 \times 10^6$  tế bào/mL trong RPMI không có đỏ phenol (Invitrogen 11835-030) và HEPES 50mM (Invitrogen 15630-130) chứa 0,1% BSA (Sigma A8577) được bổ sung vào một nửa thể tích dung dịch đệm mang canxi (kit khối BD đối với các thử nghiệm nhạy với probenecid, #640177) và ủ ở nhiệt độ phòng trong bóng tối trong 1 giờ. Các tế bào mang đã được nhuộm được tạo viên (Beckmann GS-CKR, 1200 vòng/phút, nhiệt độ phòng, 5 phút) và tạo hỗn dịch lại ở nhiệt độ phòng trong RPMI không có đỏ phenol với HEPES 50mM và 10% FBS cho tới khi đạt mật độ  $1 \times 10^6$  tế bào/mL. 150 $\mu$ L phần dung dịch (150.000 tế bào/giếng) được đặt vào các đĩa thử nghiệm phủ poly-D-lysine có 96 giếng (BD 35 4640) và ly tâm nhanh (Beckmann GS-CKR 800 vòng/phút, 5 phút, không dừng). Tiếp theo, 50 $\mu$ L dịch pha loãng hợp chất trong 0,4% DMSO/RPMI không có đỏ phenol + HEPES 50mM + 10% FBS được bổ sung vào các giếng và đĩa này được ủ ở nhiệt độ phòng trong bóng tối trong 1 giờ. Đĩa thử nghiệm được ly tâm nhanh như trên trước khi đo nồng độ canxi. Sử dụng

FLIPR1 (Thiết bị phân tử), các tế bào được kích thích bằng cách bổ sung IgM kháng người của dê (Invitrogen AHI0601) đến khi nồng độ đạt 2,5  $\mu\text{g/mL}$ . Việc thay đổi nồng độ canxi nội bào được đo trong 180 giây và phần trăm ức chế được xác định đối với nồng độ pic canxi xuất hiện khi chỉ có mặt sự kích thích.

Bảng 12 dưới đây đưa ra các trị số  $\text{IC}_{50}$  ức chế Btk và Ramos đối với Ví dụ sau của sáng chế được đo trong thử nghiệm về enzym Btk tái tổ hợp ở người và thử nghiệm Ramos FLIPR. Các hợp chất theo sáng chế, như được điều chế theo các ví dụ sau, có trị số  $\text{IC}_{50}$  ức chế Btk nhỏ hơn 700nM.

Bảng 12

| Ví dụ | Trị số $\text{IC}_{50}$ ức chế Btk (nM) | Trị số $\text{IC}_{50}$ ức chế Ramos (nM) |
|-------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|
| 89    | 1,0                                     | 29                                        |
| 100   | 1,0                                     | 120                                       |
| 120   | 4,5                                     | 36                                        |
| 125   | 0,14                                    | 9,8                                       |
| 126   | 0,06                                    | 2,8                                       |
| 127   | 0,17                                    | 24                                        |
| 128   | 0,06                                    | 10                                        |
| 130   | 0,21                                    | 25                                        |
| 135   | 0,30                                    | 27                                        |
| 136   | 0,050                                   | 5,8                                       |
| 146   | 0,20                                    | 5,0                                       |
| 200   | 0,27                                    | 34                                        |
| 201   | 260                                     | (22% @300)                                |
| 202   | 120                                     | >300                                      |
| 216   | 0,20                                    | 1,9                                       |
| 217   | 0,19                                    | 11                                        |
| 218   | 5,8                                     | (40% @300)                                |
| 219   | 0,052                                   | 4,8                                       |
| 220   | 39                                      | (28% @300)                                |
| 223   | 0,11                                    | 11                                        |
| 242   | 0,1                                     | ND                                        |
| 243   | 0,2                                     | 4                                         |
| 250   | 8,5                                     | ND                                        |
| 252   | 2,7                                     | ND                                        |

Các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế Btk, và do đó, có thể được sử dụng để điều trị các bệnh lý liên quan đến hoạt tính Btk.

#### Bệnh khớp gây ra bởi collagen ở chuột nhắt

Chuột nhắt đực DBA/1 (8-10 tuần tuổi; Harlan) được tạo miễn dịch tiêm dưới da ở đầu phía đuôi vào ngày 0 và tạo miễn dịch lại vào ngày 21 với 200  $\mu\text{g}$  collagen typ II của bò được trộn với hệ hỗ trợ Sigma hoàn nguyên (SAS; Sigma-Aldrich). Hằng ngày, liều

qua đường miệng (PO) được bắt đầu ngay với hợp chất theo ví dụ 223 hoặc metotrexat (1mg/kg) trong PEG400:nước (80:20) và tiếp tục cho đến khi kết thúc nghiên cứu (38 ngày).

Sau khi tạo miễn dịch với liều lớn, chuột nhất được kiểm tra ba lần một tuần để phát triển và mức độ nghiêm trọng của chứng viêm ở chân. Mỗi chân được đánh số điểm bằng mắt thường theo sơ đồ sau: +0 = khỏe mạnh; +1 = một (hoặc nhiều) khớp ngón chân bị viêm; +2 = viêm từ nhẹ-trung bình ở bề mặt bàn chân và độ dày của chân được tăng lên nhiều nhất; +3 = viêm từ trung bình-nặng ở bề mặt bàn chân và độ dày của chân tăng lên đáng kể; +4 = cứng khớp mắt cá chân (khả năng vận động của chi bị giảm đáng kể về độ cong/độ giãn). Các số điểm trên lâm sàng ở cả bốn chân được tổng kết đối với mỗi con chuột, và trị số trung bình được tính đối với mỗi nhóm điều trị.

### Kết quả

Khi điều trị bằng hợp chất theo ví dụ 223 nhận thấy khả năng ức chế đáp ứng liều đối với bệnh thấy rõ ràng trên lâm sàng, là 21%, 83%, và 93% về số điểm trung bình trên lâm sàng ở giai đoạn cuối của nghiên cứu lần lượt ở các nồng độ 0,1, 0,5, và 2,5mg/kg qua đường miệng QD. Trái lại, khi điều trị bằng metotrexat ở nồng độ 1mg/kg, thì tiêu chuẩn chăm sóc bệnh viêm đa khớp dạng thấp, chỉ ức chế 58% số điểm trên lâm sàng.

Chuột nhất NZB/W bị bệnh luput ban đỏ ở tư thế nằm sấp:

Chuột nhất NZB/WF1 cái, 24 tuần tuổi được cho dùng liều qua đường miệng, một lần một ngày, trong 16 tuần và bao gồm các nhóm điều trị sau đây: hợp chất theo ví dụ 223 ở nồng độ 0,2, 0,5 và 1,5mg/kg trong chất dẫn thuốc (80:20 PEG400:nước), chỉ có chất dẫn thuốc, hoặc prednisolone ở nồng độ 10mg/kg. Protein niệu được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm so màu đối với albumin (Siemens Albustix Reagent Strips for Urinalysis).

Ở giai đoạn cuối của nghiên cứu, thận được loại bỏ trong 10% Dung dịch đệm formalin trung hòa để đánh giá mô. Các mô thận đã cố định được xử lý thông thường và nhúng trong parafin. Các phần thận được nhuộm bằng axit periodic Schiff và hematoxylin (PASH) và hematoxylin và eosin (H&E) để đánh giá mức độ trầm trọng của bệnh viêm thận. Làm mù nhóm điều trị, mức độ trầm trọng của bệnh viêm thận được đánh giá bằng cách sử dụng tiêu chuẩn sau đây. Đối với tổn thương cầu thận: 1-Dày nền màng nâng cuộn mao mạch và/hoặc tăng sinh tế bào màng nâng cuộn mao mạch; 2 - Tạo

hình lưới liềm- Lắng/tạo cục tế bào trong không gian Bowman; 3 - Lọc tế bào - bao gồm tế bào đơn nhân trong tiểu cầu thận; 4 - Xơ hóa nang Bowman. Đối với tổn thương ống thận: 1 - Lọc tế bào đơn nhân; 2 - Tổn thương tế bào biểu mô ống thận trầm trọng; 3-Cục protein. Đối với tổn thương ống thận kẽ: 1 - Xơ hóa; 2 - Lọc tế bào đơn nhân. Mỗi nhóm nhỏ được chỉ ra số điểm từ 0 đến 4. Tổng số điểm của mỗi con chuột nhất là tổng số của 9 nhóm nhỏ nêu trên.

### Kết quả

Khi điều trị bằng hợp chất theo ví dụ 223 nhận thấy rằng khả năng ức chế protein niệu trầm trọng phụ thuộc liều, là thước đo bệnh viêm thận cơ bản, ở giai đoạn cuối của nghiên cứu, là 42%, 17%, và 8% ở chuột nhất có protein niệu trầm trọng ( $\geq 300\text{mg/dL}$ ) lần lượt ở các nồng độ 0,2, 0,5 và 1,5mg/kg. Nhằm mục đích so sánh, 75% các con vật đối chứng dùng chất dẫn thuốc có protein niệu trầm trọng. Đánh giá mô thận từ con chuột đối chứng dùng chất dẫn thuốc nhận thấy rằng xuất hiện chứng viêm thận thúc đẩy, kèm theo sự phì đại màng nang cuộn mao mạch của tiểu cầu thận, cục/hình lưới liềm tế bào đáng chú ý và xơ hóa nang. Tế bào biểu mô hình ống bị tổn thương liên tục và cục protein xuất hiện rất nhiều. Ngoài ra, có nhiều tế bào đơn nhân trong dịch lọc kẽ của nhiều thận đã được thử nghiệm. Các kết quả của nghiên cứu này chỉ ra rằng tổng số điểm về mức độ trầm trọng của mô thận viêm của ba nhóm chuột nhất được điều trị bằng 0,2, 0,5 và 1,5mg/kg hợp chất theo ví dụ 223 lần lượt là 6,4, 7,5, và 5,0. Nhằm mục đích so sánh, các nhóm chuột nhất được điều trị bằng prednisolone hoặc chỉ bằng chất dẫn thuốc có tổng số điểm về mức độ trầm trọng của mô thận viêm lần lượt là 7,8 và 21,0. Tóm lại, các kết quả của nghiên cứu này chỉ ra rằng việc điều trị bằng hợp chất theo ví dụ 223 ở toàn bộ các liều đều tạo ra sự bảo vệ chống lại viêm ống-kẽ và cầu thận cũng như viêm dịch lọc.

Bảng 13

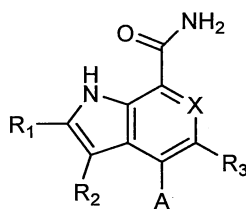
Tác dụng của hợp chất theo ví dụ 223 trong bệnh viêm thận ở chuột nhất NZB/W bị bệnh luput ban đỏ ở tư thế nằm sấp

| Điều trị              | Số điểm về mức độ trầm trọng của bệnh viêm cầu thận (Trị số trung bình nhóm) | Số điểm về mức độ trầm trọng của bệnh viêm ống-kẽ thận (Trị số trung bình nhóm) | Tổng số điểm về mức độ trầm trọng của mô thận viêm (Trị số trung bình nhóm) |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Không có thuốc (chất) | 9,0                                                                          | 12,0                                                                            | 21,0                                                                        |

|                                     |     |     |     |
|-------------------------------------|-----|-----|-----|
| dẫn thuốc)                          |     |     |     |
| 0,2mg/kg hợp chất<br>theo ví dụ 223 | 2,4 | 4,0 | 6,4 |
| 0,5mg/kg hợp chất<br>theo ví dụ 223 | 3,7 | 3,8 | 7,5 |
| 1,5mg/kg hợp chất<br>theo ví dụ 223 | 2,2 | 2,8 | 5,0 |
| 10mg/kg<br>Prednisolone             | 4,5 | 3,3 | 7,8 |

## YÊU CẦU BẢO HỘ

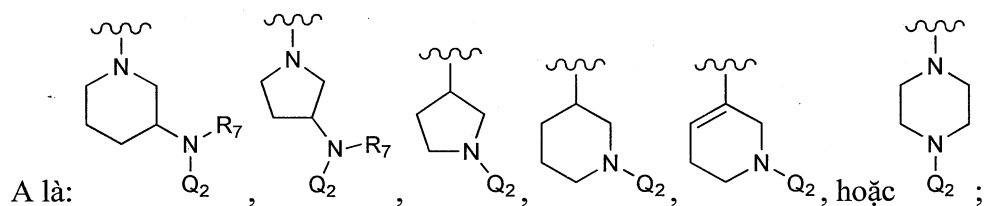
## 1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, trong đó:

X là CR<sub>4</sub>;



Q<sub>2</sub> là -C(O)CH=CH<sub>2</sub>, -C(O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(O)C≡CR<sub>7</sub>, -C(O)C≡C(phenyl), -C(O)C≡C(C<sub>1-3</sub> hydroxyalkyl), -C(O)C≡CSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, hoặc -S(O)<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>;

R<sub>1</sub> là H, -CH<sub>3</sub>, -CF<sub>3</sub>, hoặc phenyl được thế bằng 0 hoặc 1 R<sub>12</sub>;

R<sub>2</sub> là H, -CH<sub>3</sub>, xyclopropyl, hoặc phenyl được thế bằng 0 hoặc 1 R<sub>12</sub>, với điều kiện là ít nhất một trong số các nhóm R<sub>1</sub> và R<sub>2</sub> là -CH<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> là F hoặc Cl;

R<sub>4</sub> là H hoặc F;

R<sub>7</sub>, mỗi khi có mặt, độc lập là H, C<sub>1-4</sub> alkyl, hoặc xyclopropyl; và

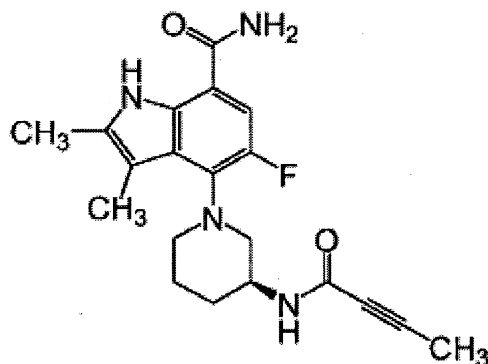
R<sub>12</sub> là F, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, hoặc C<sub>1-3</sub> alkoxy.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, trong đó R<sub>1</sub> là CH<sub>3</sub> và R<sub>2</sub> là CH<sub>3</sub>.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, trong đó R<sub>3</sub> là F.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, trong đó R<sub>7</sub> mỗi khi có mặt là H hoặc C<sub>1-2</sub> alkyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức sau:



6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ (S)-4-(3-acrylamidopiperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; (S)-4-(3-acrylamidopyrrolidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; (S)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(N-metylbut-2-ynamido)piperidin-1-yl)-1H-indol-7-carboxamit; (S)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(pent-2-ynamido) piperidin-1-yl)-1H-indol-7-carboxamit; (S)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(N-metylpent-2-ynamido)piperidin-1-yl)-1H-indol-7-carboxamit; (S)-5-flo-4-(3-(hex-2-ynamido)piperidin-1-yl)-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; (S)-4-(3-(N-etylbut-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; (S)-4-(3-(but-2-ynamido)pyrrolidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; (S)-4-(3-(3-xyclopropylpropiolamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; (S)-5-flo-2,3-dimetyl-4-(3-(vinylsulfonamido)piperidin-1-yl)-1H-indol-7-carboxamit; (S)-4-(3-(N-xyclopropylbut-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; 4-(4-(but-2-ynoyl)piperazin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; 4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; 4-(1-acryloyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; (RS)-4-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; 4-(1-acryloylpiperidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit, các chất đồng phân đối ảnh đơn; (RS)-4-(1-(but-2-ynoyl)piperidin-3-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit; và (S)-4-(3-(but-2-ynamido)piperidin-1-yl)-5-flo-2,3-dimetyl-1H-indol-7-carboxamit.

7. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó; và chất mang được dụng.