



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

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

(11)



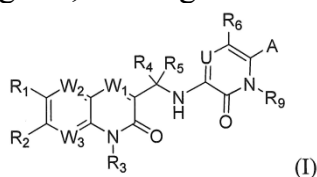
1-0026848

(51)⁷ C07D 401/12; A61K 31/4709; C07D 471/04; C07D 401/14; A61K 31/4704; A61P 35/00 (13) B

- (21) 1-2017-01379 (22) 18/09/2015
(86) PCT/US2015/051055 18/09/2015 (87) WO2016/044789 24/03/2016
(30) 62/053,006 19/09/2014 US; 62/128,089 04/03/2015 US; 62/150,812 21/04/2015 US
(45) 25/12/2020 393 (43) 27/11/2017 356A
(73) FORMA THERAPEUTICS, INC. (US)
500 Arsenal Street, Suite 100, Watertown, Massachusetts 02472, United States of America
(72) ASHWELL, Susan (US); CAMPBELL, Ann-Marie (US); CARAVELLA, Justin Andrew (US); DIEBOLD, R. Bruce (US); ERICSSON, Anna (US); GUSTAFSON, Gary (US); LANCIA, David R. (US); LIN, Jian (US); LU, Wei (US); WANG, Zhongguo (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYRIDIN-2(1H)-ON QUINOLINON LÀM CHẤT ỨC CHẾ ISOXITRAT DEHYDROGENAZA ĐỘT BIẾN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất ức chế protein isoxitrat dehydrogenaza đột biến (*mt-IDH*) với hoạt tính sinh học mới hữu dụng trong việc điều trị các rối loạn tăng sinh tế bào và các bệnh ung thư, có công thức:



trong đó A, U, W1, W2, W3, R1-R6, và R9 là được mô tả ở đây. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các chất ức chế của các protein isoxitrat dehydrogenaza đột biến (*mt-IDH*) với hoạt tính sinh học mới hữu ích trong việc điều trị các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến các protein IDH đột biến này bao gồm rối loạn tăng sinh tế bào và bệnh ung thư. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất và các chế phẩm ức chế *mt-IDH*, các hợp chất này hữu dụng để điều trị các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến *mt-IDH*, và phương pháp tổng hợp các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các isoxitrat dehydrogenaza (IDH) là các enzym tham gia vào chu trình axit xitric (trao đổi chất của tế bào). Chúng xúc tác quá trình decarboxyl oxy hóa của isoxitrat thành 2-oxoglutarat (tức là, α -ketoglutarat, α -KG). Có ba dạng đồng chức năng trong họ IDH. IDH-1, được biểu hiện trong tế bào chất và peroxisom (vi thể peroxy), IDH-2, nằm trong ty thể, cả hai đều sử dụng NADP⁺ là yếu tố cùng tác động và tồn tại như các homodime. IDH-3 nằm trong chất nền ty thể và sử dụng NAD⁺ như là yếu tố cùng tác động và tồn tại như tetrame. Các đột biến trong IDH-1 (dịch tế bào) và IDH-2 (ty thể) đã được xác định trong các bệnh hoặc rối loạn khác nhau bao gồm u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u cận hạch, u ngoại bì thần kinh nguyên thủy vùng bán cầu, ung thư bạch cầu tủy cấp tính (AML), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp, ung thư ruột kết, sacôm sụn, sacôm đường mật, u lympho tế bào T ngoại vi, và u hắc tố (L. Deng et al., Trends Mol. Med., 2010, 16, 387; T. Shibata et al., Am. J. Pathol., 2011, 178(3), 1395; Gaal et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; Hayden et al., Cell Cycle, 2009; Balss et al., Acta Neuropathol., 2008). Các đột biến này đã được tìm thấy ở hoặc gần các gốc then chốt ở vị trí hoạt động: G97D, R100, R132, H133Q, và A134D đối với IDH1 và R140 và R172 đối với IDH2. (Xem L. Deng et al., Nature, 2009, 462, 739; L. Sellner et al., Eur. J. Haematol., 2011, 85, 457).

Các dạng đột biến của IDH-1 và IDH-2 đã chứng tỏ là mất hoạt tính kiểu hoang, và thay vì thế chúng có hoạt tính sinh học mới (cũng được biết là lấy lại hoạt tính

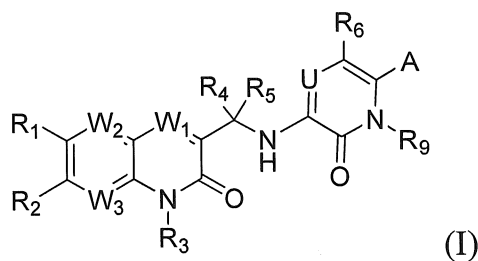
chức), trong quá trình khử ketoglutarat thành 2-hydroxyglutarat (2-HG). (Xem P.S. Ward et al., *Cancer Cell*, 2010, 17, 225; Zhao et. al., *Science* 324, 261(2009); Dang et.al *Nature* 462, 739 (2009)). Nói chung, việc sản xuất 2-HG là đối ảnh đặc thù, kết quả là sinh ra chất đồng phân đối ảnh D- (cũng được biết là chất đồng phân đối ảnh R hoặc R-2-HG). Các tế bào bình thường có mức bazơ 2-HG thấp, trong khi các tế bào mang các đột biến trong IDH1 hoặc IDH2 thể hiện các mức 2-HG tăng đáng kể. Các mức 2- HG cao cũng được phát hiện trong các khối u mang các đột biến. Ví dụ, các mức 2- HG cao được phát hiện trong huyết tương của các bệnh nhân bị bệnh AML chứa IDH đột biến. (Xem S. Gross et al., *J. Exp. Med.*, 2010, 207(2), 339). Các mức 2-HG cao đã cho thấy gây phong bế ADN phụ thuộc α -KG và các histon demetylaza, và cuối cùng dẫn đến sự giải biệt hóa sai lệch các tế bào đầu dòng ở các bệnh nhân bị bệnh AML (Wang et. al., *Science* 340, 622 (2013); Losman et al., *Science* 339, 1621 (2013)).

Ngoài ra, các bệnh nhân bị Bệnh Oilier (U lành sụn nhiều nơi) và Hội chứng Mafucci (Bệnh U sụn lành tính) (hai rối loạn hiếm mà dẫn đến các khối u sụn) đã cho thấy bị khảm ở tế bào soma do các IDH đột biến 1 và 2 và có các mức D-2-HG cao. (Xem tài liệu của Amary et al., *Nature Genetics*, 2011 và Pansuriya et al., *Nature Genetics*, 2011).

Do vậy, việc ức chế các *mt*-IDH và hoạt tính sinh học mới của chúng bằng các chất ức chế phân tử nhỏ có tiềm năng để làm phương pháp điều các bệnh ung thư và các rối loạn tăng sinh tế bào khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Khía cạnh thứ nhất của sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I:



và các muối được dụng, các chất đồng phân đối ảnh, các hydrat, các solvat, và các chất hỗ biến của nó,

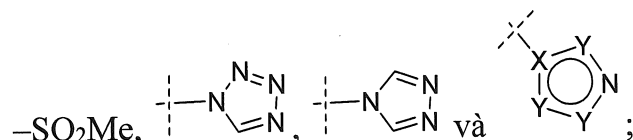
trong đó:

mỗi nhóm W_1 và W_2 độc lập là CH, CF hoặc N;

W_3 độc lập là CR_2 hoặc N;

U là N hoặc CR_6 ;

A được chọn từ nhóm bao gồm H, D, halogen, CN, -CHO, -COOH, -COOR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, R'S(O)₂-, -O(CH₂)_nC(O)R', R'S(O)-, heteroaryl, -SOMe,



trong đó X và Y độc lập cho mỗi trường hợp là C, N, NR', S, và O, với điều kiện là vòng này chứa X và Y không thể có nhiều hơn 4 nguyên tử N hoặc nhóm NH hoặc nhiều hơn một nguyên tử S hoặc O, và trong đó S và O không nằm liền kề nhau ;

R và R' cho mỗi trường hợp độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, CN, -CH₂CN, halogen, -NR₇R₈, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alkyl, R₇S(O)₂-, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, C₃-C₈ xycloalkylalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 8 cạnh, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi nhóm R tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm OH, halogen, C₁-C₆ alkoxy, NH₂, R₇S(O)₂-, CN, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 8 cạnh, aryl, heteroaryl, và R₇S(O)-;

R₁ độc lập là OH, CN, halogen, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 8 cạnh, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi nhóm C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 8 cạnh, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng các phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, NH₂, CN, C₁-C₆ alkyl, và C₁-C₆ alkoxy;

mỗi nhóm R₂ độc lập là H, OH, CN, halogen, CF₃, CHF₂, benzyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, NH₂, -O(CH₂)_nR', -O(CH₂)_nC(O)NHR', -O(CH₂)_nC(O)R', NHR₇, -N(R₇)(R₈), NHC(O)R₇, NHS(O)R₇, NHS(O)₂R₇, NHC(O)OR₇, NHC(O)NHR₇, -S(O)₂NHR₇, NHC(O)N(R₈)R₇, OCH₂R₇, CHRR' hoặc OCHR'R₇, trong đó C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, C₃-C₈

xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, heterocyclyl có từ 3 đến 8 cạnh, aryl, -heteroaryl-C(O)NH₂, và heteroaryl;

hoặc R₁ và R₂ có thể kết hợp với nhau tạo thành C₄-C₆ xycloalkyl hoặc heterocyclyl có từ 3 đến 8 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S;

R₃ là H, D, C₁-C₆ alkyl, hoặc; -OH;

R₄ và R₅ độc lập là H, D, halogen, CH₂OH, C₁-C₃ alkyl, hoặc C₁-C₃ alkyl được thế bằng halogen, hoặc R₄ và R₅ khi được kết hợp có thể tạo thành C₃-C₆ xycloalkyl hoặc C₃-C₆ heterocyclyl;

mỗi nhóm R₆ là H, halogen, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl được thế bằng halogen, C₁-C₆ alkoxy, C₁-C₆ alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heterocyclyl có từ 3 đến 8 cạnh, aryl, hoặc heteroaryl;

R₇ và R₈ độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heterocyclyl có từ 3 đến 8 cạnh, aryl, và heteroaryl; hoặc khi được kết hợp R₇ và R₈ có thể tạo thành heterocyclyl có từ 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroaryl;

R₉ độc lập là H, D, CD₃, CF₃, C₁-C₆ alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₃₋₆ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, và xycloalkyl tùy ý được thế bằng amino, OH, halo, hoặc alkoxy;

n là 0, 1, hoặc 2; và

r là 0, 1, hoặc 2;

với điều kiện rằng khi A là H, thì R₁ không phải là C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy và R₁ và R₂ không thể kết hợp để tạo thành heterocyclyl có từ 3 đến 8 cạnh.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến isoxitrat dehydrogenaza đột biến. Phương pháp này bao gồm việc cấp cho bệnh nhân cần điều trị các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến isoxitrat dehydrogenaza đột biến lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I để sử dụng trong phương pháp ức chế isoxitrat dehydrogenaza đột biến. Phương pháp này bao gồm việc cấp cho bệnh nhân cần điều trị các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến

isoxitrat dehydrogenaza đột biến lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I để sử dụng trong phương pháp làm giảm 2-hydroxyglutarat. Phương pháp này bao gồm việc cấp cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I và chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng này có thể còn bao gồm tá dược, chất pha loãng, hoặc chất hoạt động bề mặt.

Cácg chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức I để sử dụng trong phương pháp điều trị các bệnh tăng sinh tế bào và các bệnh ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u cận hạch, u ngoại bì thần kinh nguyên thủy vùng bán cầu, ung thư máu cấp tính bạch cầu dạng tủy (AML), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp, ung thư ruột kết, sacôm sụn, ung thư biểu mô đường mật, u lympho tế bào T ngoại vi, u hắc tố, ung thư biểu mô đường mật trong gan (IHCC), hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS), bệnh tăng sinh tủy (MPD), và các khối u rắn khác.

Sáng chế cũng đề xuất các chất ức chế *mt*-IDH có hiệu lực với các đặc tính tuyệt hảo trong tự thuốc cho các bệnh ung thư và các rối loạn tăng sinh tế bào khác. Các chất ức chế theo sáng chế có thể hướng đích IDH1 hoặc IDH2 đột biến.

Sáng chế còn đề xuất việc phát triển các chất ức chế IDH có hiệu lực, có hoạt tính dùng theo đường miệng và chọn lọc là các chất trị liệu cho nhiều bệnh hoặc các rối loạn khác nhau bao gồm các bệnh ung thư. Sáng chế cũng đề xuất các chất này để sử dụng trong bệnh ung thư máu và khối u rắn mà hiện nay không có các liệu pháp hướng đích cho các bệnh nhân bị các tình trạng hoặc các rối loạn này.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

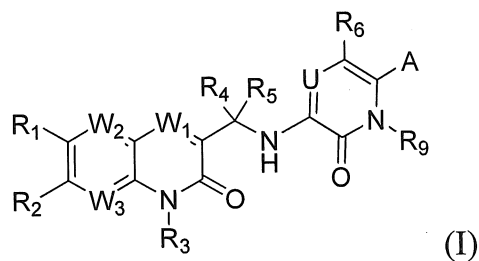
Fig. 1 minh họa đồ thị thể hiện hiệu lực của các chất ức chế IDH1 trong thử nghiệm Enzym IDH1-R132H sử dụng các hợp chất I-1, I-5, và I-20.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thể đột biến IDH1 hoặc IDH2 là đích có hiệu lực về mặt di truyền học trong

nhiều bệnh ung thư máu và khối u rắn, nhưng hiện nay không có các liệu pháp hướng đích cho các bệnh nhân cần điều trị các tình trạng đặc thù liên quan đến hoạt tính của mt-IDH. IDH không đột biến (chẳng hạn, kiểu hoang dại) xúc tác phản ứng decarboxyl oxy hóa isoxitrat thành α -ketoglutarat theo đó khử NAD^+ (NADP^+) thành NADH (NADPH) (Công bố Đơn quốc tế số WO 2013/102431 của Cianchetta et al.). Các thể đột biến của IDH có mặt trong một số các tế bào ung thư nhất định khiến cho enzym này có khả năng mới là xúc tác phản ứng khử phụ thuộc NADPH α -ketoglutarat R(-)-2-hydroxyglutarat (2HG). 2HG không được sản xuất bởi IDH kiểu hoang dại. Việc sản xuất 2HG góp phần hình thành và phát triển ung thư (Dang, L et al., Nature, 2009, 462:739-44, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn). Sáng chế đề xuất các chất ức chế mt-IDH, và các phương pháp phòng bệnh để làm giảm sự hình thành và phát triển của 2HG trong các tế bào.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I:



và các muối dược dụng, các chất đồng phân đối ảnh, các hydrat, các solvat, và các chất hỗ biến của nó, trong đó A, U, W₁, W₂, W₃, R₁-R₆, và R₉ được mô tả như trên.

Các chi tiết của sáng chế được nêu ra trong phần mô tả kèm theo dưới đây. Mặc dù các phương pháp và vật liệu tương tự hoặc tương đương với các phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng trong khi thực hiện hoặc thử nghiệm sáng chế, bây giờ các phương pháp và các vật liệu sẽ được mô tả ở phần này. Các đặc điểm, mục đích và ưu điểm của sáng chế sẽ rõ ràng từ phần mô tả và từ phần yêu cầu bảo hộ. Trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ dưới đây, các dạng số ít cũng bao gồm nghĩa số nhiều, trừ khi ngữ cảnh rõ ràng có quy định khác. Trừ khi có định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong tài liệu này có cùng nghĩa như được hiểu bởi một chuyên gia có trình độ trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về.

Định nghĩa

Các mạo từ "một" ("a" và "an") được sử dụng trong sáng chế này để chỉ một hoặc nhiều hơn một (nghĩa là ít nhất một) đối tượng theo ngữ pháp của mạo từ này. Ví dụ, "một phần tử" có nghĩa là một phần tử hoặc nhiều hơn một phần tử.

Thuật ngữ "và/hoặc" được sử dụng trong sáng chế này có nghĩa là "và" hoặc "hoặc" trừ khi được chỉ ra theo cách khác.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" được hiểu có nghĩa là gốc hóa học đã cho (chẳng hạn nhóm alkyl) có thể (nhưng không nhất thiết) liên kết với các phần tử thế khác (chẳng hạn các nguyên tử khác loại). Ví dụ, nhóm alkyl mà tùy ý được thế có thể là mạch alkyl no hoàn toàn (tức là hydrocacbon tinh khiết). Các khác, nhóm alkyl tùy ý được thế giống như vậy có thể có các phần tử thế khác với hydro. Ví dụ, nó có thể, ở điểm bất kỳ dọc theo mạch liên kết với nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, hoặc phần tử thế khác bất kỳ được mô tả ở đây. Như vậy, thuật ngữ "tùy ý được thế" có nghĩa là gốc hóa học đã cho có khả năng chứa các nhóm chức khác, nhưng không nhất thiết phải có thêm các nhóm chức bất kỳ. Các nhóm thế thích hợp được sử dụng để thế tùy ý các nhóm được mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở halogen, oxo, CN, -COOH, -CH₂CN, -O-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyl, -OC₁-C₆alkenyl, -OC₁-C₆alkynyl, -C₁-C₆alkenyl, -C₁-C₆alkynyl, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆alkyl, -C(O)C₁-C₆alkyl, -OC(O)OC₁-C₆alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆alkyl), N(C₁-C₆alkyl)₂, -NHC(O)C₁-C₆alkyl, -C(O)NHC₁-C₆alkyl, -S(O)₂-C₁-C₆alkyl, -S(O)NHC₁-C₆alkyl, và S(O)N(C₁-C₆alkyl)₂

Trừ khi có quy định cụ thể khác, thuật ngữ "aryl" chỉ các nhóm hydrocacbon vòng, thơm mà có từ 1 đến 2 vòng thơm, bao gồm các nhóm vòng đơn hoặc vòng đôi như phenyl, biphenyl hoặc naphtyl. Khi chứa hai vòng thơm (vòng đôi, v.v...), các vòng thơm của nhóm aryl có thể được nối ở điểm đơn nhất (chẳng hạn, biphenyl), hoặc được ngưng tụ (chẳng hạn, naphtyl). Nhóm aryl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều các phần tử thế, chẳng hạn, 1 đến 5 các phần tử thế, ở điểm gắn. Các phần tử thế dùng làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở -H, -halogen, -O-C₁-C₆alkyl, C₁-C₆alkyl, -OC₁-C₆alkenyl, -OC₁-C₆alkynyl, -C₁-C₆alkenyl, -C₁-C₆alkynyl, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)C₁-C₆alkyl, -C(O)C₁-C₆alkyl, -OC(O)OC₁-C₆alkyl, NH₂, NH(C₁-C₆alkyl), N(C₁-C₆alkyl)₂, -S(O)₂-C₁-C₆alkyl, -S(O)NHC₁-C₆alkyl, và S(O)N(C₁-C₆alkyl)₂. Các phần tử thế có thể tự chúng tùy ý được thế. Ngoài ra khi chứa hai vòng ngưng tụ các nhóm aryl được định nghĩa ở đây có thể có vòng không no hoặc vòng no

một phần được ngưng tụ với vòng no hoàn toàn. Các hệ vòng dùng làm ví dụ về các nhóm aryl này bao gồm indanyl, indenyl, tetrahydronaphtalenyl, và tetrahydrobenzoannulenyl.

Trừ khi có định nghĩa cụ thể khác, "heteroaryl" nghĩa là gốc thơm vòng đơn hóa trị một có từ 5 đến 10 nguyên tử trên vòng hoặc gốc thơm đa vòng, chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ N, O, hoặc S, các nguyên tử trên vòng còn lại là C. Heteroaryl như được định nghĩa ở đây cũng có nghĩa là nhóm dị vòng đôi thơm trong đó nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S. Gốc thơm này độc lập tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được mô tả ở đây. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở furyl, thienyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrimidinyl, imidazolyl, pyrazinyl, indolyl, thiophen-2-yl, quinolyl, benzopyranlyl, thiazolyl, và các dẫn xuất của nó. Ngoài ra khi chứa hai vòng ngưng tụ các nhóm aryl được định nghĩa ở đây có thể có vòng không no hoặc no một phần được ngưng tụ với vòng no hoàn toàn. Các hệ vòng dùng làm ví dụ về các nhóm heteroaryl này bao gồm indolinyl, indolinonyl, dihydrobenzothiophenyl, dihydrobenzofuran, chromanyl, thiochromanyl, tetrahydroquinolinyl, dihydrobenzothiazin, và dihydrobenzoxanyl.

Halogen hoặc "halo" chỉ flo, clo, brom và iot.

Alkyl chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc nhánh chứa 1-12 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm C₁-C₆ alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, isopentyl, neopentyl, và isohexyl.

"Alkoxy" chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc nhánh chứa 1-12 nguyên tử cacbon chứa "O" tận cùng trong mạch. Các ví dụ về các nhóm alkoxy bao gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, t-butoxy, hoặc pentoxy.

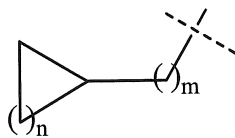
"Alkenyl" chỉ hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc nhánh chứa 2-12 nguyên tử cacbon. Nhóm "alkenyl" chứa ít nhất một liên kết đôi trong mạch. Các ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, n-butenyl, iso-butenyl, pentenyl, hoặc hexenyl.

"Alkynyl" chỉ hydrocacbon không no mạch thẳng hoặc nhánh chứa 2-12 nguyên tử cacbon. Nhóm "alkynyl" chứa ít nhất một liên kết ba trong mạch. Các ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm etynyl, propargyl, n-butynyl, iso-butynyl, pentynyl, hoặc

hexynyl.

“Xycloalkyl” nghĩa là các vòng cacbon no vòng đơn chứa 3-18 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptanyl, xyclooctanyl, norboranyl, norborenyl, bixyclo[2.2.2]octanyl, hoặc bixyclo[2.2.2]octenylyl.

“Xycloalkylalkyl” nghĩa là các vòng cacbon no vòng đơn chứa 3-18 nguyên tử cacbon còn được thế bằng các nhóm C₁-C₆ alkyl. Nói chung các nhóm xycloalkyl



được mô tả ở đây có công thức sau trong đó m là số nguyên từ 1 đến 6 và n là số nguyên từ 1 đến 16.

Các vòng đơn “heteroxyclyl” hoặc “heteroxycloalkyl” chứa cacbon và các nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh và trong đó không có hiện tượng dời chỗ của các electron \square (tính thơm) dùng chung trong số cacbon hoặc các nguyên tử khác loại trên vòng; các vòng heteroxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở oxetanyl, azetadinyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, pyranyl, thiopyranyl, tetrahydropyranyl, dioxalinyl, piperidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiomorpholinyl S-oxit, thiomorpholinyl S-dioxit, piperazinyl, azepinyl, oxepinyl, diazepinyl, tropanyl, và homotropanyl. Theo sáng chế, heteroxyclyl có từ 3 đến 8 cạnh chỉ các cấu trúc vòng không thơm no hoặc no một phần chứa từ 3 đến 8 nguyên tử trong đó có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm N, O, hoặc S.

Thuật ngữ "solvat" chỉ phức chất được tạo thành từ chất tan và dung môi theo hệ số tỷ lệ biến đổi. Các dung môi này đối với mục đích của sáng chế có thể không gây ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học của chất tan. Các ví dụ về dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở nước, MeOH, EtOH, và AcOH. Các solvat trong đó nước là phân tử dung môi thường được gọi là các hydrat. Các hydrat bao gồm các chế phẩm chứa các lượng tỷ lệ của nước, cũng như các chế phẩm chứa các lượng biến đổi của nước.

Thuật ngữ "chất đồng phân" chỉ các hợp chất mà có thành phần và phân tử lượng giống nhau nhưng khác nhau về các tính chất vật lý và/hoặc hóa học. Sự khác nhau về

cấu trúc có thể ở cấu tạo (các chất đồng phân hình học) hoặc ở khả năng quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực (các chất đồng phân lập thể). Đối với các chất đồng phân lập thể, các hợp chất có công thức (I) có thể có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng và có thể tồn tại dưới dạng các raxemat, các hỗn hợp raxemic và các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang riêng rẽ.

Sáng chế cũng bao gồm các dược phẩm bao gồm lượng hữu hiệu hợp chất được bộc lộ và chất mang dược dụng. "Các muối dược dụng" đại diện bao gồm, chẳng hạn, các muối tan trong nước và không tan trong nước, như các muối axetat, amsonat (4,4-diaminostilben-2,2-disulfonat), benzensulfonat, benzonat, bicarbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, butyrat, canxi, canxi edetat, camsylat, carbonat, clorua, xitrat, clavulariat, dihydroclorua, edetat, edisylat, estolat, esylat, fiunarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycollylarsanilat, hexaflophosphat, hexylresorcinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphtoat, iodua, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, magie, malat, maleat, mandelat, mesylat, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucat, napsylat, nitrat, muối N-metylglucamin amoni, 3-hydroxy-2-naphtoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat (1,1-methen-bis-2-hydroxy-3-naphtoat, einbonat), pantothenat, phosphat/diphosphat, picrat, polygalacturonat, propionat, p-toluensulfonat, salixylat, stearat, subaxetat, succinat, sulfat, sulfosalixylat, suramat, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodua, và valerat.

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng" là động vật có vú, chẳng hạn, người, chuột, chuột nhắt, chuột lang, chó, mèo, ngựa, lợn, hoặc động vật linh trưởng không phải người, như khỉ, vượn, khỉ đầu chó hoặc khỉ rezut (khỉ nâu).

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu" khi được sử dụng liên quan đến hợp chất là lượng hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ở đối tượng như được mô tả ở đây.

Thuật ngữ "chất mang", như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm các chất mang, các tá dược, và các chất pha loãng và nghĩa là vật liệu, chế phẩm hoặc chất dẫn, như chất độn lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc vật liệu bao nang, tham gia vào việc mang hoặc chuyển dược chất từ một cơ quan, hoặc bộ phận cơ thể, đến cơ quan hoặc bộ phận khác của cơ thể.

Thuật ngữ "điều trị" liên quan đến đối tượng, chỉ sự cải thiện ít nhất một hội chứng của rối loạn ở đối tượng. Điều trị bao gồm cứu chữa, cải thiện, hoặc ít nhất làm

thuyên giảm một phần rối loạn này.

Thuật ngữ "rối loạn" được sử dụng trong sáng chế này nghĩa là, và có thể sử dụng thay thế cho các thuật ngữ bệnh, tình trạng, hoặc đau ốm, trừ khi được chỉ ra khác.

Thuật ngữ "cấp", "đang cấp", hoặc "việc cấp" như được sử dụng trong sáng chế này chỉ việc cấp trực tiếp hợp chất được bộc lộ hoặc muối được dụng của hợp chất được bộc lộ này hoặc chế phẩm cho đối tượng, hoặc việc cấp dẫn xuất tiền thuốc hoặc chất tương tự của hợp chất hoặc muối được dụng của hợp chất hoặc chế phẩm cho đối tượng, mà có thể tạo thành lượng tương đương của hợp chất hoạt tính trong cơ thể đối tượng.

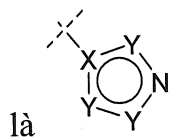
Thuật ngữ "tiền thuốc," như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là hợp chất mà có thể chuyển hóa *in vivo* theo phương thức trao đổi chất (chẳng hạn, bằng cách thủy phân) thành hợp chất được bộc lộ.

Theo một phương án của sáng chế, A là CN. Trong phương án này, R₉ có thể cũng là H, C₁-C₆ alkyl hoặc C₃-C₆ xycloalkyl. Theo một phương án khác, R₉ cũng có thể là metyl hoặc etyl.

Theo một phương án khác của các hợp chất có công thức I, U là N. Trong phương án này, A còn có thể là CN.

Theo các phương án khác, sáng chế mô tả các hợp chất có công thức I trong đó A là H hoặc F.

Theo các phương án khác, sáng chế mô tả các hợp chất có công thức I trong đó A



Một phương án khác, sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I trong đó R₄ và R₅ là H.

Theo một phương án khác của sáng chế, R₃ là H, metyl hoặc etyl.

Theo một phương án khác về các hợp chất có công thức I, R₄ là H và R₅ là metyl.

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, R₄ là H và R₅ là (*S*)-metyl.

Theo một phương án khác, R₄ và R₅ là halogen.

Theo một phương án khác về các hợp chất có công thức I, R₄ là F và R₅ là metyl.

Theo một phương án khác, R₄ và R₅ có thể kết hợp với nhau tạo thành C₃-C₆ xycloalkyl.

Theo một phương án về các hợp chất có công thức I, W₁, W₂, và W₃ đều là CH.

Theo một phương án về các hợp chất có công thức I, W₁, W₂, hoặc W₃ là CF.

Theo một phương án, W₁ hoặc W₃ là CH hoặc N.

Theo một phương án, W₃ là CR₂.

Theo một phương án khác của sáng chế, R₁ có thể là halogen. Theo một phương án khác, R₁ là clo.

Theo một phương án của sáng chế R₂ có thể là H, halogen, hoặc C₁-C₆ alkoxy. Theo một phương án khác, R₂ cũng có thể là C₁-C₆ alkoxy được thế bằng heteroaryl hoặc heterocyclyl có từ 3 đến 8 cạnh.

Theo một phương án khác, các hợp chất minh họa có công thức I là:

5-[[[(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metyl]amino]-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

6-clo-3-[[[(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl]-1,2-dihydroquinolin-2-on;

6-clo-3-[[[(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl]-1,2-dihydroquinolin-2-on;

5-[[[(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metyl]amino]-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

6-clo-3-[[[(1-xyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl]-1,2-dihydroquinolin-2-on;

6-clo-3-[[[(1,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl]-1,2-dihydroquinolin-2-on;

3-[[[(6-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl]-6-clo-1,2-dihydroquinolin-2-on;

6-clo-3-([2-oxo-6-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino)metyl)-1,2-dihydroquinolin-2-on;

6-clo-3-({[1-metyl-2-oxo-6-(triflometyl)-1,2-dihdropyridin-3-yl]amino}metyl)-1,2-dihydroquinolin-2-on;

metyl 5-{{(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metyl]amino}-6-oxo-1,6-dihdropyridin-3-carboxylat;

6-clo-7-metoxo-3-{{(1-metyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl)amino]metyl}-1,2-dihydroquinolin-2-on;

6-clo-3-{{(1-metyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl)amino]metyl}-7-(pyridin-2-ylmetoxo)-1,2-dihydroquinolin-2-on;

5-{{(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1R)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyrazin-2-carbonitril;

5-{{(1R)-1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-{{1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-(6-clo-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1R)-1-(6-clo-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-{{1-(6-clo-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-[6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxo)-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1R)-1-[6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxo)-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-({1-[6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl}amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-{6-clo-2-oxo-7-[(1R)-1-(pyridin-2-yl)etoxy]-1,2-dihydroquinolin-3-yl}etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-[6-clo-7-(xyclopropylmetoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-[(1-{6-clo-7-[(3,3-difloxyclobutyl)metoxy]-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl}etyl)amino]-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-[6-clo-2-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-(6-clo-8-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1R)-1-(7-clo-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril; và

5-{{(1S)-1-(7-clo-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril.

Theo một phương án khác, illustrative các hợp chất có công thức I bao gồm:

5-{{(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-6-oxo-1-(triflometyl)-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-[6-clo-7-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-(6-clo-7-xyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-(6-clo-7-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-{6-clo-7-[(2-hydroxy-2-metylpropyl)amino]-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl}etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{{(1S)-1-[7-(azetidin-1-yl)-6-clo-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

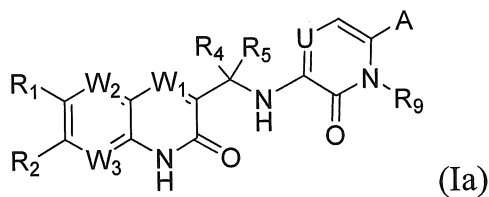
5-{[(1S)-1-[7-(azetidin-1-yl)-6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{[(1S)-1-[6-clo-7-(3,3-difloazetidin-1-yl)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

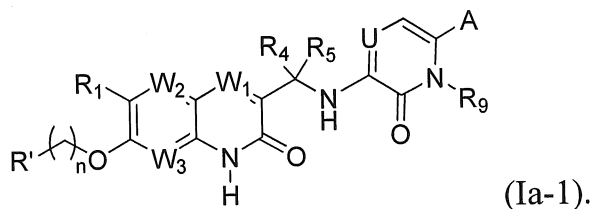
6-clo-3-[(1S)-1-{[1-metyl-2-oxo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino}etyl]-1,2-dihydroquinolin-2-on; và

5-{[(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxamit.

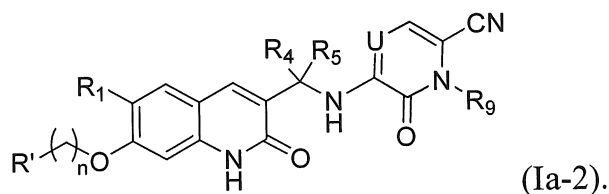
Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ia:



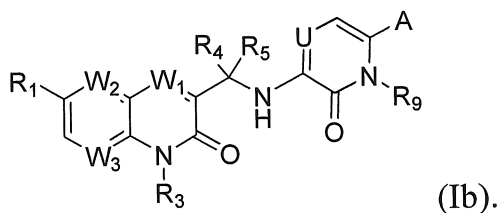
Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ia-1:



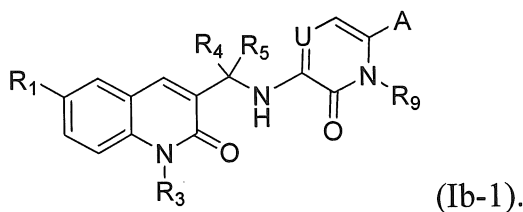
Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ia-2:



Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ib:



Theo một phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có công thức Ib-1:



Theo một phương án khác của sáng chế, các hợp chất có công thức I là các chất đồng phân đối ảnh. Theo một số phương án các hợp chất này là chất đồng phân đối ảnh (S). Theo các phương án khác các hợp chất này cũng có thể là chất đồng phân đối ảnh (R). Theo các phương án khác nữa, các hợp chất có công thức I có thể là các chất đồng phân đối ảnh (+) hoặc (-).

Theo một phương án khác của sáng chế, các hợp chất có công thức I chứa các nguyên tử đồng vị của các nguyên tử tạo thành cấu trúc có công thức I. Các nguyên tử đồng vị ở đây có nghĩa là, mỗi trong số hai hoặc nhiều dạng của cùng một nguyên tố (chẳng hạn, H và D; ^{12}C và ^{13}C) mà chứa số proton bằng nhau nhưng khác nhau số neutron trong nhân của chúng, và do đó khác nhau về nguyên tử khối tương đối.

Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, phần tử thế có thể là có cấu hình E hoặc Z. Nếu hợp chất chứa xycloalkyl được thế hai lần, phần tử thế xycloalkyl có thể có cấu hình *cis* hoặc *trans*. Tất cả các dạng đồng phân cũng được dự định là được bao gồm trong sáng chế.

Phương pháp sử dụng các hợp chất được bộc lộ này

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến isoxitrat dehydrogenaza đột biến. Phương pháp này bao gồm việc cấp cho bệnh nhân cần điều trị các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến isoxitrat dehydrogenaza đột biến lượng hữu hiệu các chế phẩm và các hợp chất có công thức I.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I để sử dụng trong phương pháp ức chế isoxitrat dehydrogenaza đột biến. Phương pháp này bao gồm việc cấp cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu các chế phẩm hoặc các hợp chất có công thức I.

Các ví dụ về protein IDH đột biến có hoạt tính sinh học mới là IDH1 đột biến và IDH2 đột biến. Hoạt tính sinh học mới liên quan đến IDH1 đột biến và IDH2 đột biến là khả năng tạo ra 2-hydroxyglutarat (hoạt tính sinh học mới học của 2-HG), cụ thể là R-2-HG (hoạt tính sinh học mới học của R-2-HG). Các đột biến trong IDH 1 liên quan

đến hoạt tính sinh học mới học của 2-HG, cụ thể là hoạt tính sinh học mới học của R-2-HG, bao gồm các đột biến ở các gốc 97, 100, và 132, chẳng hạn G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L, và R132V. Các đột biến trong IDH2 liên quan đến hoạt tính mới của 2-HG, cụ thể là hoạt tính sinh học mới học của R-2-HG, bao gồm các đột biến ở các gốc 140 và 172, chẳng hạn R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G, và R172W.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I để sử dụng trong phương pháp làm giảm 2-hydroxyglutarat. Phương pháp này bao gồm việc cấp cho bệnh nhân cần điều trị lượng hữu hiệu các chế phẩm hoặc các hợp chất có công thức I.

Một phương pháp sử dụng trong điều trị các hợp chất hoặc các chế phẩm theo sáng chế mà ức chế mt-IDH là điều trị cho các bệnh nhân hoặc các đối tượng bị các bệnh tăng sinh tế bào và các bệnh ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u cận hạch, u ngoại bì thần kinh nguyên thủy vùng bán cầu, ung thư máu cấp tính bạch cầu dạng tủy (AML), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp, ung thư ruột kết, sacôm sụn, ung thư biểu mô đường mật, u lympho tế bào T ngoại vi, u hắc tố, ung thư biểu mô đường mật trong gan (IHCC), hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS), bệnh tăng sinh tủy (MPD), và các khối u rắn khác. Hiện nay vẫn chưa có các phương pháp điều trị hướng đích các bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh tế bào này cho các bệnh nhân bị các tình trạng này. Vì vậy, nhu cầu về các tác nhân trị liệu mới chọn lọc cho các tình trạng này vẫn tồn tại.

Các hợp chất được bộc lộ theo sáng chế có thể được cấp với các lượng hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn và/hoặc ngăn ngừa sự phát triển của bệnh hoặc rối loạn ở đối tượng.

Việc cấp các hợp chất được bộc lộ có thể được thực hiện thông qua phương thức bất kỳ để cấp các tác nhân trị liệu. Các phương thức này bao gồm cấp toàn thân hoặc tại chỗ như cấp theo đường miệng, mũi, ngoài đường tiêu hóa, qua da, tiêm dưới da, âm đạo, miệng, trực tràng hoặc các phương thức cấp khu trú.

Tùy thuộc vào phương thức cấp được dự định, các chế phẩm được bộc lộ có thể ở dạng liều lượng rắn, bán rắn hoặc lỏng, ví dụ như, chế phẩm tiêm, viên nén, viên đạn, viên tròn, viên nang giải phóng theo thời gian, cốm ngọt, cốm thuốc, nhũ dịch, sirô, bột,

dịch lỏng, hỗn dịch, và các dạng tương tự, đôi khi dưới dạng liều đơn vị và phù hợp với các phương pháp thực hành dược phẩm thông thường. Cũng vậy, chúng cũng có thể được cấp theo đường tiêm tĩnh mạch (cả tiêm bolus và truyền), tiêm trong màng bụng, tiêm dưới da hoặc tiêm trong cơ, và tất cả các phương pháp sử dụng được các chuyên gia trong lĩnh vực dược phẩm này biết rõ.

Các dược phẩm minh họa là viên nén và viên nang gelatin chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng, như a) chất pha loãng, chẳng hạn, nước tinh khiết, các triglyxerit dầu, như dầu thực vật được hydro hóa hoặc được hydro hóa một phần, hoặc các hỗn hợp chứa chúng, dầu ngô, dầu ôliu, dầu hoa hướng dương, dầu hoa rum, dầu cá, như EPA hoặc DHA, hoặc các este hoặc các triglyxerit của chúng hoặc các hỗn hợp chứa chúng, các axit béo omega-3 hoặc các dẫn xuất của chúng, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sobitol, xenluloza, natri, sacarin, glucoza và/hoặc glyxin; b) chất bôi trơn, chẳng hạn, silic oxit, đá tan, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó, natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và/hoặc polyetylen glycol; cũng dùng cho cả viên nén; c) chất kết dính, chẳng hạn, magie nhôm silicat, thể nhão tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, magie cacbonat, đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất làm ngọt từ ngô, gồm tự nhiên và tổng hợp như gồm cây keo, tragacan hoặc natri alginat, các chất sáp và/hoặc polyvinylpyrrolidon, nếu muốn; d) chất làm rải thuốc, chẳng hạn, tinh bột, aga, metyl xenluloza, bentonit, gồm xantan, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc các hỗn hợp chất làm rải bột; e) chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo hương vị và chất làm ngọt; f) chất gây nhũ hóa hoặc chất làm phân tán, như Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproyl 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutool, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamin E TGPS hoặc các chất gây nhũ hóa chấp nhận được khác; và/hoặc g) chất làm tăng sự hấp thụ hợp chất này như cyclodextrin, hydroxypropyl-cyclodextrin, PEG400, PEG200.

Các chế phẩm lỏng, đặc biệt có thể tiêm được, ví dụ, được bào chế bằng cách hòa tan, làm phân tán, v.v.. Ví dụ, hợp chất được bộc lộ này được hòa tan trong hoặc được trộn với dung môi dược dụng ví dụ như, nước, nước muối, dextroza dạng nước, glyxerol, etanol, và các dung môi tương tự, theo đó để tạo thành dung dịch hoặc hỗn dịch đẳng trương tiêm được. Các protein như albumin, các hạt chylomicron, hoặc các protein huyết thanh có thể được sử dụng để hòa tan các hợp chất được bộc lộ.

Các hợp chất được bọc lộ có thể cũng được bào chế dưới dạng thuốc đạn mà có thể được bào chế từ các nhũ dịch hoặc hỗn dịch chất béo; sử dụng các polyalkylen glycol như propylen glycol, làm chất mang.

Các hợp chất được bọc lộ cũng có thể được cấp dưới dạng các hệ phân phối liposom, như các túi đơn lớp nhỏ, các túi đơn lớp lớn và các túi đa lớp. Các liposom có thể được tạo ra từ nhiều loại phospholipit khác nhau, chứa cholesterol, stearylamin hoặc các phosphatidylcholin. Theo một số phương án, màng bao chứa các thành phần lipit được hydrat hóa với dung dịch thuốc trong nước để tạo ra lớp lipit bao nang thuốc, như được mô tả trong Patent Mỹ số 5,262,564.

Các hợp chất được bọc lộ cũng có thể được phân phối bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng làm chất mang riêng rẽ mà các hợp chất được bọc lộ liên kết với các kháng thể này. Các hợp chất được bọc lộ cũng có thể được liên kết với các polyme tan là các chất mang thuốc có thể hướng đích. Các polyme này có thể bao gồm polyvinylpyrrolidon, copolyme pyran, polyhydroxypropylmethacrylamit-phenol, polyhydroxyetylaspanamitphenol, hoặc polyetylenoxitpolylysin được thể bằng các gốc palmitoyl. Ngoài ra, các hợp chất được bọc lộ có thể được liên kết với nhóm polyme phân hủy sinh học mà là hữu dụng để có được thuốc giải phóng có kiểm soát, ví dụ, axit polylactic, polyepsilon caprolacton, axit polyhydroxy butyric, polyorthoeste, các polyaxetal, các polydihydropyran, các polyxyanoacrylat và các copolyme khối lượng tính hoặc được liên kết ngang của hydrogel. Theo một phương án, các hợp chất được bọc lộ không được liên kết cộng hóa trị với polyme, chẳng hạn, polyme axit polycarboxylic, hoặc polyacrylat.

Việc cấp bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa nói chung được sử dụng để tiêm và truyền dưới da, trong cơ hoặc tĩnh mạch. Các chế phẩm có thể tiêm có thể được bào chế dưới các dạng thông thường, hoặc dưới dạng dung dịch lỏng hoặc hỗn dịch hoặc các dạng rắn thích hợp để hoàn tan trong chất lỏng trước khi tiêm.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến các dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức I và chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng có thể còn bao gồm tá dược, chất pha loãng, hoặc chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm có thể được bào chế theo các phương pháp trộn, tạo hạt, bao phủ thông thường, theo tương ứng, và các dược phẩm này có thể chứa khoảng từ 0,1% đến

khoảng 99%, khoảng từ 5% đến khoảng 90%, hoặc khoảng từ 1% đến khoảng 20% hợp chất được bộc lộ theo trọng lượng hoặc thể tích.

Chế độ liều sử dụng hợp chất được bộc lộ này được chọn theo nhiều yếu tố khác nhau bao gồm giống, loài, tuổi, trọng lượng, giới tính và tình trạng sức khỏe của bệnh nhân; mức độ nghiêm trọng của tình trạng cần điều trị; con đường cấp; chức năng gan hoặc thận của bệnh nhân; và hợp chất bộc lộ cụ thể được sử dụng. Bác sỹ hoặc thú y sỹ có trình độ trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định và kê đơn lượng hữu hiệu của thuốc cần thiết để phòng ngừa, chống lại hoặc kìm hãm sự tiến triển của bệnh.

Các liều hữu hiệu của các hợp chất được bộc lộ, khi được sử dụng để có được các tác dụng chỉ ra, nằm trong khoảng từ 0,5 mg đến khoảng 5000 mg hợp chất được bộc lộ này là cần thiết để điều trị tình trạng. Các chế phẩm để sử dụng *in vivo* hoặc *in vitro* có thể chứa khoảng 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500, hoặc 5000 mg hợp chất được bộc lộ này, hoặc, trong khoảng từ một lượng đến một lượng khác trong danh sách các liều. Theo một phương án, các chế phẩm ở dưới dạng viên nén mà có thể được khía rãnh.

Phương pháp tổng hợp các hợp chất

Các hợp chất theo sáng chế có được điều chế bằng nhiều phương pháp khác nhau, bao gồm các phương pháp hóa học chuẩn. Con đường tổng hợp thích hợp được mô tả trong phần các sơ đồ được trình bày dưới đây.

Các hợp chất có công thức (I) thể được điều chế theo các phương pháp đã được biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ như được mô tả trong phần sơ đồ tổng hợp dưới đây. Trong phần các sơ đồ được mô tả dưới đây, cần phải hiểu rõ rằng các nhóm bảo vệ cho các nhóm nhạy cảm hoặc các nhóm phản ứng được sử dụng nếu cần thiết theo các nguyên tắc chung oặc hóa học. Các nhóm bảo vệ được thao tác theo các phương pháp chuẩn của tổng hợp hữu cơ (T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Xuất bản lần thứ ba, Wiley, New York 1999). Các nhóm này được loại bỏ ở giai đoạn thích hợp của quy trình tổng hợp hợp chất bằng cách sử dụng các phương pháp mà là hiển nhiên rõ ràng đối với các chuyên gia trong lĩnh vực này. Các quy trình chọn lọc, như các điều kiện phản ứng và thứ tự thực hiện, sẽ nhất quán với phương pháp điều chế các hợp chất có công thức (I).

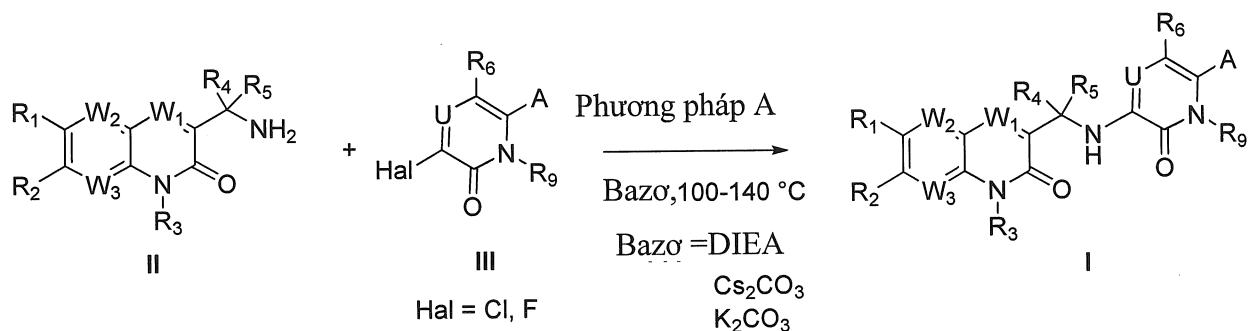
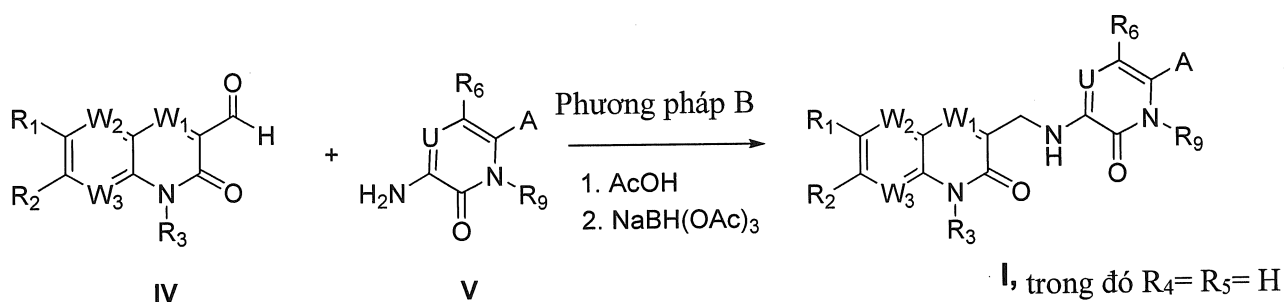
Các chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ nhận thấy trung tâm bất đối xứng tồn tại

trong các hợp chất có công thức (I). Do đó, sáng chế bao gồm cả các chất đồng phân lập thể (trừ khi được chỉ ra trong tổng hợp) và bao gồm không chỉ các hợp chất raxemic mà các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang riêng. Khi hợp chất được mong muốn dưới dạng chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang riêng, nó có thể nhận được bằng phương pháp tổng hợp lập thể đặc thù hoặc bằng cách hòa tan sản phẩm hoặc chất trung gian thích hợp bất kỳ. Việc hòa tan sản phẩm cuối, chất trung gian, hoặc vật liệu ban đầu có thể được thực hiện bằng phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ xem, "Stereochemistry of Organic Compounds" của E. L. Eliel, S. H. Wilen, và L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được điều chế từ các vật liệu ban đầu có bán trên thị trường hoặc được tổng hợp bằng cách sử dụng các quy trình hữu cơ, vô cơ và/hoặc enzym.

Điều chế các hợp chất

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều cách được các chuyên gia trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ biết rõ. Ví dụ, 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 hóa tổng hợp hữu cơ, hoặc các phương pháp cải biến từ đó như được các chuyên gia trong lĩnh vực này nhận thấy rõ. Các phương pháp ưu tiên bao gồm nhưng không giới hạn ở các phương pháp được mô tả dưới đây. Các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được tổng hợp theo các bước dưới đây được đưa ra trong các sơ đồ 1-2, mà bao gồm các trình tự khác nhau khi kết hợp các chất trung gian II, III, IV, và V. Vật liệu ban đầu được mua trên thị trường hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong các tài liệu được báo cáo này hoặc như được minh họa.

Sơ đồ 1**Sơ đồ 2**

trong đó A, U, W₁, W₂, W₃, R₁-R₉ được định nghĩa trong công thức (I).

Các cách tổng quát để điều chế các phân tử đích có công thức I bằng cách sử dụng các chất trung gian II, III, IV, và V được đưa ra trong sơ đồ 1 và 2. Sự thay thế các aryl halogenua (III) bằng các chất trung gian amin (II) dưới các điều kiện thế ái nhân chuẩn sử dụng bazơ như N,N-diisopropyletylamin, và/hoặc kali cacbonat, xesi cacbonat trong dung môi DMSO hoặc DMF thu được các hợp chất có công thức I. Phản ứng amin hóa khử aldehyt (IV) với amin (V) được thực hiện theo quy trình chuẩn (AcOH và NaBH(OAc)₃) để điều chế hợp chất có công thức I (trong đó R₄=R₅=H). Hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân cis/trans thu được từ quy trình này có thể được tách thành các thành phần đơn lẻ của chúng bằng kỹ thuật muối đồng phân quang học, sắc ký bằng cách sử dụng cột pha chuẩn, pha ngược hoặc sắc ký bất đối, tùy thuộc vào bản chất của việc tách này.

Cần hiểu rằng trong bản mô tả này và các công thức được thể hiện ở trên, các nhóm khác nhau A, U, W₁, W₂, W₃, R₁-R₆, và R₉ và các nhóm biến đổi khác như được định nghĩa ở trên, trừ khi được chỉ ra khác. Ngoài ra, đối với các mục đích tổng hợp,

các hợp chất ở các sơ đồ 1 và 2 chỉ đơn thuần là đại diện cho các gốc được chọn để minh họa cho phương pháp tổng hợp tổng quát hợp chất có công thức I như được định nghĩa ở đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế còn được minh họa bởi các ví dụ và các sơ đồ tổng hợp dưới đây, mà không được hiểu là giới hạn sáng chế ở phạm vi hoặc tinh thần ở các quy trình cụ thể được mô tả ở đây. Phải hiểu rằng các ví dụ được đưa ra là để minh họa các phương án nhất định và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế được dự định theo đó.

Bảng 6 đưa ra hoạt tính của các hợp chất minh họa có công thức I trong các thử nghiệm IDH1-R132H, IDH1-R132C, IDH1-MS-HTC116-R132H, và IDH1-MS-HTC116-R132C.

Phương pháp phân tích, vật liệu và trang thiết bị

Trừ khi có lưu ý khác, các chất phản ứng và các dung môi được sử dụng như được mua từ các nhà cung cấp. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (NMR) được thu trên máy quang phổ Bruker hoặc Varian ở tần số 300 MHz. Phổ được thu ở nồng độ tính theo ppm (δ) và tình trạng liên kết liên tục, J, được báo cáo trong Hertz. Tetrametylsilan (TMS) được sử dụng làm chất chuẩn nội. Phổ khối được thu bằng cách sử dụng thiết bị quang phổ khối kế tứ cực đơn Waters ZQ (Waters ZQ Single Quad Mass Spectrometer) (ion hóa phun điện tử giữ ion (ESI)). Các kết quả phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) thu được bằng cách sử dụng cột XBridge Phenyl hoặc C18 (5 μ m, 50x4,6 mm, 150x4,6 mm hoặc 250x4,6 mm) với đầu dò UV (Waters 996 PDA) ở bước sóng 254 nm hoặc 223 nm bằng cách sử dụng chương trình gradien dung môi chuẩn (Phương pháp 1-4).

Phương pháp LCMS 1 (ESI, phương pháp 4 phút):

Trang thiết bị:

HPLC: Waters HT2790 Alliance

MS: Khối phổ kế tứ cực đơn Waters ZQ

UV: Waters 996 PDA

Các điều kiện:

Pha động A

nước 95%/metanol 5% với axit formic 0,1%

Pha động B (B)	Metanol 95% /nước 5% với axit formic 0,1%
Cột	XBridge Phenyl hoặc C18, 5 µm 4,6 x 50 mm
Nhiệt độ cột	Nhiệt độ môi trường
Gradient của LC	B 5-95% tuyến tính trong 2,5 phút, giữ B 95% đến 3,5 phút
Tốc độ lưu LC	3 mL/phút
Bước sóng UV	220 nm và 254 nm
Chế độ ion hóa	Ion hóa phun điện tử; dương/âm

LCMS phương pháp 2 (ESI, phương pháp 10 phút):

Trang thiết bị:

HPLC: Waters HT2790 Alliance

MS: Khối phổ kế tứ cực đơn Waters ZQ

UV: Waters 996 PDA

Các điều kiện:

Pha động A (A)	nước 95%/metanol 5% với axit formic 0,1%
Pha động B (B)	metanol 95%/nước 5% với axit formic 0,1%
Cột	XBridge C18, 5 µm 4,6 x150 mm
Nhiệt độ cột	Nhiệt độ môi trường
Gradient của LC	B 5-95% tuyến tính trong 5,5 phút, giữ B 95% đến 7,5 phút
Tốc độ lưu LC	1,2 mL/phút
Bước sóng UV	220 nm và 254 nm
Chế độ ion hóa	Ion hóa phun điện tử; dương/âm

LCMS phương pháp 3: (APCI, 20 phút)

Trang thiết bị và các điều kiện:

HPLC-Loạt Agilent 1100.

Cột: Agela Technologies Durashell C18, 3 µm, 4,6 x 50 mm,).

Pha động A: ACN + TFA 0,1 %.

Pha động B: Nước + TFA 0,1 %.

Gradien: Thời gian (phút) %B

95

15 05

18 05

20 95

Tốc độ lưu: 1 mL/phút.

Nhiệt độ cột: Môi trường.

Đầu dò: 254 nm.

LCMS Phương pháp 4 (ESI, phương pháp 2,5 phút):

Trang thiết bị và các điều kiện:

HPLC: Waters Acquity Binary

Solvent Manager

MS: đầu dò khối phổ Waters ZQ

UV: Waters Acquity PDA

Pha động A (A)

nước 95%/axetonitril 5% với axit formic 0,1% trong
amoni format 10 mM

Pha động B (B)

Axetonitril 95% /nước 5% với axit formic 0,09%

Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x

Cột

50mm

Nhiệt độ cột

35 °C

Gradien của LC

B 5-100% trong 2,0 phút, giữ B 100% đến 2,2 phút

Tốc độ lưu LC

0,6 mL/phút

Bước sóng UV

220 nm và 254 nm

Chế độ ion hóa

Ion hóa phun điện tử; dương/âm

Các ký hiệu viết tắt được sử dụng trong phần Ví dụ dưới đây và trong bản mô tả này

là:

Ac₂O

axetic anhydrit

ACN

axetonitril

BOP

amoni 4-(3-(pyridin-3-ylmetyl)ureido)benzensulfinat

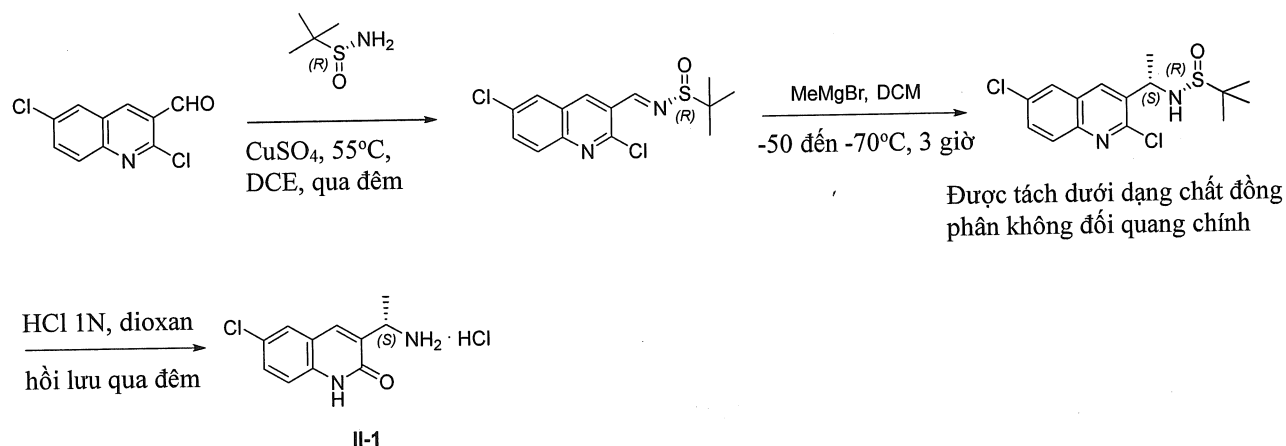
CDCl₃

cloroform được đoteri hóa

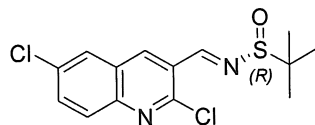
Cs ₂ CO ₃	xesi cacbonat	CuSO ₄	đồng sulfat
δ	chuyển dịch hóa học		
DCM	diclometan hoặc metylen clorua		
DCE	1,2-dicloetan		
DEAD	dietyl azodicarboxylat		
DIAD	diisopropyl azodicarboxylat		
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropyletylamin		
DMA	<i>N,N</i> -dimetylxetamit		
DME	dimetoxyetan		
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit		
DMP	Dess-Martin Periodinan		
DMSO	dimetylsulfoxit		
DMSO- <i>d</i> ₆	dimetylsulfoxit được đoteri hóa		
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen		
EDCI	<i>N</i> -(3-dimetylaminopropyl)- <i>N'</i> -etylcarbodiimit hydroclorua		
EDTA	axit etylendiamintetra axetic		
ee	lượng dư chất đồng phân đối ảnh		
EtOAc	etyl axetat		
EtOH	etanol		
¹ H NMR	phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton		
HOAc	axit axetic		
HATU	2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat		
HCl	axit clohydric		
HOBT	1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hydrat		
HPLC	sắc ký lỏng áp suất cao		
Hz	Hec		
IPA	rượu isopropyl		
KOAc	kali axetat		
K ₂ CO ₃	kali cacbonat		
LAH	lithi nhôm hydrua		
LCMS	sắc ký lỏng/khở khối		

(M+1)	khối lượng + 1
m-CPBA	axit <i>m</i> -cloperbenzoic
MeOH	metanol
MeMgBr	metyl magie bromua
MS	phổ khối
NaBH ₄	natri borohydrua
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
Paladi tetrakis	Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
Rt	thời gian lưu
TBDMS-Cl	Tert-butyl dimetylsilyl clorua
TEA	trietylamin
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
Xantphos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxantan

Ví dụ 1 -- Chất trung gian II-1: (*S*)-3-(1-aminoetyl)-6-cloquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua



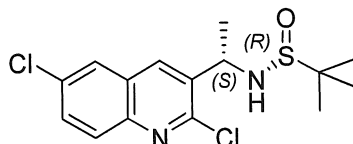
Bước-1: (*R,E*)-*N*-((2,6-dicloquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Thêm CuSO₄ (16,0 g, 100,25 mmol) vào hỗn hợp chứa 2,6-dicloquinolin-3-carbaldehyt (15,0 g, 66,37 mmol) và (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (8,85 g, 73,14 mmol) trong 1,2-dicloetan (150 mL). Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành đến 55°C và khuấy

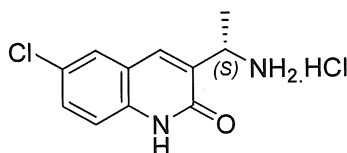
ở 55°C qua đêm. Sau khi phân tích TLC và MS chỉ ra các vật liệu ban đầu biến mất hoàn toàn, làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm Celite®. Sau đó rửa đệm Celite này bằng CH₂Cl₂. Làm bay hơi dịch lọc đến khô *trong chân không* và tinh chế bằng sắc ký cột SiO₂ (các hexan 0 đến 25% /EtOAc) thu được hợp chất nêu ở đề mục, (*R,E*)-*N*-((2,6-dicloquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit, là chất rắn màu vàng (17,7 g, hiệu suất 81%).

Bước-2: (R)-N-((S)-1-(2,6-dicloquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Thêm từng giọt MeMgBr (dung dịch 3M trong dietyl ete, 13,5 mL, 40,54 mmol) vào dung dịch (*R,E*)-*N*-((2,6-dicloquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (8,85 g, 26,88 mmol) trong CH₂Cl₂ khan (200 mL) ở -60°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng tạo thành ở khoảng -60 đến -50°C trong 3 giờ và sau đó khuấy ở -20°C qua đêm trong môi trường khí N₂. Sau khi phân tích TLC và MS chỉ ra các vật liệu ban đầu biến mất hoàn toàn, thêm NH₄Cl bão hòa (163 mL) ở -20°C vào và khuấy hỗn hợp tạo thành trong 10 phút. Chiết pha nước bằng CH₂Cl₂ (100 mL x 3), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký ISCO® (SiO₂: Cột vàng; gradien; các hexan đến EtOAc 100%) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục, (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-dicloquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit, là chất rắn màu vàng (5,8 g, hiệu suất 63%).

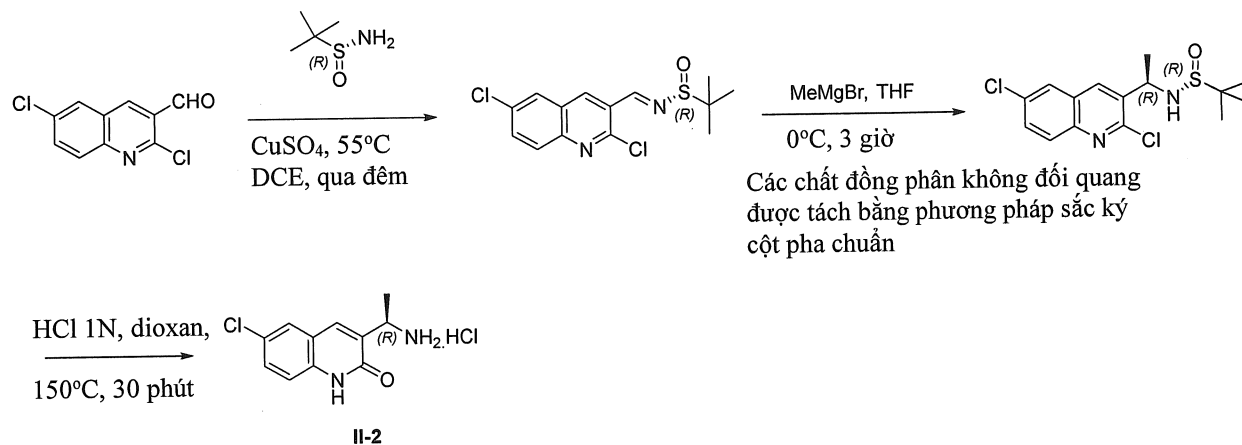
Bước-3: (S)-3-(1-aminoetyl)-6-cloquinolin-2(1H)-on hydroclorua (II-1).



Gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu hỗn hợp chứa (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-dicloquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (6,6 g, 19,13 mmol) trong 1,4-dioxan (41 mL) và HCl 1N (41 mL) qua đêm. Làm bay hơi dung môi *trong chân không* và hòa tan phân cận tạo thành trong nước nóng và làm đông khô. Nghiền nhỏ sản phẩm thô với dietyl ete thu được hợp chất nêu ở đề mục **II-1** là chất rắn màu vàng (9,0 g, ee: 98,4%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,4 (*br s*, 1 H), 8,32 (*br s*, 2 H), 8,07 (*s*, 1 H), 7,85 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,63 (*dd*, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1 H), 7,40 (*d*, *J* = 8,8 Hz,

1 H), 4,40-4,45 (*m*, 1 H), 1,53(*d*, $J = 8,5$ Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): Rt 3,42 phút, m/z 223,1 $[M+H]^+$.

Ví dụ 2-- Chất trung gian II-2: (*R*)-3-(1-aminoethyl)-6-cloquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua.



Bước-1: (*R*)-*N*-((2,6-dicloquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit.

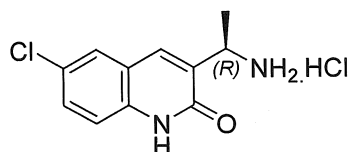
Thêm CuSO_4 (530 mg, 3,31 mmol) vào hỗn hợp chứa 2,6-dicloquinolin-3-carbaldehyt (500 mg, 2,21 mmol) và (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (295 g, 2,43 mmol) trong 1,2-dicloetan (15 mL). Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành đến 55°C và khuấy ở 55°C trong 18 giờ. Khi phân tích TLC và MS chỉ ra các vật liệu ban đầu biến mất hoàn toàn, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm Celite®. Sau đó rửa đệm Celite này bằng CH_2Cl_2 . Làm bay hơi dịch lọc đến khô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký ISCO® (SiO_2 ; các hexan đến EtOAc 60%/các hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục, (*R*)-*N*-((2,6-dicloquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit, là chất rắn màu vàng (510 mg, hiệu suất 70%).

Bước-2: (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2,6-dicloquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.

Thêm từng giọt MeMgBr (dung dịch 3M trong dietyl ete, 0,56 mL, 1,687 mmol) vào dung dịch (*R*)-*N*-((2,6-dicloquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (505 mg, 1,534 mmol) trong THF khan (8 mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp này ở 0°C trong 3 giờ trong môi trường khí N_2 . Sau khi phân tích TLC và MS chỉ ra các vật liệu ban đầu biến mất hoàn toàn, thêm NH_4Cl bão hòa (5mL) ở 0°C vào và khuấy hỗn hợp tạo thành trong 10 phút. Chiết pha nước bằng EtOAc (10 mL x 3), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc, và làm bay hơi. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký ISCO®

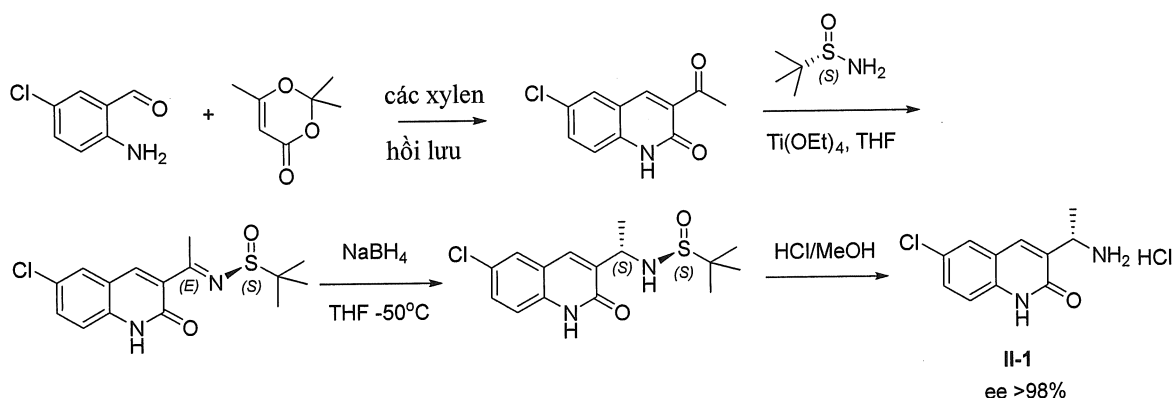
(SiO₂; các hexan đến EtOAc 80%/các hexan) thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất đồng phân *R,R* là chất rắn màu vàng nhạt (200 mg, 38%) và chất đồng phân *R,S* là chất rắn màu vàng nhạt (93 mg, hiệu suất 18%).

Bước-3: (*R*)-3-(1-aminoethyl)-6-cloquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (II-2).

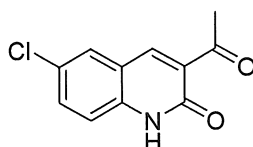


Gia nhiệt hỗn hợp chứa (*R*)-*N*-((*R*)-1-(2,6-dicloquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (190 mg, 0,55 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) và HCl 1*N* (1,1 mL, 1,1 mmol) tới 150°C trong 30 phút trong lò phản ứng vi sóng. Làm bay hơi dung môi và hòa tan phần cặn trong nước nóng và đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục II-2 là chất rắn màu vàng (148 mg, hiệu suất định lượng). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,35 (*br s*, 1 H), 8,28 (*br s*, 2 H), 8,05 (*s*, 1 H), 7,86 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,63 (*dd*, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1 H), 7,40 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,40-4,45 (*m*, 1 H), 1,53 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 3): Rt 3,40 phút, *m/z* 223,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 3 – Phương pháp thay thế khác để điều chế Chất trung gian II-1



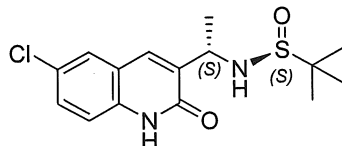
Bước-1: 3-Axetyl-6-cloquinolin-2(1*H*)-on.



Gia nhiệt hỗn hợp chứa 2-amino-5-clobenzaldehyt (0,5 g, 3,21 mmol) và 2,2,6-trimetyl-4*H*-1,3-dioxin-4-on (0,594 g, 4,18 mmol) trong các xylene (10 mL) trong môi trường khí nitơ ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong

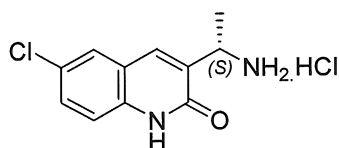
phòng. Lọc hỗn hợp phản ứng và rửa bằng các xylen hai lần thu được hợp chất nêu ở đề mục, 3-axetyl-6-cloquinolin-2(1*H*)-on (330 mg, 46,3 %). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,22 (br, 1 H), 8,41 (s, 2 H), 8,00 (s, 1 H), 7,63 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,32 (*dd*, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1 H), 2,58 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 222,94 [M+H]⁺.

Bước-2: ((*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metyl propan-2-sulfinamit.



Gia nhiệt hỗn hợp chứa tetraetoxytitan (144 mg, 0,632 mmol), (*S*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (38,3 mg, 0,316 mmol), và 3-axetyl-6-cloquinolin-2(1*H*)-on (70 mg, 0,316 mmol) trong THF (20 mL) tới 80 °C qua đêm và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm NaBH₄ (59,7 mg, 1,579 mmol) ở -50 °C vào hỗn hợp này. Sau đó làm ấm từ từ hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm MeOH (2 mL) vào để dập tắt phản ứng bằng cách trung hòa lượng NaBH₄ dư và tiếp đó là thêm nước vào. Lọc hỗn hợp tạo thành để loại bỏ các chất rắn và chiết pha nước bằng EtOAc hai lần, làm khô trên Na₂SO₄ và cô cạn. Tinh chế phần cặn trên hệ sắc ký Biotage[®] sử dụng cột 25 g SiO₂ với gradien rửa giải (EtOAc 20% đến 100%/các hexan, sau đó MeOH 0-5%/DCM) thu được (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-dicloquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (39 mg, hiệu suất 38%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,05 (br, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,38(*d*, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 5,76 (*d*, *J* = 8,06 Hz, 1 H), 5,37 (*m*, 1 H), 4,55(*m*, 1 H), 1,44 (*d*, *J* = 6,82 Hz, 3 H), 1,18 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 2,22 phút; *m/z* 327,96 [M+H]⁺.

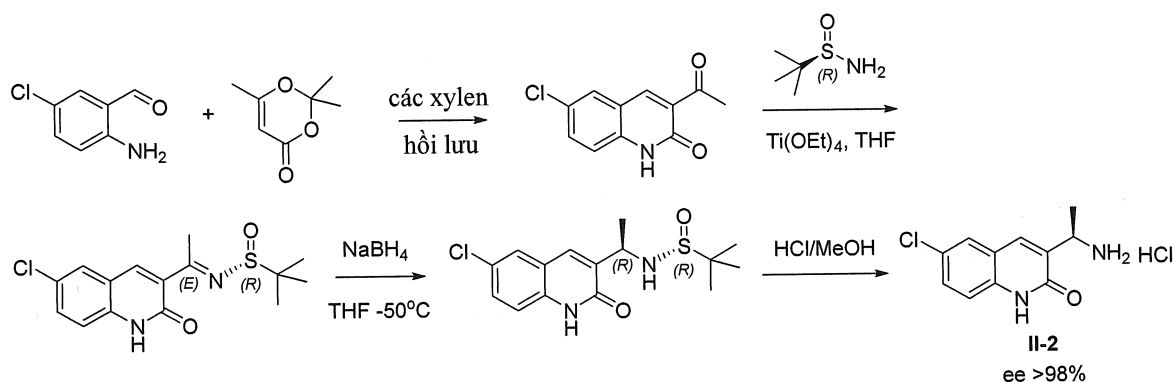
Bước-3: (*S*)-3-(1-aminoetyl)-6-cloquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (II-1).



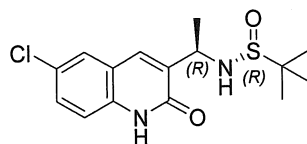
Thêm HCl (2 mL, 8,0 mmol, 4M trong 1,4-dioxan) vào dung dịch ((*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metyl propan-2-sulfinamit (150 mg, 0,459 mmol) trong MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm 6 mL etyl ete vào hỗn hợp này và thu hồi kết tủa tạo thành bằng cách lọc,

rửa bằng etyl ete (2 x), và sau đó làm khô thu được (*S*)-3-(1-aminoethyl)-6-cloquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (50 mg, hiệu suất 42%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO- *d*₆): δ ppm 12,4 (*br s*, 1 H), 8,32 (*br s*, 2 H), 8,07 (*s*, 1 H), 7,85 (*d*, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,63 (*dd*, *J*₁ = 8,8 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz, 1 H), 7,40 (*d*, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 4,40-4,45 (*m*, 1 H), 1,53 (*d*, *J* = 8,5 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 1,22 phút, *m/z* 223,1 [M+H]⁺. Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh (% ee) **II-1** (>98%) được xác định bằng phân tích HPLC tách đồng phân đối quang.

Ví dụ 4 – Phương pháp điều chế thay thế (*R*)-3-(1-aminoethyl)-6-cloquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (**II-2**).



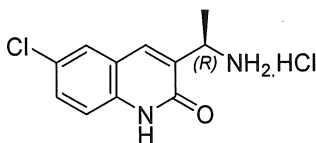
Bước-1: ((*R*)-*N*-((*R*)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metyl propan-2-sulfinamit



Gia nhiệt hỗn hợp chứa tetraetoxytitan (412 mg, 1,805 mmol) (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (131 mg, 1,083 mmol) và 3-axetyl-6-cloquinolin-2(1*H*)-on (160 mg, 0,722 mmol) trong THF (20 mL) tới 80 °C qua đêm, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm NaBH₄ (137 mg, 3,61 mmol) -50 °C vào hỗn hợp này. Sau đó làm ấm từ từ hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm MeOH (2 mL) vào để dập tắt phản ứng bằng cách trung hòa lượng NaBH₄ dư và tiếp đó là thêm nước vào. Lọc hỗn hợp tạo thành để loại bỏ các chất rắn và chiết pha nước bằng EtOAc hai lần, làm khô trên Na₂SO₄ và cô cạn. Tinh chế phân cận trên hệ sắc ký Biotage® sử dụng cột 25 g SiO₂ với gradien rửa giải (EtOAc 20 đến 100%/các hexan, sau đó MeOH 0-5%/DCM) thu được ((*R*)-*N*-((*R*)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metyl propan-2-sulfinamit (157 mg, hiệu suất 66%). ¹H NMR (300 MHz,

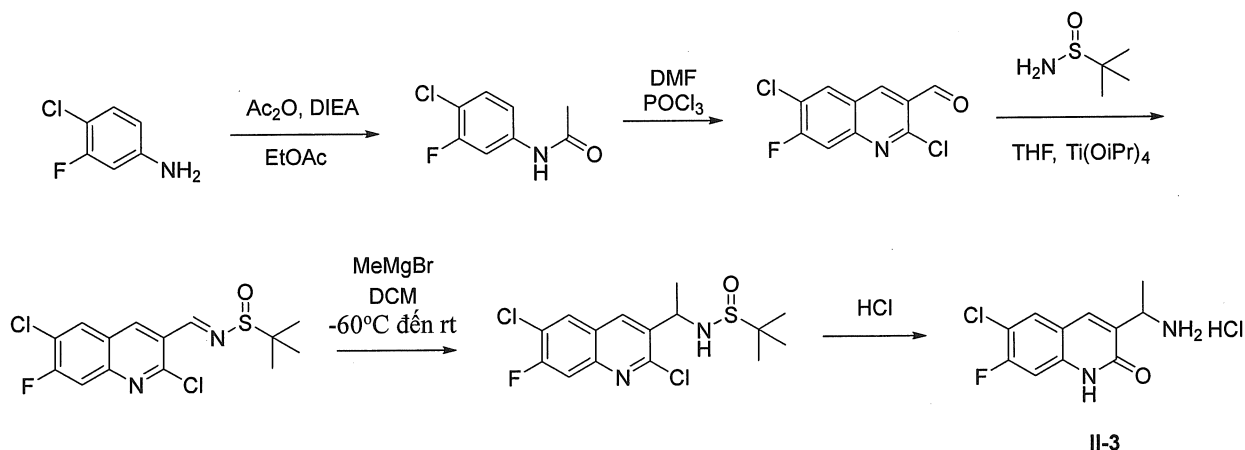
CDCl₃): δ ppm 11,31 (br, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,07-7,22 (*m*, 2 H), 5,86 (*d*, $J = 9,3$ Hz, 1 H), 5,37 (*m*, 1 H), 4,55 (*m*, 1 H), 1,56 (*d*, $J = 6,94$ Hz, 3 H), 1,32 (s, 9H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 2,20 phút, m/z 327,96 [M+H]⁺.

Bước-2: (*R*)-3-(1-aminoethyl)-6-cloquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (II-2).

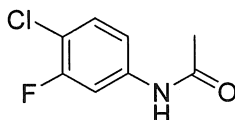


Thêm HCl (2 mL, 8,00 mmol, 4M trong 1,4-dioxan) vào dung dịch (*R*)-*N*-((*R*)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (150 mg, 0,459 mmol) trong MeOH (5 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm 6 mL etyl ete vào hỗn hợp này và thu hồi kết tủa tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng etyl ete (2 x), và sau đó làm khô thu được (*R*)-3-(1-aminoethyl)-6-cloquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (80 mg, hiệu suất 67%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,32 (*br s*, 1 H), 8,34 (*br*, 2 H), 8,06 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,58 (*d*, $J = 8,82$ Hz, 1 H), 7,31 (*d*, $J = 8,83$ Hz, 1 H), 4,40-4,45 (*m*, 1 H), 1,53 (*d*, $J = 6,81$ Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 1,20 phút, m/z 223,1 [M+H]⁺. Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh (% ee) II-2 (>98%) được xác định bằng phân tích HPLC tách đồng phân đối quang.

Ví dụ 5 -- Chất trung gian II-3: (*S*)-3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1*H*)-on.



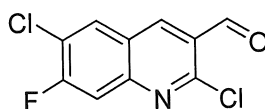
Bước-1: *N*-(4-clo-3-flophenyl)axetamit.



Thêm từng giọt Ac₂O (7,1 mL, 75 mmol) vào dung dịch 4-clo-3-floanilin (10,00 g, 68,7 mmol) và DIEA (13,2 mL, 76 mmol) trong EtOAc (200 mL). Khuấy dung dịch

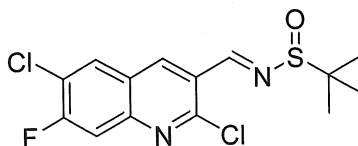
này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, rửa dung dịch này bằng nước (2 x 100 mL) và nước muối (100 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được sản phẩm là chất rắn màu trắng. Kết quả phân tích LCMS và ^1H NMR là phù hợp với *N*-(4-clo-3-flophenyl)axetamit (12,39 g, 66,0 mmol, hiệu suất 96 %). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10,26 (s, 1 H), 7,77 (dd, $J = 12,17, 2,20$ Hz, 1 H), 7,49 (dd, $J = 8,60, 8,60$ Hz, 1 H), 7,30 (dd, $J = 8,79, 2,35$ Hz, 1 H), 2,06 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 188 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước-2: 2,6-diclo-7-floquinolin-3-carbaldehyt.



Ông được bịt kín bằng màng và được đặt trong môi trường khí nitơ. Thêm DMF (9,5 mL, 123 mmol) vào bằng bơm tiêm và sau đó làm nguội trên bề nước đá. Thêm từng giọt POCl_3 (37 mL, 397 mmol) vào bằng bơm tiêm (trong thời gian 25 phút). Để dung dịch màu đỏ này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng (trong thời gian 20 phút), sau đó bỏ màng bịt và xử lý hỗn hợp này với *N*-(4-clo-3-flophenyl)axetamit (7,00 g, 37,3 mmol). Sau đó đậy kín ống và khuấy dung dịch này ở 80°C qua đêm. Nhỏ dung dịch này bằng pipet lên đá, dẫn đến sự tạo thành kết tủa màu vàng. Thu hồi kết tủa trên phễu Buchner và rửa bằng nước (500 mL), trong khi hầu hết kết tủa bị hòa tan. Làm khô bánh lọc thu được 427,6 mg hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt. Kết quả phân tích LCMS và ^1H NMR là phù hợp với 2,6-diclo-7-floquinolin-3-carbaldehyt không tinh khiết (427,6 mg, 1,752 mmol, hiệu suất 4,70%). Vật liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế tiếp. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10,36 (s, 1 H), 8,99 (s, 1 H), 8,67 (d, $J = 8,21$ Hz, 1 H), 8,13 (d, $J = 10,26$ Hz, 1 H), 5,76 (s, 1 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

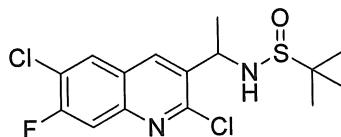
Bước-3: *N*-((2,6-diclo-7-floquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Đặt hỗn hợp chứa 2,6-diclo-7-floquinolin-3-carbaldehyt (424,4 mg, 1,739 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (253,8 mg, 2,094 mmol) trong môi trường khí nitơ. Sau

đó thêm bằng bơm tiêm THF (4 mL) và titan (IV) isopropoxit ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (1,00 mL, 3,41 mmol) vào và khuấy thể huyền phù tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành trở nên trong suốt. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm từng giọt dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (2 mL) vào. Nghiền nhỏ hỗn hợp này với EtOAc (100 mL), và thu hồi chất rắn trên phễu Buchner, và rửa bằng EtOAc (50 mL). Rửa dịch lọc bằng nước muối (50 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 574,3 mg hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng. Kết quả phân tích LCMS và ^1H NMR là phù hợp với (*E*)-*N*-((2,6-diclo-7-floquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (574,3 mg, 1,654 mmol, hiệu suất 95%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9,13 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,67 (d, $J = 8,21$ Hz, 1 H), 8,11 (d, $J = 10,26$ Hz, 1 H), 1,25 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

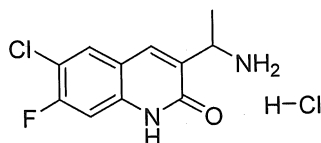
Bước-4: N-(1-(2,6-diclo-7-floquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Cho *N*-((2,6-diclo-7-floquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (573,6 mg, 1,652 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 mL trong môi trường khí nitơ. Thêm DCM (14 mL) vào và làm lạnh huyền phù tạo thành trong bể đá khô/cloroform (đến xấp xỉ -60°C). Sau đó thêm từng giọt methyl magie bromua (MeMgBr) (3M trong etyl ete, 0,83 mL, 2,490 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -60°C trong vài giờ, và sau đó ở -20°C qua đêm. Đặt hỗn hợp phản ứng trong bể nước đá và xử lý từng giọt với nước (7 mL). Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (150 mL) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Thêm silica gel vào các dịch chiết đã được gộp lại và làm bay hơi mẫu dưới áp suất giảm. Tinh chế mẫu này bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage® (rửa giải bằng EtOAc 0 đến 100% trong các hexan và với sự rửa giải đẳng dòng khi đó các pic được rửa giải) thu được 226,3 mg hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt. Dữ liệu phân tích LCMS và ^1H NMR là phù hợp với *N*-(1-(2,6-diclo-7-floquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (226,3 mg, 0,623 mmol, hiệu suất 25,02%). ^1H NMR chỉ ra chất đồng phân không đối quang đơn. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 8,52 (s, 1 H), 8,47 (d, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 8,01 (d, $J = 10,26$ Hz, 1 H), 5,66 (d, $J = 6,16$ Hz, 1 H), 4,83 (q, $J = 6,60$ Hz, 1 H), 1,60 (d, $J =$

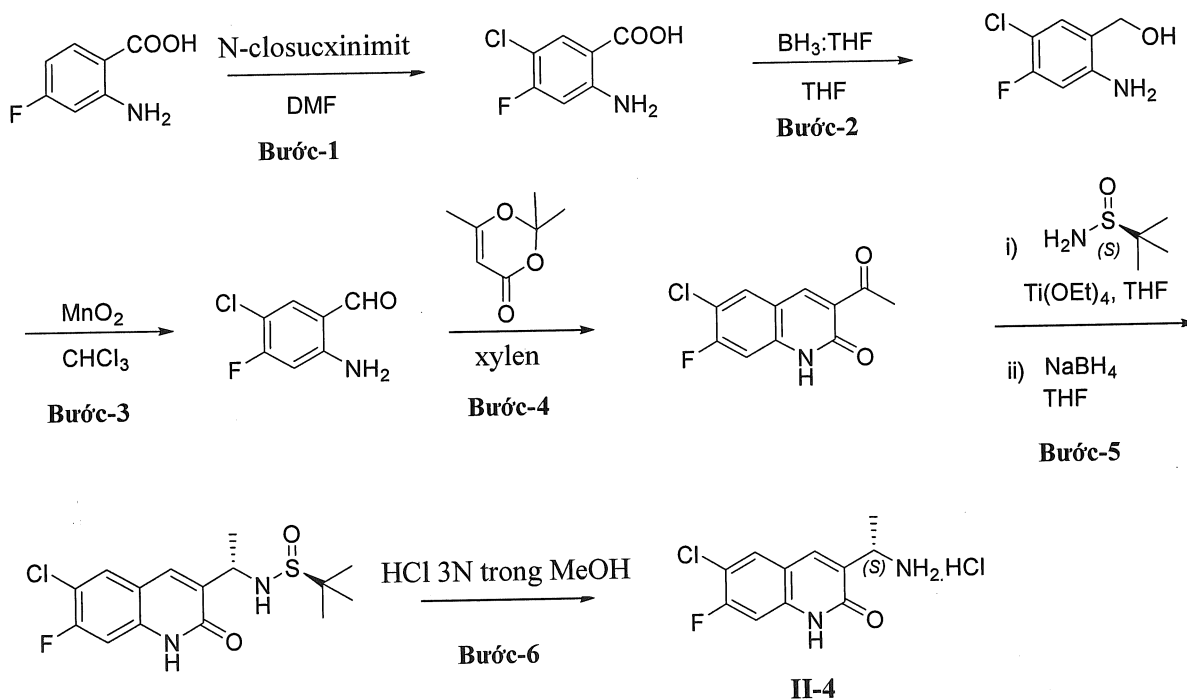
6,74 Hz, 3 H), 1,13 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 363 $[M+H]^+$.

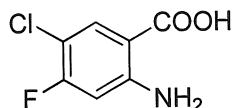
Bước-5: 3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1H)-on hydroclorua (II-3).



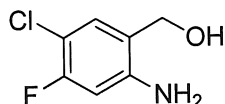
Trộn mẫu bao gồm *N*-(1-(2,6-diclo-7-floquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfonamid (226,3 mg, 0,623 mmol) với 1,4-dioxan (3,5 mL) và HCl 3,6% (dung dịch nước, 3,5 mL) và khuấy ở 95°C qua đêm; vật liệu này nhanh chóng đi vào trong dung dịch khi gia nhiệt. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, làm bay hơi dung dịch này dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong MeOH (~10 mL), xử lý với heptan (~15 mL), và làm bay hơi lại dưới áp suất giảm. Sau đó nghiền nhỏ cặn tạo thành với Et₂O, thu hồi trên phễu Hirsch, và rửa bằng Et₂O (20 mL) thu được 179,8 mg hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với 3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1H)-on hydroclorua (179,8 mg, 0,649 mmol, hiệu suất 104%). ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,92 (*d*, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 7,23 (*d*, *J* = 9,97 Hz, 1 H), 4,53 (q, *J* = 6,84 Hz, 1 H), 1,68 (*d*, *J* = 6,74 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 241 $[M+H]^+$.

Ví dụ 6 -- Chất trung gian II-4: (S)-3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1H)-on (II-4)

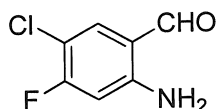


Bước-1: Axit 2-Amino-5-clo-4-flobenzoic

Hòa tan axit 2-Amino-4-flobenzoic (50 g, 322,6 mmol) trong 700 mL DMF và thêm từng phần nhỏ N-closuxinimit (41 g, 305,5 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50°C trong 5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, rót vào nước đá lạnh thu được chất rắn. Lọc chất rắn và hòa tan trong EtOAc, sau đó thêm NaCl bão hòa (300 mL) vào. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 200 mL). Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄) và làm bay hơi thành chất rắn màu nâu (42 g, 69%) là sản phẩm mong muốn axit 2-amino-5-clo-4-flobenzoic.

Bước-2: (2-Amino-5-clo-4-flophenyl)metanol

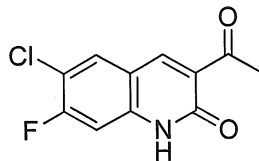
Hòa tan axit 2-Amino-5-clo-4-flobenzoic (42 g, 221 mmol) trong 100 mL THF và thêm từng giọt BH₃.THF (712 mL dung dịch 1 M trong THF, 712 mmol) trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 50°C qua đêm (18 giờ). Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, rót lên nước đá lạnh, và thêm dung dịch NaCl bão hòa vào. Chiết lớp nước bằng EtOAc (3 x 200 mL). Làm khô pha hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄), bay hơi và tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng các hexan 0-100% /etyl axetat làm dung môi rửa giải thu được sản phẩm mong muốn là chất rắn màu nâu (17 g, 45%).

Bước-3: 2-Amino-5-clo-4-flobenzaldehyt

Thêm MnO₂ (109 g, 1250 mmol) vào dung dịch (2-amino-5-clo-4-flophenyl)metanol (22 g, 125,7 mmol) trong 1000 mL cloroform và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ môi trường. Lọc hỗn hợp phản ứng, rửa bằng EtOAc và làm bay hơi. Cho sản phẩm thô tạo thành đi qua đệm silica gel rửa giải bằng các hexan

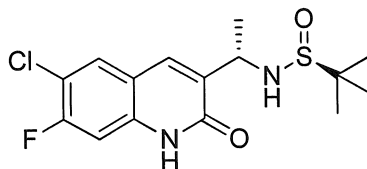
EtOAc 0 đến 20%/thu được sản phẩm tinh khiết là chất rắn màu nâu (19 g, 87%).

Bước-4: 3-axetyl-6-clo-7-floquinolin-2(1H)-on



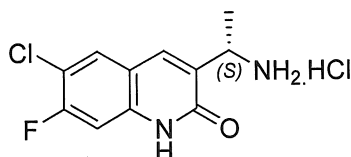
Hồi lưu hỗn hợp chứa 2-amino-5-clo-4-flobenzaldehyt (14 g, 173,6 mmol) và 2,2,6-trimetyl-4H-1,3-dioxin-4-on (16 mL, 121 mmol) trong *m*-xylen (500 mL) trong 1,5 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Rửa chất rắn được thu hồi bằng *m*-xylen và làm khô thu được sản phẩm mong muốn (9,6 g, 50%) là chất rắn màu trắng nhờ.

Bước-5: (S)-N-((S)-1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Thêm $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (14 mL, 66,7 mmol) vào hỗn hợp chứa 3-axetyl-6-clo-7-floquinolin-2(1H)-on (6,4 g, 26,7 mmol) và (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4,85 g, 40,06 mmol) trong THF (450 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 80°C qua đêm. Khi phản ứng hoàn thành, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến -60°C và thêm từng phần nhỏ NaBH_4 (5,1 g, 134 mmol) vào và sau đó để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Trung hòa lượng dư NaBH_4 bằng MeOH (20 mL), sau đó với nước (20 mL) và EtOAc (300 mL). Lọc dung dịch này qua đệm Celite. Cho dịch lọc vào phễu tách và tách lớp hữu cơ, làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2 : các hexan/*i*PrOH 0 đến 20%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,5 g, 49%) là chất rắn màu vàng.

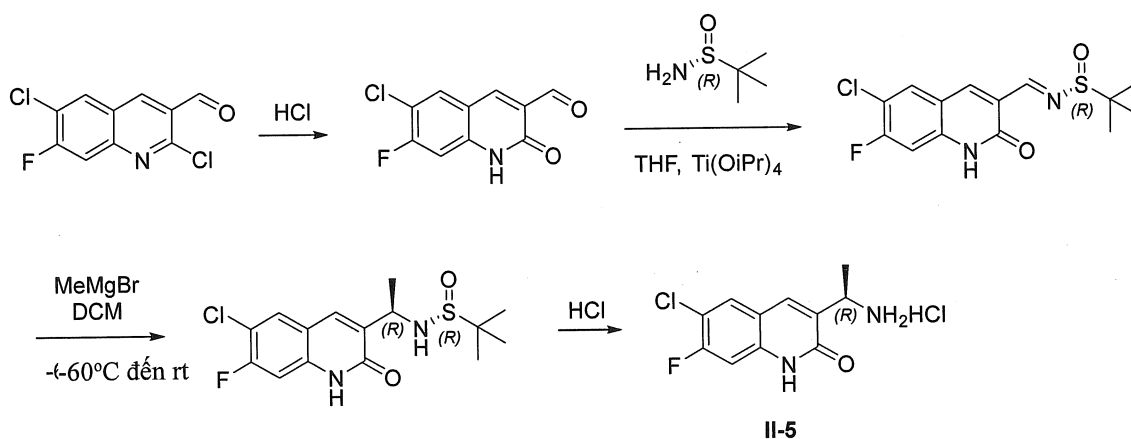
Bước-6: (S)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1H)-on. HCl, (II-4)



Thêm metanolic HCl 3N (80 mL, 121 mmol) vào hỗn hợp chứa (S)-N-((S)-1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,5 g,

10,1 mmol) trong MeOH (80 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm diethyl ete (60 mL) vào hỗn hợp này và lọc chất rắn tạo thành và làm khô thu được sản phẩm mong muốn II-4 (2,1 g, 75%) là chất rắn màu vàng. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,40 (br s, 1H), 8,24 (br s, 2H), 8,07- 8,05(m, 2H), 7,32 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,5-4,15 (m, 1H), 1,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). LCMS (Phương pháp 3): Rt 3,47 phút, m/z 241,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

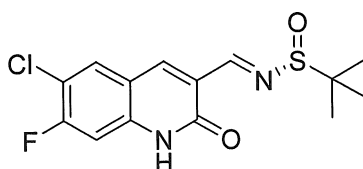
Ví dụ 7 -- Chất trung gian II-5: (*R*)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1*H*)-on



Bước-1: 6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt

Gia nhiệt 2,6-diclo-7-floquinolin-3-carbaldehyt (2,56 g, 10,49 mmol) ở nhiệt độ hồi lưu trong HCl đậm đặc (12M, 100 mL) qua đêm, trong thời gian này vật liệu dường như không vào trong dung dịch. Làm nguội hỗn hợp này, sau đó rót vào nước (750 mL). Lọc thể nhão này trên phễu Buchner, rửa bằng nước (750 mL), và làm khô thu được 6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt không tinh khiết (2,1991 g, 9,75 mmol, hiệu suất 93 %) là chất rắn màu nâu hơi đỏ. Vật liệu là thích hợp được sử dụng như vậy. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,41 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,28 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 7,25 (d, $J=10,26$ Hz, 1 H). LCMS: m/z +226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

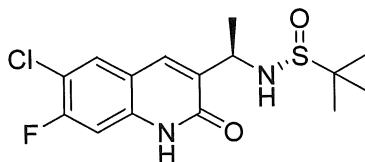
Bước-2: (*R,E*)-*N*-((6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Cho hỗn hợp chứa 6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt (2,20 g,

9,75 mmol) và (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,42 g, 11,72 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL trong môi trường khí nitơ. Thêm THF (20 mL) và titan (IV) isopropoxit (Ti(O^{*i*}Pr)₄) (5,8 mL, 19,79 mmol) vào bằng bơm tiêm và khuấy thể huyền phù tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong một ngày, trong thời gian này hỗn hợp trở nên tối màu. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm từng giọt dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, tạo ra kết tủa. Nghiền nhỏ hỗn hợp này với EtOAc (400 mL) và lọc trên phễu Buchner. Sau đó bánh lọc được nghiền bằng sóng siêu âm trong 300 mL EtOAc trong 15 phút. Lọc hỗn hợp này trên phễu Buchner, và gộp các dịch lọc từ hai lần lọc. Rửa dịch lọc đã được gộp lại bằng nước muối (200 mL), làm khô (Na₂SO₄), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được (*R,E*)-N-((6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metylen)-2-metyl propan-2-sulfinamit (3,22 g, 9,79 mmol, hiệu suất 100%) là chất rắn màu da cam. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,40 (*br s*, 1 H), 8,75 (*br s*, 1 H), 8,65 (*s*, 1 H), 8,27 (*d*, *J* = 8,21 Hz, 1 H), 7,25 (*d*, *J* = 10,26 Hz, 1 H), 1,20 (*s*, 9 H). LCMS: *m/z* 329 [M+H]⁺.

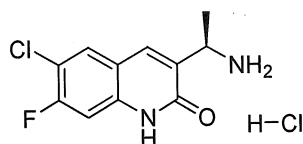
Bước-3: (*R*)-N-((*R*)-1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Cho (*R,E*)-N-((6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,22 g, 9,79 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 500 mL trong môi trường khí nitơ. Thêm DCM (100 mL) vào và làm lạnh huyền phù tạo thành trên bề mặt đá khô/cloroform (đến xấp xỉ -60°C). Thêm từng giọt metyl magie bromua (MeMgBr) (3M trong ete, 10 mL, 30,0 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -60°C trong vài giờ, và sau đó để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm, tạo thành dung dịch màu đỏ. Sau đó làm nguội dung dịch này trên bề mặt nước đá, xử lý từng giọt với nước (40 mL) và cô cạn dưới áp suất giảm. Pha loãng thể nhão tạo thành bằng nước (300 mL) và rửa bằng EtOAc. Để thể nhũ tương tạo thành qua đêm để tách pha. Tách các lớp hữu cơ, và thêm silica gel vào lớp hữu cơ. Làm bay hơi hầu hết dung môi dưới áp suất giảm. Thêm MeOH và heptan vào và làm bay hơi hỗn hợp này dưới áp suất giảm đến khô. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage[®]

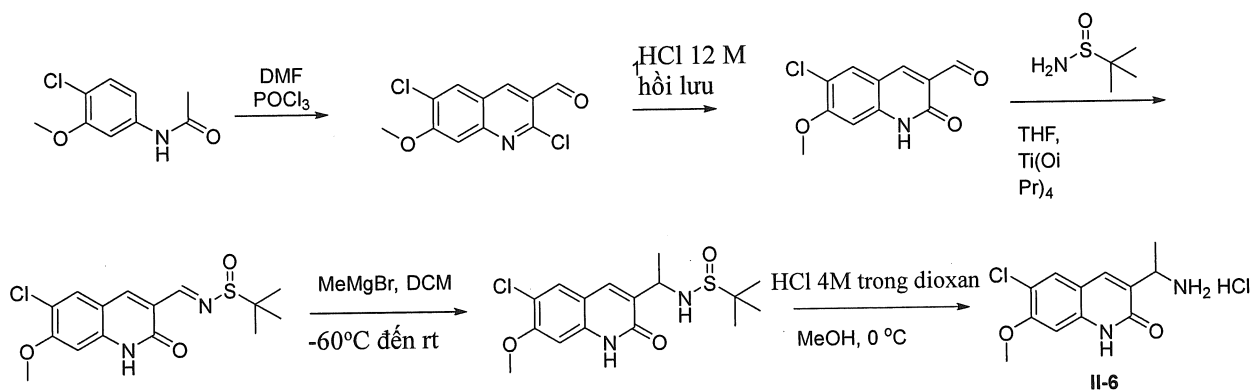
(sử dụng cột 50 g silica gel; rửa giải bằng EtOAc 0 đến 50% trong các hexan, với sự rửa giải đẳng dòng khi đó các pic được rửa giải) thu được (R)-N-((R)-1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (774,3 mg, 2,245 mmol, hiệu suất 23%) là chất rắn màu hơi lục. ^1H NMR chỉ ra chất đồng phân không đối quang đơn. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,03 (s, 1 H), 7,98 (d, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,22 (d, $J = 10,26$ Hz, 1 H), 5,67 (d, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 4,41 - 4,55 (m, 1 H), 1,37 (d, $J = 6,74$ Hz, 3 H), 1,12 (s, 9 H). LCMS: m/z 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: (R)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1H)-on hydroclorua (II-5).

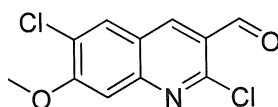


Làm nguội dung dịch (R)-N-((R)-1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (773 mg, 2,242 mmol) trong MeOH (20 mL) trên bề nước đá và xử lý từng giọt bằng HCl 4M trong dioxan (12 mL), trong thời gian này vật liệu đi vào dung dịch. Khuấy hỗn hợp phản ứng 25 phút, trong thời gian này kết tủa tạo thành. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng. Nghiền nhỏ phần cặn này với etyl ete (50 mL), sau đó thu hồi chất rắn trên phễu Hirsch và rửa tiếp bằng etyl ete (50 mL) thu được (R)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1H)-on hydroclorua (613,5 mg, 2,214 mmol, hiệu suất 99%) là chất rắn màu vàng. ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4): δ ppm 7,99 (s, 1 H), 7,90 (d, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 7,22 (d, $J = 9,67$ Hz, 1 H), 4,51 (q, $J = 6,64$ Hz, 1 H), 1,66 (d, $J = 7,04$ Hz, 3 H). LCMS: m/z 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 8 -- Chất trung gian II-6: 3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-metoxiquinolin-2(1H)-on.

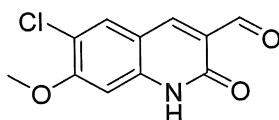


Bước 1: 2,6-diclo-7-metoxiquinolin-3-carbaldehyt.



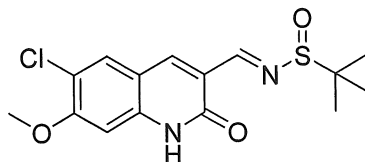
Ống được bịt kín bằng màng và được đặt trong môi trường khí nitơ. Thêm DMF (6,4 mL, 83 mmol) vào bằng bơm tiêm và sau đó làm nguội trên bề nước đá. Thêm từng giọt POCl₃ (25 mL, 268 mmol) vào bằng bơm tiêm (trong thời gian 20 phút). Để dung dịch màu đỏ này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng (trong thời gian 20 phút), sau đó bỏ màng bịt, và xử lý hỗn hợp này với *N*-(4-clo-3-metoxypheyl)axetamit (5 g, 25,05 mmol). Đóng kín ống này và khuấy dung dịch này ở 80°C qua đêm. Sau đó nhỏ dung dịch bằng pipet trên nước đá, dẫn đến sự tạo thành kết tủa màu vàng. Thu hồi kết tủa trên phễu Buchner, rửa bằng nước (1200 mL), và làm khô thu được 5,06 g hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với 2,6-diclo-7-metoxiquinolin-3-carbaldehyt (5,06 g, 19,76 mmol, hiệu suất 79%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,33 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 4,08 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 256 [M+H]⁺.

Bước-2: 6-clo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt.



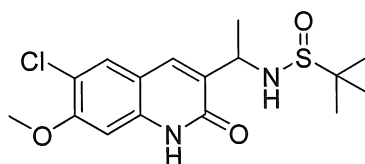
Gia nhiệt 2,6-Diclo-7-metoxiquinolin-3-carbaldehyt (5,06 g, 19,76 mmol) ở nhiệt độ hồi lưu trong HCl đậm đặc (12M, 185 mL) qua đêm. Vật liệu này đi vào trong dung dịch trong khi gia nhiệt và sau đó chất rắn kết tủa trong thời gian phản ứng. Làm nguội hỗn hợp này và sau đó rót vào nước (1500 mL) tạo ra kết tủa tiếp. Lọc thể nhão này trên phễu Buchner, rửa bằng nước (1500 mL), và làm khô thu được 4,04 g hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu hơi vàng. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với 6-clo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt (4,04 g, 17,00 mmol, hiệu suất 86%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,22 (s, 1 H), 10,16 - 10,18 (*m*, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 238 [M+H]⁺.

Bước-3: *N*-((6-clo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Đề hỗn hợp chứa 6-clo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt (2,00 g, 8,42 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,22 g, 10,07 mmol) trong môi trường khí nitơ. Thêm THF (20 mL) và titan (IV) isopropoxit ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (5,0 mL, 17,06 mmol) vào bằng bơm tiêm và khuấy thể huyền phù tạo thành ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, dập tắt phản ứng bằng cách thêm từng giọt dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (10 mL) vào. Nghiền nhỏ hỗn hợp này với EtOAc (450 mL), sau đó lọc qua Celite[®] 545, và rửa tiếp Celite[®] này bằng EtOAc (200 mL). Sau đó bánh lọc được nghiền bằng sóng siêu âm trong EtOAc (450 mL) trong 15 phút, sau đó lọc trên phễu Buchner. Gộp hai dịch lọc lại, rửa bằng nước muối (200 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 1,01 g hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng. Dữ liệu phân tích LCMS và ^1H NMR là phù hợp với (*E*)-*N*-((6-clo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,01 g, 2,96 mmol, hiệu suất 35,2%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,21 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 1,19 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

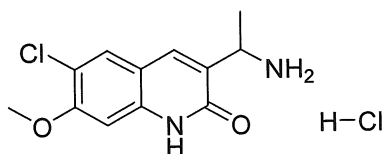
Bước-4: *N*-(1-(6-clo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Cho *N*-((6-clo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (265 mg, 0,778 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 50 mL trong môi trường khí nitơ. Thêm DCM (7 mL) vào, và làm nguội thể huyền phù này trên bề mặt đá khô/clorofom (đến xấp xỉ -60°C). Thêm từng giọt metylmagie bromua (MeMgBr) (3M trong ete, 0,80 mL, 2,40 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -60°C trong vài giờ, sau đó để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm, tạo thành dung dịch màu da cam. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, làm nguội

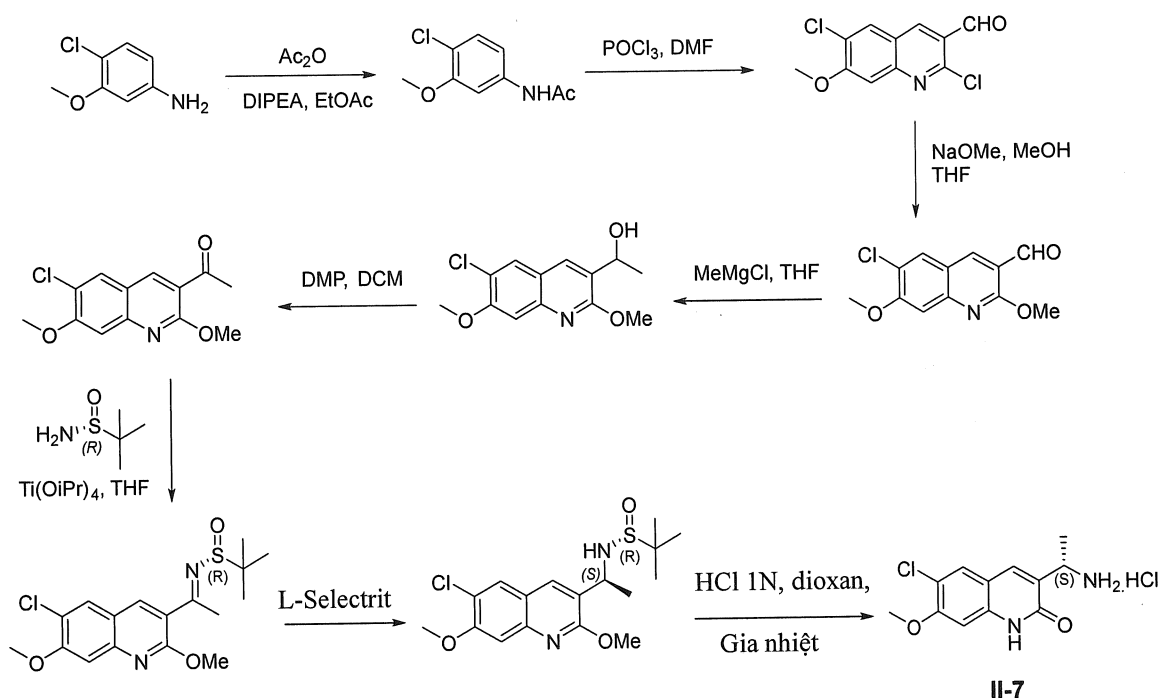
thể huyền phù này trên bề nước đá và xử lý từng giọt với nước (3 mL). Pha loãng hỗn hợp tạo thành bằng nước (75 mL) và chiết bằng EtOAc (75mL + 20 mL). Thêm Silica gel vào và làm bay hơi EtOAc dưới áp suất giảm thu được khối các viên tròn ướt. Thêm Heptan và MeOH vào và làm bay hơi hỗn hợp này dưới áp suất giảm thu được bột. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage® (rửa giải bằng MeOH 0 đến 4,2% trong DCM, với sự rửa giải đẳng dòng khi đó các pic được rửa giải). Các phân đoạn sản phẩm chứa 152,7 mg hợp chất nêu ở đề mục là bột giòn màu xanh lơ. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với *N*-(1-(6-clo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (152,7 mg, 0,428 mmol, hiệu suất 55%). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 357 [M+H]⁺.

Bước-5: 3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-metoxiquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (II-6).

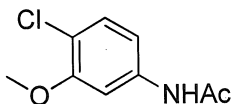


Làm nguội dung dịch *N*-(1-(6-clo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metyl propan-2-sulfinamit (149,6 mg, 0,419 mmol) trong MeOH (3,8 mL) trên bề nước đá và xử lý từng giọt bằng HCl 4M trong 1,4-dioxan (2,2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 25 phút, trong thời gian này lượng nhỏ kết tủa tạo thành. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng. Nghiền nhỏ phần cặn này với 10 mL etyl ete, sau đó thu hồi trên phễu Hirsch, và rửa tiếp bằng etyl ete thu được 115,6 mg hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu xanh lá cây nhạt. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với 3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-metoxiquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (115,6 mg, 0,400 mmol, hiệu suất 95%). ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 4,51 (q, *J* = 6,84 Hz, 1 H), 3,98 (s, 3 H), 1,68 (*d*, *J* = 7,04 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 253 [M+H]⁺.

Ví dụ 9 -- Chất trung gian II-7: (*S*)-3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-metoxiquinolin-2(1*H*)-on.

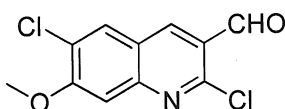


Bước-1: N-(4-clo-3-metoxyphenyl)axetamit



Thêm từng giọt axetic anhydrit (36 mL, 381 mmol) ở 0°C vào dung dịch 4-clo-3-metoxyanilin (50 g, 317 mmol) và DIPEA (110 mL, 635 mmol) trong CH₂Cl₂ (700 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng nước (250 mL) và tách lớp hữu cơ. Chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂ (100 mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄), cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh với CH₂Cl₂/MeOH thu được *N*-(4-clo-3-metoxy phenyl)axetamit (71 g, hiệu suất định lượng) là chất rắn màu trắng.

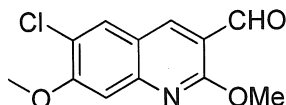
Bước-2: 2,6-Diclo-7-metoxiquinolin-3-carbaldehyt



Thêm từng giọt DMF khan (83,5 g, 89 mL, 14 mol) vào POCl₃ (450 g, 274 mL, 2,95 mol) trong bình cầu dung tích 2 L. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 20 phút. Sau đó thêm từng phần nhỏ *N*-(4-clo-3-metoxyphenyl)axetamit (65 g, 327 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào và gia nhiệt hỗn hợp này tới 90°C qua đêm. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong

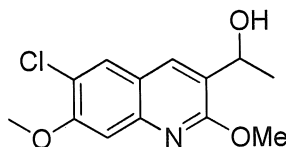
phòng và cẩn thận dập tắt phản ứng bằng cách cho hỗn hợp này vào dung dịch NaHCO_3 trong nước. Lọc kết tủa thu được, rửa bằng nước (100 mL x 3) và sau đó làm khô trong buồng chân không thu được 60 g hợp chất nêu ở đề mục (73%).

Bước-3: 6-Clo-2,7-dimetoxyquinolin-3-carbaldehyt



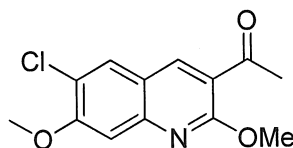
Thêm từng phần nhỏ NaOMe (16,9 g, 314 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 2,6-diclo-7-metoxyquinolin-3-carbaldehyt (40 g, 157 mmol) trong MeOH (1 L) và THF (200 mL). Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl trong nước (200 mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (200 mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh với các hexan/ EtOAc (3:1) thu được sản phẩm mong muốn (37,89 g, 96%) là chất rắn màu vàng.

Bước-4: 1-(6-clo-2,7-dimetoxyquinolin-3-yl)etanol



Thêm từng giọt dung dịch MeMgCl trong THF (3 M, 75,5 mL, 226 mmol) vào dung dịch 6-clo-2,7-dimetoxyquinolin-3-carbaldehyt (36,74 g, 151 mmol) trong THF (1 L) ở -78°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl trong nước (250 mL). Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng EtOAc (100 mL X 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel với các hexan/ EtOAc (3:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (38,06 g, 91%).

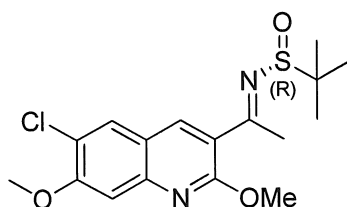
Bước-5: 1-(6-clo-2,7-dimetoxyquinolin-3-yl)etanol



Thêm từng phần nhỏ DMP (70,0 g, 165,1 mmol) vào 1-(6-clo-2,7-dimetoxyquinolin-3-yl)etanol (36,74 g, 137,6 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 L) ở 0°C . Khuấy

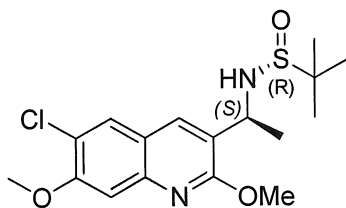
hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 và $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ trong nước. Sau khi khuấy trong 15 phút, cả hai lớp trở nên trong. Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (100 mL X 2). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel với các hexan/ EtOAc (4:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (30,02 g, 80%) là chất rắn màu trắng.

Bước-6: (R,E) - N -(1-(6-clo-2,7-dimetoxyquinolin-3-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Thêm (R) -2-metylpropan-2-sulfinamit (27,5 g, 227 mmol,) và $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ (97 mL, 340,5 mmol,) vào 1-(6-clo-2,7-dimetoxyquinolin-3-yl)etanol (30,07 g, 113,5 mmol) trong THF/toluen (100 mL/1 L) ở nhiệt độ trong phòng. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng với thiết bị Dean-Stark. Sau khi hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ và loại bỏ 300 mL dung môi, làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong chân không, và thêm 200 mL EtOAc vào phần cặn, tiếp đó là 100 mL dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước. Sau khi khuấy trong 10 phút, cho hỗn hợp phản ứng đi qua đệm Celite. Chiết dịch lọc bằng EtOAc (200 mL x 2), làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel với các hexan/ EtOAc (1:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (34,28 g, 82%).

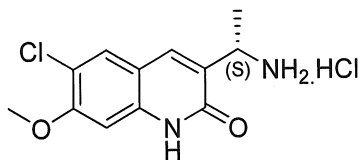
Bước-7: (R) - N -((S)-1-(6-clo-2,7-dimetoxyquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Thêm từng giọt L-selectrit 1 M (121 mL, 121 mmol) trong THF vào (R,E) - N -(1-(6-clo-2,7-dimetoxyquinolin-3-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (34,28 g, 93,15 mmol) trong THF (600 mL) ở -78°C . Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ

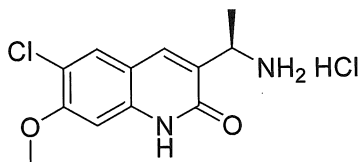
trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (300 mL) và sau đó chiết với EtOAc (200 mL X 2). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng sắc ký silic agel với các hexan/EtOAc (1:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (29,27 g, 85%).

Bước-8: Muối (*S*)-3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-metoxiquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (II-7).



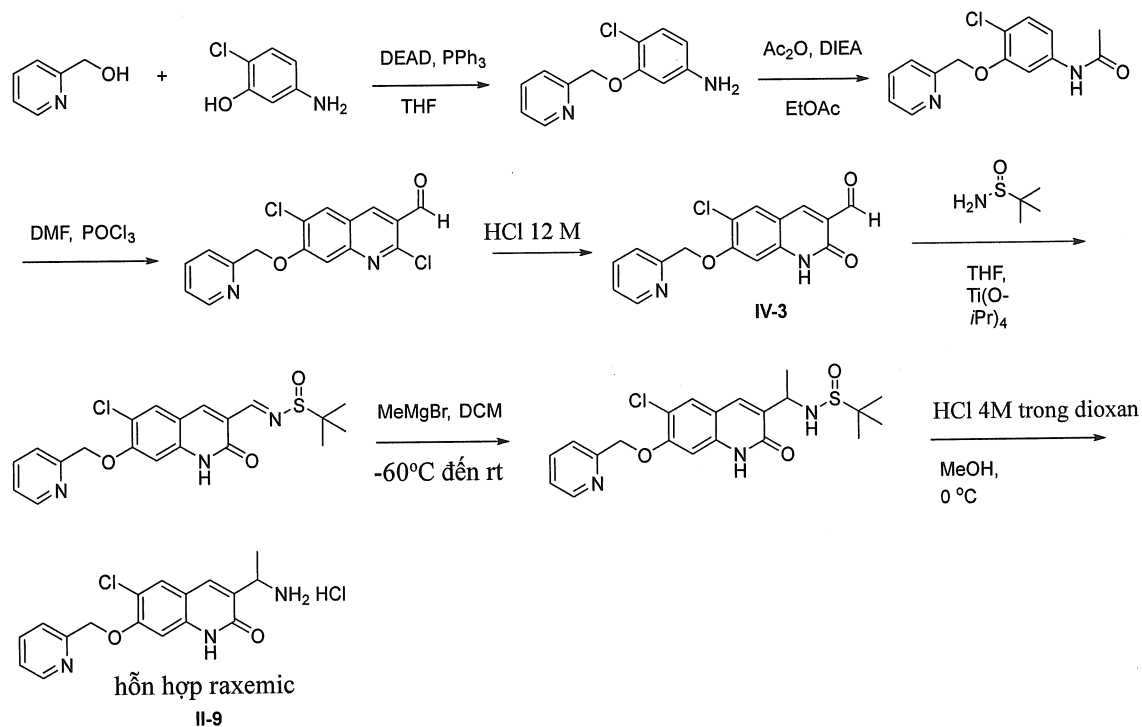
Thêm HCl 2 N (250 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-clo-2,7-dimethoxyquinolin-3-yl)ethyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (30,35 g, 82 mmol) trong dioxan (250 mL). Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và loại bỏ dung môi trong chân không. Làm khô phần cặn thô thu được dưới chân không thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế tiếp bằng nghiền nhỏ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{hexan}$) thu được hợp chất nêu ở đề mục tinh khiết II-7 (17,65 g, 75%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,18 (s, 1H), 8,24 (br, s, 3H), 7,99 (s, 1H), 7,86 (s, 1 H), 7,02 (s, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 6,87$ Hz, 3H). LCMS (Phương pháp 3): Rt 3,48 phút, m/z 253,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 10 -- Chất trung gian II-8: (*R*)-3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-metoxiquinolin-2(1*H*)-on

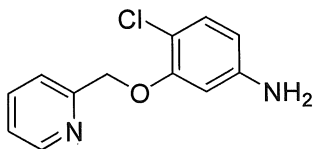


Hợp chất nêu ở đề mục II-8 được điều chế theo quy trình giống như được mô tả cho II-7, ngoại trừ việc sử dụng (*S*)-2-metylpropan-2-sulfinamit trong Bước-6 (Sơ đồ-3). ^1H NMR (300 MHz, Metanol- d_4): δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,48 (q, $J = 6,84$ Hz, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 1,65 (d, $J = 6,74$ Hz, 3 H). LCMS: m/z 253 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 11 -- Chất trung gian II-9: 3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-2(1H)-on.



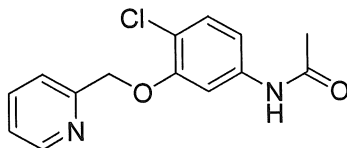
Bước-1: 4-Clo-3-(pyridin-2-ylmetoxy)anilin.



Đặt dung dịch 5-amino-2-clophenol (2,00 g, 13,93 mmol pyridin-2-ylmetanol (1,4 mL, 14,51 mmol), và triphenylphosphin (4,30 g, 16,39 mmol) trong THF (250 mL) trong môi trường khí nitơ và xử lý với DEAD (2,6 mL, 16,42 mmol). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, xử lý dung dịch này với silica gel và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage® (sử dụng cột 340g silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0 đến 100% trong các hexan, sau đó MeOH 2,3% trong EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu nâu nhạt. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với 4-clo-3-(pyridin-2-ylmetoxy)anilin (2,29 g, 9,76 mmol, hiệu suất 70,0%) với phần cặn là triphenylphosphin oxit. Phần cặn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 8,55 - 8,62 (*m*, 1 H), 7,86 (*ddd*, *J* = 7,77, 7,77, 1,76 Hz, 1 H), 7,52 (*d*, *J* = 7,92 Hz, 1 H), 7,35 (*dd*, *J* = 6,89, 5,42 Hz, 1 H), 7,02 (*d*, *J* = 8,50 Hz, 1 H), 6,37 (*d*, *J*

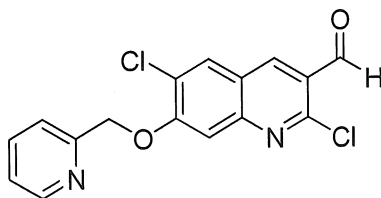
= 2,35 Hz, 1 H), 6,15 (*dd*, $J = 8,50, 2,35$ Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H). LCMS (Phương pháp 1,): m/z 235 $[M+H]^+$.

Bước-2: N-(4-clo-3-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl)axetamit.



Xử lý dung dịch 4-clo-3-(pyridin-2-ylmetoxy)anilin (5,22 g, 22,24 mmol) và DIEA (4,30 mL, 24,62 mmol) trong EtOAc (125 mL) với Ac_2O (2,30 mL, 24,38 mmol). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau thời gian này kết tủa đặc màu trắng tạo thành. Thêm EtOAc (300 mL) vào và lắc hỗn hợp này cho đến khi hầu hết chất rắn tan. Sau đó rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối (mỗi loại 125 mL), làm khô (Na_2SO_4) và lọc. Thêm Silica gel vào, và làm bay hơi hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage® (sử dụng cột 100g silica gel, rửa giải bằng MeOH 0 đến 5% trong DCM) thu được 3,23 g hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. Dữ liệu phân tích LCMS và 1H NMR là phù hợp với *N-(4-clo-3-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl)axetamit* (3,23 g, 11,67 mmol, hiệu suất 52,5%) 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 10,06 (s, 1 H), 8,56 - 8,62 (*m*, 1 H), 7,87 (*ddd*, $J = 7,80, 7,80, 1,80$ Hz, 1 H), 7,53 (*d*, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 7,49 (*d*, $J = 2,05$ Hz, 1 H), 7,33 - 7,40 (*m*, 2 H), 7,22 (*dd*, $J = 8,65, 2,20$ Hz, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 2,02 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 277 $[M+H]^+$.

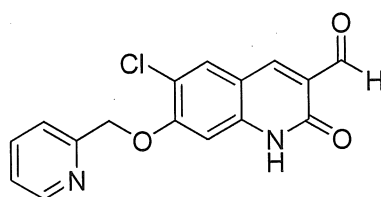
Bước-3: 2,6-diclo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-3-carbaldehyt.



Ống được bịt kín bằng màng và được đặt trong môi trường khí nitơ. Thêm DMF (2,9 mL, 37,5 mmol) vào bằng bơm tiêm và sau đó làm nguội trên bề nước đá. Thêm bằng bơm tiêm từng giọt $POCl_3$ (11,4 mL, 122 mmol) vào (trong thời gian 20 phút). Để dung dịch này ấm đến nhiệt độ trong phòng (trong thời gian 15 phút) và bỏ màng bịt. Xử lý hỗn hợp này với *N-(4-clo-3-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl)axetamit* (3,16 g, 11,42 mmol). Đậy kín ống này lại và khuấy dung dịch này ở $80^\circ C$ qua đêm. Sau đó

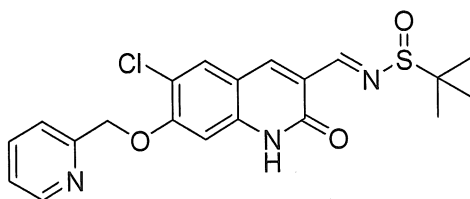
nhỏ dung dịch bằng pipet trên đá, khiến cho tạo thành kết tủa màu vàng. Thu hồi kết tủa trên phễu Buchner, rửa bằng nước (500 mL), và làm khô thu được 2,88 g hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt. Dữ liệu phân tích LCMS và ^1H NMR là phù hợp với 2,6-diclo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-3-carbaldehyt (2,88 g, 8,64 mmol, hiệu suất 76%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10,34 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,66 (br *d*, $J = 4,10$ Hz, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 7,92 - 8,01 (*m*, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,69 (br *d*, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 7,41 - 7,50 (*m*, 1 H), 5,55 (s, 2 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước-4: 6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt IV-3



Khuấy dung dịch 2,6-diclo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-3-carbaldehyt (2,88 g, 8,64 mmol) trong HCl đậm đặc (81 mL) ở nhiệt độ hồi lưu (nhiệt độ bề là 100°C) trong một ngày, trong thời gian này dung dịch chuyển màu da cam. Pha loãng dung dịch này bằng nước (900 mL), khiến cho hình thành kết tủa màu vàng. Thu hồi kết tủa trên phễu Buchner, rửa bằng nước (750 mL), và làm khô trong chân không ở 60°C thu được 2,27 g hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng. Dữ liệu phân tích LCMS và ^1H NMR là phù hợp với 6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt IV-3 (2,27 g, 7,21 mmol, hiệu suất 83%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,20 (s, 1 H), 10,16 - 10,19 (*m*, 1 H), 8,60 - 8,64 (*m*, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 7,90 (*ddd*, $J = 7,60, 7,60, 1,80$ Hz, 1 H), 7,57 (*d*, $J = 7,62$ Hz, 1 H), 7,36-7,43 (*m*, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

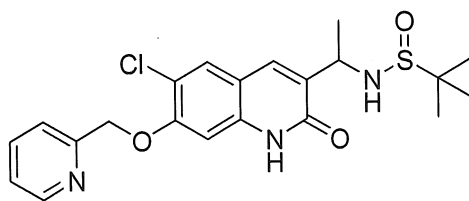
Bước-5: (*E*)-*N*-((6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Cho hỗn hợp chứa 6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-

carbaldehyt (2,27 g, 7,21 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (1,05 g, 8,66 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 25 mL trong môi trường khí nitơ. Thêm bằng bơm tiêm THF (9 mL) và titan (IV) isopropoxit ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (4,3 mL, 14,68 mmol) vào và khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng trong một ngày. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, nghiền nhỏ vật liệu này với EtOAc (400 mL), sau đó lọc qua Celite® 545, và rửa bánh lọc bằng EtOAc (100 mL). Nghiền bằng sóng siêu âm bánh lọc trong EtOAc (400 mL) trong mười lăm phút và sau đó lọc trên phễu Buchner. Gộp hai dịch lọc lại và rửa bằng nước muối (250 mL). Chiết ngược lớp nước bằng EtOAc (200 mL + 100 mL). Làm khô ba lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 1,44 g hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng. Dữ liệu phân tích LCMS và ^1H NMR là phù hợp với (*E*)-*N*-((6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,44 g, 3,45 mmol, hiệu suất 47,8%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,20 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,62 (*d*, $J = 4,10$ Hz, 1 H), 8,60 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,90 (*ddd*, $J = 7,80, 7,80, 1,80$ Hz, 1 H), 7,58 (*d*, $J = 7,92$ Hz, 1 H), 7,40 (*dd*, $J = 7,18, 4,54$ Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 1,19 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

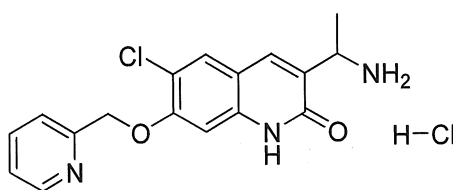
Bước-6: *N*-(1-(6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Cho (*E*)-*N*-((6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,44 g, 3,45 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 250 mL trong môi trường khí nitơ. Thêm DCM (27 mL) vào và làm nguội thể huyền phù này trên bề mặt đá khô/cloroform (đến xấp xỉ -60°C). Thêm từng giọt metylmagie bromua (MeMgBr) (3M trong ete, 3,50 mL, 10,50 mmol). Để bề mặt lạnh này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm thu được thể huyền phù màu da cam. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, làm nguội thể huyền phù này trên bề mặt đá và xử lý từng giọt với nước (10 mL) để làm nhũ tương hóa. Pha loãng thể nhũ tương này bằng EtOAc (400 mL) và rửa bằng nước (400 mL). Thêm silica gel vào lớp

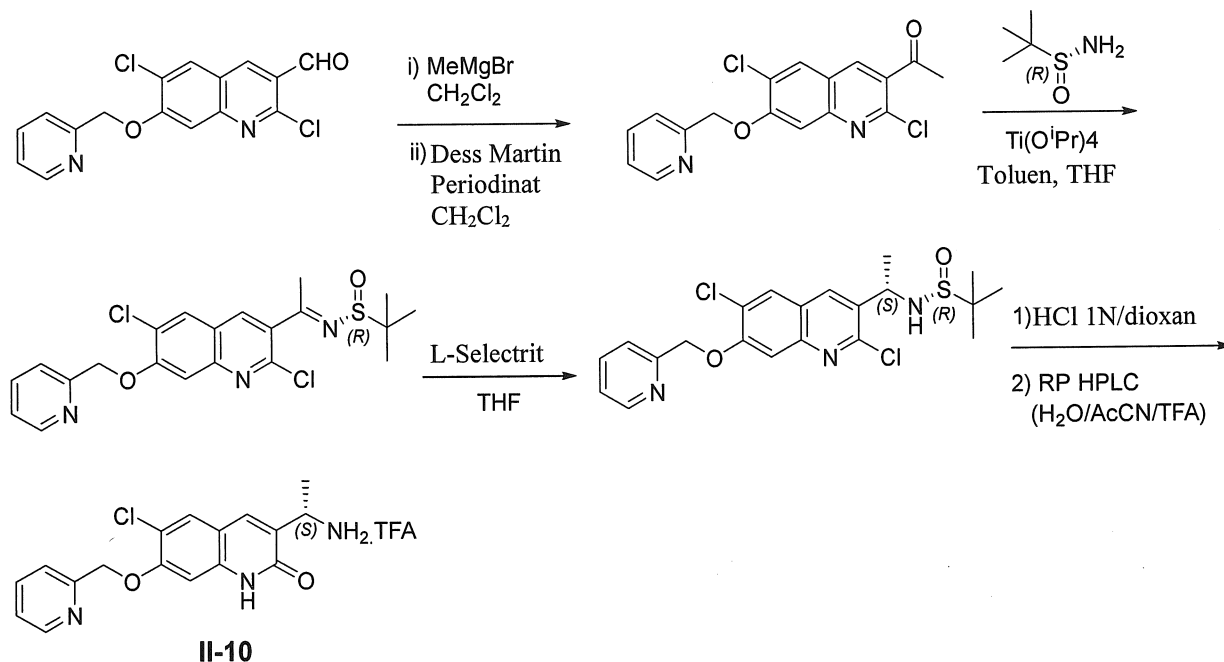
hữu cơ này và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage® (rửa giải bằng MeOH 0 đến 6% trong DCM với sự rửa giải đẳng dòng khi đó các pic được rửa giải) thu được 1,17 g hợp chất nêu ở đề mục là bột giòn màu vàng. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với *N*-(1-(6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,17 g, 2,70 mmol, hiệu suất 78%). NMR chỉ ra hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang. LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 434 [M+H]⁺.

Bước-7: 3-(1-Aminoetyl)-6-clo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (II-9).

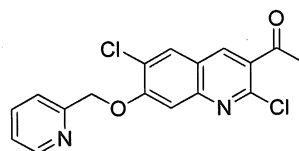


Làm nguội dung dịch *N*-(1-(6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (167,3 mg, 0,386 mmol) trong MeOH (3,5 mL) trên bề nước đá và xử lý từng giọt với HCl 4M trong 1,4-dioxan (2 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 20 phút và trong năm phút kết tủa bắt đầu hình thành. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng. Nghiền nhỏ phân cận này với 10 mL etyl ete, thu hồi trên phễu Hirsch và rửa tiếp bằng etyl ete thu được 145,8 mg hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với 3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (145,8 mg, 0,398 mmol, hiệu suất 103%). ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 8,91-8,95 (*m*, 1 H), 8,68 (*ddd*, *J* = 7,90, 7,90, 1,50 Hz, 1 H), 8,29 (*d*, *J* = 7,62 Hz, 1 H), 8,04-8,11 (*m*, 1 H), 8,00 (*s*, 1 H), 7,90 (*s*, 1 H), 7,17 (*s*, 1 H), 5,66 (*s*, 2 H), 4,53 (*q*, *J* = 6,84 Hz, 1 H), 1,69 (*d*, *J* = 6,74 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 352 [M+Na]⁺.

Ví dụ 12 -- Chất trung gian II-10: (*S*)-3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-2(1*H*)-on.



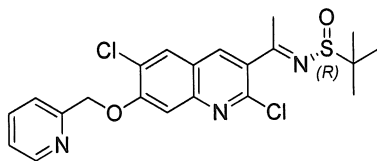
Bước-1: 1-(2,6-Diclo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-3-yl)etanol.



Thêm từng giọt methyl magie bromua (MeMgBr) (dung dịch 3 M trong dietyl ete, 1,5 mL, 4,50 mmol) ở 0 °C vào dung dịch 2,6-diclo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-3-carbaldehyt (1,0 g, 3,0 mmol) (được điều chế theo quy trình giống như được mô tả cho bước-1-3 được thể hiện trên sơ đồ-4) trong CH₂Cl₂ (40 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, từ từ dập tắt phản ứng bằng nước (3 mL) và chiết bằng CH₂Cl₂ (50 mL). Tách lớp hữu cơ và làm khô trên Na₂SO₄ khan. Làm bay hơi dung môi đến khô. Hòa tan phần cặn tạo thành trong CH₂Cl₂ (25 mL) và xử lý với Dess-Martin Periodinat (2,54 g, 6,00 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Sau đó dập tắt phản ứng bằng đồng dung dịch NaHCO₃ 20% và Na₂S₂O₃ 20% (10 mL) trong nước và khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Chiết dung dịch này bằng CH₂Cl₂ (40 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc và làm bay hơi. Tinh chế cặn tạo thành bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký ISCO® (cột SiO₂: rửa giải bằng CH₂Cl₂ /MeOH 0 đến 10%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (800

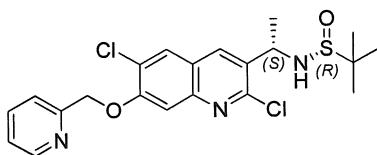
mg, 79%).

Bước-2: (*R,E*)-*N*-(1-(2,6-diclo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-3-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



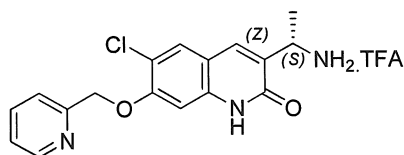
Thêm titan (IV) isopropoxit ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (3,96 mL, 13,30 mmol) vào hỗn hợp chứa 1-(2,6-diclo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-3-yl)etanol (2,18 g, 6,56 mmol) và (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,19 g, 9,84 mmol) trong THF:Toluen (40 mL:180 mL). Hồi lưu hỗn hợp tạo thành với thiết bị Dean-Stark trong 7 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng nước, và pha loãng bằng EtOAc (300 mL). Rửa lớp hữu cơ bằng nước (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và làm bay hơi đến khô. Tinh chế cặn tạo thành bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký ISCO® (cột SiO_2 : rửa giải bằng Hex/EtOAc 0 đến 100%) thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (1,4 g, hiệu suất 50%). Vật liệu keton ban đầu cũng được thu hồi (250 mg, hiệu suất 11%).

Bước-3: (*R*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-diclo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



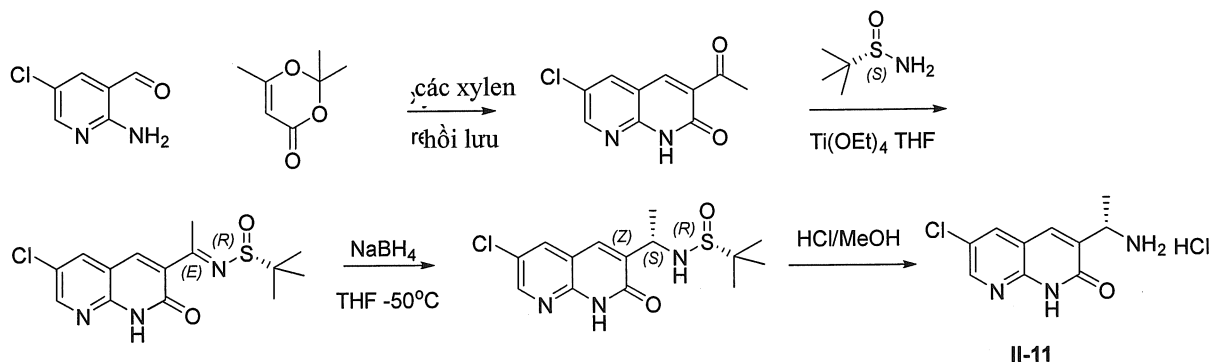
Thêm từng giọt L-selectrit (1M trong THF, 1,98 mL, 2,59 mmol) vào dung dịch (*R,E*)-*N*-(1-(2,6-diclo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-3-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (900 mg, 1,99 mmol) trong THF (25 mL) ở -40 đến -50 °C. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở -40 đến -50 °C trong 2 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, dập tắt phản ứng bằng nước đá ở -50 °C, chiết với EtOAc (100 mL), làm khô, và làm bay hơi. Tinh chế cặn tạo thành bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký ISCO® (cột SiO_2 : Hex/EtOAc 0 đến 100%) sau đó nghiền nhỏ với các hexan-metylen clorua thu được hợp chất nêu ở đề mục (266 mg, hiệu suất 30%).

Bước-4: Muối (*S*)-3-(1-Aminoetyl)-6-clo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)quinolin-2(1*H*)-on TFA (II-10).

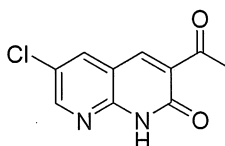


Thêm dung dịch nước HCl 1 N (6,6 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp chứa (R)-N-((S)-1-(2,6-dichloro-7-(pyridin-2-ylmethoxy)quinolin-3-yl)ethyl)-2-methylpropan-2-sulfonamid (1,1 g, 2,43 mmol) trong 1,4-dioxan (6,6 mL). Gia nhiệt hỗn hợp tạo thành đến 120 °C qua đêm. Sau khi phân tích TLC và MS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, loại bỏ dung môi trên thiết bị cô quay và làm đông khô thu được chất rắn màu vàng. Tinh chế chất rắn thô bằng sắc ký pha ngược trên hệ sắc ký ISCO® (cột C18: rửa giải bằng H₂O/MeCN/CF₃CO₂H 0,1% có gradien 0 đến 100%) và kiểm tra các phân đoạn này bằng LCMS. Gộp các phân đoạn tinh khiết này và làm đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục II-10 (920 mg, hiệu suất 86%) là muối TFA. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,17 (*br s*, 1 H), 8,62 (*d*, *J* = 4,95 Hz, 1 H), 8,09 (*br s*, 2 H), 7,96-7,85 (*m*, 3 H), 7,59 (*d*, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 7,42-7,37 (*m*, 1 H), 7,08 (*d*, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 5,33 (*s*, 2 H), 4,39-4,38 (*m*, 1 H), 1,51 (*d*, *J* = 6,8 Hz, 3 H). LCMS (phương pháp 3): Rt 3,3 phút, m/z 329,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 13 -- Chất trung gian II-11: (S)-3-(1-aminoethyl)-6-clo-1,8-naphtyridin-2(1H)-on.



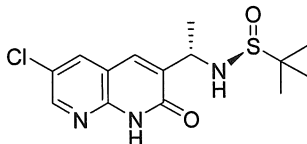
Bước-1: 3-axetyl-6-clo-1,8-naphtyridin-2(1H)-on.



Gia nhiệt hỗn hợp chứa 2-amino-5-clonicotinaldehyt (1 g, 6,39 mmol) và 2,2,6-trimetyl-4H-1,3-dioxin-4-on (1,362 g, 9,58 mmol) trong các xylene (10 mL) đến nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và rửa bằng

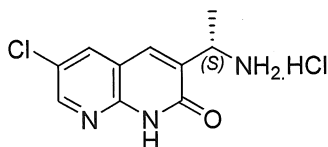
các xylen hai lần thu được 914 mg 3-axetyl-6-clo-1,8-naphtyridin-2(1*H*)-on (hiệu suất 64,3%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,68 (br, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 2,48 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 1,60 phút, m/z 223,03[M+H]⁺.

Bước-2: (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-dicloquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Gia nhiệt hỗn hợp chứa tetraetoxytitan (512 mg, 2,25 mmol), (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (163 mg, 1,35 mmol) và 3-axetyl-6-clo-1,8-naphtyridin-2(1*H*)-on (200 mg, 0,898 mmol) trong THF (15 mL) tới 80 °C qua đêm, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thêm NaBH₄ (170 mg, 4,49 mmol) vào hỗn hợp này và để hỗn hợp này âm dần đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó thêm MeOH để dập tắt phản ứng bằng cách trung hòa lượng NaBH₄ dư bất kỳ, tiếp đó là thêm nước. Lọc hỗn hợp này để loại bỏ các chất rắn, sau đó chiết bằng EtOAc hai lần, làm khô trên Na₂SO₄ và cô cạn. Tinh chế phần cặn trên hệ sắc ký Biotage[®] sử dụng cột 25 g SiO₂ rửa giải trên gradien (đầu tiên EtOAc 20% đến 100%/các hexan, sau đó MeOH 0-5%/DCM) thu được (*S*)-*N*-((*S*)-1-(2,6-dicloquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (123 mg, hiệu suất 42%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,40 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 5,24(*d*, *J* = 9,45 Hz, 1 H), 4,42 (*m*, 3 H), 1,54 (*d*, *J* = 6,93Hz, 3 H), 1,20 (s, 9H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 2,07 phút, m/z 328,98 [M+H]⁺.

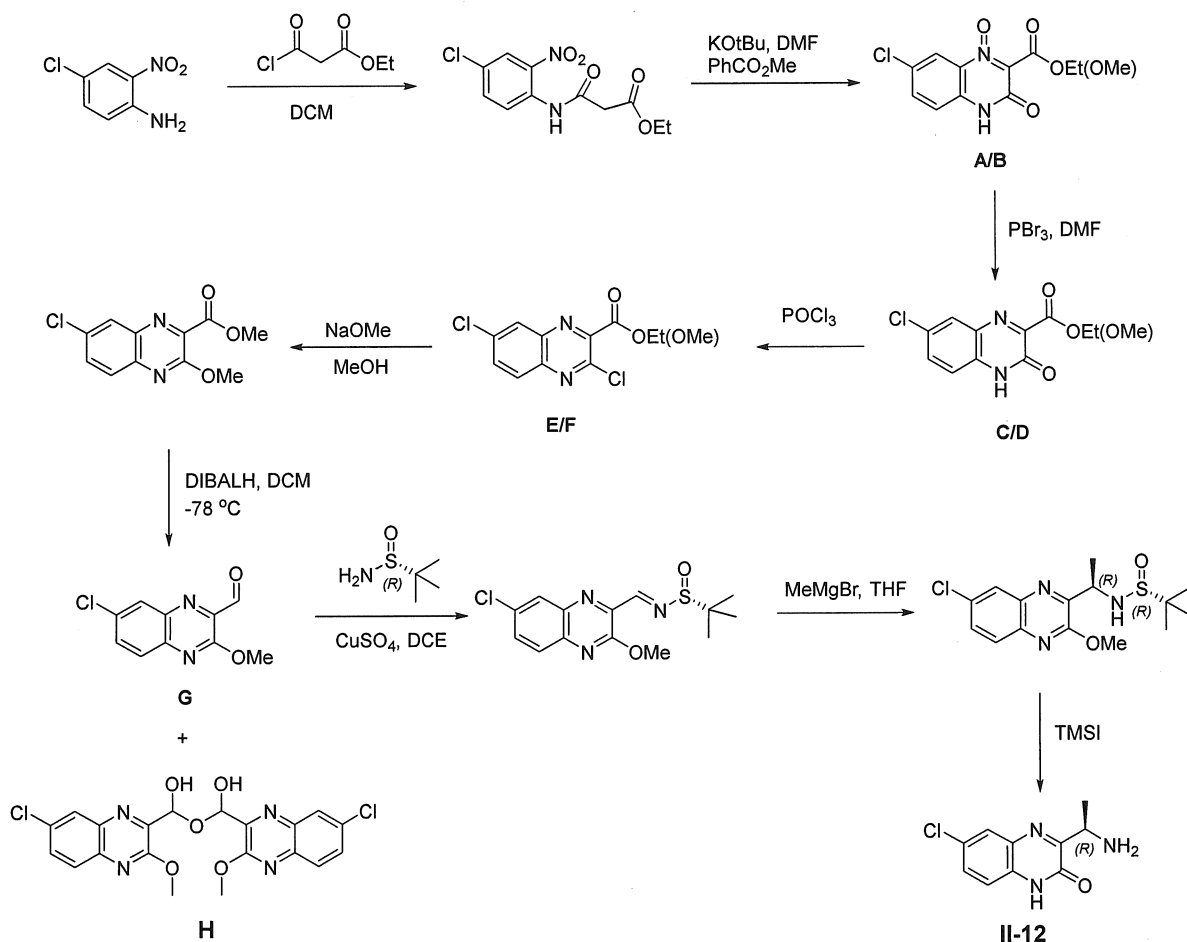
Bước-3: (*S*)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-1,8-naphtyridin-2(1*H*)-on (II-11).



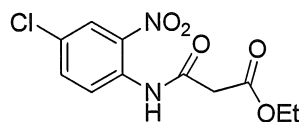
Thêm HCl (2 mL, 8,00 mmol, 4M trong 1,4-dioxan) vào dung dịch ((*S*)-*N*-((*S*)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (123 mg, 0,375 mmol) trong MeOH (5 mL). Sau đó khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm 6 mL etyl ete vào hỗn hợp này và lọc kết tủa tạo thành, rửa bằng etyl ete (2 x), làm khô và cô cạn thu được (*S*)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-1,8-naphtyridin-2(1*H*)-on, HCl (96 mg, hiệu suất 98%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆):

δ 12,75 (*br s*, 1 H), 8,60-8,35 (*s*, 1 H), 8,26 (*br*, 1 H) 8,07 (*s*, 1 H), 4,40-4,50 (*m*, 1 H), 1,51 (*d*, $J = 6,78$ Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 0,87 phút, m/z 224,99 $[M+H]^+$.

Ví dụ 14 -- Chất trung gian II-12: (*R*)-3-(1-aminoethyl)-6-cloquinoxalin-2(1*H*)-on

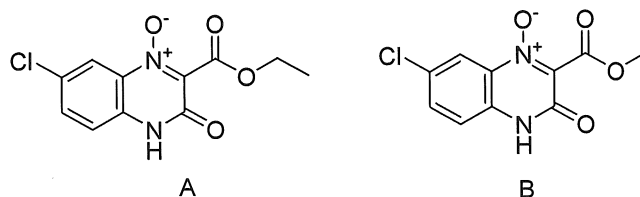


Bước-1: Etyl 3-((4-clo-2-nitrophenyl)amino)-3-oxopropanoat.



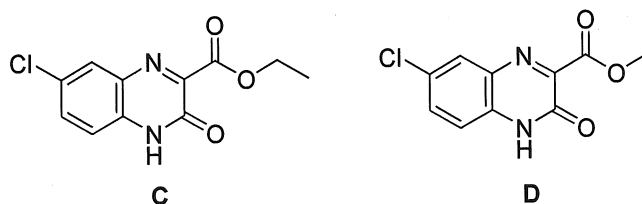
Thêm từng giọt etyl 3-clo-3-oxopropanoat (48 g, 319 mmol) vào dung dịch 4-clo-2-nitroanilin (42,3 g, 245 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 L) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ dung môi trong chân không và hòa tan phần cặn tạo thành trong lượng tối thiểu MTBE (200 mL) và thêm từ từ các hexan (800 mL) vào. Lọc sản phẩm bất kỳ mà được kết tủa khỏi dung dịch và cô dịch lọc và tinh chế bằng hệ sắc ký cột ISCO[®] với việc rửa giải bằng gradien các hexan/etyl axetat thu được sản phẩm mong muốn bổ sung. Hợp chất nêu ở đề mục thu được với hiệu suất 98% (69,85 g).

Bước-2: 7-Clo-2-(etoxy-carbonyl)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin 1-oxit (A) và 7-Clo-2-(metoxy-carbonyl)-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin 1-oxit (B).



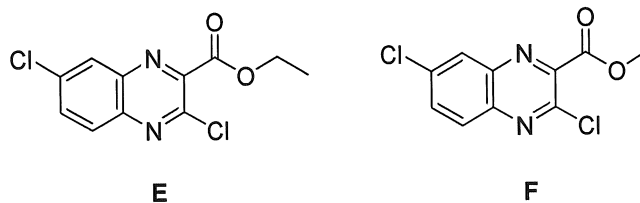
Thêm từng giọt KO^tBu (dung dịch 1M trong THF, 500 mL, 500 mmol) vào dung dịch ethyl 3-((4-clo-2-nitrophenyl)amino)-3-oxopropanoat (68 g, 238 mmol) và metyl benzoat (150 mL) trong DMF khan (500 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0°C trong 4 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước. Chiết hỗn hợp này bằng CH₂Cl₂ (300 mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄), cô, và tinh chế bằng sắc ký nhanh SiO₂ và rửa giải bằng CH₂Cl₂/MeOH thu được hỗn hợp chứa A/B (42,54 g, hiệu suất 67%, tỷ lệ A/B là 1:2) là chất rắn. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước 3: Ethyl 7-clo-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-carboxylat (D) và metyl 7-clo-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-carboxylat (C).



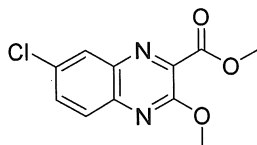
Thêm từng giọt PBr₃ (85,9 g, 318 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp chứa các hợp chất A và B (42,54 g, 159 mmol) trong DMF (200 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng nước đá và chiết bằng CH₂Cl₂ (200 mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄), cô, và tinh chế bằng sắc ký nhanh sử dụng CH₂Cl₂/MeOH (9:1) làm dung môi rửa giải thu được C/D (36,6 g, hiệu suất 91%) là chất rắn. Chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước-4: Ethyl 3,7-dicloquinoxalin-2-carboxylat (E) và metyl 3,7-diclo quinoxalin-2-carboxylat (F).



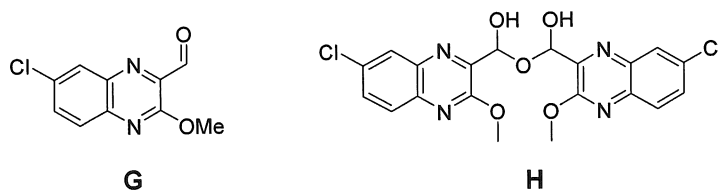
Thêm toàn bộ một lần POCl_3 (150 mL) vào hỗn hợp chứa các hợp chất C/D (36,6 g, 145 mmol) trong bình cầu dung tích 1 L và hồi lưu hỗn hợp tạo thành trong 3 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và cẩn thận dập tắt phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước. Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (200 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng Sắc ký nhanh SiO_2 sử dụng hexan/etyl axetat (9:1) làm dung môi rửa giải thu được E/F (23,7 g, hiệu suất 61%) là chất rắn. Hỗn hợp này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

Bước-5: Metyl 7-clo-3-metoxiquinoxalin-2-carboxylat.



Thêm từng giọt NaOMe (0,5 M, 360 mL) ở 0°C vào hỗn hợp chứa các hợp chất E/F (22,11 g, 81,9 mmol) trong THF/MeOH (9:1, 300 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl rắn (20 g). Loại bỏ dung môi trong chân không và thêm nước (200 mL) vào. Chiết hỗn hợp này bằng CH_2Cl_2 (150 mL x 3) và làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng Sắc ký nhanh SiO_2 sử dụng các hexan/etyl axetat (9:1) làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục (19,1 g, hiệu suất 88 %) là chất rắn.

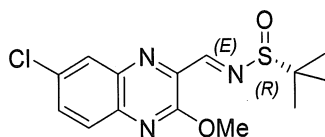
Bước-6: 7-Clo-3-metoxiquinoxalin-2-carbaldehyt (G) và oxybis((7-clo-3-metoxiquinoxalin-2-yl)metanol) (H).



Thêm từng giọt diisobutylnhôm hydrua (1 M, 30 mL) ở -78°C vào metyl 7-clo-3-metoxiquinoxalin-2-carboxylat (5,3 g, 20 mmol) trong CH_2Cl_2 (250 mL). Khuấy hỗn

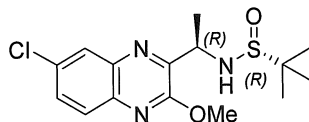
hợp tạo thành ở -78°C trong 3 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng MeOH (ở -78°C , 20 mL). Sau khi khuấy trong 0,5 giờ, làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và thêm dung dịch kali natri L-tartrat trong nước (100 mL) vào. Sau đó tách lớp hữu cơ này, và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng Sắc ký nhanh SiO_2 sử dụng các hexan/etyl axetat (1:1) làm dung môi rửa giải thu được G (1,02 g, hiệu suất 23 %) và H (2,24 g, hiệu suất 50%). Cấu trúc của H xác lập trên cơ sở MS và ^1H NMR.

Bước-7: (*R,E*)-*N*-((7-clo-3-metoxiquinoxalin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Thêm (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,44 g, 20,1 mmol) và CuSO_4 (4,85 g, 30,3 mmol) vào hợp chất H (2,24 g, 5,1 mmol) trong DCE (300 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt phản ứng tới 60°C và khuấy trong 4 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng 50 mL dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước. Sau khi khuấy trong 10 phút, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite[®]. Chiết dịch lọc bằng CH_2Cl_2 (50 mL x 3), làm khô (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký ISCO[®] sử dụng các hexan/etyl axetat làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,21 g, hiệu suất 67%).

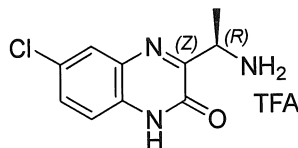
Bước-8: (*R*)-*N*-((*R*)-1-(7-clo-3-metoxiquinoxalin-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Thêm từng giọt methyl magie clorua (MeMgCl) (3M trong THF, 3,4 mL) ở -78°C vào (*R,E*)-*N*-((7-clo-3-metoxiquinoxalin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,21 g, 6,8 mmol) trong CH_2Cl_2 (150 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở -78°C trong 2 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl trong nước (20 mL). Sau khi khuấy trong 10 phút, tách lớp hữu cơ, và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 (25 mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký ISCO[®] sử dụng các hexan/etyl axetat làm dung môi rửa giải thu được hợp

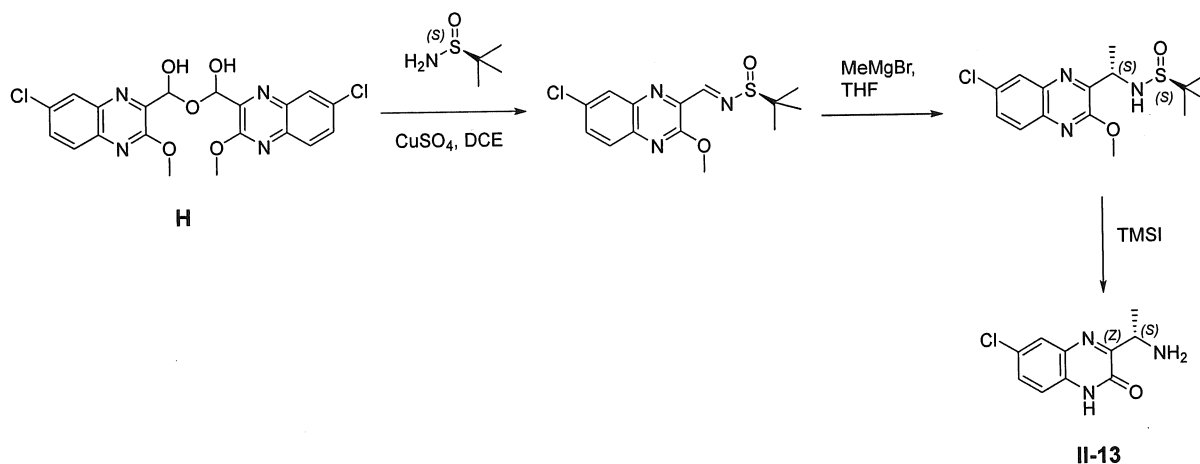
chất nêu ở đề mục (1,18 g, hiệu suất 51%).

Bước-9: (*R*)-3-(1-aminoethyl)-6-cloquinoxalin-2(1*H*)-on (II-12).

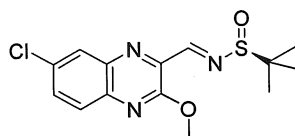


Thêm từng giọt iodotrimethylsilan (3,46 g, 17,3 mmol) ở 0°C vào hợp chất (*R*)-*N*-((*R*)-1-(7-clo-3-metoxiquinoxalin-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (1,29 g, 3,46 mmol) trong CH₃CN (100 mL). Sau đó hồi lưu hỗn hợp này trong 2 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và dập tắt phản ứng bằng MeOH (10 mL). Loại bỏ dung môi trong chân không, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột C-18 pha đảo trên hệ sắc ký ISCO® bằng cách sử dụng nước (TFA 0,1%)/CH₃CN (TFA 0,1%) làm dung môi rửa giải thu được hợp chất II-12 (1,22 g, hiệu suất 95%) là muối TFA.

Ví dụ 15 - Chất trung gian II-13: (*S*)-3-(1-aminoethyl)-6-cloquinoxalin-2(1*H*)-on



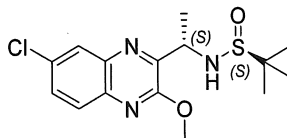
Bước-1: (*S,E*)-*N*-((7-clo-3-metoxiquinoxalin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Thêm (*S*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,52 g, 20,8 mmol) và CuSO₄ (5,0 g, 31,2 mmol) vào hợp chất H (2,31 g, 5,2 mmol) trong DCE (300 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng tạo thành tới 60°C và khuấy trong 4 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và dập tắt phản ứng bằng 50

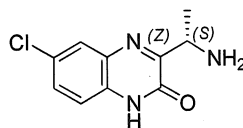
mL dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước. Sau khi khuấy trong 10 phút, lọc hỗn hợp này qua đệm Celite®. Chiết dịch lọc bằng CH₂Cl₂ (50 mL X 3), làm khô (Na₂SO₄), cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký ISCO® sử dụng các hexan/etyl axetat làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,62 g, hiệu suất 78%).

Bước-2: (S)-N-((S)-1-(7-clo-3-metoxyquinoxalin-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



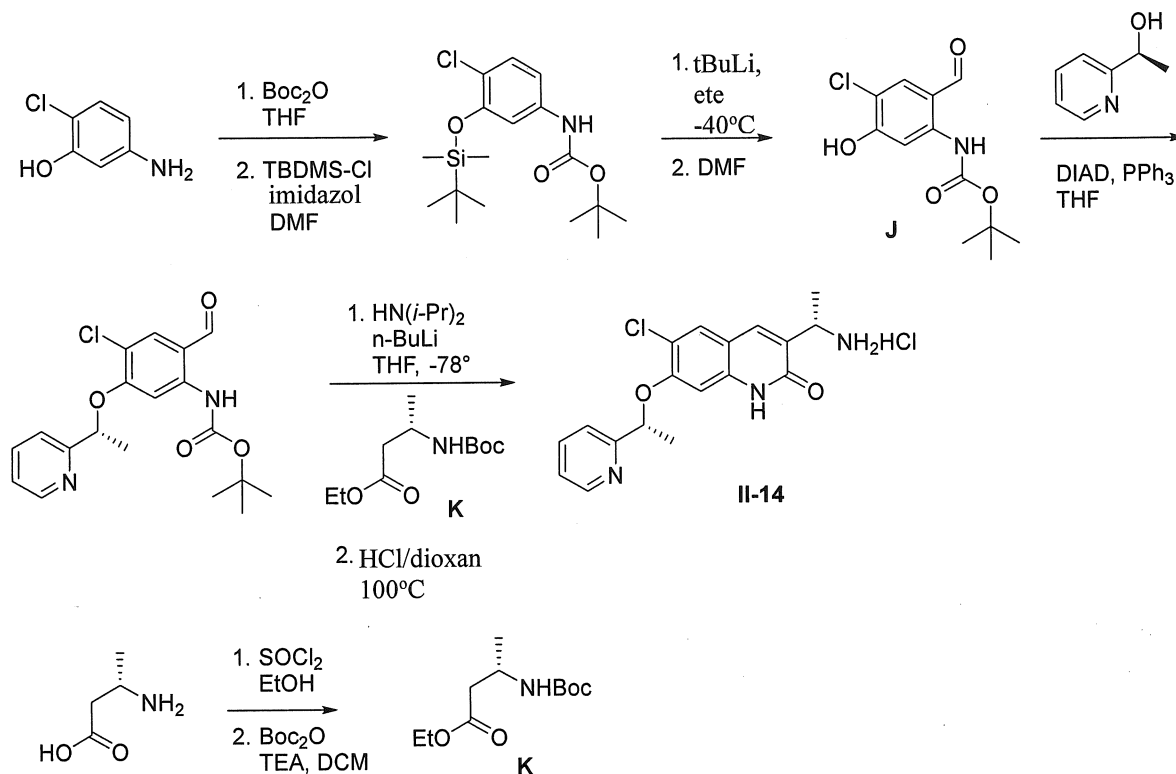
Thêm từng giọt methyl magie clorua (MeMgCl) (3M trong THF, 4,0 mL) ở -78°C vào hợp chất (*S,E*)-*N*-((7-clo-3-metoxyquinoxalin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (2,62 g, 8,0 mmol) trong CH₂Cl₂ (150 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở -78°C trong 2 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl trong nước (20 mL). Sau khi khuấy trong 10 phút, tách lớp hữu cơ, và chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂ (25 mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄), cô, và tinh chế bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký ISCO® sử dụng các hexan/etyl axetat làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,69 g, 62%).

Bước-14: (S)-3-(1-aminoetyl)-6-cloquinoxalin-2(1H)-on (II-13).

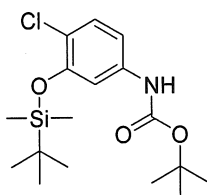


Thêm từng giọt iodotrimetylsilan (1,03 g, 5,15 mmol) ở 0°C vào hợp chất (*S*)-*N*-((*S*)-1-(7-clo-3-metoxyquinoxalin-2-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (350 mg, 1,03 mmol) trong CH₃CN (40 mL). Sau đó hồi lưu hỗn hợp này trong 2 giờ. Sau khi để nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng MeOH (2 mL). Loại bỏ dung môi trong chân không, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột C-18 pha đảo trên hệ sắc ký ISCO® bằng cách sử dụng nước (TFA 0,1%)/CH₃CN (TFA 0,1%) làm dung môi rửa giải thu được hợp chất nêu ở đề mục (267 mg, hiệu suất 79%) là muối TFA.

Ví dụ 16 -- Chất trung gian II-14: (3-((*S*)-1-aminoethyl)-6-clo-7-((*R*)-1-(pyridin-2-yl)etoxy)quinolin-2(1*H*)-on



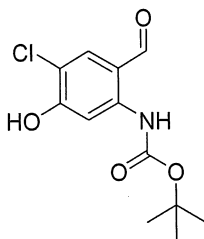
Bước-1: *tert*-butyl (3-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)-4-clophenyl)cacamat.



Xử lý dung dịch 5-amino-2-clophenol (10,00 g, 69,7 mmol) trong THF (350 mL) với di-*tert*-butyl dicacbonat (20 mL, 86 mmol) và khuấy hồi lưu qua đêm. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm thu được dầu màu nâu. Sau đó hòa tan dầu này trong EtOAc (300 mL), rửa bằng nước, dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước, và nước muối (mỗi loại 300 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 21,01 g *tert*-butyl (4-clo-3-hydroxyphenyl)cacamat không tinh khiết là dầu màu nâu (LCMS: m/z 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$). Hòa tan vật liệu này trong DMF (130 mL) và làm nguội trên bề nước đá. Sau đó thêm từ từ imidazol (11,74 g, 172 mmol) vào (trong thời gian ~10 phút). Thêm dung dịch TBDMS-Cl (14,98 g, 99 mmol) trong DMF (45 mL) vào (trong thời gian ~2 phút). Bỏ bề nước đá và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, pha loãng dung

dịch này bằng EtOAc (1L) và rửa bằng nước (2 x 600 mL), dung dịch NaHCO₃ bão hòa một nửa trong nước (600 mL), dung dịch NH₄Cl bão hòa một nửa trong nước (600 mL), dung dịch NaHCO₃ bão hòa (600 mL), và nước muối (600 mL). Làm khô lớp hữu cơ này (MgSO₄), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 28,00 g chất rắn màu nâu. Hòa tan mẫu này trong EtOAc, thêm silica gel (33 g) vào, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Chia vật liệu này thành hai mẻ, tinh chế mỗi mẻ bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage[®] sử dụng cột 330g silicagel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 5% trong các hexan và với sự rửa giải đẳng dòng bằng EtOAc 4,5% hoặc 5% khi sản phẩm được rửa giải. Thu hồi các phân đoạn sản phẩm và thu được 21,76 g *tert*-butyl (3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-clophenyl)cacbammat (21,76 g, 60,8 mmol, hiệu suất 88%) chất rắn màu hồng hơi vàng. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,43 (s, 1 H), 7,23-7,28 (m, 1 H), 7,22 (d, *J* = 2,35 Hz, 1 H), 7,09-7,16 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 0,99 (s, 9 H), 0,21 (s, 6 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 358 [M+H]⁺.

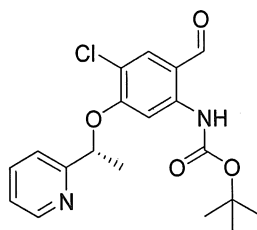
Bước-2: tert-butyl (4-clo-2-formyl-5-hydroxyphenyl)cacbammat (J).



Nạp *tert*-butyl (3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-4-clophenyl)cacbammat (10 g, 27,9 mmol) vào bình cầu đáy tròn ba cổ dung tích 500 mL được làm khô trong lò. Lắp phễu bổ sung được làm khô trong lò vào bình, và hệ thống này được xối khí nitơ. Thêm etyl ete (113 mL) vào bằng bơm tiêm. Làm lạnh dung dịch màu vàng tạo thành trên bề mặt axetonitril/đá khô (đến xấp xỉ -40°C). Sau đó thêm *t*-BuLi (1,7 M trong pentan, 40 mL, 68,0 mmol) vào phễu bổ sung bằng ống thông. Thêm từng giọt dung dịch *t*-BuLi vào dung dịch ete này (trong thời gian ~10 phút), trong thời gian này dung dịch ete từ từ trở nên đục do kết tủa. Khuấy hỗn hợp này ở khoảng -40°C trong 2,5 giờ, sau đó thêm từng giọt bằng bơm tiêm DMF (11 mL) vào (trong thời gian ~10 phút), trong thời gian này các chất rắn đi trở lại dung dịch. Thay bề mặt axetonitril/đá khô bằng bề mặt đá, và khuấy dung dịch màu vàng ở 0°C trong 1,75 giờ. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách thêm từng giọt nước (25 mL), dẫn đến sự tạo thành kết tủa màu da cam. Bỏ bề mặt nước đá và pha loãng mẫu này bằng nước (125 mL), khiến cho kết tủa này bị hòa tan. Lắc hỗn hợp này, và tách các lớp hữu cơ. Axit hóa lớp nước đến độ pH ~4-5 với AcOH. Chiết kết

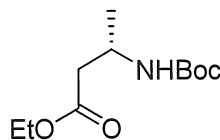
tủa tạo thành bằng EtOAc (200 mL), rửa bằng nước (2 x 100 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được *tert*-butyl (4-clo-2-formyl-5-hydroxyphenyl)cacbammat là chất rắn màu vàng (4,79 g, 17,63 mmol, hiệu suất 63%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11,72 (s, 1 H), 10,50 (s, 1 H), 9,68 (*br s*, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 - 7,91 (*m*, 1 H), 1,48 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 216 (M-56, mất *t*-Bu).

Bước-3: (*R*)-*tert*-butyl (4-clo-2-formyl-5-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)phenyl) cacbammat.



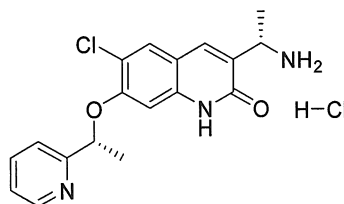
Cho hỗn hợp chứa (*S*)-1-(pyridin-2-yl)etanol (454,3 mg, 3,69 mmol), *tert*-butyl (4-clo-2-formyl-5-hydroxyphenyl)cacbammat (1 g, 3,68 mmol) và triphenylphosphin (1,158 g, 4,42 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 mL trong môi trường khí nitơ. Thêm THF (40 mL) vào bằng bơm tiêm. Làm nguội dung dịch màu vàng tạo thành trên bề nước đá và sau đó thêm từng giọt DIAD (0,86 mL, 4,42 mmol) vào. Bỏ bề nước đá và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, thêm silicagel vào và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế mẫu này bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage® (sử dụng cột 50g silica gel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 13% trong các hexan) thu được 473,7 mg chất rắn màu trắng. Dữ liệu phân tích LCMS và NMR là phù hợp với (*R*)-*tert*-butyl (4-clo-2-formyl-5-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)phenyl)cacbammat có lẫn tạp chất là vật liệu ban đầu phenolic (theo kết quả phân tích NMR, tỷ lệ sản phẩm với vật liệu ban đầu là ~5:1). Vật liệu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 10,42 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 8,54-8,60 (*m*, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,82 (*ddd*, $J = 7,80, 7,80, 1,80$ Hz, 1 H), 7,44 (*br d*, $J = 7,90$ Hz, 1 H), 7,30-7,36 (*m*, 1 H), 5,64 (*q*, $J = 6,35$ Hz, 1 H), 1,67 (*d*, $J = 6,45$ Hz, 3 H), 1,46 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước-4: (*S*)-etyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butanoat (K).



Làm nguội thể huyền phù chứa axit (*S*)-3-aminobutanoic (6,25 g, 60,6 mmol) trong EtOH (27,5 mL) trên bề nước đá. Sau đó thêm từng giọt thionyl clorua (7,5 mL, 103 mmol) vào trong thời gian 40 phút, trong thời gian này axit amin đi vào dung dịch. Để cho bề nước đá tan chảy, và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi hỗn hợp này dưới áp suất giảm, và trộn tiếp phần cặn với EtOH (60 mL) và làm bay hơi lại dưới áp suất giảm thu được dầu. Hòa tan dầu này trong DCM (55 mL) và làm lạnh trên bề nước đá. Thêm từng giọt TEA (25 mL, 179 mmol) vào trong thời gian 15 phút đồng thời khuấy, tạo ra hỗn hợp dạng sữa. Sau đó thêm di-*tert*-butyl dicacbonat (17 mL, 73,2 mmol) vào. Để cho bề nước đá tan chảy, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong năm ngày. Lọc hỗn hợp tạo thành qua Celite® 545 trên phễu Buchner, và rửa bánh lọc bằng DCM (50 mL). Rửa dịch lọc bằng dung dịch axit xitric bão hòa trong nước (20 mL) và nước (2 x 100 mL), làm khô (MgSO₄), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là dầu trong. Dữ liệu phân tích ¹H NMR là phù hợp với (*S*)-ethyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butanoat (13,47 g, 58,2 mmol, hiệu suất 96%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ ppm 4,95 (*br s*, 1 H), 4,15 (*q*, *J* = 7,13, 2 H), 3,98-4,10 (*m*, 1 H), 2,40-2,57 (*m*, 2 H), 1,44 (*s*, 9 H), 1,27 (*t*, *J* = 7,18, 3 H), 1,22 (*d*, *J* = 6,74, Hz, 3 H).

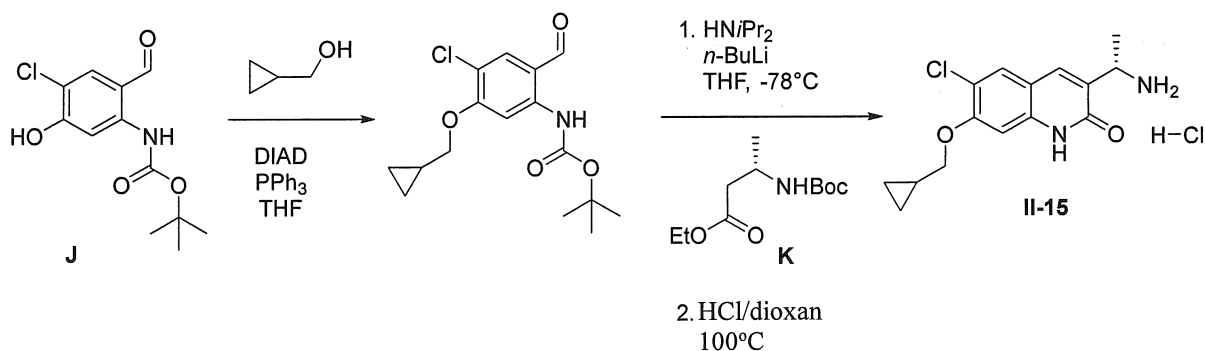
Bước-5 & 6: 3-((*S*)-1-aminoethyl)-6-clo-7-((*R*)-1-(pyridin-2-yl)etoxy)quinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (II-14).



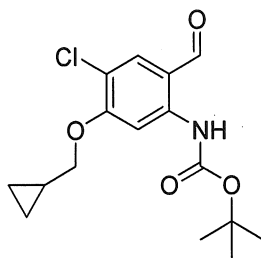
Đặt bình cầu đáy tròn dung tích 25 mL được làm khô trong lò và thanh khuấy trong môi trường khí nitơ. Sau đó thêm THF (2,25 mL) và diisopropylamin (0,27 mL, 1,894 mmol) vào bằng bơm tiêm. Làm nguội dung dịch này bằng cách sử dụng bề đá khô/axeton (-78°C) và thêm từng giọt *n*-BuLi (1,6 M trong hexan, 1,15 mL, 1,84 mmol) vào trong thời gian 5 phút. Sau khi khuấy trong 10 phút, thêm từng giọt dung dịch (*S*)-ethyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butanoat K (115,3 mg, 0,499 mmol) trong

THF (0,5 mL) vào (trong thời gian 5 phút). Khuấy dung dịch này trong 75 phút ở -78°C và sau đó thêm từng giọt dung dịch (*R*)-*tert*-butyl (4-clo-2-formyl-5-(1-(pyridin-2-yl)etoxy)phenyl)cacbammat (188,7 mg, 0,501 mmol) trong THF (1,0 mL) vào bằng bơm tiêm. Dung dịch phản ứng trở nên có màu vàng khi thêm aldehyt vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 13 phút và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách thêm dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước (2,5 mL). Cho hỗn hợp này phân bố giữa EtOAc và nước (mỗi loại 10 mL). Làm khô lớp hữu cơ này (MgSO₄), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được hỗn hợp chứa các chất đồng phân không tinh khiết của (*3S*)-etyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-((2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-5-clo-4-((*R*)-1-(pyridin-2-yl)etoxy)phenyl) (hydroxy)metyl)butanoat là dầu màu vàng (344,8 mg; LCMS: *m/z* +608 [M+H]⁺). Hòa tan vật liệu thô (334 mg) trong 1,4-dioxan (5 mL), xử lý với dung dịch HCl 12M trong nước (0,125 mL), và khuấy ở 110°C trong 90 phút, trong thời gian này vật liệu màu đỏ kết tủa. Làm nguội hỗn hợp này và gạn dịch nổi bề mặt ra. Thêm Heptan (~4 mL) vào kết tủa màu đỏ còn lại ở đáy bình và sau đó làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 161,8 mg chất rắn màu đỏ. Nghiền nhỏ vật liệu này với ⁱPrOH (5 mL) và thu hồi kết tủa tạo thành trên phễu Hirsch và rửa bằng ⁱPrOH (1 mL) và etyl ete (~20 mL) thu được 3-((*S*)-1-aminoetyl)-6-clo-7-((*R*)-1-(pyridin-2-yl)etoxy)quinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (104,2 mg, 0,274 mmol, hiệu suất 55%) là chất rắn màu đỏ, không tinh khiết nhưng thích hợp để sử dụng như vậy. ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 8,81-8,87 (*m*, 1 H), 8,55-8,64 (*m*, 1 H), 8,18 (*d*, *J* = 7,92 Hz, 1 H), 7,96-8,04 (*m*, 1 H), 7,95 (*s*, 1 H), 7,85 (*s*, 1 H), 6,99 (*s*, 1 H), 5,98 (*q*, *J* = 6,84 Hz, 1 H), 4,48 (*q*, *J* = 6,84 Hz, 1 H), 1,86 (*d*, *J* = 6,45 Hz, 3 H), 1,64 (*d*, *J* = 6,74 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 344 [M+H]⁺.

Ví dụ 17 -- Chất trung gian II-15: (*S*)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-(xyclopropylmetoxy)quinolin-2(1*H*)on

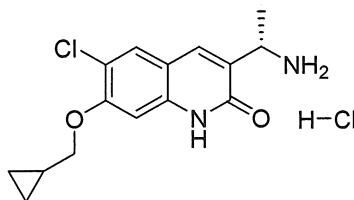


Bước-1: tert-butyl (4-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-2-formylphenyl)cacbamát.



Cho hỗn hợp chứa xyclopropylmetanol (0,145 mL, 1,838 mmol), *tert*-butyl (4-clo-2-formyl-5-hydroxyphenyl)cacbamát J (499,4 mg, 1,838 mmol) và triphenylphosphin (579,4 mg, 2,209 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 mL trong môi trường khí nitơ và sau đó thêm THF (20 mL) bằng bơm tiêm vào. Làm nguội dung dịch màu da cam tạo thành trên bề nước đá và thêm từng giọt DIAD (0,43 mL, 2,184 mmol) vào. Bỏ bề nước đá và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành, thêm silica gel vào và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế mẫu này bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage® sử dụng cột silica gel 25 g rửa giải bằng EtOAc 0 đến 3% trong các hexan thu được *tert*-butyl (4-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-2-formylphenyl)cacbamát (410,6 mg, 1,260 mmol, hiệu suất 68,6%) là chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,57 (s, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 7,95-8,00 (m, 2 H), 4,02 (d, *J* = 7,04 Hz, 2 H), 1,49 (s, 9 H), 1,23-1,31 (m, 1 H), 0,57-0,66 (m, 2 H), 0,38-0,46 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 270 (mất *t*-Bu).

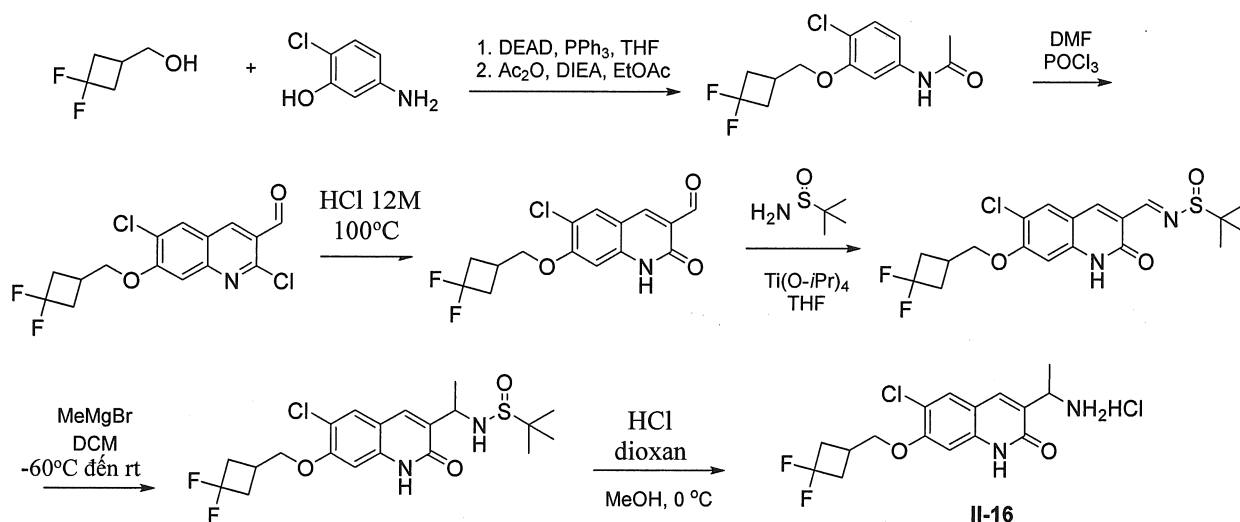
Bước-2 & 3: (S)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-(xyclopropylmetoxy)quinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (II-15).



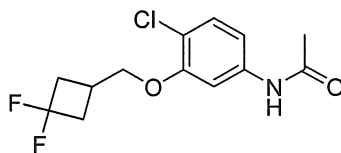
Đặt bình cầu đáy tròn dung tích 25 mL được làm khô trong lò và thanh khuấy trong môi trường khí nitơ và THF (5,6 mL) và thêm bằng bơm tiêm diisopropylamin (0,53 mL, 3,72 mmol) vào. Làm nguội dung dịch này trên bề đá khô/axeton (đến -78°C) và thêm từng giọt *n*-BuLi (1,6 M trong hexan, 2,35 mL, 3,76 mmol) vào trong thời gian 5 phút. Sau khi khuấy trong 15 phút, thêm từng giọt dung dịch (*S*)-etyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butanoat K (286 mg, 1,238 mmol) trong THF (1,25 mL)

vào (trong thời gian 5 phút). Khuấy dung dịch này trong 80 phút ở -78°C và thêm từng giọt bằng bơm tiêm dung dịch *tert*-butyl (4-clo-5-(xyclopropylmetoxy)-2-formylphenyl)cacbammat (403,2 mg, 1,238 mmol) trong THF (2,5 mL) vào. Dung dịch phản ứng trở nên có màu vàng khi thêm aldehyt vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 12 phút và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (6 mL) vào. Cho hỗn hợp này phân bố giữa EtOAc và nước (mỗi loại 25 mL) và làm khô lớp hữu cơ này (MgSO_4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 724,5 g dầu màu vàng nhạt. Hòa tan vật liệu này trong 1,4-dioxan (12,5 mL), xử lý với HCl 12M (dung dịch nước; 0,32 mL), và khuấy ở 110°C trong 70 phút trong thời gian này dung dịch trở lên đặc với kết tủa màu hồng. Để mẫu này nguội và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm thu được 1,13 g chất rắn có sợi màu đỏ. Nghiền nhỏ vật liệu này với *i*-PrOH (15 mL) và thu hồi kết tủa tạo thành trên phễu Buchner và rửa bằng *i*-PrOH (20 mL) và etyl ete (~60 mL) thu được (*S*)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-(xyclopropylmetoxy)quinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (146,1 mg, 0,444 mmol, hiệu suất 36 %) là chất rắn màu trắng như giấy. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,13 (*br s*, 1 H), 8,21 (*br s*, 3 H), 7,98 (*s*, 1 H), 7,86 (*s*, 1 H), 6,98 (*s*, 1 H), 4,32-4,46 (*m*, 1 H), 3,96 (*d*, $J = 6,40$ Hz, 2 H), 1,51 (*d*, $J = 6,70$ Hz, 3 H), 1,21-1,35 (*m*, 1 H), 0,55-0,68 (*m*, 2 H), 0,35-0,46 (*m*, 2 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 18 -- Chất trung gian II-16: 3-(1-Aminoetyl)-6-clo-7-((3,3-difloxylobutyl)metoxy)quinolin-2(1*H*)-on

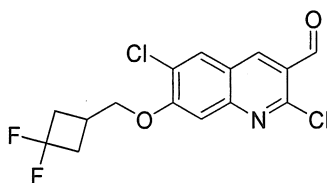


Bước-1: *N*-(4-Clo-3-((3,3-difloxylobutyl)metoxy)phenyl)axetamidit.



Đề dung dịch 5-amino-2-clophenol (3 g, 20,90 mmol) (3,3-difloxylobutyl) metanol (2,66 g, 21,78 mmol) trong THF (375 mL) trong môi trường khí nitơ và xử lý với DEAD (3,90 mL, 24,63 mmol). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Khi phân tích LCMS đã chỉ ra sự tiến triển tốt của phản ứng, thêm silica gel vào dung dịch này và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage® (sử dụng cột 340g silicagel rửa giải bằng EtOAc 0 đến 100% trong các hexan với sự rửa giải đẳng dòng khi đó các pic được rửa giải) thu được 3,89 g hợp chất nêu ở đề mục là chất lỏng màu nâu. Dữ liệu phân tích LCMS là phù hợp với 4-clo-3-((3,3-difloxylobutyl)metoxy)anilin không tinh khiết (m/z 248 $[M+H]^+$). Hòa tan mẫu này trong EtOAc (80 mL) và xử lý với DIEA (3,00 mL, 17,18 mmol) và Ac₂O (1,60 mL, 16,96 mmol). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó rửa dung dịch này bằng nước và nước muối (mỗi loại 50 mL), làm khô (Na₂SO₄), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage® (sử dụng cột 50g silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0 đến 50% trong các hexan với sự rửa giải đẳng dòng khi đó các pic được rửa giải) thu được 3,16 g hợp chất nêu ở đề mục là dầu màu nâu nhạt, dầu này kết tinh từ từ khi để yên. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với *N*-(4-clo-3-((3,3-difloxylobutyl)metoxy)phenyl)axetamid (3,16 g, 10,91 mmol, hiệu suất 52%). Trong phân tích NMR một proton bị chắn bởi tín hiệu của dung môi. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,91 (s, 1 H), 8,54-8,67 (*m*, 1 H), 7,80-7,95 (*m*, 2 H), 7,68 (s, 1 H), 7,56 (*d*, *J* = 7,30 Hz, 1 H), 7,34-7,44 (*m*, 1 H), 7,29 (*d*, *J* = 9,10 Hz, 1 H), 7,13-7,22 (*m*, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,31 (*br s*, 1 H), 6,22 (*d*, *J* = 7,90 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,10-4,26 (*m*, 2 H), 3,78 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 290 $[M+H]^+$.

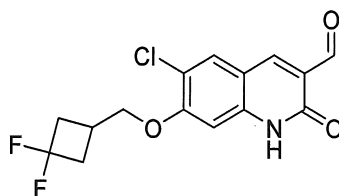
Bước-2: 2,6-Diclo-7-((3,3-difloxylobutyl)metoxy)quinolin-3-carbaldehyt.



Ổng được bịt kín bằng màng và được đặt trong môi trường khí nitơ. Sau đó thêm

DMF (2,15 mL, 27,8 mmol) vào bằng bơm tiêm và làm nguội hỗn hợp phản ứng tạo thành trên bề nước đá. Thêm từng giọt bằng bơm tiêm POCl₃ (8,40 mL, 90 mmol) (10 phút) vào trong thời gian này vật liệu màu trắng kết tủa. Sau đó để dung dịch này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút và xử lý hỗn hợp này với *N*-(4-clo-3-((3,3-difloxy-cyclobutyl)metoxy)phenyl)acetamid (2,44 g, 8,42 mmol). Khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong hai ngày. Nhỏ bằng pipet dung dịch màu đỏ đặc tạo thành lên nước đá, thu được kết tủa màu vàng. Thu hồi kết tủa trên phễu Buchner, rửa bằng nước (~500 mL), và làm khô thu được 2,38 g hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng nhạt. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với 2,6-diclo-7-((3,3-difloxy-cyclobutyl)metoxy)quinolin-3-carbaldehyt (2,38 g, 6,88 mmol, hiệu suất 82%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 10,31-10,36 (m, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 4,37 (*d*, *J* = 4,69 Hz, 2 H), 2,53-2,84 (m, 5 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 346 [M+H]⁺.

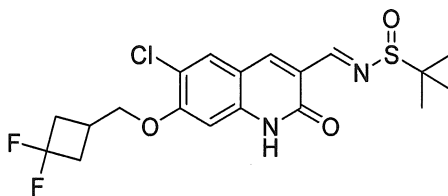
Bước-3: 6-Clo-7-((3,3-difloxy-cyclobutyl)metoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt.



Khuấy dung dịch 2,6-diclo-7-((3,3-difloxy-cyclobutyl)metoxy)quinolin-3-carbaldehyt (2,66 g, 7,68 mmol) trong HCl đậm đặc (75 mL) ở 100°C trong một ngày, trong thời gian này cặn kết tủa màu đỏ tạo thành trên bề mặt của bình cầu này. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (800 mL), dẫn đến sự tạo thành kết tủa màu đỏ. Giữ hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Sau đó thu hồi kết tủa trên phễu Buchner, rửa bằng nước (1 L), và làm khô trong chân không ở 50°C thu được 2,16 g hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu đỏ. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với 6-clo-7-((3,3-difloxy-cyclobutyl)metoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt (2,16 g, 6,59 mmol, hiệu suất 86%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,21 (s, 1 H), 10,16-10,18 (m, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 4,20 (*d*, *J* = 4,10 Hz, 2 H), 2,54-2,80 (m, 5 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* +328 [M+H]⁺.

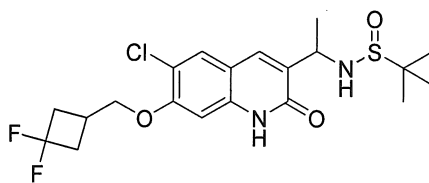
Bước-4: (*E*)-*N*-((6-Clo-7-((3,3-difloxy-cyclobutyl)metoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-

yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Cho hỗn hợp chứa 6-clo-7-((3,3-difloxylobutyl)metoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt (499,6 mg, 1,525 mmol) và 2-metylpropan-2-sulfinamit (222,1 mg, 1,832 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 25 mL trong môi trường khí nitơ. Thêm THF (3,0 mL) và titan (IV) isopropoxit ($\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$) (0,90 mL, 3,07 mmol) vào bằng bơm tiêm, và khuấy huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng gần hoàn thành, dập tắt phản ứng bằng thêm từng giọt dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (2 mL). Sau đó nghiền nhỏ vật liệu này với EtOAc (100 mL) và lọc kết tủa tạo thành qua Celite[®]. Rửa bánh lọc bằng EtOAc (50 mL), nghiền bằng sóng siêu âm trong EtOAc trong 15 phút và lọc bằng cách sử dụng phễu Buchner. Gộp các dịch lọc và rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 413 mg hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng. Dữ liệu phân tích LCMS và ^1H NMR là phù hợp với (E)-N-((6-clo-7-((3,3-difloxylobutyl)metoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (413 mg, 0,958 mmol, hiệu suất 62,9%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,21 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 4,19 (d, $J = 4,40$ Hz, 2 H), 2,55-2,79 (m, 5 H), 1,19 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

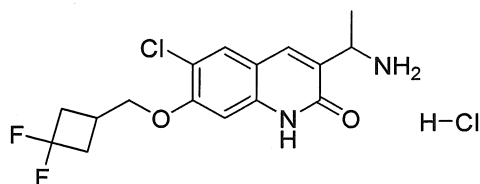
Bước-5: N-(1-(6-Clo-7-((3,3-difloxylobutyl)metoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit.



Cho (E)-N-((6-Clo-7-((3,3-difloxylobutyl)metoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (411,3 mg, 0,955 mmol) vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 mL trong môi trường khí nitơ. Thêm DCM (7,6 mL) vào, và làm nguội thể huyền phù này trên bề mặt đá khô/cloroform (đến xấp xỉ -60°C). Thêm từng giọt

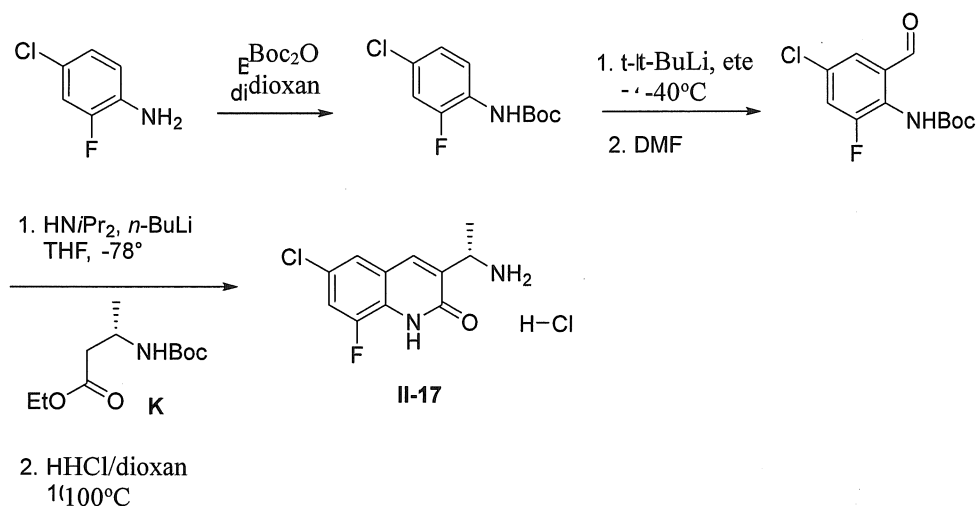
Metylmagie bromua (MeMgBr, 3M trong ete) (0,95 mL, 2,85 mmol) vào. Sau đó để ấm bể lạnh lên đến nhiệt độ trong phòng qua đêm, tạo thành dung dịch màu da cam. Khi phân tích LCMS chỉ ra phản ứng hoàn thành, làm nguội dung dịch này trên bề nước đá và xử lý từng giọt với nước (5 mL), tạo ra kết tủa. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (100 mL) và rửa bằng nước (100 mL). Thêm silica gel vào lớp hữu cơ này và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế vật liệu này bằng sắc ký cột trên hệ sắc ký MPLC Biotage® (rửa giải bằng MeOH 0 đến 5% trong DCM với sự rửa giải đẳng dòng bằng MeOH 3,2%) thu được 345,5 mg hợp chất nêu ở đề mục bột giòn màu nâu. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với N-(1-(6-clo-7-((3,3-difloxylobutyl)methoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfonamid (345,5 mg, 0,773 mmol, hiệu suất 81%). Phân tích NMR cho thấy hỗn hợp chứa các chất đồng phân không đối quang với tỷ lệ ~1:1. LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 447 [M+H]⁺.

Bước-6: 3-(1-Aminoetyl)-6-clo-7-((3,3-difloxylobutyl)methoxy)quinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (II-16).

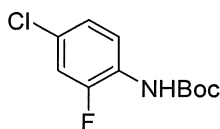


Làm nguội dung dịch N-(1-(6-clo-7-((3,3-difloxylobutyl)methoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfonamid (342,7 mg, 0,767 mmol) trong MeOH (7,0 mL) trên bề nước đá và xử lý từng giọt bằng HCl 4M trong 1,4-dioxan (4 mL). Sau đó khuấy dung dịch này trong 25 phút. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng. Nghiền nhỏ phần cặn này với 20 mL etyl ete và thu hồi kết tủa tạo thành trên phễu Hirsch và rửa tiếp bằng etyl ete thu được 271,4 mg là chất rắn màu hồng. Dữ liệu phân tích LCMS và ¹H NMR là phù hợp với 3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-((3,3-difloxylobutyl)methoxy)quinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (271,4 mg, 0,716 mmol, hiệu suất 93%). ¹H NMR (300 MHz, Metanol-*d*₄): δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,48-4,55 (m, 1 H), 4,20 (*d*, *J* = 4,10 Hz, 2 H), 2,56 - 2,79 (m, 5 H), 1,68 (*d*, *J* = 7,04 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 343 [M+H]⁺.

Ví dụ 19 -- Chất trung gian II-17: (*S*)-3-(1-Aminoethyl)-6-clo-8-floquinolin-2(1*H*)-on

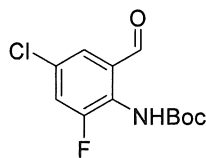


Bước-1: *tert*-Butyl (4-clo-2-flophenyl)cacbamát.



Khuấy dung dịch 4-clo-2-floanilin (2 g, 13,74 mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (6,4 mL, 27,6 mmol) trong 1,4-dioxan (50 mL) ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 ngày. Sau đó làm bay hơi dung môi. Pha loãng dầu tạo thành bằng MeOH, nước, và dung dịch amoni hydroxit trong nước (mỗi loại 10 mL) và khuấy mạnh trong 45 phút. Tách lớp hữu cơ bên dưới. Pha loãng vật liệu hữu cơ này bằng EtOAc (50 mL), và rửa bằng nước (50 mL), dung dịch HCl 3,6% trong nước (2 x 50 mL), dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước (50 mL), và sau đó lại rửa bằng nước (2 x 50 mL). Làm khô lớp hữu cơ này (MgSO₄), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được *tert*-butyl (4-clo-2-flophenyl)cacbamát (3,0011 g, 12,22 mmol, hiệu suất 89%) là chất lỏng màu hơi đỏ mà hóa rắn khi để yên. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 9,12 (s, 1 H), 7,63 (t, *J* = 8,65 Hz, 1 H), 7,42 (*dd*, *J* = 10,85, 2,35 Hz, 1 H), 7,18-7,24 (m, 1 H), 1,45 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 246 [M+H]⁺.

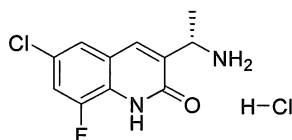
Bước-2: *tert*-Butyl (4-clo-2-flo-6-formylphenyl)cacbamát.



Bình cầu đáy tròn ba cổ dung tích 500 mL được làm khô trong lò được lắp phễu

bổ sung được làm khô trong lò và đặt trong môi trường khí nitơ. Thêm bằng bơm tiêm *tert*-Butyl (4-clo-2-flophenyl)cacbammat (5,44 g, 22,14 mmol) và etyl ete (91 mL) vào. Làm nguội dung dịch trong này trên bề axetonitril/đá khô (đến xấp xỉ -40°C). Thêm bằng ống thông *tert*-Butyllithi (1,7M trong pentan, 33 mL, 22,14 mmol) vào phễu bổ sung. Thêm từng giọt dung dịch *t*-BuLi vào dung dịch ete này (trong thời gian ~ 10 phút), trong thời gian này dung dịch ete bắt đầu chuyển màu da cam. Khuấy dung dịch này ở khoảng -40°C trong 2 giờ, trong thời gian này dung dịch chuyển dần thành màu da cam hơn nữa. Thêm từng giọt DMF (8,7 mL, 112 mmol) vào (trong thời gian ~ 10 phút), tạo ra kết tủa là chất rắn màu vàng. Thay bể MeCN/đá khô bằng bể nước đá và khuấy hỗn hợp này thêm 2 giờ nữa. Sau đó dập tắt phản ứng bằng cách thêm từng giọt nước (20 mL) vào, thu được hỗn hợp màu nâu và bỏ bể nước đá. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (100 mL), rửa bằng nước (2 x 100 mL), làm khô (Na_2SO_4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 5,45 g chất rắn dạng dầu màu đen. Nghiền nhỏ vật liệu này với các hexan (50 mL), thu hồi trên phễu Buchner và rửa tiếp bằng các hexan thu được 2,73 g *tert*-butyl (4-clo-2-flo-6-formylphenyl)cacbammat là bột màu vàng. Làm bay hơi dịch lọc dưới áp suất giảm, nghiền nhỏ phần cặn trong các hexan (~ 15 mL), và thu hồi chất rắn màu vàng tạo thành trên phễu Hirsch là mẻ thứ hai chứa hợp chất nêu ở đề mục (0,66 g). Thu hồi tổng là 3,39 g (12,4 mmol, hiệu suất 56%) *tert*-butyl (4-clo-2-flo-6-formylphenyl)cacbammat. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 9,93 (d, $J = 0,88$ Hz, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 7,81-7,90 (m, 1 H), 7,55-7,61 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H). LCMS (Phương pháp 1): m/z 296 [$\text{M}+\text{Na}$].

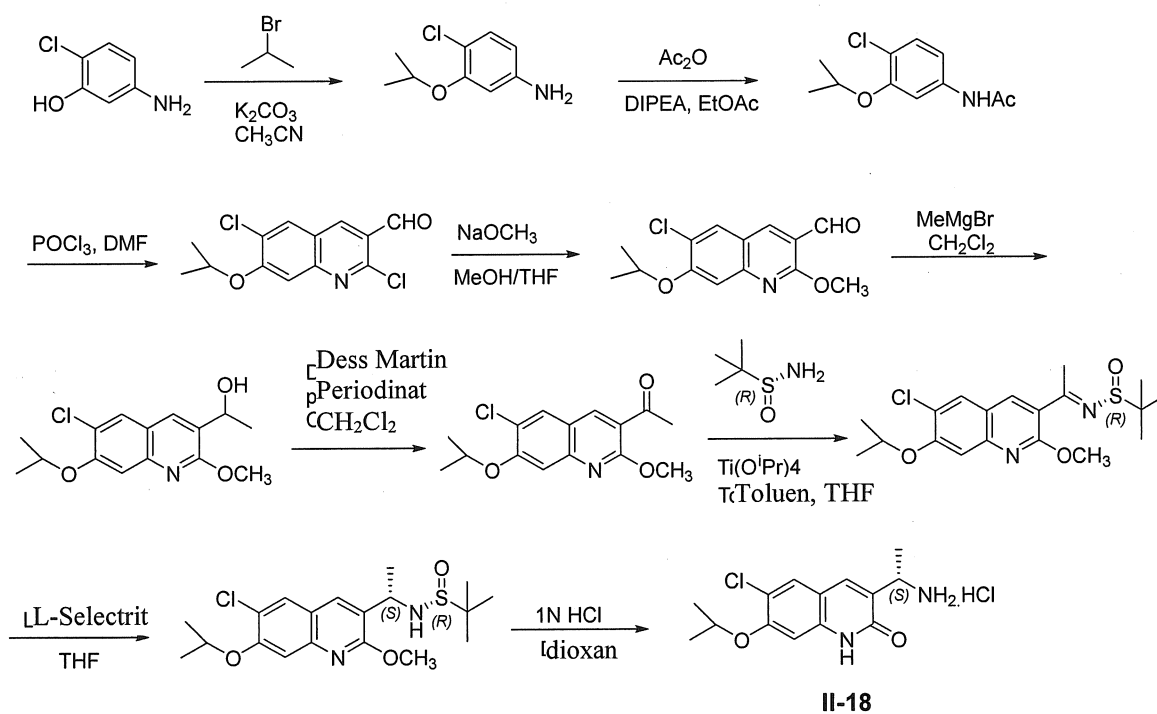
Bước-3 & 4: (S)-3-(1-Aminoetyl)-6-clo-8-floquinolin-2(1H)-on hydroclorua (II-17).



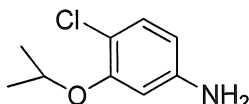
Đặt bình cầu đáy tròn dung tích 200 mL được làm khô trong lò và thanh khuấy trong môi trường khí nitơ. Thêm THF (17 mL) và diisopropylamin (1,59 mL, 11,16 mmol) vào bằng bơm tiêm. Làm nguội dung dịch tạo thành trên bề đá khô/axeton (đến xấp xỉ -78°C) và sau đó thêm từng giọt *n*-butyllithi (1,6M trong hexan, 7,1 mL, 11,36 mmol) vào trong thời gian 5 phút. Sau khi khuấy trong 15 phút, thêm từng giọt dung dịch (*S*)-etyl 3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)butanoat K (860,7 mg, 3,72 mmol) trong THF (3,75 mL) vào trong thời gian 5 phút. Khuấy dung dịch này trong 80 phút ở -

78°C, và sau đó thêm từng giọt dung dịch *tert*-butyl (4-clo-2-flo-6-formylphenyl)cacbammat (1016,4 mg, 3,71 mmol) trong THF (7,5 mL) vào bằng bơm tiêm. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C thêm 22 phút nữa và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước (17 mL). Cho hỗn hợp này phân bố giữa EtOAc và nước (mỗi loại 100 mL). Làm khô lớp hữu cơ này (MgSO₄), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 1,88 g hợp chất nêu ở đề mục là gồm màu da cam. Hòa tan vật liệu này trong 1,4-dioxan (38 mL), xử lý với dung dịch HCl 12M trong nước (0,96 mL), và khuấy ở 110°C trong 50 phút. Sau đó để mẫu này nguội. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm thu được 1,24 g chất rắn màu đỏ. Nghiền nhỏ vật liệu này trong IPA (25 mL), thu hồi trên phễu Hirsch và rửa liên tiếp bằng IPA (5 mL) và etyl ete (~20 mL) thu được (*S*)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-8-floquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (370,4 mg, 1,337 mmol, hiệu suất 36%) là chất rắn màu đỏ. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 12,41 (s, 1 H), 8,33 (*br s*, 3 H), 8,10 (s, 1 H), 7,67-7,76 (m, 2 H), 4,38-4,53 (m, 1 H), 1,52 (*d*, *J* = 7,04 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): *m/z* 241 [M+H]⁺.

Ví dụ 20 -- Chất trung gian II-18: (*S*)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-isopropoxy quinolin-2(1*H*)-on

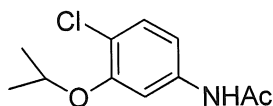


Bước-1: 4-Clo-3-isopropoxyanilin



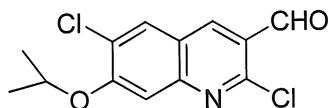
Hồi lưu hỗn hợp chứa 5-amino-2-clophenol (20 g, 139 mmol) và 2-bromopropan (26 mL, 278 mmol) và K_2CO_3 (38,4 g, 278 mmol) trong CH_3CN (300 mL) trong 24 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, lọc và rửa chất rắn bằng ethyl axetat (150 mL). Cô dịch lọc và tinh chế phần cặn bằng ISCO (SiO_2 : Hex/EtOAc 0 đến 40%) thu được hợp chất nêu ở đề mục, 4-Clo-3-isopropoxyanilin (22,6 g, 87%).

Bước 2: N-(4-Clo-3-isopropoxyphenyl)axetamit



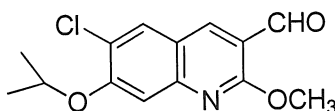
Thêm DIPEA (42 mL, 242 mmol) tiếp đó là axetic anhydrit (17 mL, 181 mmol) vào hỗn hợp chứa 4-clo-3-isopropoxyanilin (22,5 g, 121 mmol) trong CH_2Cl_2 (200 mL). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, thêm nước (100 mL) vào và khuấy trong 10 phút. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng HCl 1N (trong nước, 200 mL), nước muối (150 mL) và làm khô trên Na_2SO_4 khan. Lọc dung dịch này và cô cạn. Tái kết tinh phần cặn thô này từ CH_2Cl_2 /các hexan thu được hợp chất mong muốn *N*-(4-Clo-3-isopropoxyphenyl)axetamit (19,6 g, 71%).

Bước-3: 2,6-Diclo-7-isopropoxyquinolin-3-carbaldehyt



Thêm DMF (15 mL, 193,6 mmol) vào ống dung tích 350 mL đậy kín và làm lạnh đến 0 °C. Thêm từng giọt phosphorous oxyclorua (60,1 mL, 645,6 mmol) vào dung dịch này trong 40-50 phút. Để hỗn hợp tạo thành ấm đến nhiệt độ trong phòng tiếp đó là thêm từng phần nhỏ *N*-(4-clo-3-isopropoxyphenyl)axetamit (14,7 g, 64,5 mmol) vào và gia nhiệt ở 80 °C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và rót cẩn thận lên nước đá nghiền nhỏ. Lọc kết tủa màu vàng, rửa bằng nước và làm khô trên P_2O_5 qua đêm thu được 2,6-Diclo-7-isopropoxyquinolin-3-carbaldehyt là chất rắn màu vàng (17,5 g, 95%).

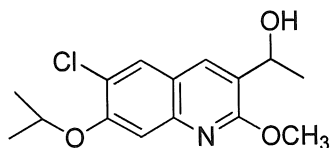
Bước-4: 6-Clo-7-isopropoxy-2-metoxyquinolin-3-carbaldehyt



Thêm từng phần nhỏ NaOMe (2,2 g, 40,8 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào 2,6-diclo-7-isopropoxyquinolin-3-carbaldehyt (5,8 g, 20,4 mmol) trong đồng dung môi

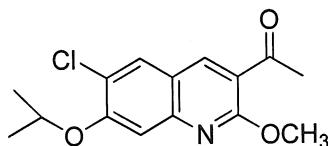
MeOH:THF (1:1, 100 mL). Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl trong nước (20 mL). Chiết hỗn hợp này bằng EtOAc (25 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄), cô và tinh chế bằng sắc ký nhanh với Hexan/EA (3:1) thu được 6-Clo-7-isopropoxy-2-metoxiquinolin-3-carbaldehyt (5,07 g, 89%) là chất rắn màu vàng.

Bước-5: 1-(6-Clo-7-isopropoxy-2-metoxiquinolin-3-yl)etanol



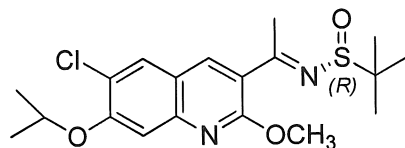
Thêm từng giọt dung dịch MeMgCl trong THF (3 M, 9,1 mL, 27,2 mmol) vào 6-clo-7-isopropoxy-2-metoxiquinolin-3-carbaldehyt (5,07 g, 18,17 mmol) trong THF (100 mL) ở -78 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng (rt) trong 3 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl trong nước (50 mL). Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng EtOAc (25 mL X 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄), cô, và tinh chế bằng sắc ký silica gel với hexan/EA (3:1) thu được hợp chất 1-(6-Clo-7-isopropoxy-2-metoxiquinolin-3-yl)etanol (4,06 g, 76%).

Bước-6: 1-(6-Clo-7-isopropoxy-2-metoxiquinolin-3-yl)etanol



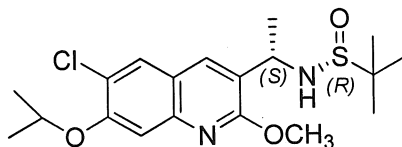
Thêm từng phần nhỏ DMP (7,0 g, 16,5 mmol) vào 1-(6-clo-7-isopropoxy-2-metoxiquinolin-3-yl)etanol (4,06 g, 13,8 mmol) trong CH₂Cl₂ (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, và sau đó dập tắt phản ứng bằng dung dịch nước NaHCO₃ và Na₂S₂O₃. Sau khi khuấy trong 15 phút, cả hai lớp trở nên trong. Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng CH₂Cl₂ (30 mL X 2). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄), cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel với hexan/EA (4:1) thu được 1-(6-Clo-7-isopropoxy-2-metoxiquinolin-3-yl)etanol (3,67 g, 72%) là chất rắn màu trắng.

Bước-7: (R,E)-N-(1-(6-clo-7-isopropoxy-2-metoxiquinolin-3-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit



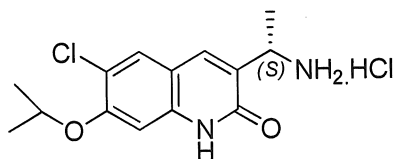
Thêm (*R*)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,03 g, 25 mmol,) và $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (11 mL, 37,5 mmol) vào 1-(6-clo-7-isopropoxy-2-metoxyquinolin-3-yl)etanol (3,67 g, 12,5 mmol) trong THF/toluen (20 mL : 400 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng bằng thiết bị Dean-Stark. Sau khi hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ và loại bỏ 150 mL dung môi, làm nguội phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Loại bỏ dung môi trong chân không, và thêm 50 mL EtOAc, tiếp đó là thêm 20 mL dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước vào phần cặn. Sau khi khuấy trong 10 phút, loại bỏ chất rắn qua đệm Celite. Chiết dịch lọc bằng EtOAc (200 mL X 2), làm khô (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel với hexan/EA (1:1) thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,32 g, 87%).

Bước-8: (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-clo-7-isopropoxy-2-metoxyquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit



Thêm từng giọt L-selectrit 1 M (14,2 mL, 14,2 mmol) trong THF vào (*R,E*)-*N*-(1-(6-clo-7-isopropoxy-2-metoxyquinolin-3-yl)etyliden)-2-metylpropan-2-sulfinamit (4,32 g, 10,9 mmol) trong THF (100 mL) ở -78°C . Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước (30 mL) và sau đó chiết với EtOAc (20 mL X 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng sắc ký silica gel với hexan/EA (1:1) thu được hợp chất mong muốn (3,58 g, 82%).

Bước-9: Muối (*S*)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-isopropoxyquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua (II-18).

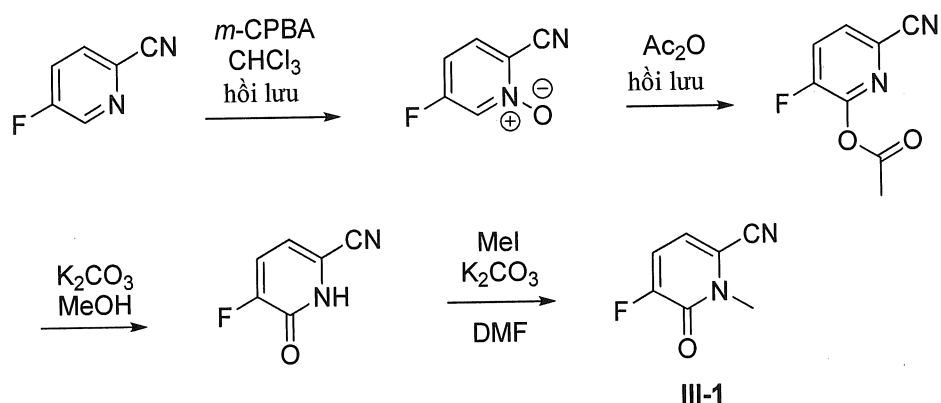


Thêm HCl 2 N (50 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào (*R*)-*N*-((*S*)-1-(6-clo-7-isopropoxy-2-metoxyquinolin-3-yl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,58 g, 8,99

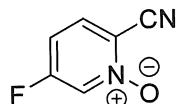
mmol) trong dioxan (50 mL). Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không và làm khô phần cặn dưới chân không thu được hợp chất **II-18** thô, hợp chất này được tinh chế tiếp bằng nghiền nhỏ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{hexan}$) thu được hợp chất **II-18** tinh khiết (2,44 g, 86%) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 12,10 (s, 1H), 8,29 (br, s, 3H), 7,98 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,52 (d, $J = 6,87$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 6,03$ Hz, 6H).

LCMS (Phương pháp 3, APCI): RT = 8,06 phút, $m/z = 281,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 21 -- Chất trung gian III-1: 5-flu-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril



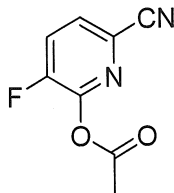
Bước-1: 2-xyano-5-flopyridin 1-oxit.



Thêm từng giọt dung dịch 5-flopicolinonitril (7,27 g, 59,5 mmol) trong CHCl_3 (60 mL) bằng phễu bổ sung vào dung dịch m-CPBA (<77%, 22,00 g, 98 mmol) trong CHCl_3 160 mL). Khuấy dung dịch này ở nhiệt độ hồi lưu 4 ngày, vào thời điểm này phân tích LCMS chỉ ra tỷ lệ chuyển hóa là ~85%. Để mẫu này nguội, sau đó thêm natri sulfit (12,4 g, 98 mmol) vào và khuấy mẫu này ở nhiệt độ phòng ba giờ, trong thời gian này dung dịch trở nên đặc với kết tủa màu trắng. Pha loãng mẫu này bằng DCM (300 mL) và lọc trên phễu Buchner, và rửa bánh lọc bằng DCM (~400 mL). Vật liệu màu trắng kết tủa trong dịch lọc. Rửa hỗn hợp dịch lọc bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước (400 mL), trong thời gian này các chất rắn đi vào dung dịch. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (300 mL), sau đó làm khô (MgSO_4) và lọc. Thêm silica gel vào và làm bay hơi hỗn hợp này dưới áp suất giảm. Chạy sắc ký vật liệu này bằng MPLC Biotage (cột 340g silica gel) với EtOAc 0 đến 100% trong các hexan, với

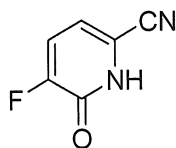
sự rửa giải đẳng dòng khi đó các pic được rửa giải thu được 2-xyano-5-flopyridin 1-oxit (4,28 g, 31,0 mmol, hiệu suất 52%) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 8,85 - 8,93 (m, 1 H), 8,23 (dd, $J=9,09, 6,74$ Hz, 1 H), 7,53 - 7,64 (m, 1 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 0,57 phút, m/z 138,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 2: 6-xyano-3-flopyridin-2-yl axetat



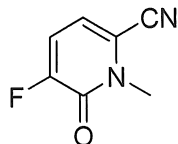
Gia nhiệt dung dịch 2-xyano-5-flopyridin 1-oxit (4,28 g, 31,0 mmol) trong axetic anhydrit (40 ml, 424 mmol) ở nhiệt độ hồi lưu (nhiệt độ bề 150°C) ba ngày, trong thời gian này dung dịch trong chuyển sẫm màu. Cô mẫu này dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong MeOH (30 mL) và khuấy 1 giờ. Thêm silica gel vào và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Chạy sắc ký vật liệu này bằng MPLC Biotage (cột 100g silica gel) với EtOAc 0 đến 23% trong các hexan thu được 6-xyano-3-flopyridin-2-yl axetat (3,32 g, 18,43 mmol, hiệu suất 60 %) là chất lỏng trong mà hóa rắn khi để nguội. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$): δ ppm 7,65 - 7,75 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 1,54 phút, m/z 138,8 (mất axetat).

Bước 3: 5-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril.



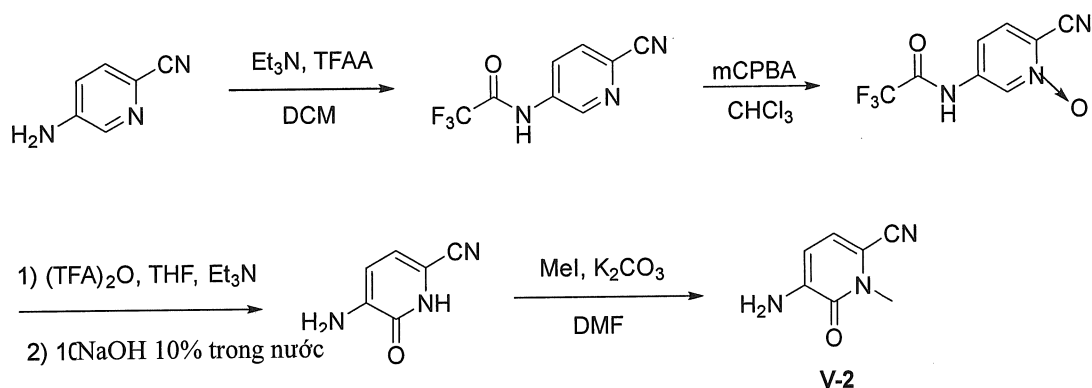
Xử lý dung dịch 6-xyano-3-flopyridin-2-yl axetat (3,32 g, 18,43 mmol) trong MeOH (40 ml) với kali cacbonat (5,10 g, 36,9 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng bốn giờ. Phân tích LCMS vào thời điểm 2 giờ chỉ ra phản ứng đã hoàn thành. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong nước (100 mL) và axit hóa đến độ pH ≤ 1 với HCl 1M. Chiết dung dịch này bằng EtOAc (3x100 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 5-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (2,34 g, 16,94 mmol, hiệu suất 92 %) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 12,92 (br s, 1 H), 7,73 (br s, 1 H), 7,43 (br s, 1 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 0,70 phút, m/z 138,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 4: 5-flo-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (III-1)



Xử lý hỗn hợp chứa 5-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (2,31 g, 16,73 mmol) và kali cacbonat (4,86 g, 35,2 mmol) trong bình cầu đáy tròn dung tích 200 mL với DMF (46 ml) và khuấy 15 phút. Thêm MeI (1,2 ml, 19,19 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng 45 phút. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Trộn phân cặn với nước (150 mL) và chiết bằng DCM (2x150 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại (MgSO₄), lọc, xử lý với silica gel, và làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó làm bay hơi tiếp ở 60°C dưới chân không cao. Chạy sắc ký vật liệu này bằng MPLC Biotage với EtOAc 0 đến 35% trong các hexan, với sự rửa giải đẳng dòng bằng EtOAc 16% và EtOAc 35% khi đó các pic được rửa giải. Pic được rửa giải với EtOAc 16% là vật liệu được O-metyl hóa và được loại bỏ. Pic được rửa giải với EtOAc 35% thu được hợp chất nêu ở đề mục III-1 (1,70 g, 11,17 mmol, hiệu suất 67 %) là chất rắn. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 7,53 (dd, *J*=9,38, 7,62 Hz, 1 H), 7,18 (dd, *J*=7,77, 4,84 Hz, 1 H), 3,60 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 0,94 phút, *m/z* 152,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 22 -- Chất trung gian V-2: 5-amino-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril



Bước-1: *N*-(6-Xyanopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit.

Làm nguội dung dịch 5-aminopicolonitril (5,50 g, 46 mmol, 1 đương lượng) trong 300 mL DCM đến 0°C, và sau đó xử lý với TEA (20 mL, 144 mmol, 3,1 đương lượng) tiếp đó là thêm từng giọt otrifloaxetic anhydrit (20 mL, 144 mmol, 3,1 đương

lượng) vào. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng lên nước đá, và chiết bằng DCM. Tinh chế bằng cách cho đi qua nút silica gel (hexan/EtOAc, 75/25) thu được *N*-(6-Xyanopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (7,24 g, 73%) là chất rắn màu trắng. TLC: Hexan/EtOAc, 8/2.

Bước-2: *N*-(6-xyanopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit-*N*-oxit.

Làm nguội dung dịch *N*-(6-Xyanopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (7,24 g, 33,7 mmol, 1 đương lượng) trong 270 mL CHCl₃ trong bể nước đá, sau đó xử lý từng giọt bằng dung dịch mCPBA (7,68 g, 39 mmol, 1,15 đương lượng) trong 65 mL CHCl₃. Hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 24 giờ và sau đó rót vào H₂O. Sau khi khuấy với dung dịch NaHSO₃ và NaHCO₃ 10% trong nước, thu hồi chất rắn này và rửa bằng H₂O, sau đó CHCl₃. Thu được 1,86 g (24%) hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. Thu hồi *N*-(6-Xyanopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit (4,70 g, 65%) không phản ứng bằng cách chiết dịch lọc, và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (hexan/EtOAc, 75/25).

Bước-3: 5-Amino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril.

Xử lý thể huyền phù *N*-(6-xyanopyridin-3-yl)-2,2,2-trifloaxetamit-*N*-oxit (0,81 g, 3,5 mmol, 1 đương lượng) trong 10,5 mL THF với TEA (0,75 mL, 5,3 mmol, 1,5 đương lượng) tiếp đó là thêm từng giọt trifloaxetic anhydrit (1,74 mL, 12,5 mmol, 3,5 đương lượng) vào. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, thêm nước đá vụn và 12 mL NaOH 10% vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, axit hóa hỗn hợp phản ứng đến độ pH ~ 4 với HOAc và thu hồi chất rắn được kết tủa này, thu được 0,31 g 5-Amino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (64%) là chất rắn màu be. TLC: DCM/MeOH, 97/3.

Bước-4: 5-Amino-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (V-2).

Xử lý dung dịch 5-Amino-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (500mg, 3,7 mmol, 1 đương lượng) trong 18 mL DMF với K₂CO₃ khan (1,0 g, 7,26 mmol, 2 đương lượng) và CH₃I (0,175 mL, 4,0 mmol, 1,1 đương lượng) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng tiếp đó chiết bằng EtOAc (2x), làm khô các dịch chiết này (Na₂SO₄) và làm bay hơi thu được chất rắn màu cánh gián. Phân tích sản phẩm thô bằng NMR đã chỉ ra tỷ lệ sản phẩm mong muốn và chất đồng phân được O-metyl hóa là ~ 8/2. Nghiền nhỏ chất rắn này bằng Et₂O thu được 160 mg

sản phẩm mong muốn (29%). Tinh chế các nước rửa Et₂O bằng sắc ký điều chế C18 ISCO thu được thêm 82 mg hợp chất nêu ở đề mục V-1 là muối TFA (15%).

TLC: Hexan/EtOAc, 1/1. ¹H-NMR (300 MHz, d₆DMSO) δ: 6,94 (d, *J* = 7,68), 6,42 (s rộng, 2H), 6,33 (d, *J* = 7,68), 3,55 (s, 3H). LC/MS (các Phương pháp 3): Rt 3,0 phút, *m/z* 150 [M+H]⁺.

Bảng 1: Các chất trung gian được liệt kê trong bảng 1 được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả ở trên hoặc lấy từ các nguồn có bán trên thị trường.

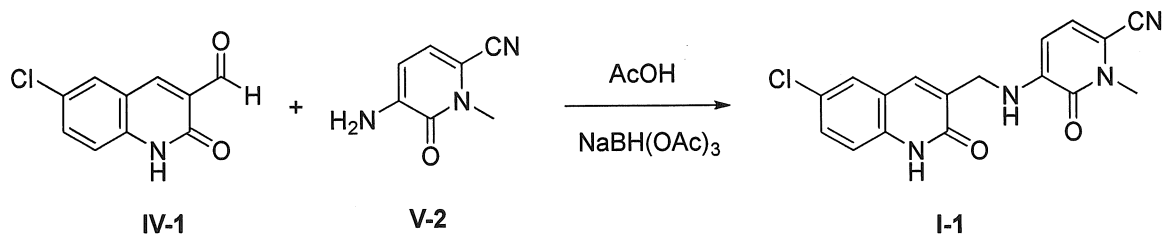
Chất trung gian số	Tên hóa học	Cấu trúc
II-1	(<i>S</i>)-3-(1-aminoethyl)-6-cloquinolin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-2	(<i>R</i>)-3-(1-aminoethyl)-6-cloquinolin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-3	3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-4	(<i>S</i>)-3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-5	(<i>R</i>)-3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-6	3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-metoxiquinolin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-7	(<i>S</i>)-3-(1-aminoethyl)-6-clo-7-metoxiquinolin-2(1 <i>H</i>)-on	

II-8	(<i>R</i>)-3-(1-aminoethyl)-6-chloro-7-methoxyquinolin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-9	3-(1-aminoethyl)-6-chloro-7-(pyridin-2-ylmethoxy)quinolin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-10	(<i>S</i>)-3-(1-aminoethyl)-6-chloro-7-(pyridin-2-ylmethoxy)quinolin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-11	(<i>S</i>)-3-(1-aminoethyl)-6-chloro-1,8-naphthyridin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-12	(<i>R</i>)-3-(1-aminoethyl)-6-chloroquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-13	(<i>S</i>)-3-(1-aminoethyl)-6-chloroquinoxalin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-14	3-((<i>S</i>)-1-aminoethyl)-6-chloro-7-((<i>R</i>)-1-(pyridin-2-yl)ethoxy)quinolin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-15	(<i>S</i>)-3-(1-aminoethyl)-6-chloro-7-(cyclopropylmethoxy)quinolin-2(1 <i>H</i>)-on	
II-16	3-(1-aminoethyl)-6-chloro-7-((3,3-difluorocyclobutyl)methoxy)quinolin-2(1 <i>H</i>)-on	

II-17	(S)-3-(1-aminoethyl)-6-chloro-8-floquinolin-2(1H)-on	
II-18	(S)-3-(1-aminoethyl)-6-chloro-7-isopropoxy quinolin-2(1H)-on	
III-1	5-fluoro-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril	
III-2	3-fluoro-1-methylpyridin-2(1H)-on	
IV-1	6-chloro-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt	
IV-2	6-chloro-7-metoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt	
IV-3	6-chloro-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt	
V-1	3-amino-1-methylpyridin-2(1H)-on	
V-2	5-amino-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril	

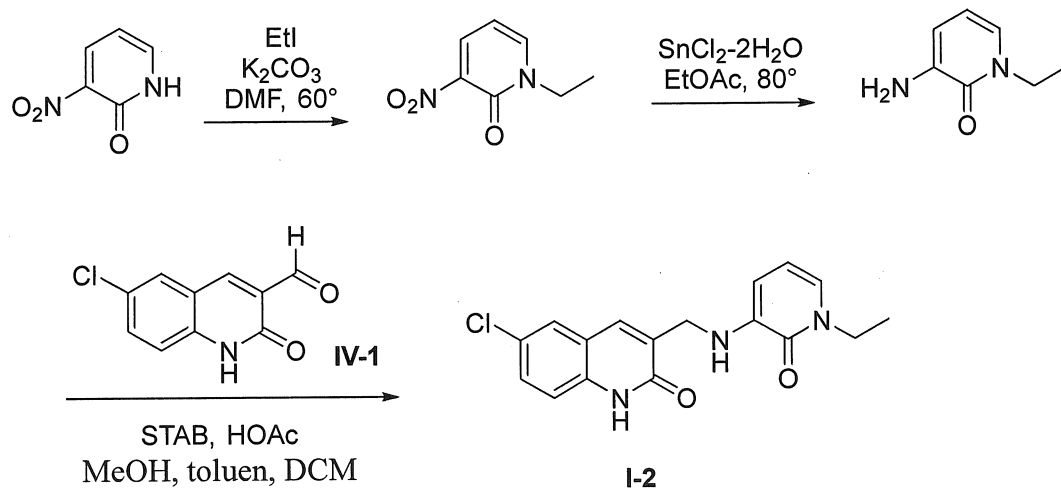
Chú ý: Tất cả các amin là các muối hydroclorua, ngoại trừ II-5a là muối TFA

Ví dụ 23 – 5-(((6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (I-1)

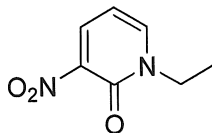


Thêm 6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt IV-1 (69,6 mg, 0,335 mmol), 5-amino-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril V-2 (50 mg, 0,335 mmol) và axit axetic (0,096 ml, 1,676 mmol) trong DCM (10 ml) vào bình cầu đáy tròn dung tích 100 mL. Cuối cùng nạp natri triaxetoxyborohydrua (107 mg, 0,503 mmol) và khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong dòng N₂ qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (60 mL), sau đó rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước (x2) và nước muối. Làm khô dịch chiết hữu cơ trên Na₂SO₄, lọc và cô cạn thu được sản phẩm thô, tinh chế bằng sản phẩm này bằng HPLC điều chế pha đảo trên Gilson thu được hỗn hợp chứa sản phẩm và sản phẩm phụ chưa được biết (~32 mg, hiệu suất 28%, độ tinh khiết HPLC 81%). Tinh chế hỗn hợp này bằng HPLC lần thứ hai thu được sản phẩm mong muốn tinh khiết (4 mg, hiệu suất 3,5%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,56 (br s, 1 H), 7,45 (br d, *J*=11,43 Hz, 2 H), 7,36 (br d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 6,66 - 6,78 (m, 1 H), 6,00 (br d, *J*=7,92 Hz, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,31 (br s, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 2,37 phút, *m/z* 340,97 [M+H]⁺.

Ví dụ 24 – 6-clo-3-(((1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)metyl)quinolin-2(1H)-on (I-2)

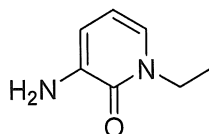


Bước 1: 1-ethyl-3-nitropyridin-2(1H)-on.



Xử lý hỗn hợp chứa 3-nitropyridin-2(1H)-on (1,00 g, 7,14 mmol) và K_2CO_3 (3,00 g, 21,71 mmol) trong DMF (30 ml) với etyl iodua (0,60 ml, 7,42 mmol) và khuấy ở 50°C qua đêm. LCMS đã chỉ ra tỷ lệ hỗn hợp chứa sản phẩm và vật liệu ban đầu là 4:1. Thêm tiếp etyl iodua (0,25 mL) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong năm giờ. Pha loãng hỗn hợp màu vàng này bằng nước (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3x100 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại ($MgSO_4$), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được 1,08 g chất rắn màu vàng. Hòa tan vật liệu này trong vài mL DCM và chạy sắc ký bằng MPLC Biotage (cột silica gel 25 g, MeOH 0 đến 10% trong DCM, với sự rửa giải đẳng dòng ở MeOH 3%) thu được 1-ethyl-3-nitropyridin-2(1H)-on (898,9 mg, 5,35 mmol, hiệu suất 74,9 %) là chất rắn màu vàng. 1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ ppm 8,38 (dd, $J=7,92, 2,05$ Hz, 1 H), 8,24 (dd, $J=6,60, 2,20$ Hz, 1 H), 6,44 (dd, $J=7,62, 6,45$ Hz, 1 H), 4,05 (q, $J=7,04$ Hz, 2 H), 1,26 (t, $J=7,18$ Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 0,96 phút, m/z 169,0 $[M+H]^+$.

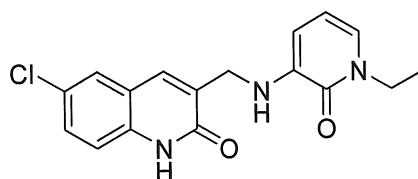
Bước 2: 3-amino-1-ethylpyridin-2(1H)-on



Khuấy dung dịch 1-ethyl-3-nitropyridin-2(1H)-on (891,2 mg, 5,30 mmol) và thiếc (II) clorua dihydrat (5,03 g, 22,29 mmol) trong EtOAc (30 ml) trong bình cầu đáy tròn dung tích 200 mL ở 80°C hai giờ; Phân tích LCMS vào thời điểm 1,5 giờ chỉ ra phản ứng đã hoàn thành trở nên trong suốt. Để dung dịch này nguội và pha loãng bằng EtOAc (50 mL), sau đó thêm từng phần nhỏ $NaHCO_3$ (8 g) vào và khuấy hỗn hợp này 20 phút, đến lúc này thấy có sự sủi bọt nhỏ và hỗn hợp vẫn có độ axit mạnh (pH ~1). Thêm từng phần nhỏ nước (50 mL) vào đồng thời khuấy mạnh, đầu tiên bằng con khuấy từ và sau đó bằng tay để kết tủa tạo thành, thu được hỗn hợp màu xanh da trời đậm có độ pH ~8. Lọc hỗn hợp này trên phễu Buchner và rửa bánh lọc bằng vài phần EtOAc (tổng thể tích ~100 mL). Tách các lớp dịch lọc. Chiết pha nước bằng EtOAc (3x50 mL), và gộp tất cả các lớp hữu cơ lại và làm khô (Na_2SO_4), lọc, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Hòa tan chất rắn tạo thành màu xanh nhạt này (0,64 g) trong vài

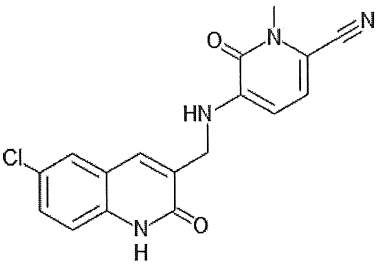
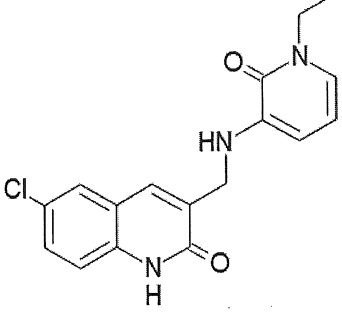
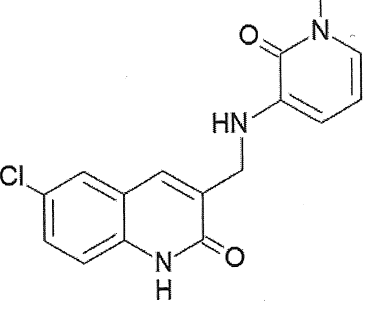
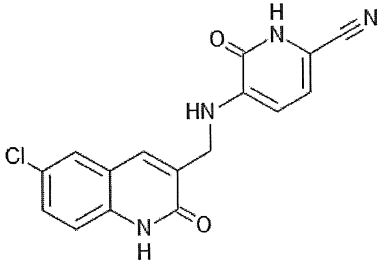
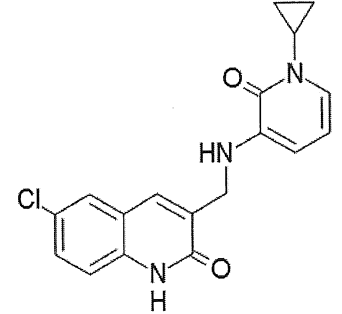
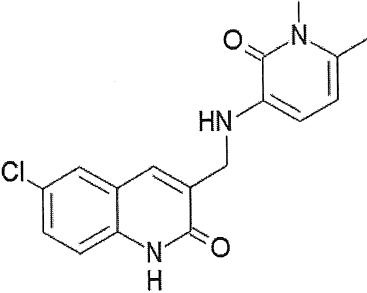
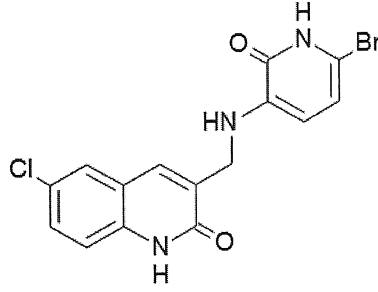
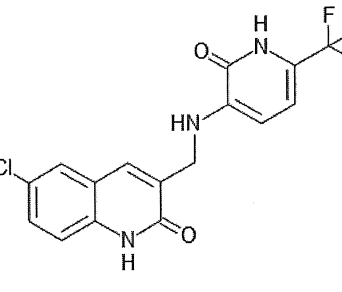
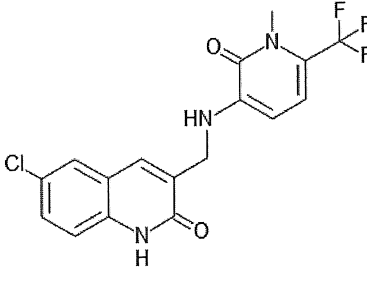
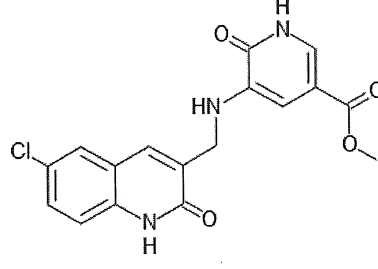
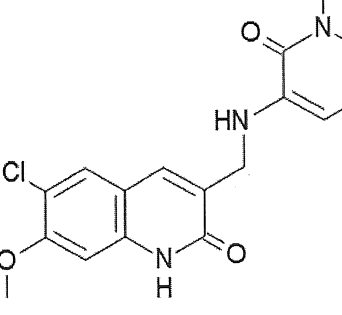
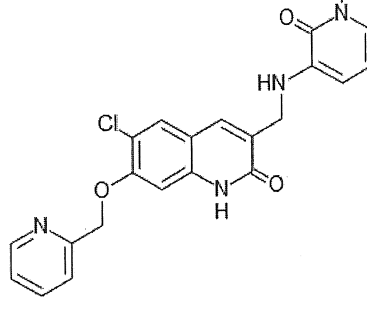
mL DCM và chạy sắc ký bằng MPLC Biotage (cột SNAP 25 g silica gel, MeOH 0 đến 9% trong DCM, với sự rửa giải đẳng dòng bằng MeOH 3,8%). Hòa tan chất rắn màu xanh da trời thu được như vậy trong DCM, xử lý với silica gel, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chạy sắc ký lại vật liệu này bằng MPLC Biotage (cột silica gel 25 g, EtOAc 0 đến 100% trong các hexan, với sự rửa giải đẳng dòng ở EtOAc 67%) thu được 3-amino-1-etylpyridin-2(1H)-on (517,7 mg, 3,75 mmol, hiệu suất 70,7 %) là chất rắn màu xanh da trời nhạt. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 6,88 (dd, $J=6,89$, 1,91 Hz, 1 H), 6,41 (dd, $J=7,04$, 1,76 Hz, 1 H), 6,03 (dd, $J=6,90$, 6,90 Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 3,89 (q, $J=7,13$ Hz, 2 H), 1,19 (t, $J=7,18$ Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 0,76 phút, m/z 139,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bước 3: 6-clo-3-((1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)metyl)quinolin-2(1H)-on (I-2).



Xử lý thể huyền phù 6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-carbaldehyt (100,1 mg, 0,482 mmol) và 3-amino-1-etylpyridin-2(1H)-on (67,1 mg, 0,486 mmol) trong MeOH (1,5 mL) và toluen (1,5 mL) với AcOH (27,6 μL) và lắc ở 50°C trong 5,5 giờ, trong thời gian này màu xanh của vật liệu ban đầu pyridinon biến mất. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Xử lý liên tiếp phần cặn màu đỏ với hai phần phân ước của toluen (mỗi phần 3 mL) và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Làm huyền phù phần cặn trong DCM (3 mL) và xử lý với AcOH (135,4 μL) và natri triaxetoxylborohydrat (164,3 mg, 0,775 mmol), sau đó đặt trong môi trường khí nitơ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm; trong vài phút vật liệu này đi vào trong dung dịch, và trong một giờ vật liệu kết tủa. Pha loãng mẫu này bằng DCM/MeOH/EtOAc, xử lý với silica gel, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chạy sắc ký vật liệu này bằng MPLC Biotage (EtOAc 0 đến 100% trong các hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (I-2) (25,7 mg, 0,078 mmol, hiệu suất 16,16 %, độ tinh khiết HPLC 100% ở 220 nm) là chất rắn màu hơi lục. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,02 (s, 1 H), 7,79 (d, $J=2,05$ Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,49 (dd, $J=8,65$, 2,20 Hz, 1 H), 7,30 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 6,90 (dd, $J=4,30$, 4,30 Hz, 1 H), 5,95 - 6,11 (m, 3 H), 4,16 (d, $J=5,90$ Hz, 2 H), 3,93 (q, $J=6,84$ Hz, 2 H), 1,22 (t, $J=7,04$ Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): Rt 1,15 phút, m/z 330,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bảng 2: Các hợp chất được liệt kê trong Bảng 2 được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả để điều chế hợp chất I-1 & I-2.

<p>I-1</p> 	<p>I-2</p> 	<p>I-3</p> 
<p>I-4</p> 	<p>I-5</p> 	<p>I-6</p> 
<p>I-7</p> 	<p>I-8</p> 	<p>I-9</p> 
<p>I-10</p> 	<p>I-11</p> 	<p>I-12</p> 

Bảng 3. Tín hiệu LCMS và các dịch chuyển hóa học NMR của mỗi hợp chất được liệt kê trong Bảng 2.

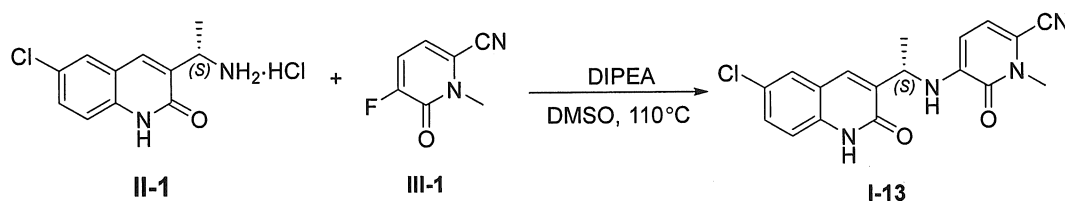
Hợp chất số	LCMS	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Tên hóa học
I-1	m/z: 340,93 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,76	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,56 (br s, 1 H), 7,45 (br d, J=11,43 Hz, 2 H), 7,36 (br d, J=8,79 Hz, 1 H), 7,12 - 7,20 (m, 1 H), 6,66 - 6,78 (m, 1 H), 6,00 (br d, J=7,92 Hz, 1 H), 3,68 (s, 2 H), 3,31 (br s, 3 H).	5-[[[(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-2	m/z: 329,99 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,15	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,02 (s, 1 H), 7,79 (d, J=2,05 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,49 (dd, J=8,65, 2,20 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J=4,30, 4,30 Hz, 1 H), 5,95 - 6,11 (m, 3 H), 4,16 (d, J=5,90 Hz, 2 H), 3,93 (q, J=6,84 Hz, 2 H), 1,22 (t, J=7,04 Hz, 3 H).	6-clo-3-[[[(1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl]-1,2-dihydroquinolin-2-on
I-3	m/z: 315,98 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,06	¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORM-d) δ ppm 11,42 (br s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,41 (d, J=2,05 Hz, 1 H), 7,31 - 7,38 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 6,62 (d, J=6,45 Hz, 1 H), 6,13 (br s, 1 H), 5,95 - 6,04 (m, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,55 (s, 4 H).	6-clo-3-[[[(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl]-1,2-dihydroquinolin-2-on
I-4	m/z: 327,04 (M+H) ⁺ Rt (phút):	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,01(br, 1H), 7,74(s,	5-[[[(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)methyl]amino}-6-oxo-

Hợp chất số	LCMS	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Tên hóa học
	1,01	1H), 7,55(s, 1H), 7,45(dd, J1= 2,35Hz, J2=8,8Hz, 1H), 7,27(d, J=8,79Hz, 1H), 6,60-6,80(m, 2H),,6,00(d, J=7,62Hz, 1H), 4,17(d, J=6,16Hz, 2H)	1,6-dihydropyridin-2- carbonitril
I-5	m/z: 342,01 (M+H)+ Rt (phút): 1,15		6-clo-3-{{(1-xyclopropyl- 2-oxo-1,2- dihydropyridin-3- yl)amino]metyl}-1,2- dihydroquinolin-2-on
I-6	m/z: 329,99 (M+H)+ Rt (phút): 1,13	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,00 (s, 1 H), 7,77 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,48 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,30 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 5,98 - 6,04 (m, 1 H), 5,88 - 5,95 (m, 1 H), 5,78 (t, J=6,30 Hz, 1 H), 4,14 (d, J=6,20 Hz, 2 H), 3,47 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H).	6-clo-3-{{(1,6-dimetyl-2- oxo-1,2-dihydropyridin- 3-yl)amino]metyl}-1,2- dihydroquinolin-2-on
I-7	m/z: 379,86 (M+H)+ Rt (phút): 0,97	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,00(br, 1H), 7,76(d, J=2,32Hz, 1H), 7,59((s, 1H)), 7,45(dd, J1=2,40Hz,J2=8,78Hz, 1H), 7,27(d, J=8,72Hz, 1H), 6,42(br, 1H), 6,18(br, 1H), 5,89(br, 1H), 5,82 (d, J=8,98Hz, 1H) 4,13(d,J=5,38Hz, 2H)	3-{{(6-bromo-2-oxo-1,2- dihydropyridin-3- yl)amino]metyl}-6-clo- 1,2-dihydroquinolin-2-on
I-8	m/z: 369,90 (M+H)+ Rt (phút): 1,2		6-clo-3-({[2-oxo-6- (triflometyl)-1,2- dihydropyridin-3- yl]amino}metyl)-1,2- dihydroquinolin-2-on

Hợp chất số	LCMS	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Tên hóa học
I-9	m/z: 383,93 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,43		6-clo-3-({[1-metyl-2-oxo-6-(triflometyl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino}metyl)-1,2-dihydroquinolin-2-on
I-10	m/z: 359,99 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,01		metyl 5-{{(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metyl]amino}-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-carboxylat
I-11	m/z: 346,04 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,05	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,88 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,88 (dd, J=6,45, 2,05 Hz, 1 H), 5,92 - 6,10 (m, 3 H), 4,12 (d, J=6,45 Hz, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,45 (s, 3 H).	6-clo-7-metoxi-3-{{(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl}-1,2-dihydroquinolin-2-on
I-12			6-clo-3-{{(1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl}-7-(pyridin-2-ylmetoxi)-1,2-dihydroquinolin-2-on

Dữ liệu LCMS được xác định bằng *Phương pháp* 4. b. Không có dữ liệu.

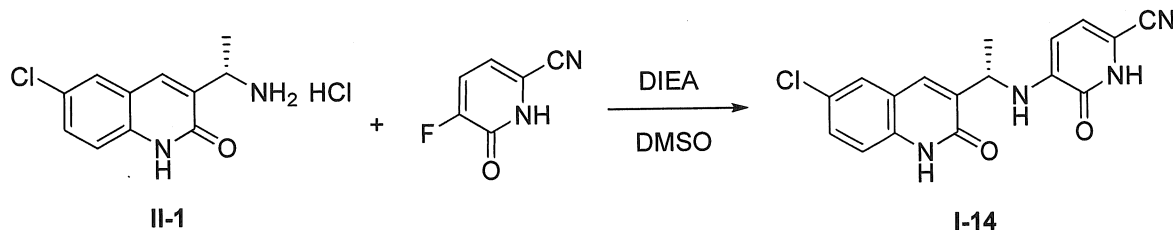
Ví dụ 25 -- (S)-5-((1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (I-13)



Gia nhiệt hỗn hợp chứa 5-flo-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril **III-1** (1,23 g, 8,09 mmol), (S)-3-(1-aminoetyl)-6-cloquinolin-2(1H)-on hydroclorua **II-1**

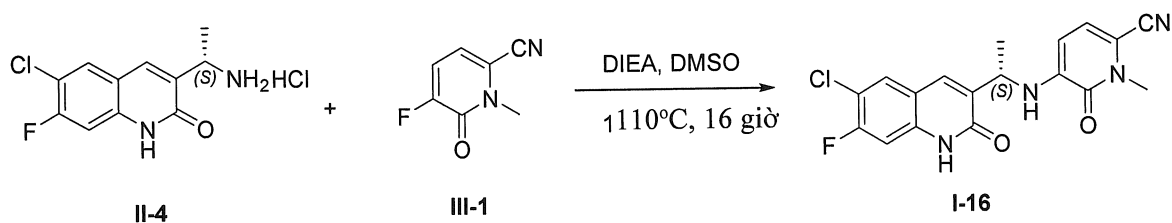
(1,91 g, 7,37 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (3,8 mL, 21,8 mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (57 mL) trong môi trường khí N₂ tới 110°C và khuấy trong 6 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cho hỗn hợp này phân bố giữa EtOAc/H₂O (750 mL/750 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô (Na₂SO₄) và cô cạn trong chân không. Tinh chế phần cạn trên ISCO hai lần (cột 40g silica gel, EtOAc/các hexan 0~100%; cột 80g silica gel, MeOH/diclometan 0~5%). Gộp các phân đoạn không màu lại và loại bỏ diclometan dưới áp suất giảm trên thiết bị cô quay cho đến khi nhiều chất rắn màu trắng kết tủa khỏi dung dịch. Thu hồi chất rắn màu trắng bằng cách lọc và rửa bằng MeOH lạnh. Sau đó trộn chất rắn này với MeCN/H₂O (10 mL/25 mL) và làm đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục I-13 là chất rắn màu trắng (790 mg). Nhiệt độ nóng chảy 262-264 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,07 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp 3): độ tinh khiết 100% ở 254 nm, Rt 10,78 phút, m/z 355, 357 [M+H]⁺. Gộp dịch lọc và các phân đoạn có màu (tinh khiết TLC) từ lần chạy ISCO thứ hai lại và xử lý với than hoạt tính và lọc (cho đến khi dịch lọc không có màu). Sau đó cô dịch lọc dưới áp suất giảm trên thiết bị cô quay để loại bỏ diclometan cho đến khi nhiều chất rắn màu trắng kết tủa khỏi dung dịch. Thu hồi chất rắn màu trắng bằng cách lọc và rửa bằng MeOH lạnh. Sau đó trộn chất rắn này với MeCN/H₂O (10 mL/25 mL) và làm đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục I-13 là chất rắn màu trắng (970 mg). Nhiệt độ nóng chảy 262-264 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 12,06 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,92 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,50 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). LCMS (Phương pháp 3): độ tinh khiết 100% ở 254 nm, m/z 355, 357 [M+H]⁺. Tổng hiệu suất của hai mẻ gộp lại là 67%.

Ví dụ 26 -- (S)-5-((1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (I-14)



Gia nhiệt hỗn hợp chứa DIEA (0,165 ml, 0,943 mmol), (S)-3-(1-aminoetyl)-6-cloquinolin-2(1H)-on II-1 (70 mg, 0,314 mmol), và 5-flo-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (52,1 mg, 0,377 mmol) trong DMSO (1 ml) đến 110°C trong 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, sau đó xử lý với EtOAc, rửa bằng nước hai lần, làm khô và cô cạn. Tinh chế bằng sắc ký biotage với MeOH 0 đến 10 % /DCM trên cột 10 g thu được (S)-5-((1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)amino)-6-oxo-1,6-dihydro pyridin-2-carbonitril (12,1 mg, 11,3%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,03 (s, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,47 (m, 1 H), 7,28(m, 1H), 6,84 (m, 1 H), 6,68(m, 1H), 5,93(m, 1H), 4,66(m, 1H), 1,45(d, J=6,74Hz, 3H). LCMS (Phương pháp 3): Rt 2,35 phút, m/z 361,05 [M+Na]⁺.

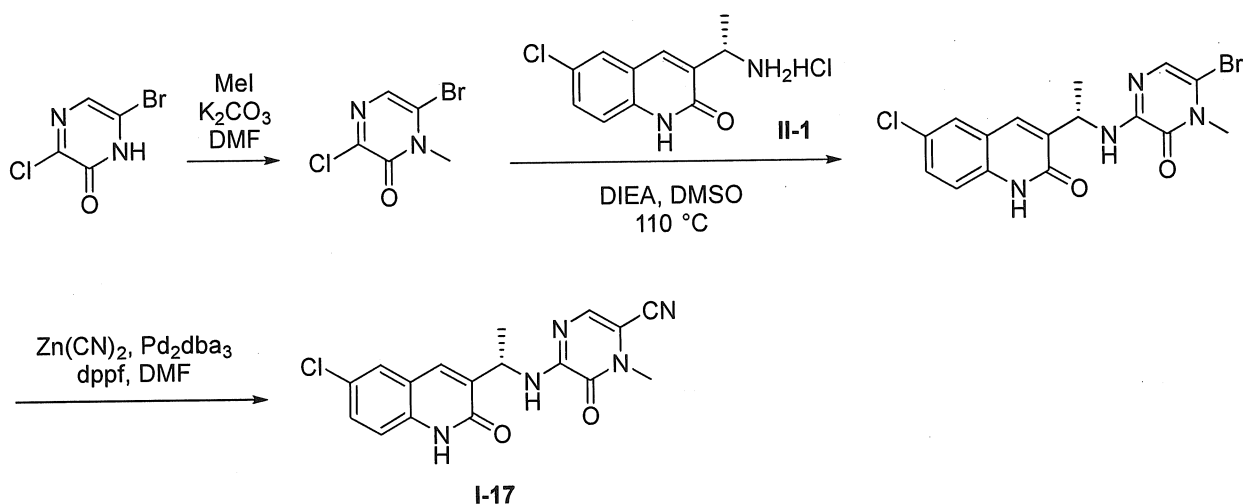
Ví dụ 27 -- (S)-5-((1-(6-Clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (I-16)



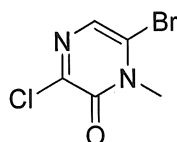
Gia nhiệt hỗn hợp chứa (S)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-floquinolin-2(1H)-on hydrochlorua II-4 (1,00 g, 3,61 mmol), 5-flo-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril III-1 (604 mg, 3,97 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (1,9 mL, 10,8 mmol) trong DMSO (15 mL) ở 110°C trong ống bịt kín trong 16 giờ. Phân tích MS và TLC chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước (300 mL) đồng thời khuấy mạnh. Lọc chất rắn và rửa bằng nước, và sau đó hòa tan trong EtOAc và làm khô trên natri sulfat. Sau khi lọc, cô dung dịch này với silica gel và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂: diclometan/EtOAc 0 đến 50%) thu được hợp chất đích I-16 là chất

rắn màu vàng nhạt (1,20 g, 89%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,12 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 5,94 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); LCMS (Phương pháp 3): Rt 5,00 phút, m/z 373,1, 375,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ví dụ 28 -- (S)-5-((1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-carbonitril (I-17)



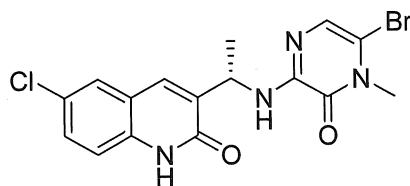
Bước 1: 6-bromo-3-clo-1-metylpyrazin-2(1H)-on.



Xử lý hỗn hợp chứa 6-bromo-3-clopyrazin-2(1H)-on (2 g, 9,55 mmol) và kali cacbonat (2,77 g, 20,04 mmol) trong bình cầu đáy tròn dung tích 200 mL với DMF (25 ml) và khuấy 15 phút. Thêm MeI (0,69 ml, 11,04 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Trộn phần cặn với nước (75 mL) và chiết bằng DCM (2x75 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại (MgSO_4), lọc, xử lý với silicagel, và làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó làm bay hơi tiếp ở 60°C dưới chân không cao. Chạy sắc ký vật liệu này bằng MPLC Biotage (silica gel, EtOAc 0 đến 35% trong các hexan), với sự rửa giải đẳng dòng bằng EtOAc 16% và EtOAc 30% trong khi các pic của khối lượng mong muốn được rửa giải với EtOAc 30% thu được 6-bromo-3-clo-1-metylpyrazin-2(1H)-on (1,30 g, 5,82 mmol, hiệu suất 61 %) là chất rắn màu trắng. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ppm 7,50 (s, 1 H), 3,63 (s, 3 H). LCMS (Phương pháp

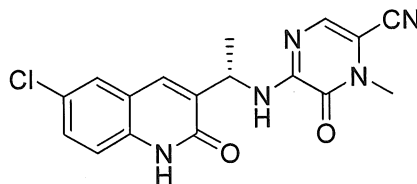
1): Rt 1,44 phút, m/z 222,9, 224,9 [M+H]⁺.

Bước 2: (S)-3-(1-((5-bromo-4-metyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)etyl)-6-cloquinolin-2(1H)-on



Xử lý hỗn hợp chứa (S)-3-(1-aminoetyl)-6-cloquinolin-2(1H)-on hydroclorua II-1 (200 mg, 0,772 mmol) và 6-bromo-3-clo-1-metylpyrazin-2(1H)-on (189,2 mg, 0,847 mmol) trong DMSO (5 ml) với DIEA (400 μ L, 2,290 mmol) và khuấy ở 110°C trong năm giờ. Trộn mẫu này với nước (75 mL) và chiết bằng DCM (2x50 mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na₂SO₄) và lọc, thêm silica gel vào, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Chạy sắc ký mẫu này bằng MPLC Biotage (cột silica gel 25 g, EtOAc 0 đến 100% trong các hexan, với sự rửa giải đẳng dòng khi đó các pic được rửa giải) thu được (S)-3-(1-((5-bromo-4-metyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)etyl)-6-cloquinolin-2(1H)-on (32,9 mg, 0,080 mmol, hiệu suất 10 %) là chất rắn màu da cam. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ ppm 11,99 (s, 1 H), 7,70 - 7,75 (m, 2 H), 7,56 (d, *J*=7,92 Hz, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 1 H), 7,30 (d, *J*=8,79 Hz, 1 H), 6,88 - 6,96 (m, 1 H), 5,02 - 5,17 (m, 1 H), 3,50 - 3,60 (m, 3 H), 1,44 (d, *J*=6,74 Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 2,55 phút, m/z 410,8 [M+H]⁺.

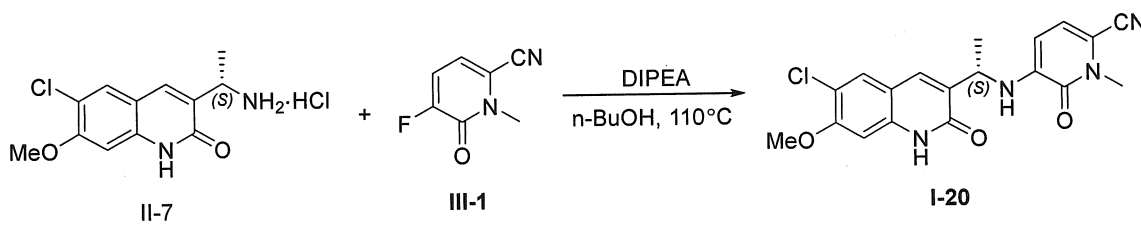
Bước 3: (S)-5-((1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-carbonitril (I-17).



Đặt hỗn hợp chứa (S)-3-(1-((5-bromo-4-metyl-3-oxo-3,4-dihydropyrazin-2-yl)amino)etyl)-6-cloquinolin-2(1H)-on (31,0 mg, 0,076 mmol), Pd₂(dba)₃ (7,4 mg, 8,08 μ mol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen (8,7 mg, 0,016 mmol), và dixyano kẽm (18,1 mg, 0,154 mmol) trong môi trường khí nitơ trong lọ nhỏ dung tích 2-dram (1-dram \sim 3,696 10^{-3} L) (7,39 mL). Thêm DMF (1,4 ml) vào bằng bơm tiêm. Môi trường được làm chân không và thay bằng khí nitơ ba lần. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành trở nên

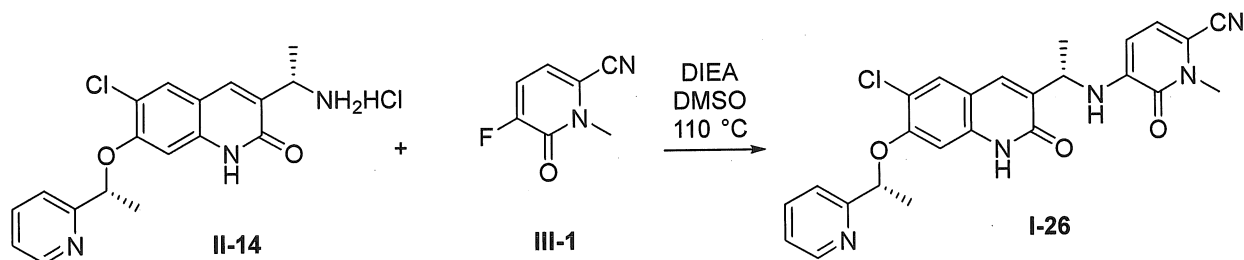
trong. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Phân bố phần cặn giữa nước (15 mL) và DCM (2x15 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4) và lọc, thêm silica gel vào, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Chạy sắc ký vật liệu này bằng MPLC Biotage (EtOAc 0 đến 65% trong các hexan, với sự rửa giải đẳng dòng khi đó các pic được rửa giải) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục I-17 (20,1 mg, 0,055 mmol, hiệu suất 72,0 %, độ tinh khiết HPLC là 96,5% ở 220 nm) là chất rắn màu da cam. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 12,03 (s, 1 H), 8,59 (d, $J=8,50$ Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,72 (d, $J=2,35$ Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,31 (d, $J=8,79$ Hz, 1 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 1,48 (d, $J=6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): Rt 1,25 phút, m/z 356,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 29 -- (*S*)-5-((1-(6-clo-7-metoxi-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (I-20)



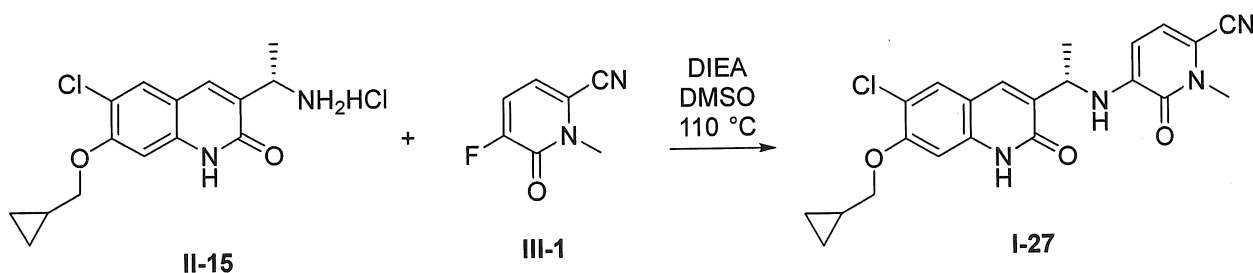
Gia nhiệt hỗn hợp chứa 5-flo-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril III-1 (58 mg, 0,38 mmol), (*S*)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-metoxiquinolin-2(1*H*)-on hydroclorua II-7 (100 mg, 0,35 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (180 μL , 1,04 mmol) trong *n*-BuOH (3 mL) tới 110°C trong ống bịt kín trong môi trường khí N_2 và khuấy qua đêm. Sau đó cô hỗn hợp này dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn trên ISCO (cột 20g silica gel, EtOAc/các hexan 0~100%). Chất rắn màu trắng nhờ nhận được nghiền nhỏ với EtOAc/các hexan, lọc, hòa tan trong MeCN/ H_2O nóng (10 mL/10 mL) và sau đó làm đông khô thu được hợp chất nêu ở đề mục I-20 là chất rắn màu trắng (78 mg, 58%). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,90 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,95 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 4,65 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,48 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). LCMS (Phương pháp 3): Rt 4,98 phút, m/z 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 30 -- 5-(((S)-1-(6-clo-2-oxo-7-((R)-1-(pyridin-2-yl)etoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (I-26)



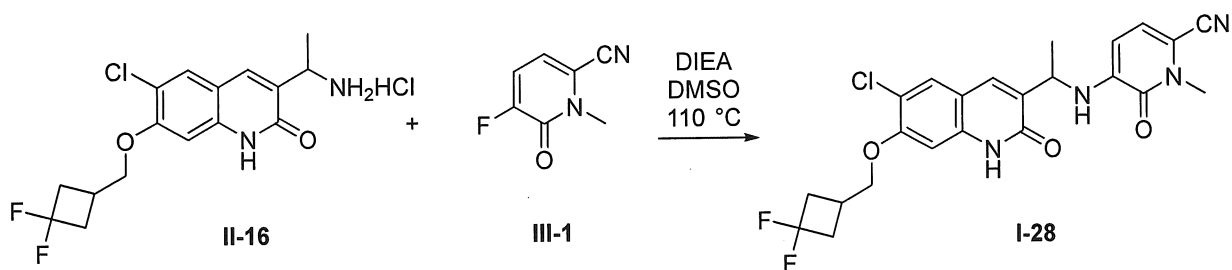
Xử lý hỗn hợp chứa 5-flo-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril **III-1** (35,2 mg, 0,231 mmol) và 3-((S)-1-aminoetyl)-6-clo-7-((R)-1-(pyridin-2-yl)etoxy)quinolin-2(1H)-on hydroclorua **II-14** (80 mg, 0,210 mmol) **II-8** với DMSO (1,5 ml) và DIEA (111 μ L, 0,636 mmol). Khuấy dung dịch này ở 110°C trong năm giờ. Trộn mẫu này với nước (20 mL) và chiết bằng DCM (2x15 mL). Rửa các dịch chiết bằng nước (2x20 mL), làm khô (Na_2SO_4) và lọc, thêm silica gel vào, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Chạy sắc ký vật liệu này bằng MPLC Biotage (cột silica gel 10 g) với MeOH 0 đến 3,4% trong các hexan. Hòa tan vật liệu nhận được như vậy trong MeCN (2 mL), xử lý với nước (1 mL), làm đông lạnh trên bề mặt đá khô/axeton, và làm đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (**I-26**) (32,7 mg, 0,069 mmol, hiệu suất 33%, độ tinh khiết HPLC 100% ở 220 nm) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11,75 (s, 1 H), 8,55 - 8,62 (m, 1 H), 7,80 (dd, $J=7,50, 7,50$ Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,39 (d, $J=7,62$ Hz, 1 H), 7,32 (dd, $J=7,48, 4,84$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J=7,62$ Hz, 1 H), 6,82 - 6,89 (m, 2 H), 5,93 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 5,50 (q, $J=6,16$ Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 1,66 (d, $J=6,16$ Hz, 3 H), 1,44 (d, $J=6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 2,61 phút, m/z 475,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 31 -- (S)-5-(((1-(6-clo-7-(xyclopropylmetoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (I-27)



Xử lý dung dịch 5-flu-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril **III-1** (18,3 mg, 0,120 mmol) và (S)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-(xyclopropylmetoxy)quinolin-2(1H)-on hydroclorua **II-15** (35 mg, 0,106 mmol) với DMSO (0,8 ml) và DIEA (57 μ L, 0,326 mmol). Khuấy dung dịch này ở 110°C trong 3,5 giờ. Trộn mẫu này với nước (20 mL) và chiết bằng DCM (2x10 mL). Rửa các dịch chiết đã được gộp lại bằng nước (2x20 mL), làm khô (Na_2SO_4) và lọc, thêm silica gel vào, và làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Chạy sắc ký vật liệu này bằng MPLC Biotage (cột silica gel 10 g) với EtOAc 0 đến 70% trong các hexan. Hòa tan vật liệu nhận được như vậy trong MeCN (0,8 mL), xử lý với nước (0,4 mL), làm đông lạnh trên bề mặt đá khô/axeton, và làm đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (**I-27**) (23,9 mg, 0,056 mmol, hiệu suất 52,9 %, độ tinh khiết HPLC > 99% ở 220 nm) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11,83 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 6,97 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,89 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 5,95 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 4,61 - 4,70 (m, 1 H), 3,92 (d, $J=6,74$ Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 1,48 (d, $J=6,74$ Hz, 3 H), 1,21 - 1,33 (m, 1 H), 0,56 - 0,65 (m, 2 H), 0,34 - 0,44 (m, 2 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 2,61 phút, m/z 424,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

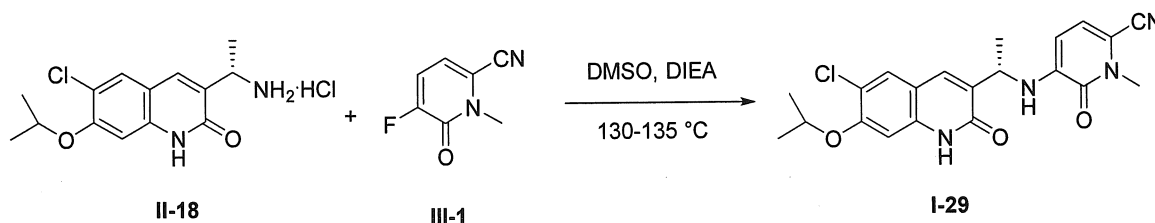
Ví dụ 32 -- 5-((1-(6-clo-7-((3,3-difloxylobutyl)metoxy)-2-oxo-1,2-dihydro quinolin-3-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (**I-28**)



Xử lý hỗn hợp chứa 5-flu-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril **III-1** (26,7 mg, 0,176 mmol) và 3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-((3,3-difloxylobutyl)metoxy)quinolin-2(1H)-on hydroclorua **II-16** (59,7 mg, 0,157 mmol) với DMSO (1 ml) và DIEA (84 μ L, 0,481 mmol). Khuấy dung dịch này ở 110°C trong tám giờ. Phân tích LCMS chỉ ra phản ứng đã hoàn thành. Trộn mẫu này với nước (15 mL) và chiết bằng DCM (3x10 mL). Làm khô các dịch chiết này (Na_2SO_4), lọc, xử lý với silica gel, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chạy sắc ký vật liệu này bằng MPLC Biotage (cột silica gel 10 g, EtOAc 0 đến 75% trong các hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục **I-**

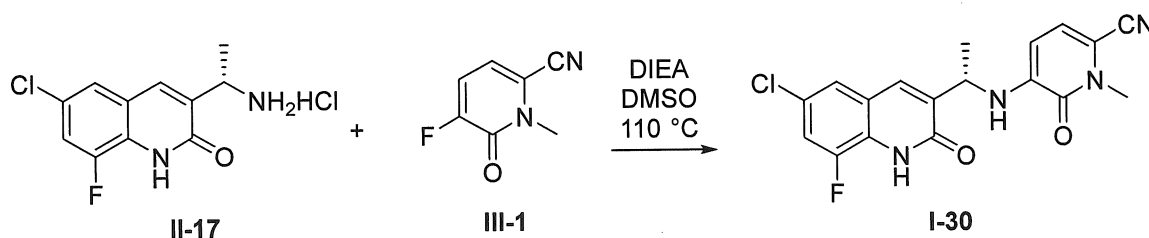
28 (40,5 mg, 0,085 mmol, hiệu suất 54,2 %, độ tinh khiết HPLC 100% ở 220 nm) chất rắn màu trắng nhờ. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ ppm 11,90 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,97 (d, $J=7,62$ Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,91 (d, $J=7,62$ Hz, 1 H), 5,95 (d, $J=7,62$ Hz, 1 H), 4,65 (quin, $J=6,82$ Hz, 1 H), 4,12 (d, $J=4,10$ Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 2,52 - 2,80 (m, 5 H), 1,48 (d, $J=6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 4): Rt 1,51 phút, m/z 475,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 33 - (S)-5-((1-(6-clo-7-isopropoxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl) amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (I-29)



Gia nhiệt hỗn hợp chứa (S)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-7-isopropoxyquinolin-2(1H)-on hydroclorua II-18 (128 mg, 0,4 mmol, 1 đương lượng), 5-flo-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (67 mg, 0,44 mmol, 1,1 đương lượng) và DIPEA (148 mg, 1,2 mmol, 3 đương lượng) trong 4 mL DMSO ở 130-135 °C trong 80 phút. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng vào nước và thu hồi chất rắn tạo thành và rửa bằng nước. Chạy sắc ký trên 3,5 g silicagel sử dụng gradien DCM đến DCM/EtOH (98/2) tiếp đó nghiền nhỏ với $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ thu được **I-29** (93 mg, 56%) chất rắn màu trắng nhờ. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,80 (s rộng, 0,7H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 7,41$, 1H), 5,93 (d, $J = 7,68$, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,47 (d, $J = 7,41$, 3H), 1,33 (d, $J = 6,03$, 6H). LC/MS (Phương pháp 3), Rt 5,5 phút, m/z 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

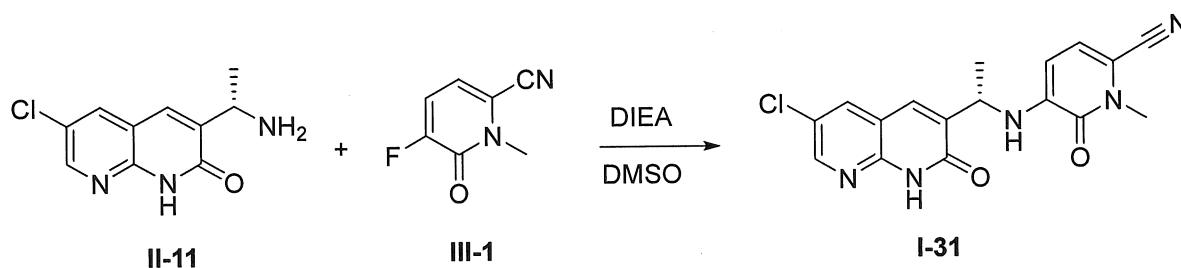
Ví dụ 34 -- (S)-5-((1-(6-clo-8-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (I-30)



Xử lý dung dịch (S)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-8-floquinolin-2(1H)-on hydroclorua

II-17 (91,7 mg, 0,331 mmol) và 5-flu-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril **III-1** (56,8 mg, 0,373 mmol) trong DMSO (2,0 ml) với DIEA (172 μ l, 0,985 mmol) và khuấy ở 110°C trong bốn giờ. Thêm mẫu này vào nước (30 mL), và chiết kết tủa tạo thành với DCM (2x20 mL) và EtOAc (10 mL). Làm khô các dịch chiết hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), lọc, xử lý với silica gel, và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chạy sắc ký vật liệu này bằng MPLC Biotage (cột silica gel 10 g) với EtOAc 0 đến 45% trong các hexan, với sự rửa giải đẳng dòng khi đó các pic được rửa giải. Gộp các phân đoạn sản phẩm lại, rửa bằng nước (2x30 mL), và làm bay hơi dưới áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong MeCN (4 mL) và nước (2 mL), làm đông lạnh (bể đá khô & axeton), và làm đông khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục **I-30** (62,0 mg, 0,166 mmol, hiệu suất 50,3 %, độ tinh khiết HPLC 100% ở 220 nm) là chất rắn màu vàng hơi xám. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 12,15 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 2 H), 6,97 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 6,93 (d, $J=7,62$ Hz, 1 H), 5,94 (d, $J=7,92$ Hz, 1 H), 4,61 - 4,75 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,50 (d, $J=6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 2,39 phút, m/z 373,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

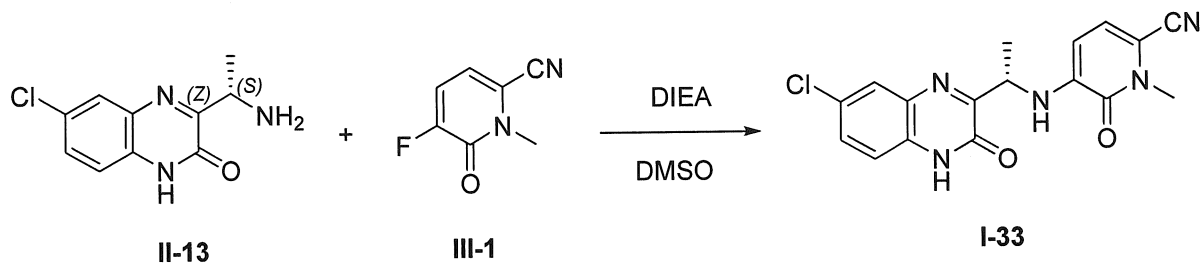
Ví dụ 35 -- (S)-5-((1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (**I-31**)



Gia nhiệt hỗn hợp chứa (S)-3-(1-aminoetyl)-6-clo-1,8-naphtyridin-2(1H)-on **II-11** (100 mg, 0,447 mmol), 5-flu-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril **III-1** (82 mg, 0,537 mmol) và DIEA (0,234 ml, 1,341 mmol) trong DMSO (1 ml) tới 110°C trong hai giờ. Phân tích LC-MS chỉ ra sự tạo thành của sản phẩm. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, tiếp đó thêm nước vào và lọc. Tinh chế bằng sắc ký biotage sản phẩm thô với MeOH 0-10%/DCM trên cột 25g thu được (S)-5-((1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril **I-31** (53,8mg, 33,8%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ

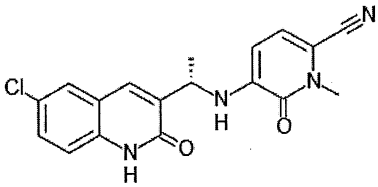
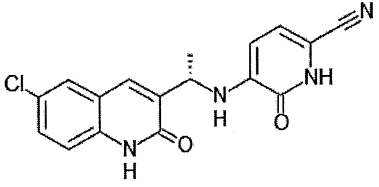
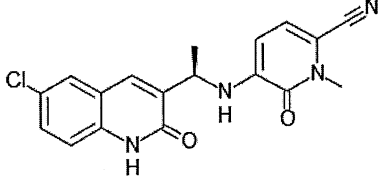
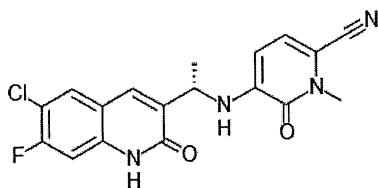
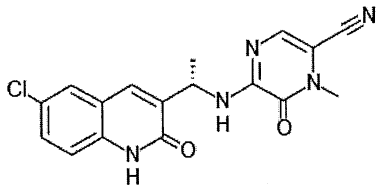
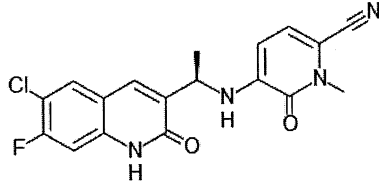
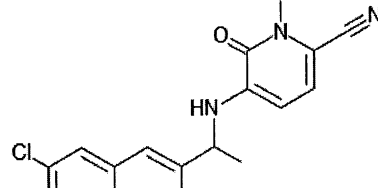
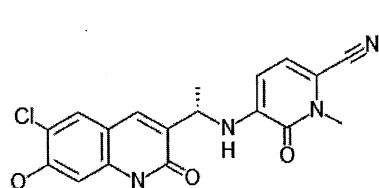
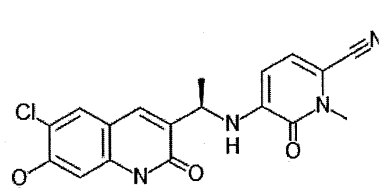
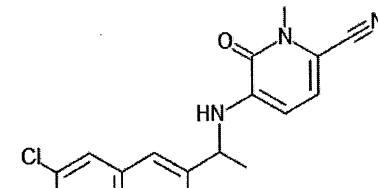
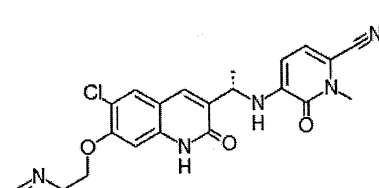
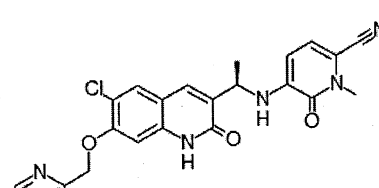
ppm 12,52 (s, 1 H), 8,49 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H), 8,24 (d, $J=2,64$ Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 6,71 - 7,07 (m, 2 H), 5,91 (d, $J=8,21$ Hz, 1 H), 4,52 - 4,85 (m, 1 H), 3,46 - 3,74 (s, 3 H), 1,48 (d, $J=6,74$ Hz, 3 H). LCMS (Phương pháp 1): Rt 2,22 phút, m/z 356,01 $[M+H]^+$.

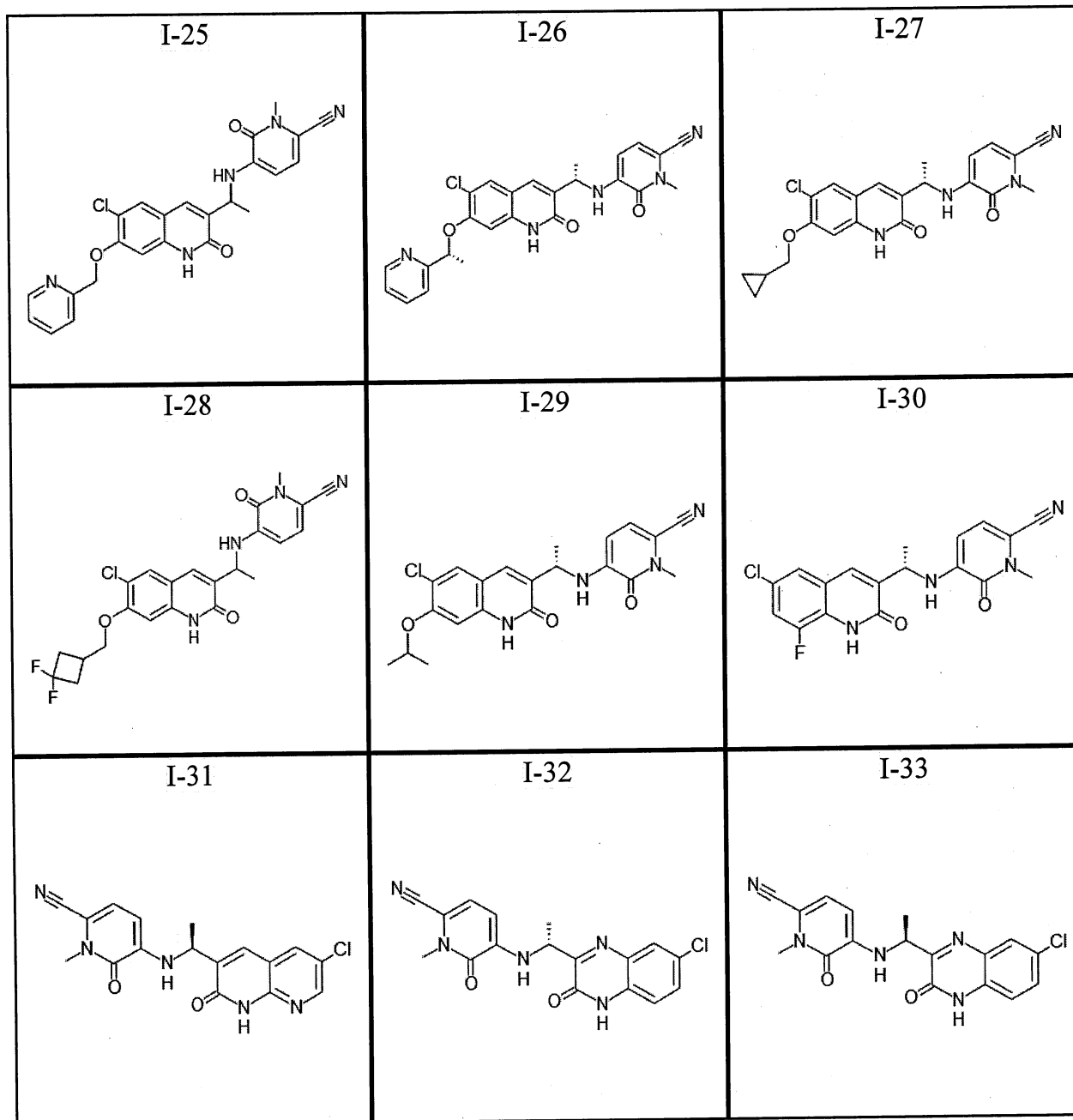
Ví dụ 36 -- (S)-5-((1-(7-clo-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)etyl)amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril (I-33)



Thêm 5-flo-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril **III-1** (35 mg, 0,23 mmol) và DIEA (0,5 mL) vào hợp chất **II-13** (59 mg, 0,175 mmol) trong DMSO (5 mL) trong ống bịt kín. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng lên đến 110 °C và khuấy trong 3 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (30 mL) và chiết bằng EtOAc (50 mL X 4). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại (Na_2SO_4), cô và tinh chế bằng ISCO C-18 pha đảo với nước (TFA 0,1%) đến CH_3CN (TFA 0,1%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (**I-33**) (22 mg, 34%) là chất rắn màu trắng. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 12,71 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 6,57$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1 H), 7,59 (d, $J = 2,19$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 9,06$ Hz, 2,19 Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,71$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 7,98$ Hz, 1H), 6,31 (d, $J = 7,98$ Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,49 (d, $J = 6,60$ Hz, 3H). LCMS (Phương pháp 3): Rt 5,30 phút, m/z 357,1 $[M+H]^+$.

Bảng 4: Các hợp chất được liệt kê Bảng 4 được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự với các phương pháp được mô tả để điều chế hợp chất I-13 đến I-33.

<p style="text-align: center;">I-13</p> 	<p style="text-align: center;">I-14</p> 	<p style="text-align: center;">I-15</p> 
<p style="text-align: center;">I-16</p> 	<p style="text-align: center;">I-17</p> 	<p style="text-align: center;">I-18</p> 
<p style="text-align: center;">I-19</p> 	<p style="text-align: center;">I-20</p> 	<p style="text-align: center;">I-21</p> 
<p style="text-align: center;">I-22</p> 	<p style="text-align: center;">I-23</p> 	<p style="text-align: center;">I-24</p> 



Bảng 5. Tín hiệu LCMS và các chuyển dịch hóa học NMR của mỗi hợp chất được liệt kê trong Bảng 4.

Hợp chất số	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Tên hóa học
I-13	m/z: 355,02 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,22	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,07 (s, 1 H), 7,71 - 7,76 (m, 2 H), 7,51 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=7,92 Hz, 1 H),	5-{[(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)ethyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril

Hợp chất số	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Tên hóa học
		4,62 - 4,75 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,50 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	
I-14	m/z: 341,19 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,06	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,03 (s, 1 H), 7,72 (s, 2 H), 7,47 (m, 1 H), 7,28(m, 1H), 6,84 (m, 1 H), 6,68(m, 1H), 5,93(m, 1H), 4,66(m, 1H), 1,45(d, J=6,74Hz, 3H)	5-{[(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-15	m/z: 355,17 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,22	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,07 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,74 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J=8,79, 2,35 Hz, 1 H), 7,31 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,68 (quin, J=6,89 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,50 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	5-{[(1R)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-16	m/z: 373,09 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,35		5-{[(1S)-1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-17	m/z: 356,07 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,25	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,03 (s, 1 H), 8,59 (d, J=8,50 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,72 (d, J=2,35 Hz, 1 H), 7,47 - 7,55 (m, 2 H), 7,31 (d, J=8,79 Hz, 1 H), 5,18 - 5,31 (m, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	5-{[(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-carbonitril
I-18	m/z: 373,09 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,35		5-{[(1R)-1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-19	m/z: 373,04	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ	5-{[1-(6-clo-7-flo-2-oxo-

Hợp chất số	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Tên hóa học
	(M+H) ⁺ Rt (phút): 1,28	ppm 12,12 (s, 1 H), 7,95 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,21 (d, J=10,26 Hz, 1 H), 6,97 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 6,91 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,93 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,65 (quin, J=6,90 Hz, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,49 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-20	m/z: 385,12 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,26		5-{[(1S)-1-(6-clo-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-21	m/z: 385,14 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,26		5-{[(1R)-1-(6-clo-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-22	m/z: 385,06 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,23	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,92 (s, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,90 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,65 (quin, J=7,04 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,57 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	5-{[1-(6-clo-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-23	m/z: 462,20 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,61	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,89 (s, 1 H), 8,61 (d, J=4,69 Hz, 1 H), 7,88 (td, J=7,70, 1,91 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,54 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J=7,33, 4,98 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,96 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 6,90 (d,	5-{[(1S)-1-[6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxo)-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril

Hợp chất số	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Tên hóa học
		J=7,62 Hz, 1 H), 5,94 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,57 - 4,72 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	
I-24	m/z: 462,17 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,61	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,88 (s, 1 H), 8,61 (d, J=4,40 Hz, 1 H), 7,83 - 7,93 (m, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,54 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 7,33 - 7,43 (m, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,96 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,90 (br d, J=7,33 Hz, 1 H), 5,94 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,57 - 4,71 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	5-{\{(1R)-1-[6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino\}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-25	m/z: 462,08 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,2925	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,89 (s, 1 H), 8,58 - 8,63 (m, 1 H), 7,88 (ddd, J=7,62, 7,62, 1,76 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,54 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J=6,89, 5,42 Hz, 1 H), 7,03 (s, 1 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,90 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,94 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,56 - 4,71 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,45 Hz, 3 H).	5-{\{1-[6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl\}amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-26	m/z: 476,24 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,4	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,75 (s, 1 H), 8,55 - 8,62 (m, 1 H), 7,80 (dd, J=7,50, 7,50 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,39 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J=7,48, 4,84 Hz, 1 H), 6,96 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 6,82 - 6,89 (m, 2 H), 5,93 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,50 (q, J=6,16 Hz, 1 H), 4,61 (s, 1 H), 3,57 (s, 3 H), 1,66 (d, J=6,16 Hz, 3 H), 1,44 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	5-{\{(1S)-1-\{6-clo-2-oxo-7-[(1R)-1-(pyridin-2-yl)etoxyl]-1,2-dihydroquinolin-3-yl\}etyl]amino\}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril

Hợp chất số	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Tên hóa học
I-27	m/z: 425,55 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,48	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,83 (s, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 6,89 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,61 - 4,70 (m, 1 H), 3,92 (d, J=6,74 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H), 1,21 - 1,33 (m, 1 H), 0,56 - 0,65 (m, 2 H), 0,34 - 0,44 (m, 2 H).	5-{\{[(1S)-1-[6-clo-7-(xyclopropylmetoxy)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}\}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-28	m/z: 475,05 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,51	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 11,90 (s, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 6,97 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,91 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,95 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 4,65 (quin, J=6,82 Hz, 1 H), 4,12 (d, J=4,10 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 2,52 - 2,80 (m, 5 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	5-[(1-{6-clo-7-[(3,3-difloxybutyl)metoxy]-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl}etyl)amino]-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-29		¹ H NMR(300 MHz, DMSO-d ₆) δ : 11,80 (s rộng, 0,7H), 7,72 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,41, 1H), 5,93 (d, J = 7,68, 1H), 4,62 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 1,47 (d, J = 7,41, 3H), 1,33 (d, J = 6,03, 6H)	5-{\{[(1S)-1-[6-clo-2-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}\}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-30	m/z: 373,22 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,27	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm 12,15 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,56 - 7,65 (m, 2 H), 6,97 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 6,93 (d, J=7,62 Hz, 1 H), 5,94 (d, J=7,92 Hz, 1 H), 4,61 - 4,75 (m, 1 H), 3,58 (s, 3 H), 1,50 (d, J=6,74 Hz, 3 H)	5-{\{[(1S)-1-(6-clo-8-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}\}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-31	m/z: 356,20 (M+H) ⁺ Rt (phút):	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,52 (s, 1 H), 8,49 (d, J=2,64 Hz, 1 H), 8,24 (d, J=2,64 Hz, 1 H),	5-{\{[(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphthyridin-3-

Hợp chất số	LCMS ^a	¹ H NMR (300 MHz) δ ppm	Tên hóa học
	1,09	7,72 (s, 1 H), 6,71 - 7,07 (m, 2 H), 5,91 (d, J=8,21 Hz, 1 H), 4,52 - 4,85 (m, 1 H), 3,46 - 3,74 (s, 3 H), 1,48 (d, J=6,74 Hz, 3 H).	yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-32	m/z: 356,15 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,28	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,71 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,06 Hz, 2,19 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,71 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,60 Hz, 3H).	5-{[(1R)-1-(7-clo-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril
I-33	m/z: 356,20 (M+H) ⁺ Rt (phút): 1,28	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆): δ 12,71 (s, 1H), 7,82 (d, J = 6,57 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 2,19 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,06 Hz, 2,19 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,71 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,60 Hz, 3H).	5-{[(1S)-1-(7-clo-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril

Dữ liệu LCMS được xác định bằng *Phương pháp* 4.

Ví dụ 37 – Thử nghiệm enzym IDH1-R132H và IDH1-R132C

Các thử nghiệm được tiến hành trong đĩa màu đen 384 giếng. Phần phân ước 250 nL hợp chất được ủ với 10 μ L protein tái tổ hợp IDH1-R132H 30 nM hoặc IDH1-R132C 10 nM trong đệm thử nghiệm (Tris 50 mM pH = 7,5, NaCl 150 mM, MgCl₂ 5 mM, Albumin Huyết thanh Bò 0,1% (trọng lượng/thể tích), và Triton X-100 0,01%) trong mỗi giếng ở 25 °C trong 15 phút. Sau khi đĩa được ly tâm trong thời gian ngắn, thêm phần phân ước 10 μ L dung dịch α -ketoglutarat 2 mM và sau đó là NADPH 20 μ M được bào chế trong đệm thử nghiệm vào mỗi giếng và phản ứng được giữ ở 25 °C.

trong 45 phút. Thêm phần phân ước 10 μL dung dịch diaphoraza (diaphoraza 0,15U/mL và Resazurin 30 μM trong đệm thử nghiệm) vào mỗi giếng. Đĩa được duy trì ở nhiệt độ 25 $^{\circ}\text{C}$ trong 15 phút và sau đó được đọc trên thiết bị đọc đĩa với bước sóng kích thích và bước sóng tán xạ tương ứng là 535 nm và 590 nm. Giá trị IC_{50} của hợp chất đã cho này được tính bằng cách chỉnh hợp đường cong đáp ứng liều của quá trình ức chế mức tiêu thụ NADPH ở nồng độ với phương trình logic bốn thông số.

Ví dụ 38 – Thử nghiệm 2-HG trong tế bào sử dụng các tế bào IDH1 đột biến của HCT116

Các tế bào đột biến IDH1-R132H và IDH1-R132C đẳng gen của HCT116 được nuôi cấy trong các môi trường sinh trưởng (McCoy's 5A, huyết thanh bào thai bò 10%, 1X dung dịch antimycotic kháng sinh và G418 0,3 mg/mL) trong CO_2 5% trong thiết bị nuôi cấy ở 37 $^{\circ}\text{C}$. Để chuẩn bị thử nghiệm, các tế bào được trypsin hóa và làm hỗn dịch lại trong các môi trường thử nghiệm (McCoy's 5A không có L-glutamin, huyết thanh bào thai bò 10%, 1X dung dịch kháng sinh antimycotic và G418 0,3 mg/mL). Chuyển phần phân ước 10.000 tế bào/100 μL vào mỗi giếng của đĩa nuôi cấy mô 96 giếng trong. Ủ các tế bào qua đêm trong CO_2 5% ở 37 $^{\circ}\text{C}$ trong thiết bị nuôi cấy qua đêm để cho phép liên kết tế bào thích hợp. Sau đó thêm phần phân ước 50 μL các môi trường thử nghiệm chứa hợp chất vào mỗi giếng và đĩa thử nghiệm được giữ trong CO_2 5% ở 37 $^{\circ}\text{C}$ trong thiết bị nuôi cấy trong 24 giờ. Sau đó loại bỏ môi trường khỏi mỗi giếng và thêm 150 μL hỗn hợp metanol/nước (80/20 thể tích/thể tích) vào mỗi giếng. Các đĩa thử nghiệm được giữ ở nhiệt độ -80 $^{\circ}\text{C}$ trong tủ lạnh qua đêm để cho phép các tế bào tan hoàn toàn. Phân tích phần phân ước 125 μL dịch nổi tầng mặt đã được chiết bằng phép đo phổ khối hiệu năng cao RapidFire (RapidFire high-throughput- mass spectrometry (Agilent)) để xác định mức 2-HG trong tế bào. Giá trị IC_{50} của hợp chất đã cho này được tính bằng cách chỉnh hợp đường cong đáp ứng liều của quá trình ức chế 2-HG trong tế bào ở nồng độ đã cho với phương trình logic bốn thông số.

Bảng 6 dưới đây đưa ra hoạt tính của mỗi hợp chất theo chú giải là “++++” chỉ mức độ ức chế ở nồng độ $< 0,01 \mu\text{M}$; “+++” chỉ mức độ ức chế của hợp chất được bộc lộ ở nồng độ từ 0,01 μM và 0,1 μM ; “++” chỉ mức độ ức chế của hợp chất được bộc lộ ở nồng độ từ 0,1 μM đến 1 μM ; và “+” chỉ mức độ ức chế ở nồng độ $> 1 \mu\text{M}$ đối với

Enzym IDH1 R132H, IDH1 R132H của HCT116, và IDH1 R132C của HCT116.

Đối với Enzym IDH1 R132C, “++++” chỉ mức độ ức chế của hợp chất được bộc lộ ở nồng độ $< 0,1 \mu\text{M}$; “+++” chỉ mức độ ức chế của hợp chất được bộc lộ ở nồng độ từ $0,1 \mu\text{M}$ và $1 \mu\text{M}$; “++” chỉ mức độ ức chế của hợp chất được bộc lộ ở nồng độ từ $1 \mu\text{M}$ đến $10 \mu\text{M}$; và “+” chỉ mức độ ức chế của hợp chất được bộc lộ ở nồng độ $> 10 \mu\text{M}$.

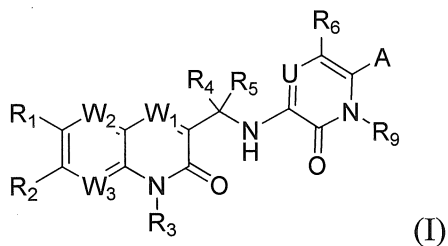
Bảng 6 Các kết quả của các hợp chất minh họa có công thức I trong các thử nghiệm IDH1-R132H, IDH1-R132C, IDH1-MS-HTC116-R132H, và IDH1-MS-HTC116-R132C.

Hợp chất số	Enzym IDH1 R132H Khoảng	Enzym IDH1 R132C Khoảng	HCT116 IDH1 R132H Khoảng	HCT116 IDH1 R132C Khoảng
I-1	+++			
I-2	++	+		
I-3	++	+		
I-4	+++	+++		
I-5	++	+		
I-6	++	+		
I-7	+			
I-8	+			
I-9	++	+		
I-10	+			
I-11	++	+		
I-12	+++	+		
I-13	+++	+++	+++	+++
I-14	+++	+++	+++	++
I-15	+	++		
I-16	+++	+++	+++	++
I-17	+++	+++	+++	++
I-18	+	+		
I-19	+++	+++	+++	+++
I-20	+++	++++	++++	+++

I-21	+	+		
I-22	+++	++++	++++	+++
I-23	+++	++++	++++	++++
I-24	+	+		
I-25	+++		++++	++++
I-26	++++	++++	++++	++++
I-27	++++	++++	++++	+++
I-28	+++		+++	+++
I-29	++++	++++	+++	+++
I-30	+++	+++	+++	++
I-31	++	++	+++	+
I-32	++	++	+	+
I-33	++	++	++	+

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



hoặc muối, chất đồng phân đối ảnh, hydrat, solvat, hoặc tautome được dựng của nó,

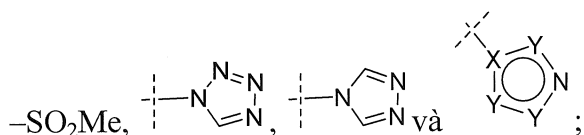
trong đó:

mỗi W_1 và W_2 độc lập là CH, CF hoặc N;

W_3 độc lập là CR_2 hoặc N;

U là N hoặc CR_6 ;

A được chọn từ nhóm gồm H, D, halogen, CN, -CHO, -COOH, -COOR, -C(O)NH₂, -C(O)NHR, R'S(O)₂-, -O(CH₂)_nC(O)R', R'S(O)-, heteroaryl, -SOMe,



trong đó X và Y mỗi lần xuất hiện độc lập là C, N, NR', S, và O, với điều kiện là vòng chứa X và Y không thể có nhiều hơn 4 nguyên tử N hoặc NH hoặc nhiều hơn một nguyên tử S hoặc O, và trong đó S và O không liền kề nhau;

R và R' mỗi lần xuất hiện độc lập được chọn từ nhóm gồm H, OH, CN, -CH₂CN, halogen, -NR₇R₈, CHCF₂, CF₃, C₁-C₆ alkyl, R₇S(O)₂-, C₁-C₆ alkoxy, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, C₃-C₈ xycloalkylalkyl, heteroxyclyl 3 đến 8 cạnh, aryl, và heteroaryl, trong đó mỗi R tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm OH, halogen, C₁-C₆ alkoxy, NH₂, R₇S(O)₂-, CN, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl 3 đến 8 cạnh, aryl, heteroaryl, và R₇S(O)-;

R_1 độc lập là OH, CN, halogen, CHCF_2 , CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, heteroxyclyl 3 đến 8 cạnh, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó mỗi $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, heteroxyclyl 3 đến 8 cạnh, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế một hoặc nhiều lần bằng phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, OH, NH_2 , CN, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy;

mỗi R_2 độc lập là H, OH, CN, halogen, CF_3 , CHF_2 , benzyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, NH_2 , $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{R}'$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{R}'$, NHR_7 ; $-\text{N}(\text{R}_7)(\text{R}_8)$, $\text{NHC}(\text{O})\text{R}_7$, $\text{NHS}(\text{O})\text{R}_7$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}_7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_7$, $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{R}_7$, OCH_2R_7 , CHRR' hoặc $\text{OCHR}'\text{R}_7$, trong đó $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl hoặc $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm gồm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều halogen, heteroxyclyl 3 đến 8 cạnh, aryl, -heteroaryl- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, và heteroaryl;

hoặc R_1 và R_2 có thể kết hợp để tạo thành $\text{C}_4\text{-C}_6$ xycloalkyl hoặc heteroxyclyl 3 đến 8 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử được chọn từ nhóm gồm N, O, và S;

R_3 là H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, hoặc -OH;

R_4 và R_5 độc lập là H, halogen, CH_2OH , $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkyl được thế bằng halogen, hoặc R_4 và R_5 khi được kết hợp có thể tạo thành $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkyl hoặc $\text{C}_3\text{-C}_6$ heteroxyclyl;

mỗi R_6 là H, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl được thế bằng halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy được thế bằng một hoặc nhiều halogen, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, 3 đến 8 cạnh heteroxyclyl, aryl, hoặc heteroaryl;

R_7 và R_8 độc lập là H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoxy, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, heteroxyclyl 3 đến 8 cạnh, aryl, và heteroaryl; hoặc khi được kết hợp R_7 và R_8 có thể tạo ra heteroxyclyl 3 đến 8 cạnh hoặc vòng heteroaryl;

R_9 độc lập là H, D, CD_3 , CF_3 , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_2\text{-C}_6$ alkenyl, $\text{C}_3\text{-C}_6$ alkynyl, $\text{C}_3\text{-C}_8$ xycloalkyl, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl, và xycloalkyl tùy ý được thế bằng amino, OH, halo, hoặc alkoxy; và

n là 0, 1, hoặc 2;

với điều kiện là khi A là H, thì R₁ không phải là C₁-C₆ alkyl hoặc C₁-C₆ alkoxy và R₁ và R₂ không thể kết hợp để tạo ra heterocyclyl 3 đến 8 cạnh.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là CN, H hoặc F.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó A là CN và U là N.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó A là CN và R₉ là H, C₁-C₆ alkyl hoặc C₃-C₆ xycloalkyl.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R₉ là metyl.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₃ là H, metyl hoặc etyl.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

a) R₄ và R₅ là H; hoặc

b) R₄ là H và R₅ là metyl; hoặc

c) R₄ và R₅ là halogen; hoặc

d) R₄ là F và R₅ là metyl; hoặc

e) R₄ và R₅ có thể kết hợp để tạo ra C₃-C₅ xycloalkyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₄ là H và R₅ là (*S*)-metyl.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó W₁, W₂, và W₃ là CH hoặc CF.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó W₁ hoặc W₃ là N.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₁ là halogen.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R₁ là clo.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

a) R₂ là H, halogen, hoặc C₁-C₆ alkoxy; hoặc

b) R₂ là C₁-C₆ alkoxy được thế bằng heteroaryl hoặc heterocyclyl 3 đến 8 cạnh.

14. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ nhóm gồm:

5-[[6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

6-clo-3-[[1-etyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl}-1,2-dihydroquinolin-2-on;

6-clo-3-[[1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl}-1,2-dihydroquinolin-2-on;

5-[[6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)metyl]amino}-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

6-clo-3-[[1-xyclopropyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl}-1,2-dihydroquinolin-2-on;

3-[[6-bromo-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl}-6-clo-1,2-dihydroquinolin-2-on;

6-clo-7-metoxo-3-[[1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl}-1,2-dihydroquinolin-2-on;

6-clo-3-[[1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino]metyl}-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1,2-dihydroquinolin-2-on;

5-[[1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-[[1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-[[1R)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-[[1S)-1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-[[1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyrazin-2-carbonitril;

- 5-{[(1R)-1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[1-(6-clo-7-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[(1S)-1-(6-clo-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[(1R)-1-(6-clo-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[1-(6-clo-7-metoxo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[(1S)-1-[6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxo)-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[(1R)-1-[6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxo)-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-({1-[6-clo-2-oxo-7-(pyridin-2-ylmetoxo)-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl}amino)-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[(1S)-1-{6-clo-2-oxo-7-[(1R)-1-(pyridin-2-yl)etoxo]-1,2-dihydroquinolin-3-yl}etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[(1S)-1-[6-clo-7-(xyclopropylmetoxo)-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[(1S)-1-[6-clo-2-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[(1S)-1-(6-clo-8-flo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;
- 5-{[(1R)-1-(7-clo-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihdropyridin-2-carbonitril;

5-{[(1S)-1-(7-clo-3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{[(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-6-oxo-1-(trifluorometyl)-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{[(1S)-1-[7-(azetidin-1-yl)-6-clo-2-oxo-1,2-dihydro-1,8-naphtyridin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

5-{[(1S)-1-[7-(azetidin-1-yl)-6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl]etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril;

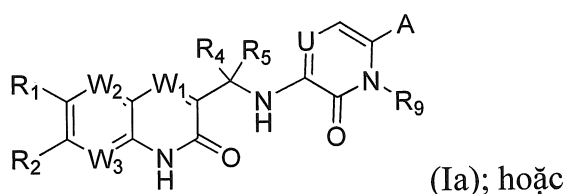
6-clo-3-[(1S)-1-{[1-metyl-2-oxo-6-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)-1,2-dihydropyridin-3-yl]amino}etyl]-1,2-dihydroquinolin-2-on; và

5-{[(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carboxamit.

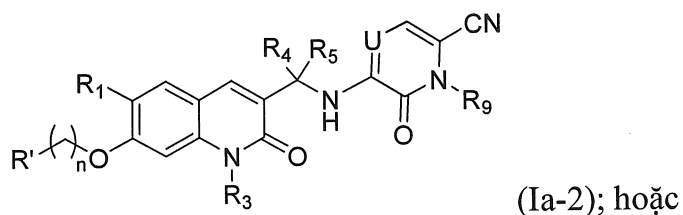
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-{[(1S)-1-(6-clo-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-3-yl)etyl]amino}-1-metyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-2-carbonitril.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có:

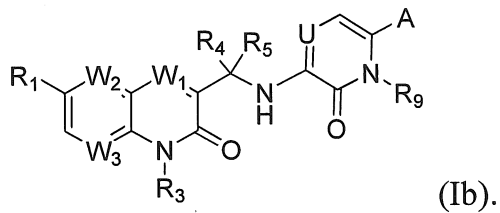
a) công thức Ia:



b) công thức Ia-2:

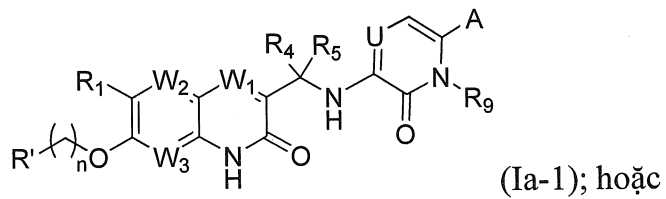


c) công thức Ib:

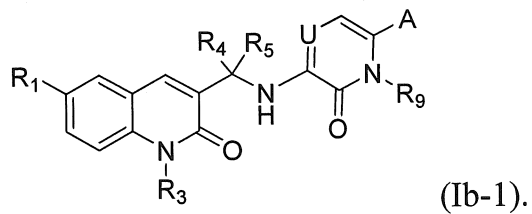


17. Hợp chất theo điểm 16, trong đó hợp chất này có:

a) công thức Ia-1:

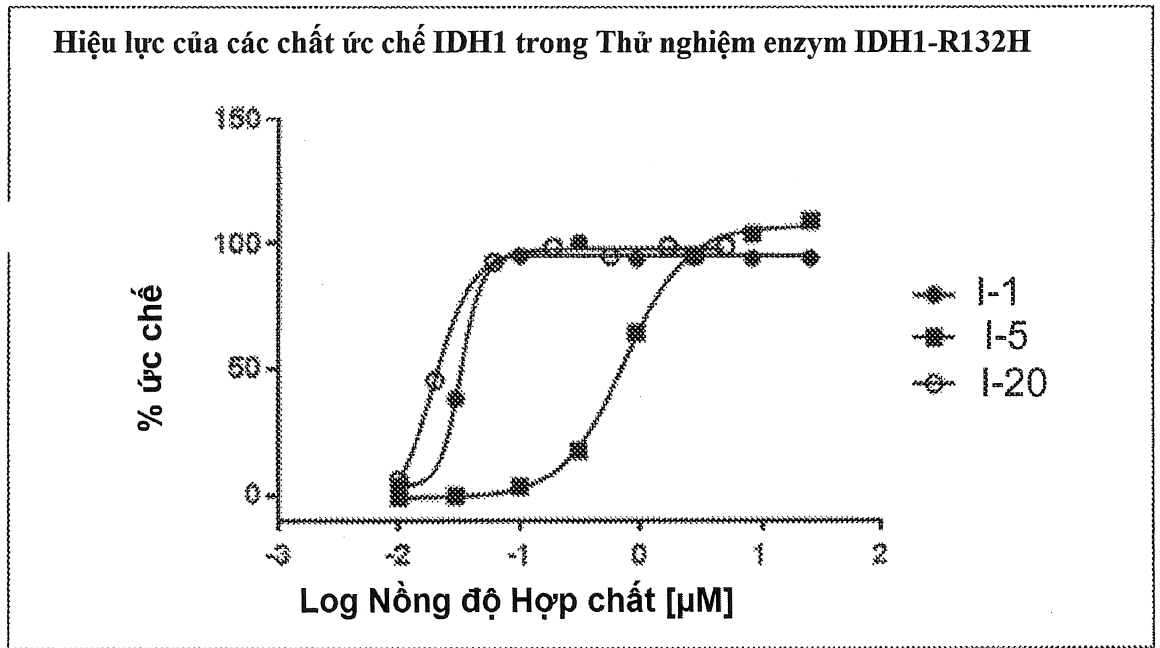


b) công thức Ib-1:



18. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 và chất mang dược dụng.

Fig.1 Hiệu lực của các chất ức chế IDH1 trong Thử nghiệm enzym IDH1-R132H



I-1	0,033
I-5	0,742
I-20	0,02