



(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)



1-0028739

(51)⁸ C07D 461/00; C07D 519/00; A61P
25/08; A61P 9/10

(13) B

(21) 1-2017-03352

(22) 02/02/2016

(86) PCT/CN2016/073143 02/02/2016

(87) WO 2016/124129 A1 11/08/2016

(30) 201510058257.7 04/02/2015 CN; 201610052158.2 26/01/2016 CN

(45) 25/07/2021 400

(43) 25/12/2017 357A

(73) HARBIN PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD. GENERAL
PHARMACEUTICAL FACTORY (CN)

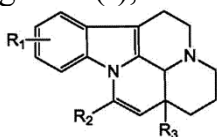
No.109 Xuefu Road, Nangang District, Harbin, Heilongjiang 150086, China

(72) YUAN, Shujie (CN); YANG, Xinchun (CN); ZHAO, Jinlong (CN); ZHANG, Daoxu
(CN); SUN, Mingda (CN); LIU, Jiaji (CN); WEI, Tao (CN); ZHAO, Huanan (CN);
LUO, Yunfu (CN); YANG, Chundao (CN).

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT DIAZA-BENZOFLORENTREN

(57) Sáng chế đề cập đến nhóm các hợp chất diaza-benzoflorentren. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), các muối được dụng hoặc tautome của nó



(1)

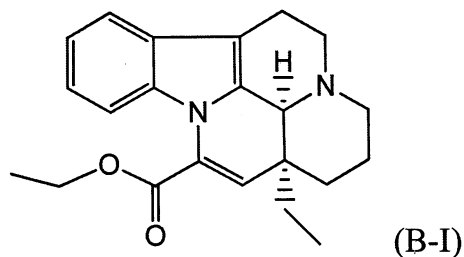
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến nhóm các hợp chất diaza-benzoflorantren, cụ thể là đề cập đến hợp chất có công thức (I), các muối được dụng hoặc tautome của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Theo nghiên cứu của Tổ chức y tế thế giới (World Health organization: WHO), chứng đột quỵ não, sau bệnh tim thiếu máu cục bộ, trở thành nguyên nhân thứ hai gây tử vong. Trong khi đó, chứng đột quỵ não rất có khả năng gây ra sự dị dạng và tàn tật, và ảnh hưởng nghiêm trọng đến bệnh nhân và chất lượng cuộc sống của gia đình họ. Do đó, cần tìm ra cách cải thiện tình trạng sức khỏe của bệnh nhân bị đột quỵ và phục hồi chức năng cơ thể của họ cũng như khả năng làm việc, để họ có thể sống cuộc sống tốt hơn và sự tiến triển bệnh tốt. Điều này cũng có lợi cho việc làm giảm gánh nặng không chỉ cho các đối tượng mà còn cho cả xã hội.

Hợp chất vinpocetine, có công thức B-I, là indol alkaloit được chiết từ cây dừa cạn nhỏ. Vinpocetine có độ tan trong chất béo cao và có thể dễ dàng đi qua hàng rào máu não, vì thế nó có thể có hiệu quả với nồng độ cao ở mô não. Vinpocetine được phát triển bởi công ty Gedeon Richter Co., Hungari, năm 1978. Nó có lịch sử hơn 30 năm ở châu Âu. Hợp chất này được sử dụng chủ yếu để cải thiện các triệu chứng do di chứng của bệnh nhồi máu não, di chứng của bệnh xuất huyết não, bệnh vữa xơ động mạch não, v.v. gây ra. Từ khi vinpocetine có mặt trên thị trường, nó được cho là thuốc thông thường để điều trị bệnh tim mạch và bệnh mạch não. Gần đây, đã phát hiện được rằng vinpocetine có thể cải thiện tình trạng suy giảm trí nhớ do tuổi già và hoạt động tinh thần của người khỏe mạnh. Ngoài ra, đã phát hiện được rằng vinpocetine cũng hữu ích trong việc cải thiện tình trạng rối trí, rối loạn giảm chú ý, dễ bị kích thích, rối loạn thị giác và thính giác, biến động cảm xúc, v.v..

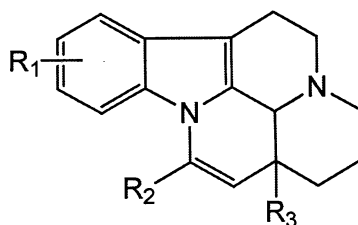


Tỷ lệ mắc bệnh và tàn tật do chứng đột quỵ não là rất cao ở Trung Quốc đã trở thành gánh nặng cho hệ thống y tế Trung Quốc. Vinpocetine được sử dụng rộng rãi để điều trị chứng đột quỵ não và các bệnh liên quan khác ở Trung Quốc, và là cách điều trị chủ yếu để cải thiện sự tiến triển của chứng đột quỵ não. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị của vinpocetine vẫn không rõ ràng, và độ sinh khả dụng rất thấp.

Bệnh động kinh là hội chứng rối loạn chức năng não tạm thời tái phát mạn tính, và đặc trưng bởi sự phóng điện bất thường của các neuron thần kinh ở não, điều này dẫn đến nguy cơ các cơn động kinh tái phát. Bệnh động kinh là bệnh của hệ thần kinh phổ biến. Tỷ lệ mắc bệnh này cao thứ hai chỉ sau chứng đột quỵ não.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

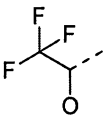
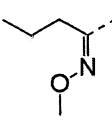
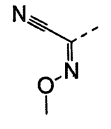
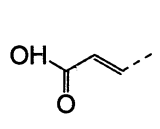
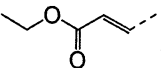
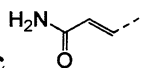
Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I), các muối được dụng hoặc tautome của nó, trong đó



(I)

các nhóm R_1 và R_3 riêng biệt và độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH_2 , CHO, hoặc COOH; hoặc các nhóm R_1 và R_3 riêng biệt và độc lập được chọn từ nhóm, tùy ý được thế bằng nhóm R_{01} , bao gồm $C(=O)NH_2$, $S(=O)NH_2$, $S(=O)_2NH_2$, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} heteroalkyl, C_{3-10} hydrocarbonyl mạch vòng, C_{3-10} hydrocarbonyl dị vòng, C_{1-10} alkyl được thế bằng C_{3-10} xyclohydrocarbonyl hoặc C_{3-10} heteroxyclohydrocarbonyl, C_{1-10} heteroalkyl được thế bằng C_{3-10} xyclohydrocarbonyl hoặc C_{3-10} heteroxyclohydrocarbonyl, C_{1-10} alkenyl, và C_{1-10} heteroalkenyl;

R_2 được chọn từ hydrocarbonyl mạch vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh, hydrocarbonyl

dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh, , , , ,
 hoặc , mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm R₀₁;

R₀₁ được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH₂, CHO, COOH, C(=O)NH₂, S(=O)NH₂, S(=O)₂NH₂ hoặc R₀₂;

R₀₂ được chọn từ C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ heteroalkyl, C₃₋₁₀ xycloalkyl, C₃₋₁₀ alkyl dị vòng, aminoaxyl, hoặc nhóm dị vòng không no có từ 5 đến 12 cạnh;

“hetero-” là nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại, được chọn từ nhóm bao gồm -C(=O)N(R_{d3})-, -N(R_{d4})-, -C(=NR_{d5})-, -S(=O)₂N(R_{d6})-, -S(=O)N(R_{d7})-, -O-, -S-, =O, =S, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- và -N(R_{d8})C(=O)N(R_{d9})-;

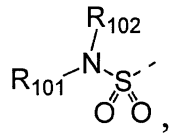
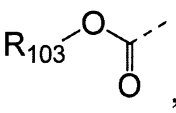
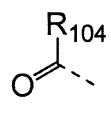
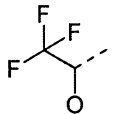
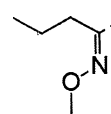
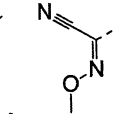
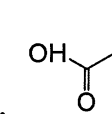
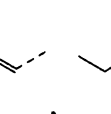
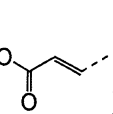
các nhóm R_{d3-d9} riêng biệt và độc lập được chọn từ H, NH₂, hoặc R₀₂;

R₀₂ tùy ý được thế bằng nhóm R₀₀₁;

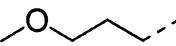
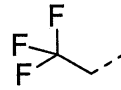
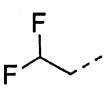
R₀₀₁ được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, N(CH₃)₂, NH(CH₃), NH₂, CHO, COOH, C(=O)NH₂, S(=O)NH₂, S(=O)₂NH₂, triflometyl, aminometyl, hydroxymetyl, metyl, metoxy, formyl, metoxycacbonyl, metansulfonyl, hoặc metylsulfinyl;

số lượng nhóm R₀₁, R₀₀₁, nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại riêng biệt và độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3.

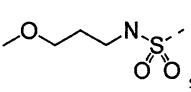
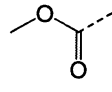
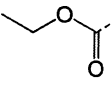
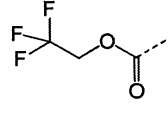
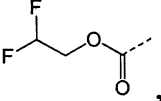
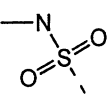
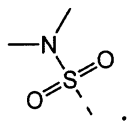
Theo một phương án của sáng chế, các nhóm R₁ và R₃ riêng biệt và độc lập được

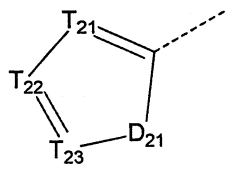
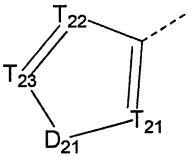
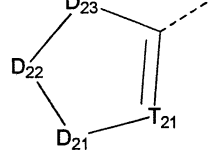
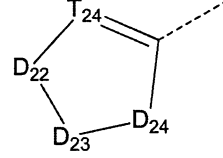
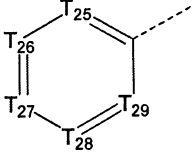
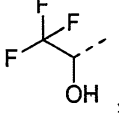
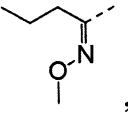
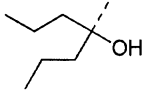
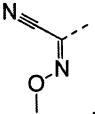
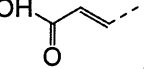
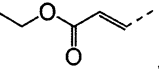
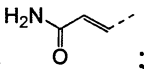
chọn từ H, , , , hoặc R₁₀₅; các nhóm R₁₀₁₋₁₀₅ riêng biệt và độc lập được chọn từ C₁₋₆ alkyl hoặc C₁₋₆ heteroalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm R₀₀₁; hoặc các nhóm R₁ và R₃ riêng biệt và độc lập được chọn từ hydrocarbyl mạch vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh, hydrocarbyl dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh, , , , ,  hoặc , mỗi nhóm này được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R₀₁.

Theo một phương án của sáng chế, các nhóm R₁₀₁₋₁₀₅ riêng biệt và độc lập được

chọn từ nhóm bao gồm H, , , H_3C ,  và .

Theo một phương án của sáng chế, các nhóm R_1 và R_3 riêng biệt và độc lập được

chọn từ nhóm bao gồm H, , , , , , ,
, , , và .

Theo một phương án của sáng chế, R_2 được chọn từ ,
, , , , , ,
, , , , hoặc .

trong đó:

từ 0 đến 2 nhóm trong số các nhóm T_{21-23} là N, và nhóm còn lại là $\text{C}(\text{R}_t)$;

D_{21} được chọn từ $-\text{C}(\text{R}_{d1})(\text{R}_{d2})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{d3})-$, $-\text{N}(\text{R}_{d4})-$, $-\text{C}(=\text{NR}_{d5})-$,

$-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{d6})-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{d7})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{S}(=\text{O})-$,

$-\text{S}(=\text{O})_2-$ hoặc $-\text{N}(\text{R}_{d8})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{d9})-$;

T_{24} được chọn từ N hoặc $\text{C}(\text{R}_t)$;

các nhóm D_{22-24} riêng biệt và độc lập được chọn từ $-\text{C}(\text{R}_{d1})(\text{R}_{d2})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{d3})-$,

$-\text{N}(\text{R}_{d4})-$, $-\text{C}(=\text{NR}_{d5})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{d6})-$, $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{d7})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$,

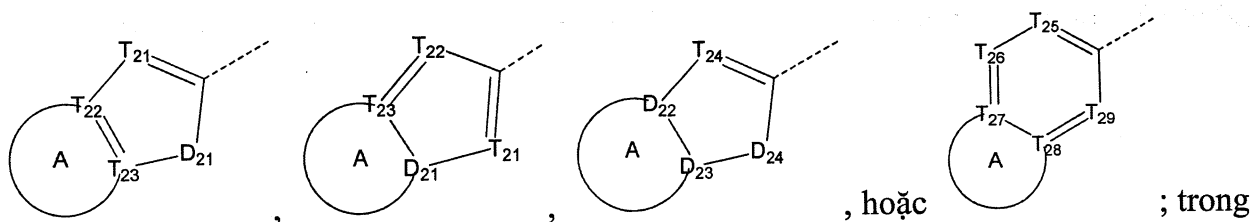
$-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{S}(=\text{O})_2-$ hoặc $-\text{N}(\text{R}_{d8})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{d9})-$;

từ 0 đến 2 nhóm trong số các nhóm T_{25-29} là N, và nhóm còn lại là $\text{C}(\text{R}_t)$;

tùy ý, hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_t và R_{d1-d9} được liên kết với nguyên tử hoặc nhóm chung để cùng nhau tạo thành một hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh;

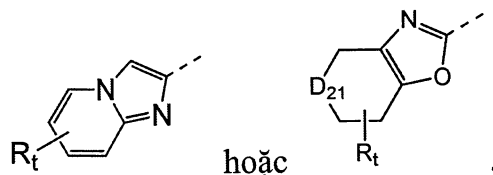
các nhóm R_t , R_{d1} và R_{d2} riêng biệt và độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH_2 , CHO, COOH, $C(=O)NH_2$, $S(=O)NH_2$, hoặc $S(=O)_2NH_2$; hoặc các nhóm R_t , R_{d1} và R_{d2} riêng biệt và độc lập được chọn từ nhóm, tùy ý được thế bằng nhóm R_{01} , bao gồm C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkyl heteroalkyl, C_{3-10} hydrocarbyl mạch vòng, hoặc C_{3-10} hydrocarbyl dị vòng, C_{1-10} alkyl được thế bằng C_{3-10} xyclohydrocarbyl hoặc C_{3-10} heteroxyclohydrocarbyl, C_{1-10} heteroalkyl được thế bằng C_{3-10} xyclohydrocarbyl hoặc C_{3-10} heteroxyclohydrocarbyl, C_{1-10} alkenyl, và C_{1-10} heteroalkenyl;

Theo một phương án của sáng chế, R_2 riêng biệt và độc lập được chọn từ



đó A là vòng cacbon hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 3 đến 8 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R_t .

Theo một phương án của sáng chế, R_2 riêng biệt và độc lập được chọn từ

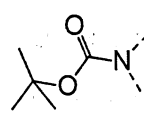


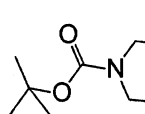
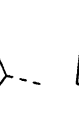
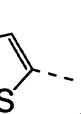
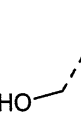
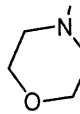
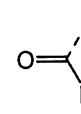
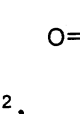
Theo một phương án của sáng chế, các nhóm R_t và R_{d1-d9} riêng biệt và độc lập được chọn từ H, NH_2 , hoặc CN; hoặc C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} alkyl dị vòng, nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc aminoaxyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm R_{001} ; các nhóm R_t và R_{d1-d2} riêng biệt và độc lập được chọn từ F, Cl, Br, hoặc I.

Theo một phương án của sáng chế, tốt hơn nếu các nhóm R_t và R_{d1-d9} riêng biệt và độc lập được chọn từ C_{1-6} alkylamino, N,N-di(C_{1-3} alkyl) amino, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkylamino, C_{3-6} alkylamino dị vòng, C_{3-6} xycloalkoxy, C_{3-6} xycloalkyl axyl, C_{3-6} alkoxycarbonyl mạch vòng, C_{3-6} xycloalkylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkylsulfinyl, aminoaxyl, hoặc heteroxyclyl không nó có 5 đến 6 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm R_{001} .

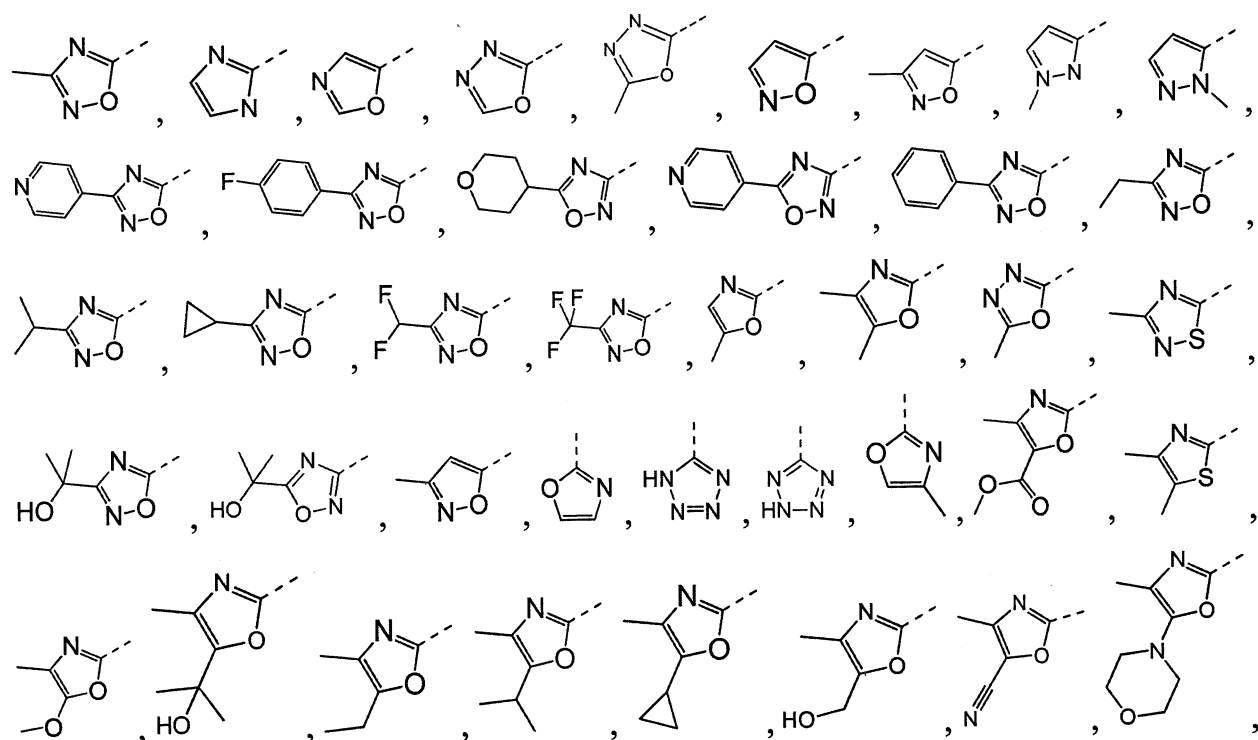
Theo một phương án của sáng chế, tốt hơn nữa nếu các nhóm R_t và R_{d1-d9} riêng biệt và độc lập được chọn từ nhóm aryl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm R_{001} .

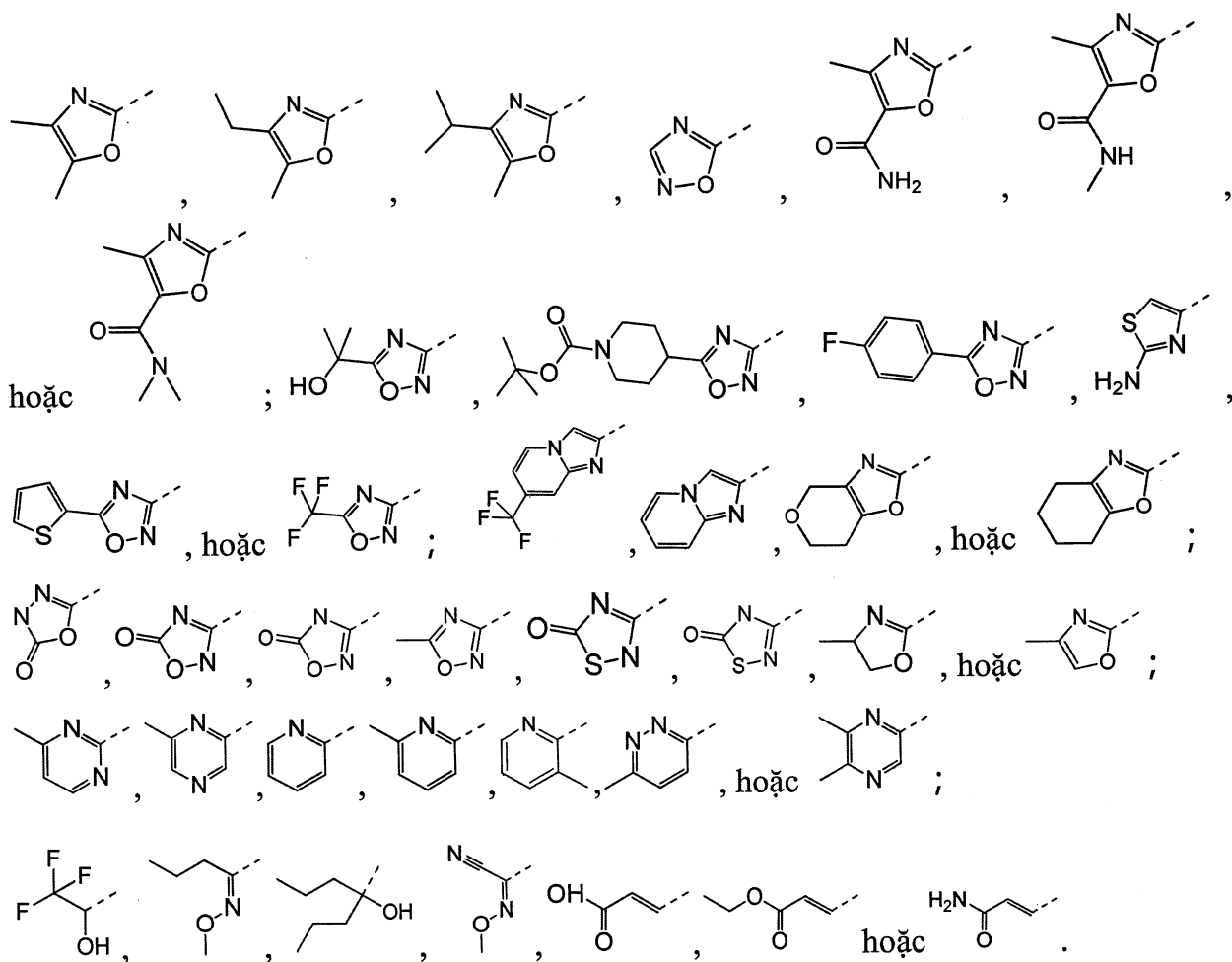
Theo một phương án của sáng chế, tốt hơn nữa nếu các nhóm R_t và R_{d1-d9} riêng biệt và độc lập được chọn từ phenyl, pyridyl hoặc thienyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm R_{001} .

Theo một phương án của sáng chế, trong đó nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S, $-C(=O)O-$, hoặc .

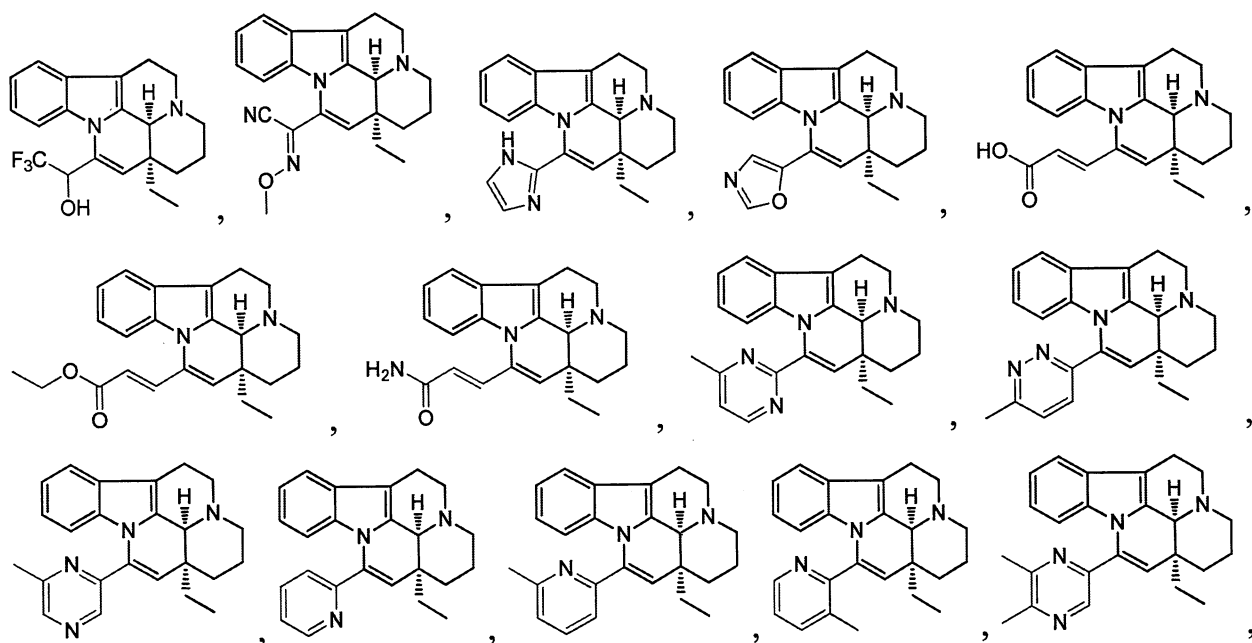
Theo một phương án của sáng chế, các nhóm R_t và R_{d1-d9} riêng biệt và độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, NH_2 , CH_3 , CN, , , , , , , , , , , , , , , , , , , , , hoặc .

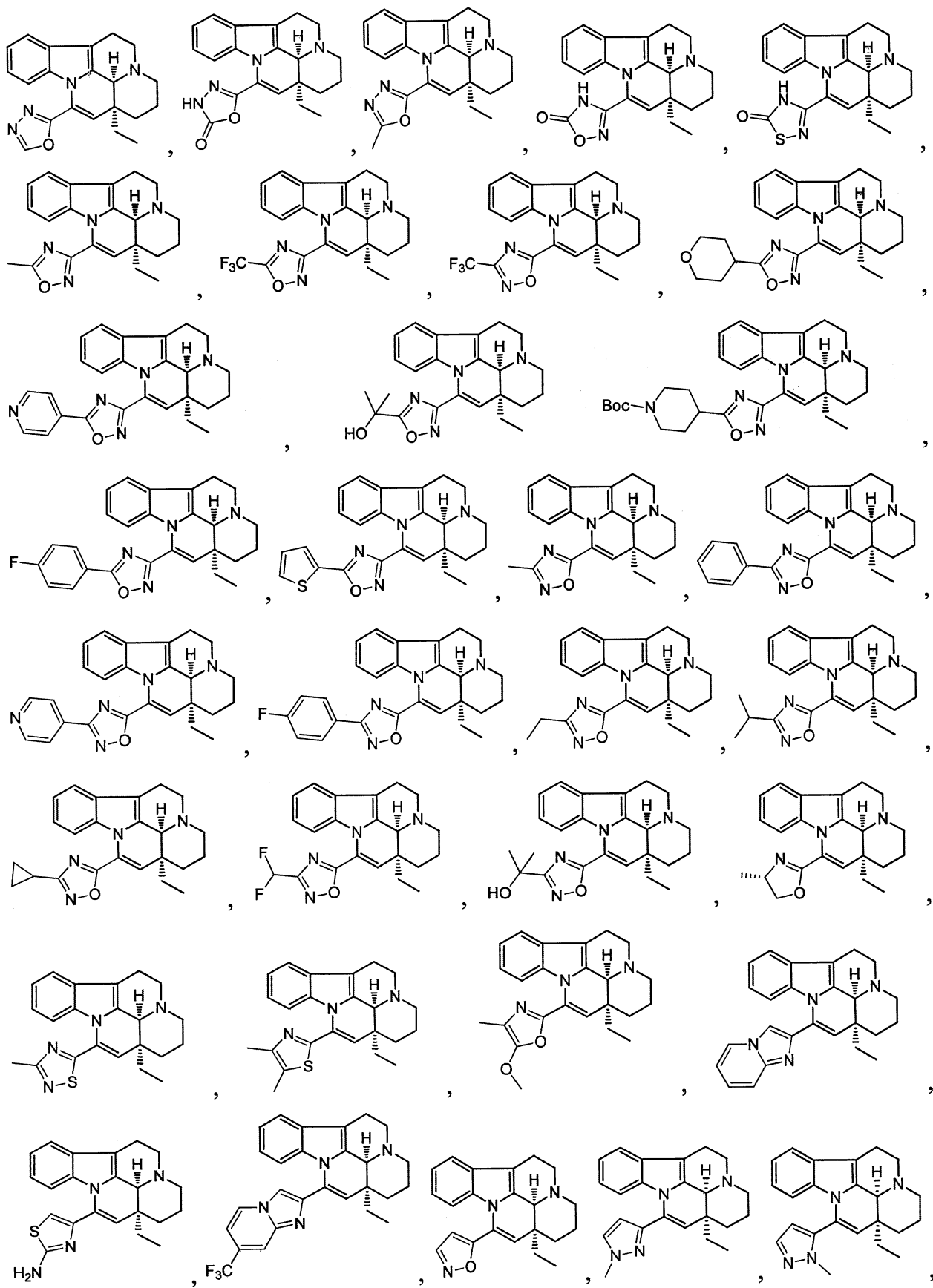
Theo một phương án của sáng chế, các nhóm R_{1-3} riêng biệt và độc lập được chọn từ các nhóm có công thức sau:

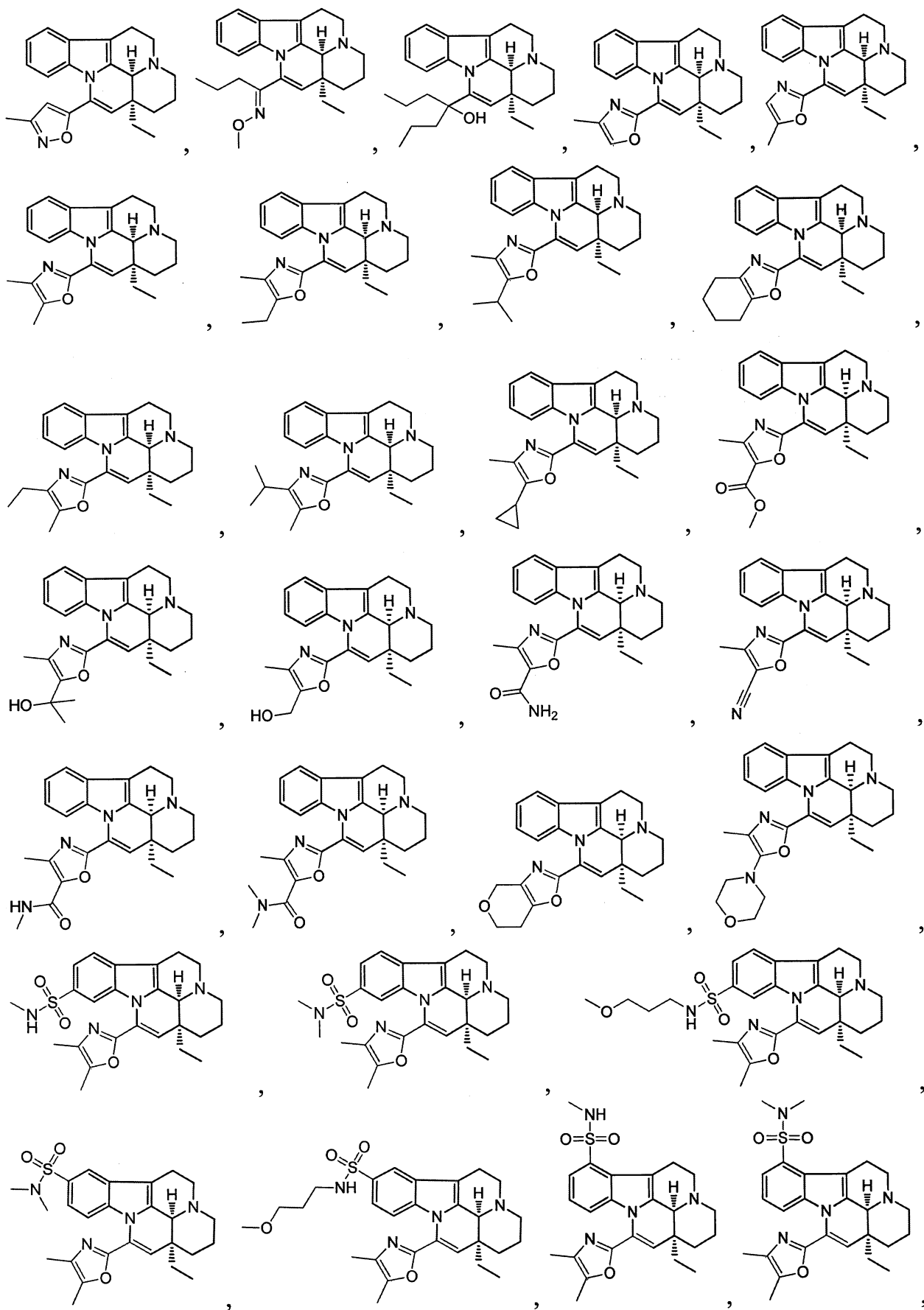


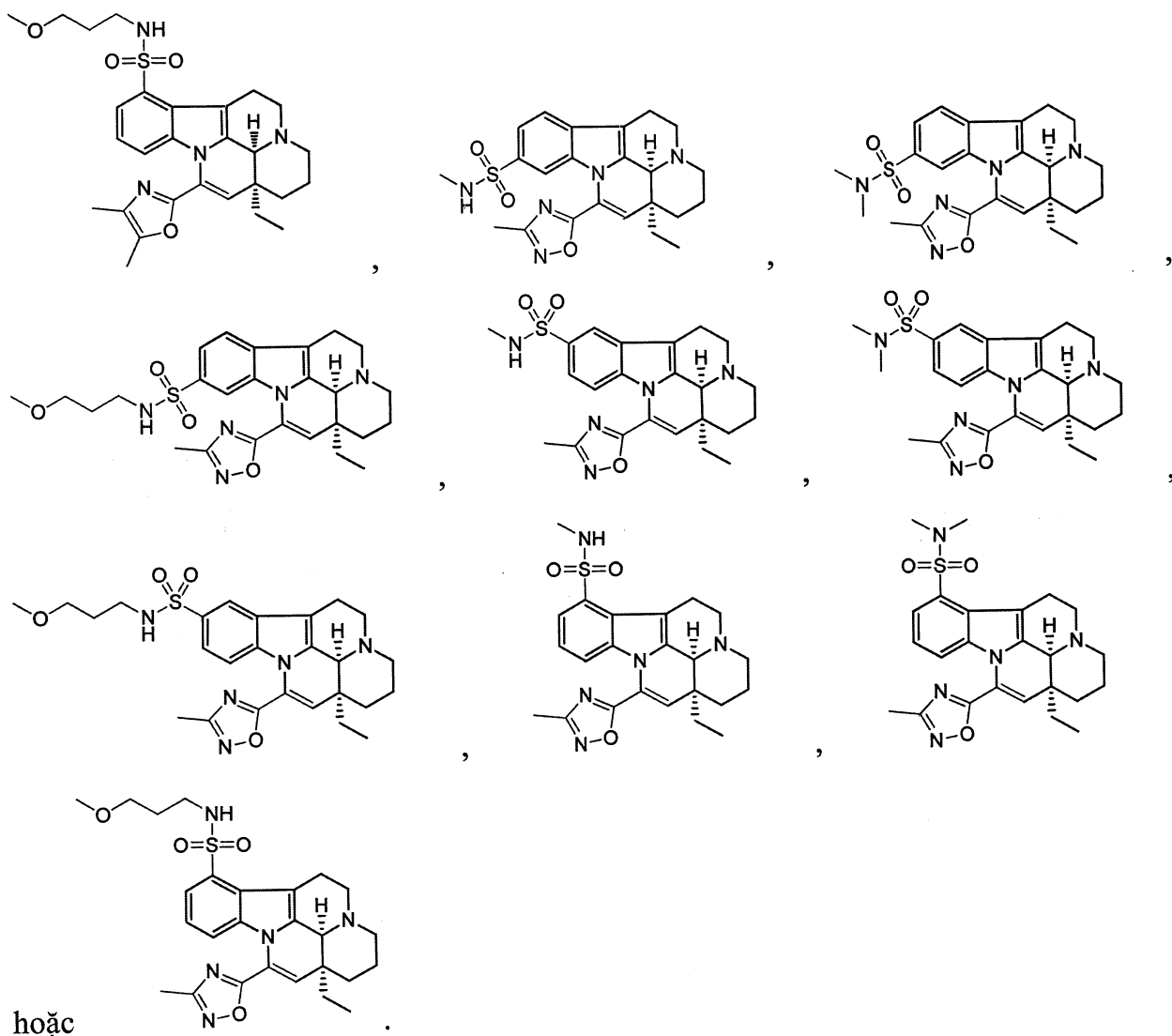


Theo một phương án của sáng chế, hợp chất, các muối được dùng hoặc tautome của nó theo điểm 1 được chọn từ các hợp chất có công thức:









Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất, các muối được dụng hoặc tautome của nó để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ngạt máu não hoặc bệnh động kinh.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Trừ khi có định nghĩa khác, các thuật ngữ và cụm từ được sử dụng ở đây có nghĩa được nêu dưới đây. Nếu một thuật ngữ hoặc cụm từ cụ thể không được định nghĩa cụ thể, thuật ngữ hoặc cụm từ này không được coi là không xác định. Đúng hơn là các thuật ngữ được sử dụng theo nghĩa đã được chấp nhận của chúng. Các tên thương mại được sử dụng ở đây được dự định để chỉ các sản phẩm hoặc thành phần có hoạt tính tương ứng.

C₁₋₁₀ được chọn từ C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, hoặc C₁₀; và C₃₋₁₀ được chọn từ C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, hoặc C₁₀.

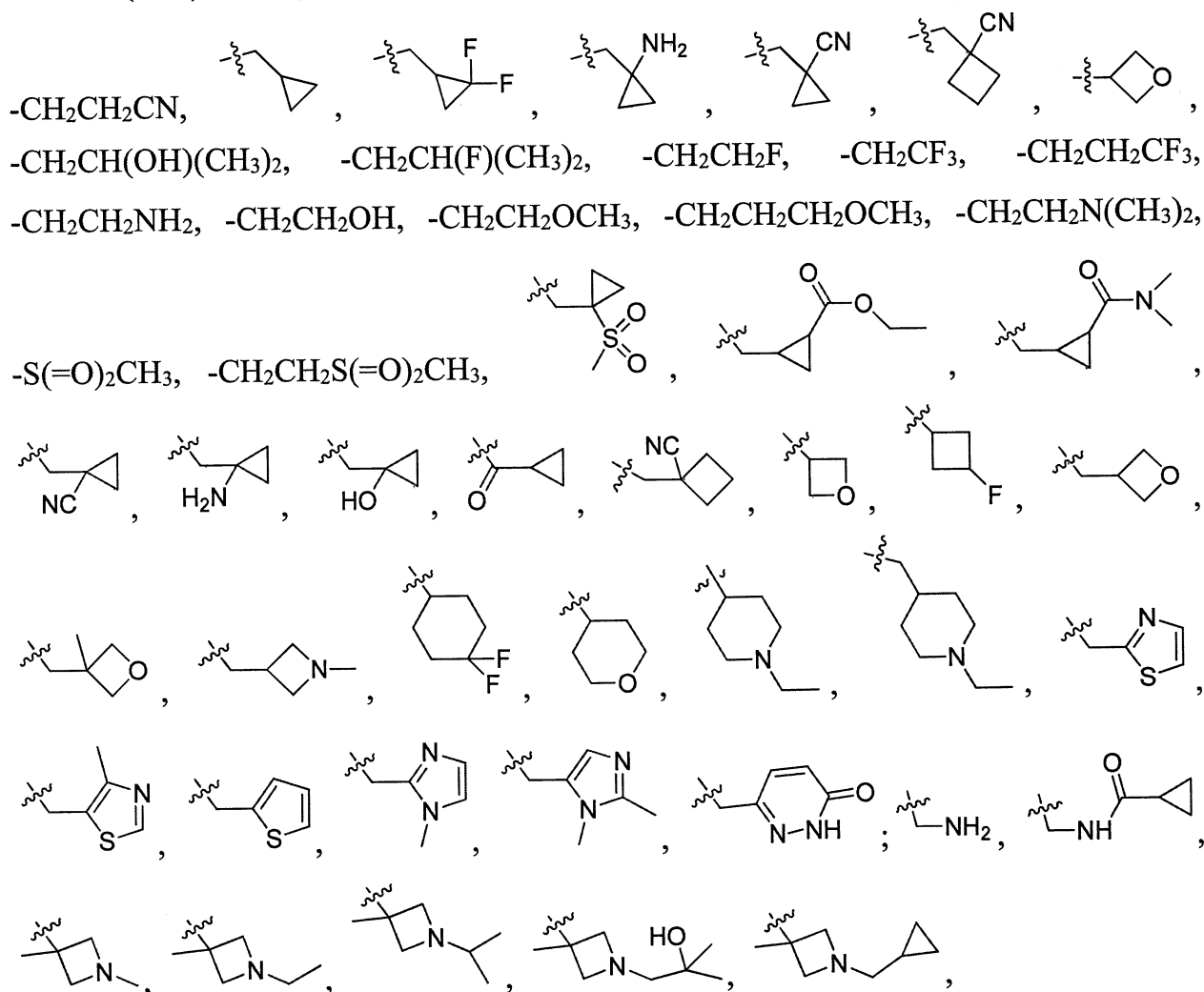
C₁₋₁₀ alkyl hoặc heteroalkyl, C₃₋₁₀ hydrocarbyl mạch vòng hoặc hydrocarbyl dị

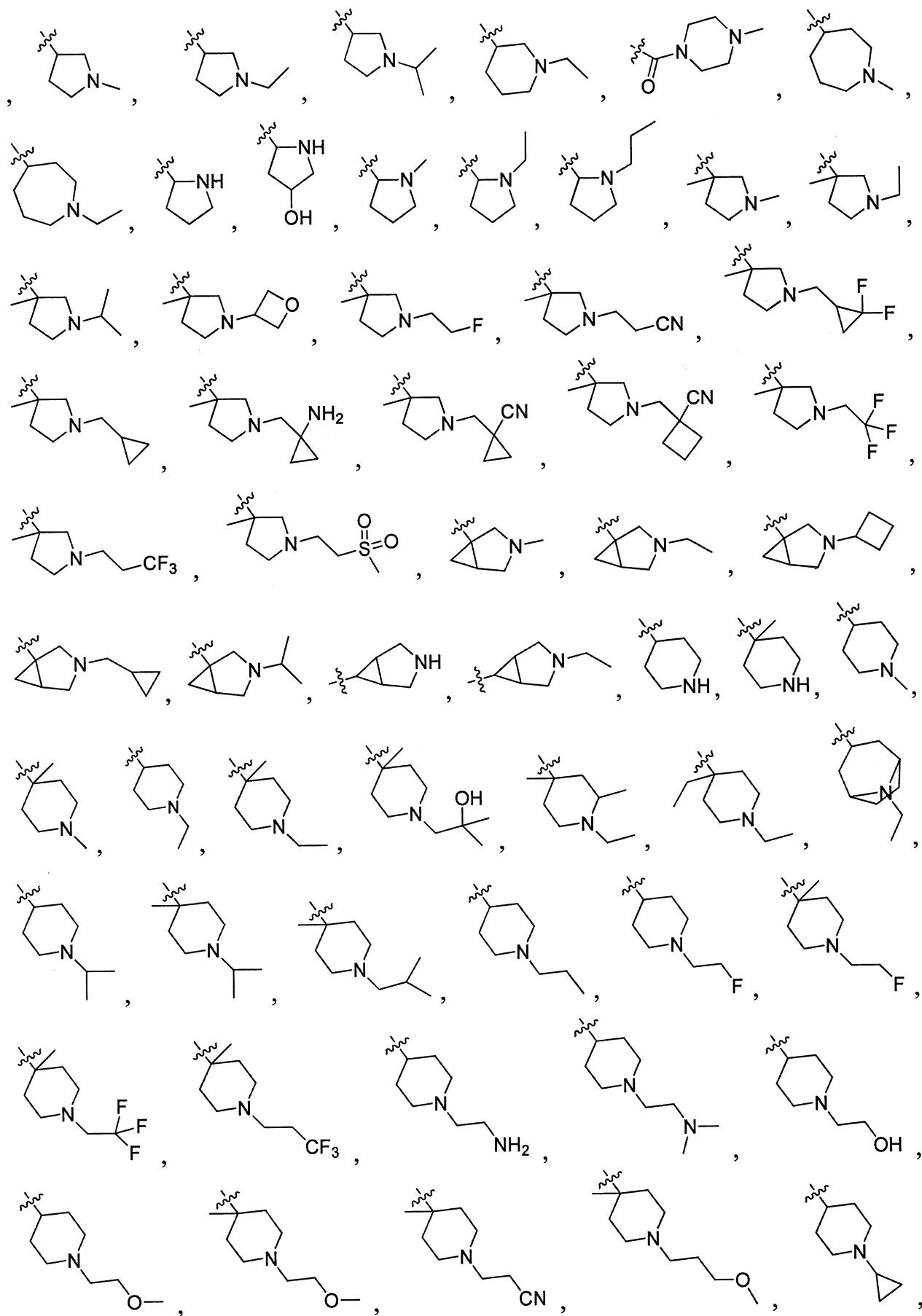
vòng, C₁₋₁₀ alkyl hoặc heteroalkyl được thế bằng C₃₋₁₀ hydrocarbonyl mạch vòng hoặc hydrocarbonyl dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các nhóm sau:

C₁₋₁₀ alkyl, C₁₋₁₀ alkylamino, N,N-di (C₁₋₁₀ alkyl) amino, C₁₋₁₀ alkoxy, C₁₋₁₀ alkylaxyl, C₁₋₁₀ alkoxycarbonyl, C₁₋₁₀ alkyl sulfonyl, C₁₋₁₀ alkyl sulfinyl, C₃₋₁₀ alkyl mạch vòng, C₃₋₁₀ alkylamino mạch vòng, C₃₋₁₀ alkylamino dị vòng, C₃₋₁₀ alkoxy mạch vòng, C₃₋₁₀ alkylaxyl mạch vòng, C₃₋₁₀ alkoxycarbonyl mạch vòng, C₃₋₁₀ alkyl sulfonyl mạch vòng, C₃₋₁₀ alkyl sulfinyl mạch vòng;

metyl, etyl, propyl, isopropyl, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3)(\text{OH})$, xyclopropyl, xyclobutyl, propyl meten, xyclopropionyl, benzyloxy, triflometyl, aminometyl, hydroxymetyl, metoxy, formyl, metoxyl cacbonyl, metyl sulfonyl, metyl sulfonyl, etoxy, axetyl, etyl sulfonyl, etoxy cacbonyl, dimetyl amin, dietyl amin, dimetyl amino cacbonyl, dietyl amino cacbonyl;

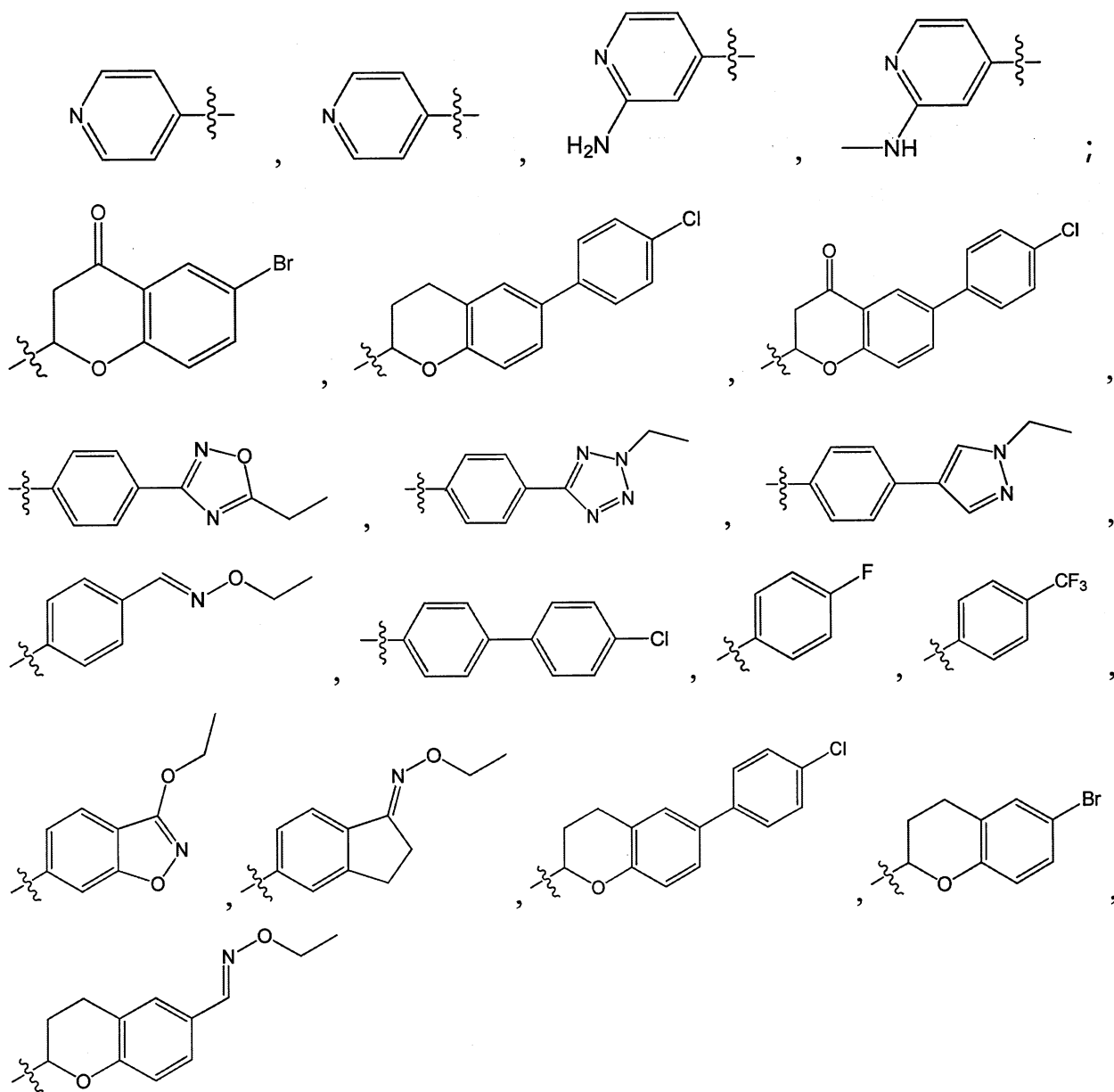
$\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$,





-14-

dioxolan, pyrazolyl, 2-pyrazoliny, pyrazolidiny, imidazol, oxazolyl, thiazolyl, 1,2,3-imidazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 4H-pyranyl, pyridyl, piperidiny, 1,4-dioxan, morpholiny, pyridaziny, pyrimidiny, pyraziny, piperaziny, 1,3,5-trithian, 1,3,5-triaziny, benzofuranyl, benzothiényl, indolyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, puriny, quinoliny, iso quinoliny, xinoliny hoặc quinoxaliny;



Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “được dụng” để chỉ các hợp chất, chất, chế phẩm và/hoặc dạng liều dùng trong phạm vi đánh giá y học đáng tin cậy, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không có độc tính quá mức, sự kích thích, đáp ứng dị ứng và vấn đề khác hoặc biến chứng, và tương ứng với tỷ lệ có lợi/ nguy cơ thích hợp.

Thuật ngữ "muối được dụng" để chỉ muối của các hợp chất theo sáng chế, được

điều chế bằng các axit hoặc bazơ và hợp chất tương đối không độc có các nhóm thế cụ thể của sáng chế. Khi các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm chức có tính axit tương đối, có thể thu được các muối cộng bazơ bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với lượng đủ của bazơ, ở dạng tinh khiết hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Các muối cộng bazơ được dụng bao gồm muối natri, kali, canxi, amoni, amin hữu cơ hoặc magie hoặc muối tương tự. Khi các hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm chức có tính bazơ tương đối, có thể thu được các muối cộng axit bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất này tiếp xúc với lượng đủ của axit, ở dạng tinh khiết hoặc trong dung môi trơ thích hợp. Ví dụ về các muối cộng axit được dụng bao gồm các muối thu được từ axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit cacbonic, axit monohydrocacbonic, axit phosphoric, axit monohydrophosphoric, axit dihydrophosphoric, axit sulfuric, axit monohydrosulfuric, axit hydriodic, hoặc axit phosphorơ và axit tương tự, cũng như các muối thu được từ các axit hữu cơ tương đối không độc như axit axetic, axit propionic, axit isobutyric, axit maleic, axit malonic, axit benzoic, succinic, axit suberic, axit fumaric, axit lactic, axit mandelic, axit phthalic, axit benzensulfonic, axit p-tolylsulfonic, axit xitric, axit tartaric, axit metansulfonic, và axit tương tự. Các muối này còn bao gồm muối của các axit amin như arginat và axit tương tự, và muối của các axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc axit galactunoric và axit tương tự (ví dụ, xem tài liệu của Berge và các đồng tác giả, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Một số hợp chất cụ thể của sáng chế chứa cả nhóm chức bazơ và axit để cho phép các hợp chất này được chuyển hóa thành muối cộng bazơ hoặc axit.

Tốt hơn, nếu dạng trung tính của các hợp chất được tái tạo bằng cách cho muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách các hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng gốc của hợp chất là khác với các dạng muối khác nhau về một số tính chất vật lý, như độ tan trong dung môi phân cực.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "muối được dụng" để chỉ dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo ra muối axit hoặc bazơ của nó. Ví dụ về các muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit vô cơ hoặc hữu cơ của gốc bazơ như amin, kiềm hoặc các muối hữu cơ của gốc axit như axit carboxylic, và axit tương tự. Các muối được dụng bao gồm các muối không độc thông thường hoặc muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc được tạo

ra, ví dụ, từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Ví dụ, các muối không độc thông thường này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối thu được từ axit vô cơ và hữu cơ được chọn từ axit 2-axetoxybenzoic, 2-hydroxyetan sulfonic, axetic, ascorbic, benzen sulfonic, benzoic, bicarbonic, cacbonic, xitric, edetic, etan disulfonic, 1,2-etan sulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glycolic, glycolyarsanilic, hexylresorxinic, hydrabamic, bromhydric, clohydric, hydroiodic, hydroxymaleic, hydroxy naphthoic, isethionic, lactic, lactobionic, lauryl sulfonic, maleic, malic, mandelic, metan sulfonic, napsylic, nitric, oxalic, pamoic, pantothenic, phenylaxetic, phosphoric, polygalacturonic, propionic, salixyclic, stearic, subaxetic, succinic, sulfamic, sulfanilic, sulfuric, tannic, tartaric, toluen sulfonic.

Các muối được dụng của sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp hóa học thông thường từ các hợp chất gốc chứa gốc axit hoặc bazơ. Nói chung, các muối nêu trên được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng theo hệ số tỷ lệ lượng của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ hoặc trong hỗn hợp của hai chất này. Nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol hoặc axetonitril là được ưu tiên.

Ngoài các dạng muối, sáng chế đề xuất các hợp chất ở dạng tiền dược chất. Các tiền dược chất của hợp chất được mô tả ở đây dễ bị thay đổi về mặt hóa học trong các điều kiện sinh lý để tạo ra các hợp chất theo sáng chế. Hơn nữa, các tiền dược chất có thể được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế bằng phương pháp hóa học hoặc hóa sinh trong môi trường *in vivo*.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như dạng solvat hóa, kể cả dạng hydrat hóa. Nói chung, các dạng solvat hóa là tương đương với dạng không được solvat hóa và được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Một số hợp chất theo sáng chế có nguyên tử cacbon không đối xứng (tâm tùy ý) hoặc các liên kết đôi. Các hợp chất raxemat, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân dị hình và các chất đồng phân riêng biệt đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Sự biểu diễn đồ họa của các hợp chất raxemic, ambiscalemic và scalemic hoặc hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh được sử dụng ở đây được lấy từ tài liệu của Maehr, J. Chem. Ed. 1985, 62: 114-120. Ký hiệu hình nêm đặc và đứt quãng được dùng để thể hiện cấu hình tuyệt đối của tâm lập thể, trừ khi được lưu ý theo cách khác. Khi các

hợp chất được mô tả ở đây chứa liên kết đôi olefin hoặc các tâm khác của sự không đối xứng hình học, và trừ khi được xác định theo cách khác, dự định rằng các hợp chất này bao gồm cả các chất đồng phân dị hình E và Z. Tương tự, tất cả các dạng tautome đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng đồng phân lập thể hoặc dị hình cụ thể. Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất nêu trên, kể cả chất đồng phân cis- và chất đồng phân trans-, các chất đồng phân đối ảnh (-)- và (+)-, các chất đồng phân đối ảnh (R)- và (S)-, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân (D)-, chất đồng phân (L)-, hỗn hợp racemic của chúng, và các hỗn hợp khác của chúng, như hỗn hợp giàu chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, đều thuộc phạm vi của sáng chế. Các nguyên tử cacbon không đối xứng khác có thể có mặt trong nhóm thế như nhóm alkyl. Tất cả các chất đồng phân này, cũng như hỗn hợp của chúng, đều được dự định bao gồm trong sáng chế này.

Các chất đồng phân (R)- và (S)- và chất đồng phân D và L có hoạt tính quang có thể được điều chế bằng cách sử dụng synthon không đối xứng, chất xúc tác không đối xứng, hoặc chất phản ứng không đối xứng, hoặc được hòa tan bằng cách sử dụng kỹ thuật thông thường. Chẳng hạn, nếu chất đồng phân đối ảnh cụ thể của hợp chất theo sáng chế là mong muốn, chất này có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp không đối xứng, hoặc bằng cách dẫn xuất hóa bằng chất phụ trợ không đối xứng mà trong đó hỗn hợp chất đồng phân không đối quang tạo thành được tách và nhóm phụ trợ được phân giải để tạo thành các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết mong muốn. Theo cách khác, ở phân tử chứa nhóm chức bazơ, như nhóm amino, hoặc nhóm chức axit, như nhóm carboxyl, các muối của chất đồng phân không đối quang có thể được tạo ra với axit hoặc bazơ có hoạt tính quang thích hợp, sau đó hòa tan chất đồng phân không đối quang được tạo ra bằng cách kết tinh phân đoạn hoặc phương pháp sắc ký đã biết trong lĩnh vực này, và tiếp đó thu hồi chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Ngoài ra, sự tách các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang thường được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký bằng pha tĩnh, không đối xứng, tùy ý kết hợp với phương pháp dẫn xuất hóa hóa học (ví dụ, sự tạo ra carbamat từ amin).

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể chứa tỷ lệ của chất đồng vị nguyên tử không có trong tự nhiên với một hoặc nhiều nguyên tử tạo thành các hợp chất này. Ví dụ,

các hợp chất có thể được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, ví dụ như triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc C-14 (^{14}C). Tất cả các phương án về chất đồng vị của các hợp chất theo sáng chế, bất kể là có tính phóng xạ hay không, đều được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" hoặc "chất dẫn thuốc dược dụng" để chỉ thành phần bất kỳ hoặc môi trường chất mang để tạo ra sự giải phóng thích hợp lượng hữu hiệu của chất có hoạt tính như được xác định ở đây, không làm ảnh hưởng tiêu cực đến hiệu quả của hoạt tính sinh học của chất có hoạt tính, và đủ không độc với vật chủ. Các chất mang làm đại diện bao gồm nước, dầu, cả dầu thực vật và dầu khoáng, chất nền dạng kem, chất nền dạng nước xúc, chất nền dạng pomat và chất tương tự. Các chất nền này bao gồm chất tạo huyền phù, chất làm đặc, chất làm tăng tính thấm, và chất tương tự. Các công thức của chúng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dược phẩm dùng qua đường khu trú biết rõ. Thông tin thêm về các chất mang này có thể được tìm thấy trong tài liệu của Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 21st Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005), tài liệu này được đưa vào đây để tham khảo.

Thuật ngữ "tá dược" thường để chỉ chất mang, chất pha loãng và/hoặc môi trường cần thiết để bào chế dược phẩm hữu hiệu.

Đối với dược chất hoặc chất có hoạt tính dược lý, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" hoặc "lượng hữu hiệu điều trị" để chỉ lượng không độc mà là lượng đủ của dược chất hoặc thành phần để tạo ra hiệu quả mong muốn. Đối với dạng trình bày để dùng qua đường miệng theo sáng chế, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" của chất có hoạt tính trong chế phẩm để chỉ lượng cần thiết để đạt được hiệu quả mong muốn khi được sử dụng kết hợp với chất có hoạt tính khác trong chế phẩm này. Lượng hữu hiệu này thay đổi giữa các đối tượng, tùy thuộc vào độ tuổi và thể trạng chung của người sử dụng, cũng như phụ thuộc vào chất có hoạt tính cụ thể. Lượng hữu hiệu thích hợp ở mỗi đối tượng riêng biệt có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này bằng cách sử dụng thử nghiệm thông thường.

Thuật ngữ "thành phần có hoạt tính", "chất điều trị", "hoạt chất" hoặc "chất có hoạt tính" để chỉ đơn vị cấu trúc hóa học, có hiệu quả trong việc điều trị rối loạn, bệnh hoặc tình trạng ốm của đối tượng đích.

Thuật ngữ "dược thể" để chỉ một hoặc nhiều nguyên tử hydro bất kỳ trên nguyên

từ cụ thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, bao gồm cả đoteri và các biến thể của hydro, miễn là trạng thái hóa trị của nguyên tử cụ thể là bình thường và hợp chất được thế có tính ổn định. Khi nhóm thế là nhóm keton (nghĩa là $=O$), có nghĩa là hai nguyên tử hydro được thế. Sự thay thế keton không xảy ra ở các nhóm thơm. Thuật ngữ “tùy ý được thế” để chỉ nhóm có thể được thế hoặc không được thế. Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, loại và số lượng nhóm thế có thể là tùy ý với giả thuyết rằng chúng có thể thực hiện được về mặt hóa học.

Khi có sự biến đổi bất kỳ (ví dụ, nhóm R) xuất hiện nhiều hơn một lần trong chế phẩm hoặc cấu trúc của hợp chất, sự định nghĩa của nó trong mỗi trường hợp là độc lập. Do đó, ví dụ, nếu một nhóm được thế bằng từ 0 đến 2 nhóm R, nhóm này có thể tùy ý được thế bằng tối đa là 2 nhóm R, và trong mỗi trường hợp, nhóm R có sự lựa chọn độc lập. Ngoài ra, sự kết hợp các nhóm thế và/hoặc các biến thể của chúng chỉ được phép nếu sự kết hợp này sẽ tạo ra hợp chất ổn định.

Khi liên kết của nhóm thế có thể là liên kết ngang với hai nguyên tử trên vòng, nhóm thế này có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trong vòng này. Khi các nhóm thế được liệt kê không chỉ rõ công thức cấu trúc chung của nguyên tử mà nó được liên kết qua đó, bao gồm cả hợp chất không được đề cập cụ thể, nhóm thế này có thể được liên kết qua nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử của nó. Sự kết hợp của các nhóm thế và/hoặc biến thể của nó chỉ được phép nếu sự kết hợp này tạo ra hợp chất ổn định.

Các nhóm thế cho nhóm alkyl và heteroalkyl (bao gồm cả các nhóm thường được gọi là alkylen, alkenyl, heteroalkylen, heteroalkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl và heteroxycloalkenyl) thường được gọi là “nhóm thế alkyl”. Chúng có thể được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều nhóm sau: $-R'$, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, halogen, $-SiR'R''R'''$, $OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $NR'C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR''''-C(NR'R''R''')=NR''''$, $NR''''C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $NR''SO_2R'$, $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$ và flo(C_1 - C_4)alkyl, số lượng nhóm thế nằm trong khoảng từ 0 đến $(2m'+1)$, trong đó m' là tổng số nguyên tử cacbon trong các nhóm này. Tốt hơn, nếu mỗi nhóm R' , R'' , R''' , R'''' và R''''' độc lập là hydro, heteroalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế (ví dụ, aryl được thế bằng từ 1 đến 3 halogen), alkyl được thế hoặc không được thế, alkoxy,

thioalkoxy hoặc aralkyl. Khi hợp chất theo sáng chế bao gồm nhiều hơn một nhóm R, ví dụ, mỗi nhóm R được chọn độc lập, và tương tự khi các hợp chất theo sáng chế chứa nhiều hơn một nhóm R', R'', R''', R'''' hoặc R''''' khi R' và R'' được liên kết với cùng nguyên tử nitơ, chúng có thể được liên kết với nguyên tử nitơ này để tạo thành vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh. Ví dụ, nhóm -NR'R'' được dự định bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 1-pyrrolidinyl và 4-morpholinyl. Theo phần bản luận trên đây về các nhóm thế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng thuật ngữ "alkyl" được dự định bao gồm các nhóm trong đó nguyên tử cacbon được liên kết với các nhóm không phải hydro, như haloalkyl (ví dụ, -CF₃, -CH₂CF₃) và axyl (ví dụ, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, v.v.).

Tương tự với các nhóm thế đã mô tả với gốc alkyl, các nhóm thế của aryl và heteroaryl được gọi chung là "các nhóm thế của nhóm aryl", chúng được chọn từ, ví dụ, -R', -OR', -NR'R', -SR', halogen, -SiR'R''R''', OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', NR'C(O)NR''R''', -NR''C(O)₂R', -NR''''-C(NR'R''R''')=NR''', NR''''C(NR'R'')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', NR''SO₂R', -CN, -NO₂, -N₃, -CH(Ph)₂, flo (C₁-C₄) alkoxy và flo (C₁-C₄) alkyl với số lượng nhóm thế nằm trong khoảng từ 0 đến tổng số hóa trị mở trên hệ vòng thơm; và trong đó tốt hơn nếu R', R'', R''', R'''' và R''''' độc lập được chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, heteroalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế và heteroaryl được thế hoặc không được thế. Khi hợp chất theo sáng chế bao gồm nhiều hơn một nhóm R, ví dụ, mỗi nhóm R độc lập được chọn như khi mỗi nhóm R', R'', R''', R'''' và R''''' trong đó có nhiều hơn một trong số các nhóm này có mặt.

Hai trong số các nhóm thế trên các nguyên tử liên kề của vòng aryl hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thay thế bằng nhóm thế có công thức -T-C(O)-(CRR')_q-U-, trong đó T và U độc lập là -NR-, -O-, -CRR'- hoặc liên kết đơn, và q là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3. Theo cách khác, hai trong số các nhóm thế trên các nguyên tử liên kề của vòng aryl hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thay thế bằng nhóm thế có công thức -A-(CH₂)_r-B-, trong đó A và B độc lập là -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- hoặc liên kết đơn, và r là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4. Một trong số các liên kết đơn của vòng mới được tạo ra cũng có thể tùy ý được thay thế bằng liên kết đôi. Theo cách khác, hai trong số các nhóm thế trên các nguyên tử liên kề của vòng

aryl hoặc heteroaryl có thể tùy ý được thay thế bằng nhóm thế có công thức $-(CRR')_s-X-(CR''R''')_d-$, trong đó s và d độc lập là số nguyên bằng 0 hoặc 1 hoặc 2 hoặc 3, và X là $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, hoặc $-S(O)_2NR'-$. Tốt hơn, nếu các nhóm thế R , R' , R'' và R''' độc lập được chọn từ hydro hoặc alkyl (có 1 hoặc 2 hoặc 3 hoặc 4 hoặc 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon) được thế hoặc không được thế.

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, các thuật ngữ “halo” và “halogen,” một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm thế khác, để chỉ nguyên tử flo, clo, brom, hoặc iot. Ngoài ra, các thuật ngữ như “haloalkyl” để chỉ các nhóm bao gồm cả monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ “halo (C_1 - C_4) alkyl” được dự định bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, 4-clobutyl và 3-bromopropyl.

Các ví dụ về nhóm haloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, triflometyl, triclometyl, pentaflloetyl, và pentacloetyl. Thuật ngữ “alkoxy” để chỉ nhóm alkyl như đã mô tả trên đây có số lượng nguyên tử cacbon cụ thể được liên kết bằng liên kết cầu oxy. Nhóm C_{1-6} alkoxy bao gồm các nhóm alkoxy có 1, 2, 3, 4, 5, và 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm “alkoxy” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentyloxy và S-pentyloxy. Các nhóm xycloalkyl bao gồm các nhóm mạch vòng no như nhóm xyclopropyl, xyclobutyl hoặc xyclopentyl. Nhóm C_{3-7} xycloalkyl bao gồm các nhóm xycloalkyl có 3, 4, 5, 6 và 7 nguyên tử cacbon. Nhóm alkenyl bao gồm mạch hydrocacbon có mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon như vinyl và propenyl có mặt ở vị trí ổn định bất kỳ trên mạch này.

Các thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” để chỉ flo, clo, brom và iot.

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ “hetero” để chỉ nguyên tử khác loại hoặc gốc hetero (nghĩa là nhóm chứa nguyên tử khác loại), bao gồm cả các nguyên tử bên cạnh cacbon (C) và hydro (H) và các nhóm chứa các nguyên tử khác loại này, như oxy (O), nitơ (N), lưu huỳnh (S), silic (Si), germani (Ge), nhôm (Al), bo (B), $-O-$, $-S-$, $=O$, $=S$, $-C(=O)O-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, và $-C(=O)N(H)-$, $-N(H)-$, $-C(=NH)-$, $-S(=O)_2N(H)-$, hoặc $-S(=O)N(H)-$ tùy ý được thế.

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ “vòng” để chỉ xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkynyl, heteroxycloalkynyl, aaryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế. Khi được mô tả ở đây, thuật ngữ

“vòng” bao gồm vòng đơn, vòng đôi, vòng xoắn, vòng ngưng tụ hoặc vòng có liên kết cầu. Số lượng nguyên tử trên vòng thường được mô tả bằng số lượng cạnh trên vòng, ví dụ, “vòng có từ 5 đến 7 cạnh” để chỉ có từ 5 đến 7 nguyên tử trong sự sắp xếp bao quanh. Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, vòng này tùy ý chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Do đó, thuật ngữ “vòng có từ 5 đến 7 cạnh” bao gồm, ví dụ, phenylpyridin và piperidinyl; mặt khác, thuật ngữ “vòng heterocycloalkyl có từ 5 đến 7 cạnh” sẽ bao gồm pyridyl và piperidinyl, mà không bao gồm phenyl. Thuật ngữ “vòng” còn bao gồm hệ vòng chứa ít nhất một vòng, trong đó mỗi vòng là độc lập trong các định nghĩa như được mô tả trên đây.

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ “dị vòng” hoặc “heterocyclyl” để chỉ vòng dạng vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng ba chứa nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại, vòng này có thể no, không no hoặc không no một phần (ví dụ, vòng thơm), và chứa các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O hoặc S; trong đó vòng bất kỳ trong số các dị vòng như được mô tả ở đây có thể được ngưng tụ với vòng benzen để tạo ra vòng đôi. Tùy ý, nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể được oxy hóa (ví dụ, NO và S(O)p). Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (ví dụ, N hoặc NR, trong đó R là H hoặc nhóm thế khác đã xác định ở đây). Các nhân dị vòng có thể được liên kết với nhóm biên của nó ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ để tạo ra cấu trúc ổn định. Nếu hợp chất tạo thành có tính ổn định, các nhân dị vòng được mô tả ở đây có thể được thế trên nguyên tử cacbon hoặc trên nguyên tử nitơ. Nguyên tử nitơ trong nhân dị vòng có thể tùy ý được thế bốn bậc. Theo một phương án được ưu tiên, khi tổng số nguyên tử S và O trong nhân dị vòng lớn hơn 1, các nguyên tử khác loại này không liên kết với nhau. Theo phương án được ưu tiên khác, tổng số nguyên tử S và O trong dị vòng này không lớn hơn 1. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “nhóm dị vòng thơm” hoặc “heteroaryl” để chỉ vòng thơm dạng vòng đơn hoặc vòng đôi ổn định có 5-, 6-, hoặc 7- cạnh hoặc vòng thơm heterocyclyl dạng vòng đôi có 7-, 8-, 9- hoặc 10- cạnh, vòng này chứa các nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S. Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (nghĩa là, N hoặc NR, trong đó R là H hoặc nhóm thế khác đã được xác định ở đây). Tùy ý, nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể được oxy hóa (nghĩa là, NO và S(O)p). Cần lưu ý rằng số lượng nguyên tử S và O

trong dị vòng thơm là không lớn hơn một. Vòng có liên kết cầu cũng nằm trong định nghĩa của nhóm dị vòng. Vòng có liên kết cầu được tạo ra khi một hoặc nhiều nguyên tử (nghĩa là, C, O, N, hoặc S, được xác định là “các nguyên tử liên kết cầu” ở đây) được liên kết với hai nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ không liên kề. Các ví dụ được ưu tiên về (các) nguyên tử liên kết cầu trong vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, một nguyên tử nitơ, hai nguyên tử nitơ hoặc một nhóm cacbon-nitơ. Cần lưu ý rằng liên kết cầu luôn biến đổi dạng vòng đơn thành dạng vòng ba. Trong vòng có liên kết cầu, nhóm thế trong vòng này cũng có thể có mặt trên liên kết cầu.

Ví dụ về các hợp chất dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acridinyl, azoxinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzimidofuranyl, benzhydrylphenyl, benzoxazolyl, benzoxazolynyl, benzothiazolyl, benzotriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolynyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromen, xinolinyl decahydroquinolyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro [2,3-b] tetrahydrofuranyl, furanyl, furazanyl, imidazolidinyl, imidazolynyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizynyl, indolyl, 3H-indolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, pyran, isoindolyl, isoindolynyl, isoindolyl, indolyl, isoquinolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, metylendioxyphenyl, morpholinyl, naphthyridinyl, octahydroisoquinolyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxindolyl, pyrimidinyl, phenanthridyl, phenanthrolyl, phenazin, phenothiazin, benzoxanthinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidon, 4-piperidon, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolynyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridoxazol, pyridimidazol, pyridthiazol, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, quinazolynyl, quinolyl, 4H-quinolizynyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolynyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thienanthryl, thiazolyl, isothiazolylthienyl, thienyl, thienoxazolyl, thienothiazolyl, thienoimidazolyl, thienyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl và xanthyl. Các hợp chất dung hợp và hợp chất vòng cũng được bao gồm trong sáng chế này.

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ “hydrocarbyl” hoặc nhóm tương tự của nó (ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, phenyl, v.v.), một mình hoặc dưới dạng một phần của nhóm thế khác, để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng hoặc hỗn hợp của chúng, có thể bão hòa, đơn bất bão hòa hoặc đa bất bão hòa; có thể được thế một lần, hai lần hoặc nhiều lần; có thể có hóa trị một (ví dụ, metyl), hóa trị hai (ví dụ, metylen) hoặc đa hóa trị (ví dụ, metenyl); và có thể bao gồm gốc hóa trị hai hoặc đa hóa trị có số lượng nguyên tử cacbon đã chỉ định (ví dụ, C_{1-10} nghĩa là có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon). Các ví dụ về nhóm “hydrocarbyl” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydrocarbyl béo và thơm. Nhóm hydrocarbyl béo là nhóm mạch thẳng hoặc mạch vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alkyl, alkenyl và alkynyl. Nhóm hydrocarbyl thơm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm hydrocarbyl thơm có từ 6 đến 12 cạnh như benzen, naphtalen và nhóm tương tự. Theo một số phương án, thuật ngữ nhóm “alkyl” nghĩa là gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc hỗn hợp của chúng, có thể là gốc bão hòa, đơn bất bão hòa hoặc đa bất bão hòa, và có thể bao gồm gốc hóa trị hai và đa hóa trị. Ví dụ về các gốc hydrocacbon no bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, tert-butyl, isobutyl, sec-butyl, isobutyl, xyclohexyl, (xyclohexyl) metyl, xyclopropyl metyl, và các chất đồng đẳng hoặc chất đồng phân của gốc n-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl và gốc tương tự. Các nhóm alkyl không no có một hoặc nhiều liên kết đôi hoặc liên kết ba, ví dụ về nhóm alkyl không no bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinyl, 2-propenyl, butenyl, crotyl, 2-isopentenyl, 2-(butadienyl), 2,4-pentadienyl, 3-(1,4-pentadienyl), etynyl, 1- và 3-propynyl, 3-butylnyl, và các chất đồng đẳng cao và chất đồng phân của nó.

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ “heterohydrocarbyl” hoặc nhóm tương tự của nó (ví dụ, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, heteroaryl, v.v.), một mình hoặc kết hợp với thuật ngữ khác, để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng ổn định hoặc hỗn hợp của chúng, bao gồm số lượng nguyên tử cacbon nêu trên và ít nhất một nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, thuật ngữ “heteroalkyl”, một mình hoặc kết hợp với thuật ngữ khác, để chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng ổn định hoặc hỗn hợp của chúng, bao gồm số lượng nguyên tử cacbon nêu trên và ít nhất một nguyên tử khác loại. Theo một phương án điển hình, các nguyên tử khác loại được chọn từ B, O, N hoặc S, trong đó các nguyên tử nitơ

và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được thế bốn bậc. Các nguyên tử khác loại B, O, N và S có thể được thay thế ở vị trí bên trong bất kỳ của nhóm heterohydrocarbyl, bao gồm cả ở vị trí mà nhóm hydrocarbyl được liên kết với phần còn lại của phân tử. Các ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}-\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ và $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Tối đa là hai nguyên tử khác loại có thể ở liền nhau, ví dụ như nhóm $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

Các thuật ngữ “alkoxy”, “alkylamino” và “alkylthio (hoặc thioalkoxy)” được sử dụng theo nghĩa thông thường của chúng, và để chỉ các nhóm alkyl được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử oxy, nhóm amino, hoặc nguyên tử lưu huỳnh tương ứng.

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, các thuật ngữ “xyclohydrocarbyl”, “heteroxyclohydrocarbyl” hoặc nhóm tương tự của nó (ví dụ, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkynyl, heteroxycloalkynyl, v.v.), một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ dạng vòng của nhóm “hydrocarbyl”, “heterohydrocarbyl” tương ứng. Ngoài ra, đối với nhóm heterohydrocarbyl hoặc heteroxyclohydrocarbyl (ví dụ, heteroalkyl, heteroxycloalkyl), nguyên tử khác loại có thể ở vị trí mà dị vòng được liên kết với phần còn lại của phân tử. Các ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopentyl, xyclohexyl, 1-xyclohexenyl, 3-xyclohexenyl, xycloheptyl và nhóm tương tự. Các ví dụ không làm giới hạn về nhóm heteroxycyl bao gồm 1-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl), 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-morpholinyl, 3-morpholinyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuranindol-3-yl, tetrahydrothiophen-2-yl, tetrahydrothiophen-3-yl, 1-piperazinyl và 2-piperazinyl.

Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, thuật ngữ “aryl” để chỉ nhóm thế hydrocacbon thơm đa bất bão hòa, nhóm này có thể được thế một lần, hai lần hoặc nhiều lần, và có thể là vòng đơn hoặc đa vòng (tốt hơn là có từ 1 đến 3 vòng), chúng có thể được ngưng tụ với nhau hoặc được liên kết cộng hóa trị. Thuật ngữ “heteroaryl” để chỉ nhóm aryl (hoặc vòng) chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại. Theo một phương án làm ví dụ, các

nguyên tử khác loại được chọn từ B, N, O và S, trong đó các nguyên tử nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa và nguyên tử nitơ tùy ý được thế bốn bậc. Nhóm heteroaryl có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử khác loại. Các ví dụ không làm giới hạn về nhóm aryl hoặc heteroaryl bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 4-biphenyl, 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 3-pyrazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, pyrazinyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-phenyl-4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-benzothiazolyl, purinyl, 2-benzimidazolyl, 5-indolyl, 1-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 2-quinoxalyl, 5-quinoxalyl, 3-quinolyl và 6-quinolyl. Các nhóm thế của mỗi nhóm trong hệ vòng aryl và heteroaryl được chọn từ các nhóm thế được chấp nhận như được mô tả dưới đây.

Để đơn giản, thuật ngữ “aryl”, khi được sử dụng kết hợp với các thuật ngữ khác (ví dụ, aryloxy, arylthio, aralkyl), bao gồm cả vòng aryl và heteroaryl như được xác định trên đây. Do đó, thuật ngữ “aralkyl” được dự định bao gồm các gốc trong đó nhóm aryl được liên kết với nhóm alkyl (ví dụ, benzyl, phenethyl, pyridylmetyl, v.v.), bao gồm cả các nhóm alkyl trong đó nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm metylen) đã được thay thế bằng, ví dụ, nguyên tử oxy, như phenoxymetyl, 2-pyridyloxymetyl, 3-(1-naphthyloxy) propyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm rời chuyển” để chỉ nhóm chức hoặc nguyên tử có thể được thế bằng nhóm chức hoặc nguyên tử khác trong phản ứng thế (ví dụ, sự thay thế ái nhân). Các nhóm rời chuyển làm đại diện bao gồm, ví dụ, triflat; clo, brom, iot; các nhóm este sulfonic, như mesylat, tosylat, brosylat, nosylat; acyloxy như axetoxy, trifloaxetoxy và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm bảo vệ amino, nhóm bảo vệ hydroxy hoặc nhóm bảo vệ thiol. Thuật ngữ “nhóm bảo vệ amino” để chỉ nhóm bảo vệ thích hợp để ngăn ngừa phản ứng phụ ở vị trí amino nitơ. Các nhóm bảo vệ alkyl làm đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, formyl; axyl như alkanoyl (ví dụ, axetyl, tricloaxetyl hoặc trifloaxetyl); alkoxycarbonyl như t-butoxycarbonyl (Boc); arylmetyl như benzyl (Bn), trityl (Tr), 1,1-bis (meth), và nhóm tương tự; arylmetoxycarbonyl như benzyloxycarbonyl (Cbz) và 9-florenylmetoxycarbonyl (Fmoc); aryl metyl như benzyl (Bn), trityl (Tr), 1,1-bis-

(4'-metoxyphenyl) metyl; silyl như trimetylsilyl (TMS) và t-butyldimetylsilyl (TBS) và nhóm tương tự. Thuật ngữ “nhóm bảo vệ hydroxy” để chỉ nhóm bảo vệ thích hợp để ngăn ngừa các phản ứng phụ của hydroxyl. Các nhóm bảo vệ hydroxy làm đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alkyl như metyl, ethyl và t-butyl; axyl như alkanoyl (ví dụ, axetyl); arylmetyl như benzyl (Bn), p-metoxybenzyl (PMB), 9-florenylmetyl (Fm) và diphenylmetyl (benzhydryl, DPM); silyl như trimetylsilyl (TMS) và t-butyldimetylsilyl (TBS) và nhóm tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều phương pháp tổng hợp khác nhau mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết rõ, bao gồm các phương án được mô tả dưới đây, các phương án kết hợp các phương án được mô tả dưới đây với các phương pháp tổng hợp khác, và các phương án tương đương đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trong lĩnh vực này. Các phương án được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án của sáng chế.

Các dung môi được sử dụng trong sáng chế này hiện có bán trên thị trường.

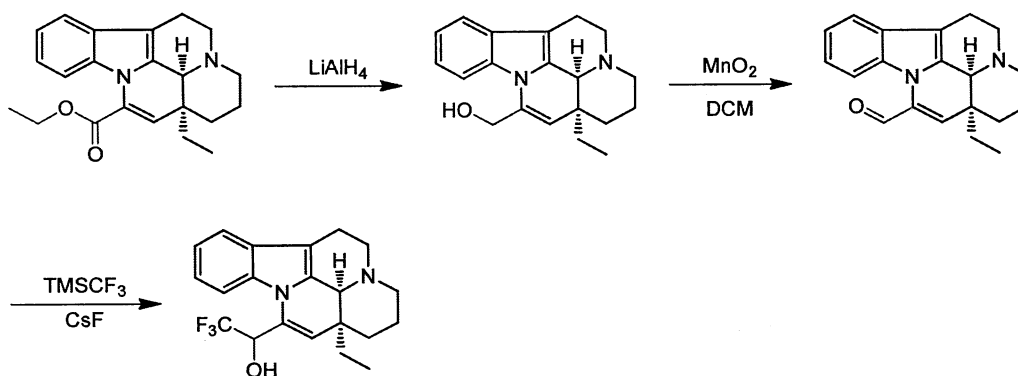
Các chữ viết tắt được sử dụng ở đây là như sau: aq (aqueous) là nước; HATU là O-7-azabenzotriazol-1-yl) -N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat; EDC là N-(3-dimetylaminopropyl) -N'-etylcarbodiimit hydroclorua; m-CPBA là axit 3-cloperoxybenzoic; eq (equivalent) là tương đương; CDI là cacbonyl diimidazol; DCM là diclometan; PE là ete dầu mỏ; DIAD là diisopropyl azodicarboxylat; DMF là N,N-dimetylformamit; DMSO là dimetyl sulfoxit; EtOAc là etyl axetat; EtOH là etanol; MeOH là metanol; CBz là benzyloxycarbonyl (được sử dụng làm nhóm bảo vệ amin); Boc là t-butylcarbonyl (được sử dụng làm nhóm bảo vệ amin); HOAc là axit axetic; NaCNBH₃ là natri xyanobohydrua; r.t. là nhiệt độ trong phòng; O/N (overnight) là qua đêm; THF là tetrahydrofuran; Boc₂O là di-tert-butyl dicacbonat; TFA là axit trifloaxetic; DIPEA là diisopropyletylamin; SOCl₂ là thionyl clorua; CS₂ là cacbon disulfua; TsOH là axit p-toluensulfonic; NFSI là N-flo-N- (phenylsulfonyl) benzensulfonamit; NCS là 1-clopyrolidin-2,5-dion; n-Bu₄NF là tetrabutylamoni florua; iPrOH là 2-propanol; mp (melting point) là điểm nóng chảy; TMSCF₃ là (triflometyl) trimetylsilan; TCDI là 1,1'-thiocarbonyldiimidazol; Py là pyridin; HOBt là 1-hydroxybenzotriazol; DIEA là N,N-diisopropyletylamin; MsCl là metylsulfonyl clorua; TosMIC là p-toluensulfonylmetylisoxyanua; TBTU là axit O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametyluroni

tetraflboric; MW là phản ứng trong lò vi sóng; DAST là diethylamino lưu huỳnh triflorua; DMA-DMA là N,N-dimetylxetamit dimetyl axetal; LAH là nhôm lithi hydrua; PhIO là iodosobenzen; DCE là dicloetan; EDCI là 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua; NMO là N-metyl morpholin oxit.

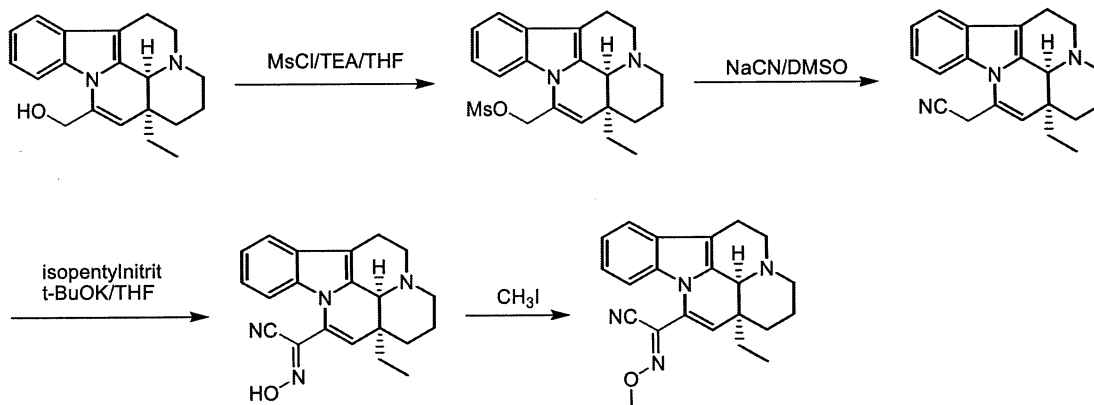
Các hợp chất do con người hoặc chương trình phần mềm ChemDraw® đặt tên, và các hợp chất hiện có bán trên thị trường được mô tả với tên theo catalog được cung cấp bởi các nhà cung cấp.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các sơ đồ như sau:

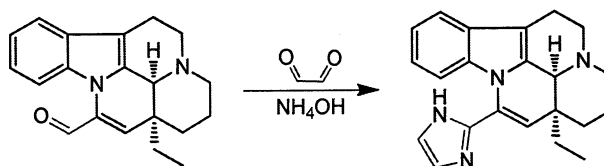
Sơ đồ A



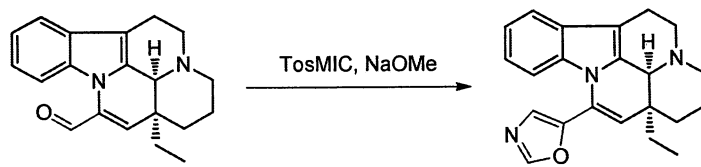
Sơ đồ A1



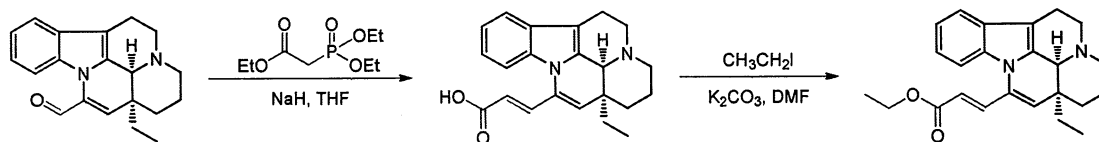
Sơ đồ A2



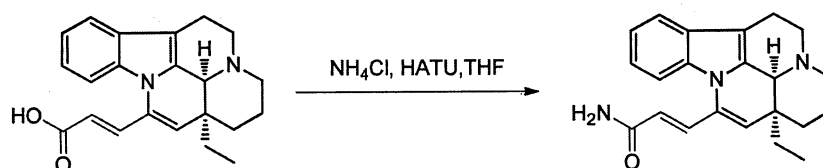
Sơ đồ A3



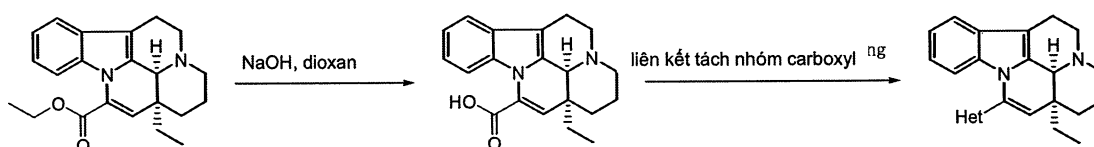
Sơ đồ A4



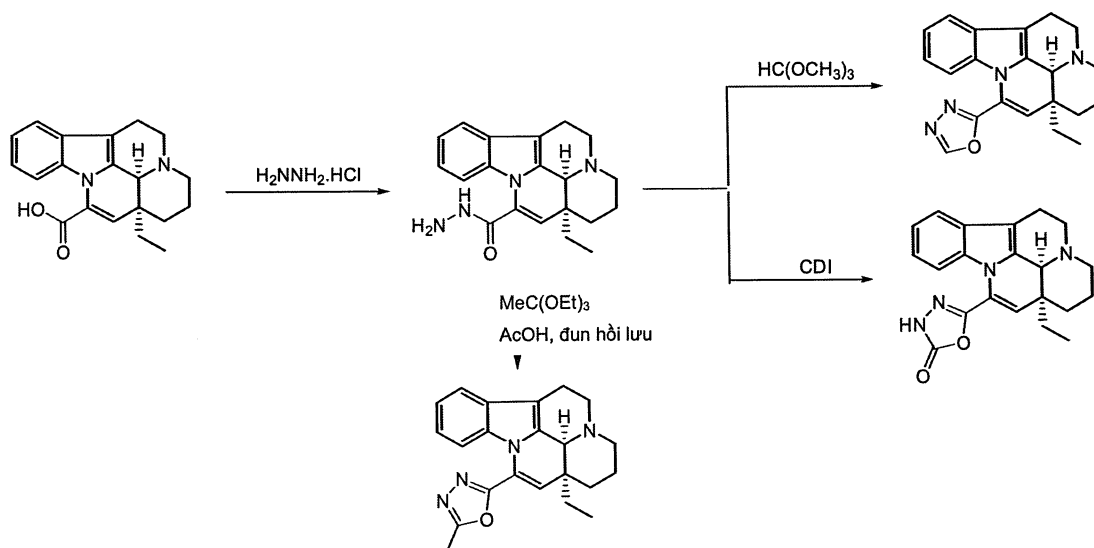
Sơ đồ A5



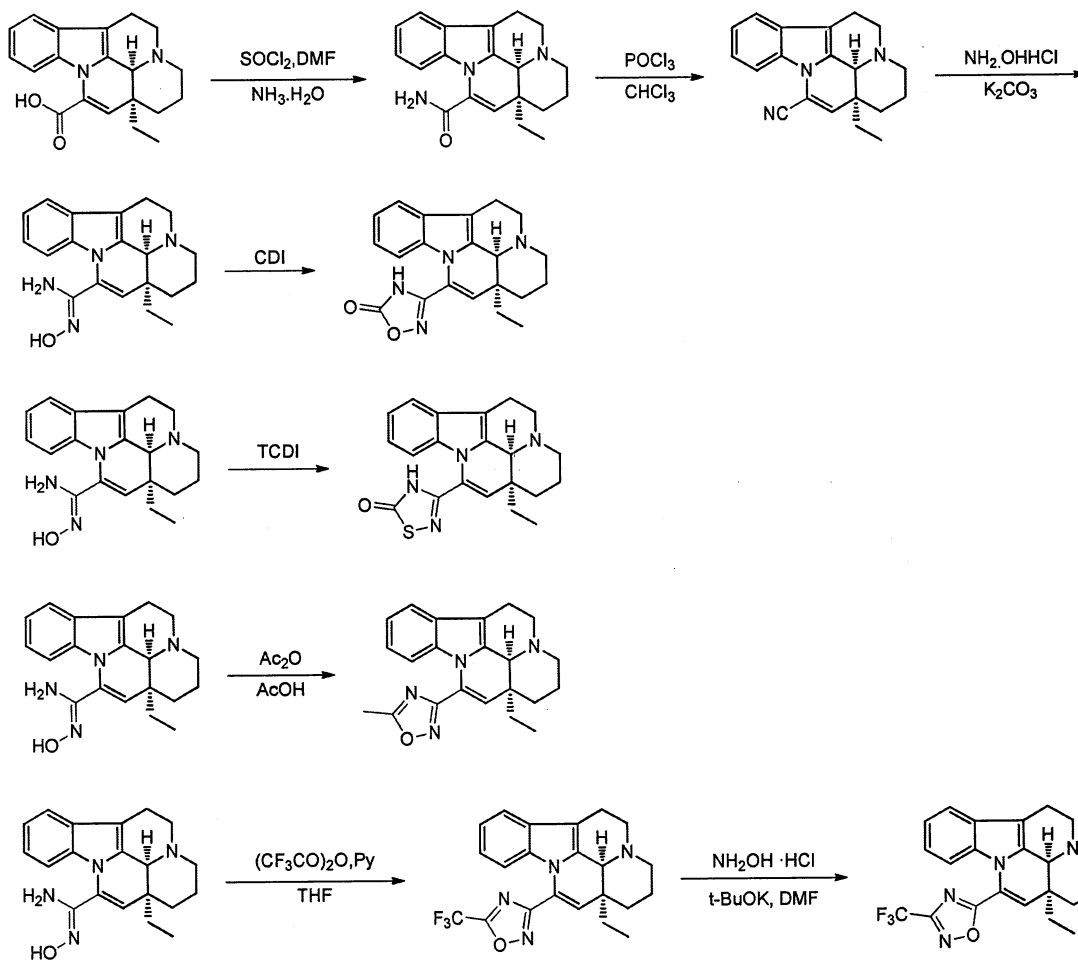
Sơ đồ B



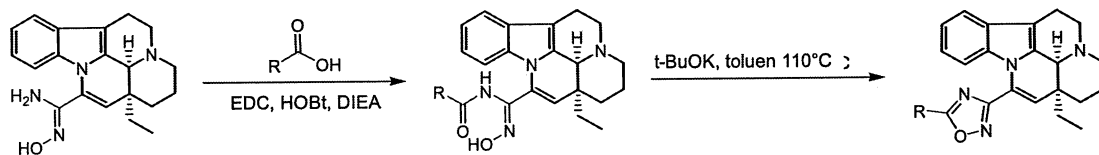
Sơ đồ B1



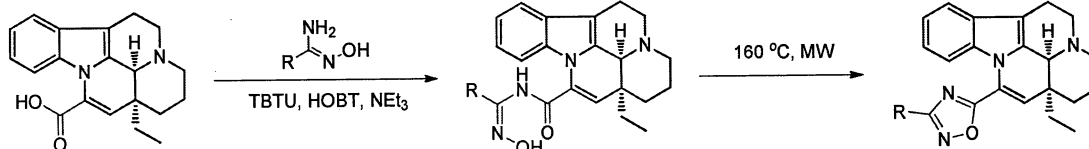
Sơ đồ B2



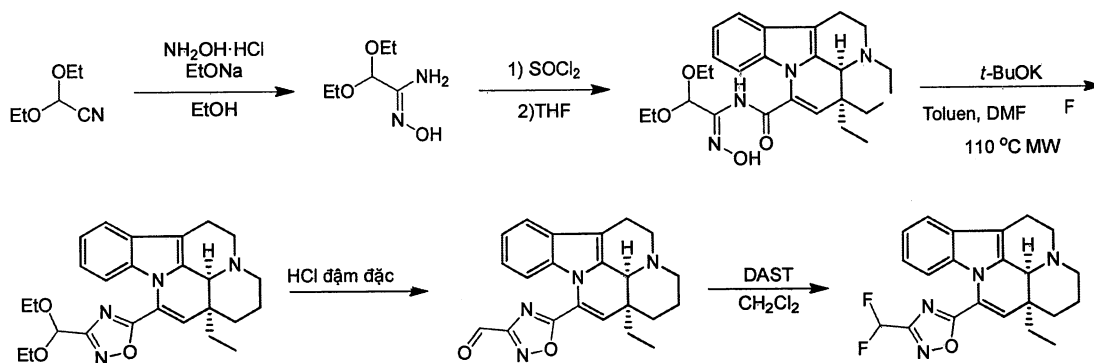
Sơ đồ B3



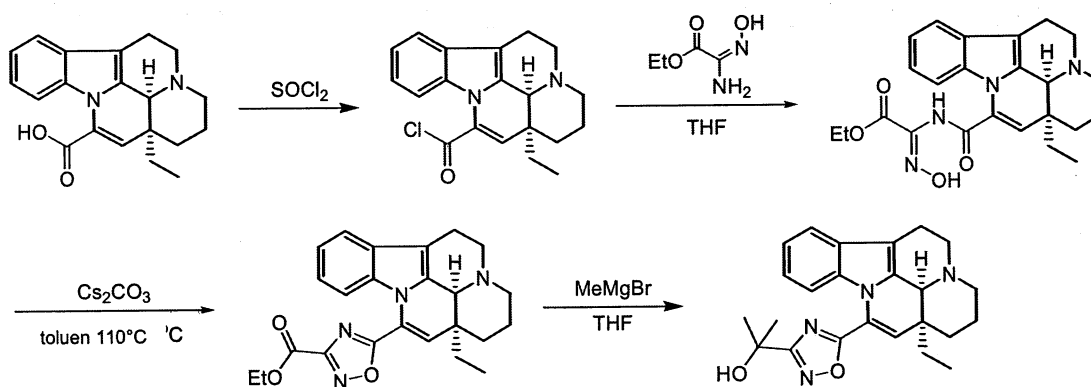
Sơ đồ B4



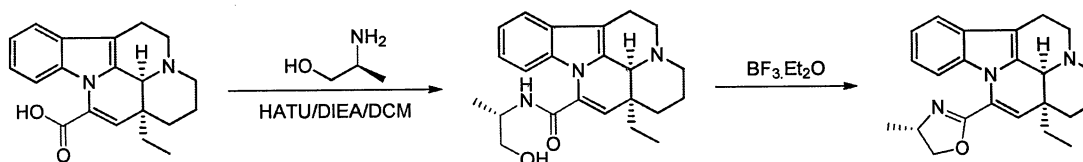
Sơ đồ B5



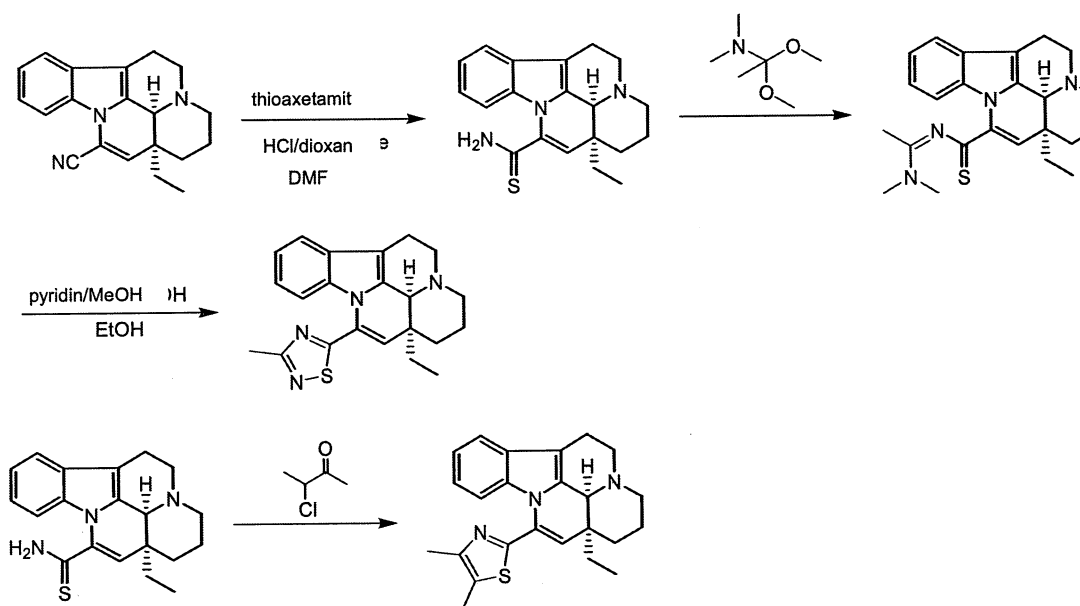
Sơ đồ B6



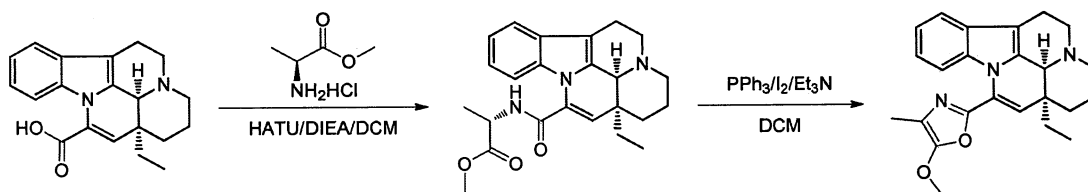
Sơ đồ B7



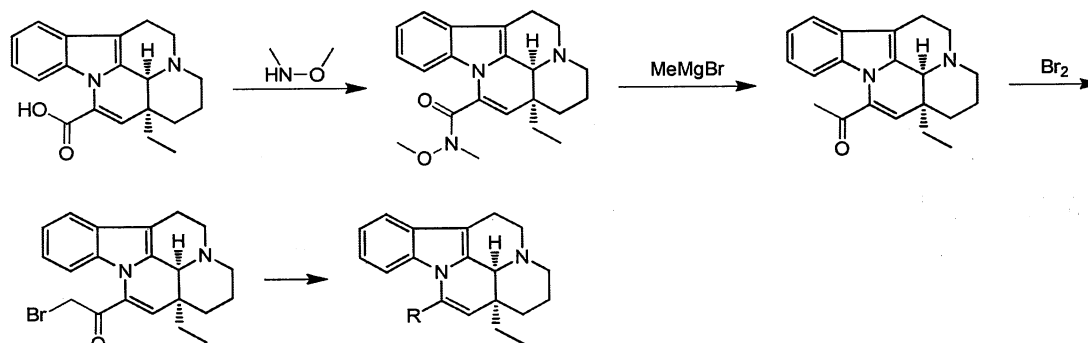
Sơ đồ B8



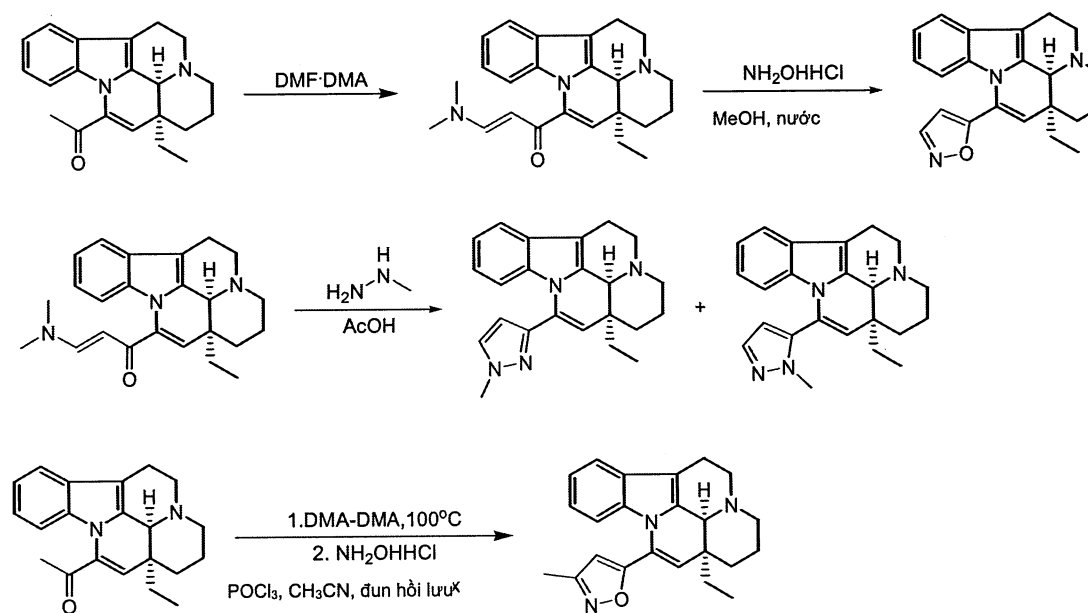
Sơ đồ B9



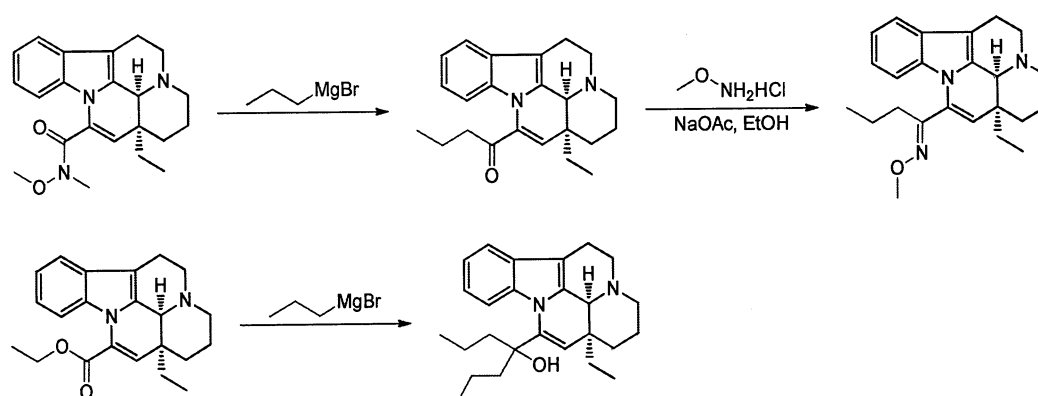
Sơ đồ B10



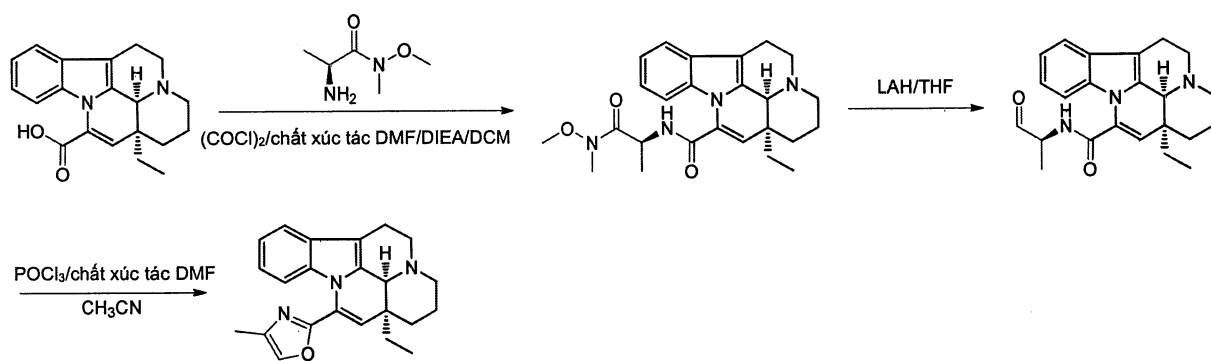
Sơ đồ B11



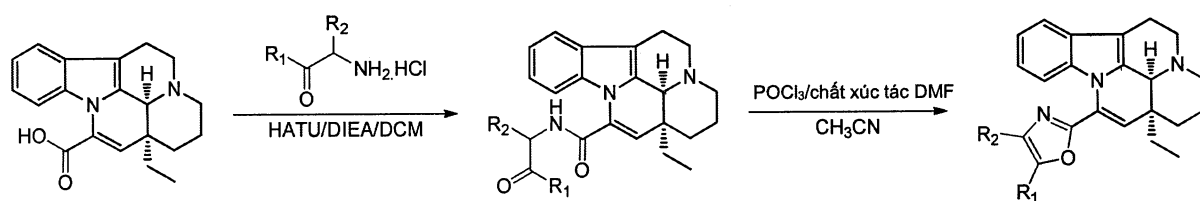
Sơ đồ B12



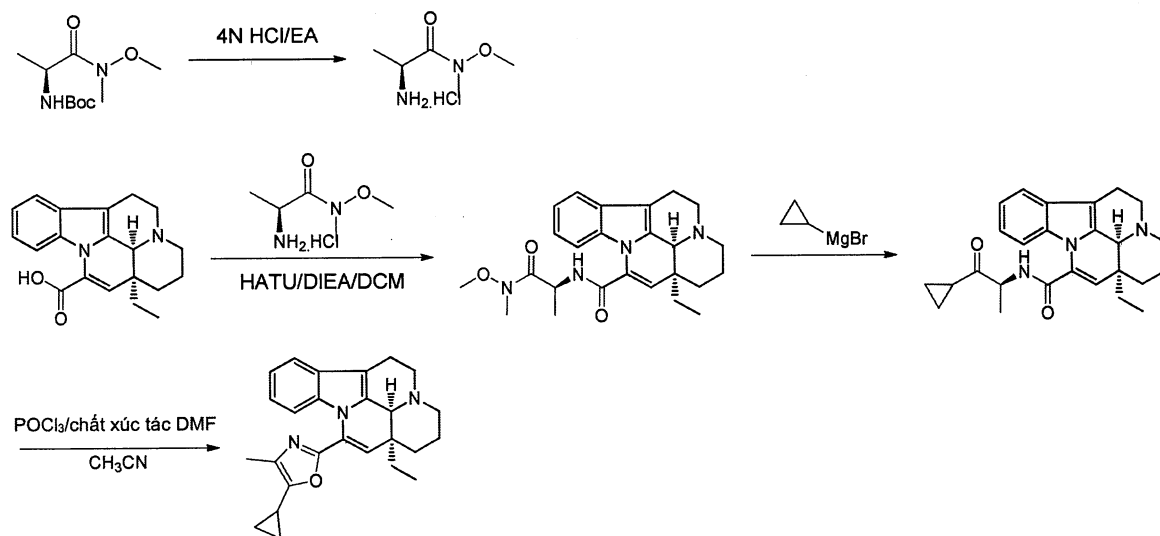
Sơ đồ B13



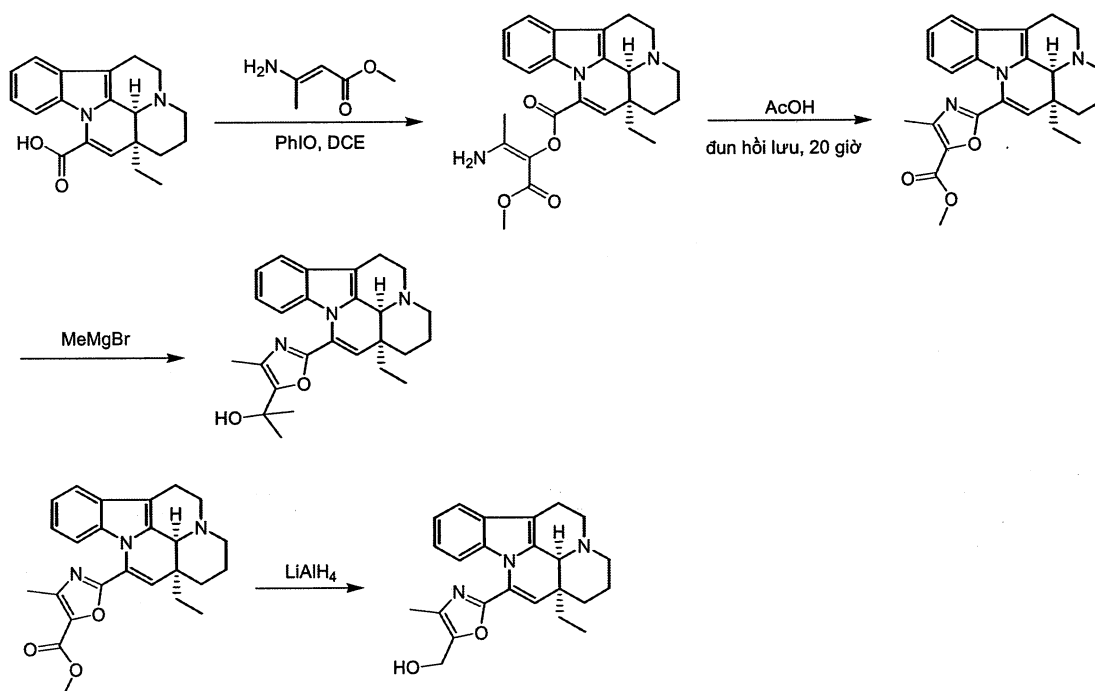
Sơ đồ B14



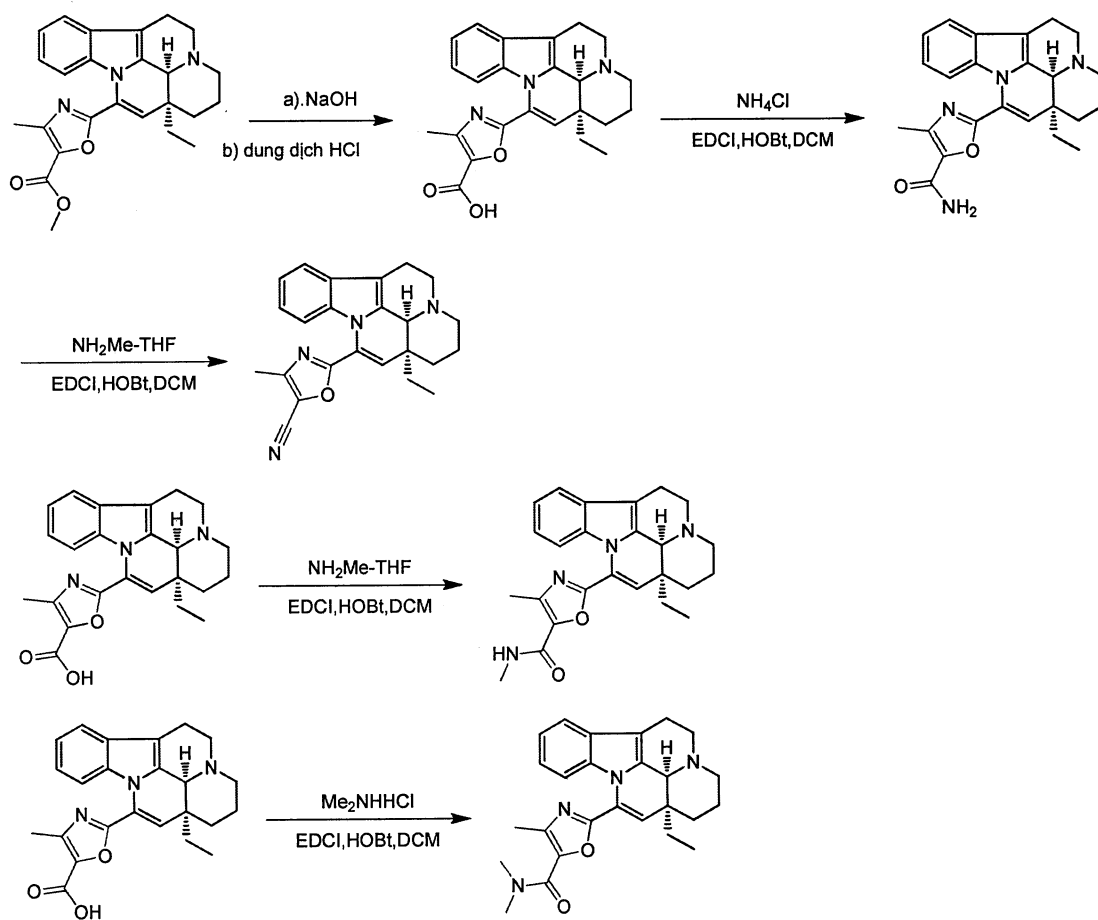
Sơ đồ B15



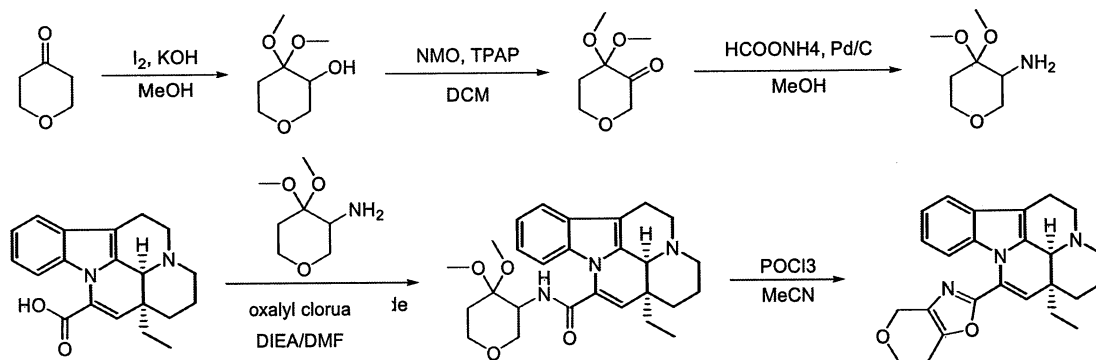
Sơ đồ B16



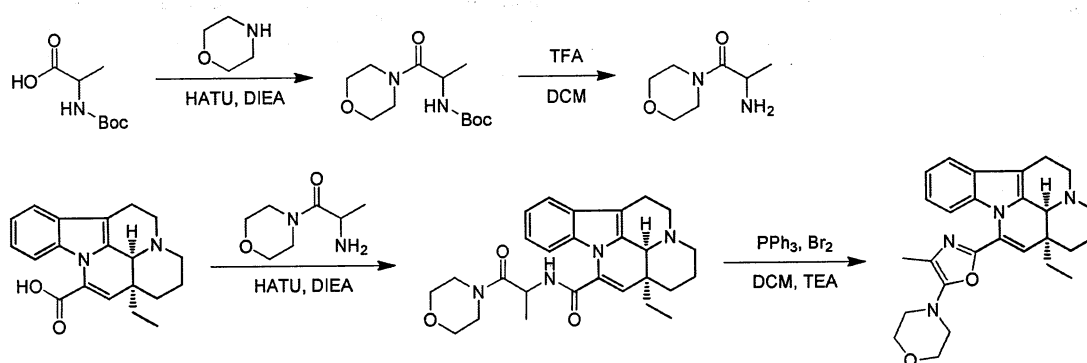
Sơ đồ B17



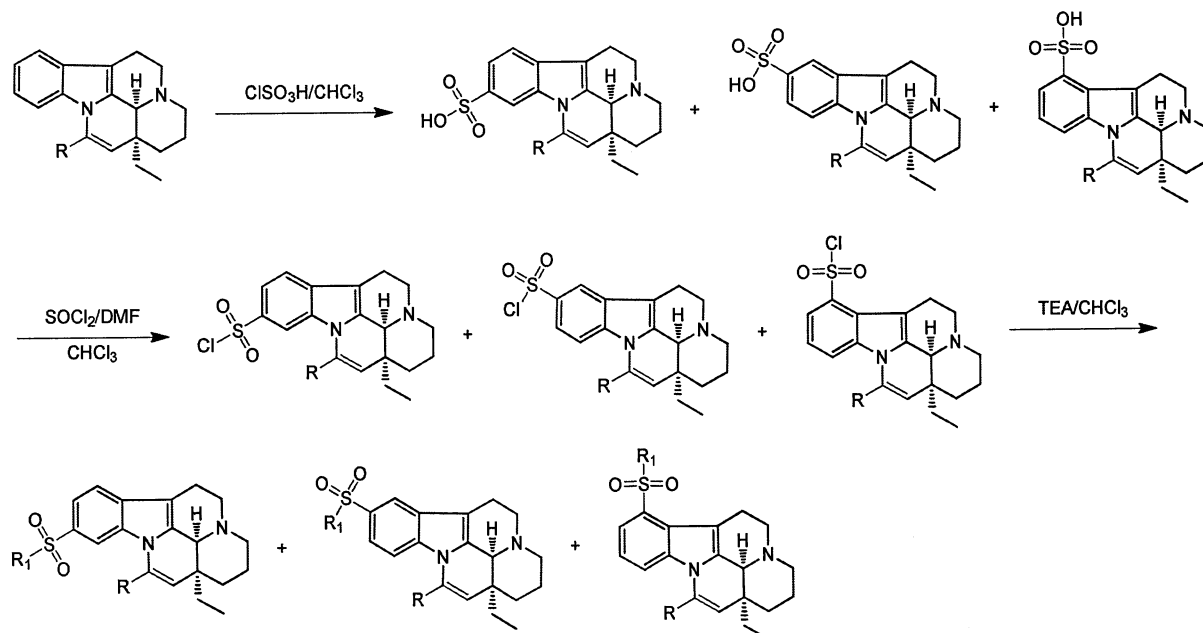
Sơ đồ B18



Sơ đồ B19



Sơ đồ B20

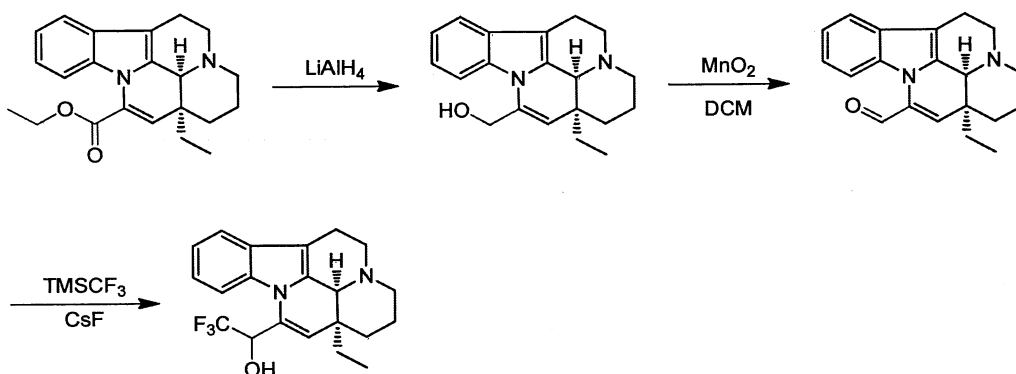


Sau khi sàng lọc sự cải biến cấu trúc của vinpocetine và được chất bằng mô hình dược lý *in vitro* và *in vivo*, sáng chế đề xuất hợp chất có hiệu quả tốt hơn trong việc điều trị chứng đột quỵ não và độ sinh khả dụng qua đường miệng cao hơn so với vinpocetine.

Ví dụ thực hiện sáng chế

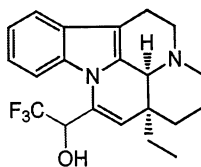
Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết cùng với các phương án được ưu tiên sau đây, và cần hiểu rằng các phương án này chỉ là ví dụ, sáng chế không bị giới hạn bởi các phương án được bộc lộ này.

Sơ đồ A



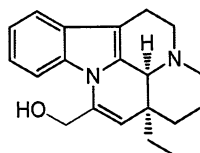
Ví dụ 1

1-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolyl[3,2,1-de]pyridyl [3,2,1-ij][1,5] naphthyridin -12-yl)-2,2,2-trifloetanol



Ví dụ 1A

((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolyl[3,2,1-de]pyridyl [3,2,1-ij][1,5] naphthyridin -12-yl) metanol



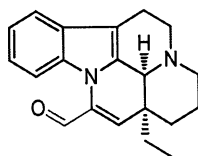
Cho lithi-nhôm hydrua (3,2g, 85,7mmol) vào dung dịch tetrahydrofuran (400ml) chứa vinpocetine (10g, 28,6gmmol) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C theo mẻ, khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và môi trường nitơ. Sau khi phản ứng kết thúc, làm ngừng phản ứng bằng 5ml nước, và cho thêm 4ml dung dịch natri hydroxit 2M và 4ml nước vào hỗn hợp phản ứng này. Lọc sản phẩm kết tủa,

cho thêm nước và etyl axetat vào để chiết phần nước lọc cô đặc. Sản phẩm chiết được làm khô và cô đặc để thu được hợp chất đích.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,53$ Hz, 3 H), 1,08 - 1,17 (m, 1 H), 1,38 - 1,48 (m, 2 H), 1,65 - 1,82 (m, 2 H), 1,86 - 1,96 (m, 1 H), 2,51 (ddd, $J = 16,00, 4,96, 1,88$ Hz, 1 H), 2,62 - 2,76 (m, 2 H), 2,98 - 3,09 (m, 1 H), 3,20 - 3,29 (m, 1 H), 3,32 - 3,39 (m, 1 H), 4,16 (br. s., 1 H), 4,61 (d, $J = 13,30$ Hz, 1 H), 4,83 (d, $J = 13,30$ Hz, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 7,10 - 7,15 (m, 1 H), 7,20 (td, $J = 7,72, 1,38$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 7,78$ Hz, 1 H), 7,67 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H).

Ví dụ 1B

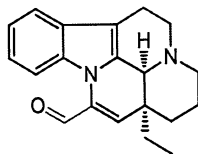
((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolyl[3,2,1-de]pyridyl [3,2,1-ij][1,5] naphthyridin -12-metanal



Cho mangan dioxit hoạt tính (5,07g, 58,4 mmol) vào dung dịch diclometan (20ml) chứa hợp chất ((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolyl [3,2,1-de]pyridyl[3,2,1-ij][1,5] naphthyridin -12-yl) metanol (1,8g, 5,84mmol), đun nóng hỗn hợp phản ứng này và khuấy qua đêm, sau đó lọc, và cô đặc phần nước lọc. Phần cặn được sắc ký cột, rửa giải bằng dung dịch hỗn hợp chứa ete dầu mỏ/etyl axetat (tỷ lệ 10/1 theo thể tích) để thu được hợp chất đích (dầu không màu, 1,2g, hiệu suất 67,1%).

Ví dụ 1C

1-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolyl[3,2,1-de]pyridyl [3,2,1-ij][1,5] naphthyridin -12-yl-2,2,2,-trifloetanol

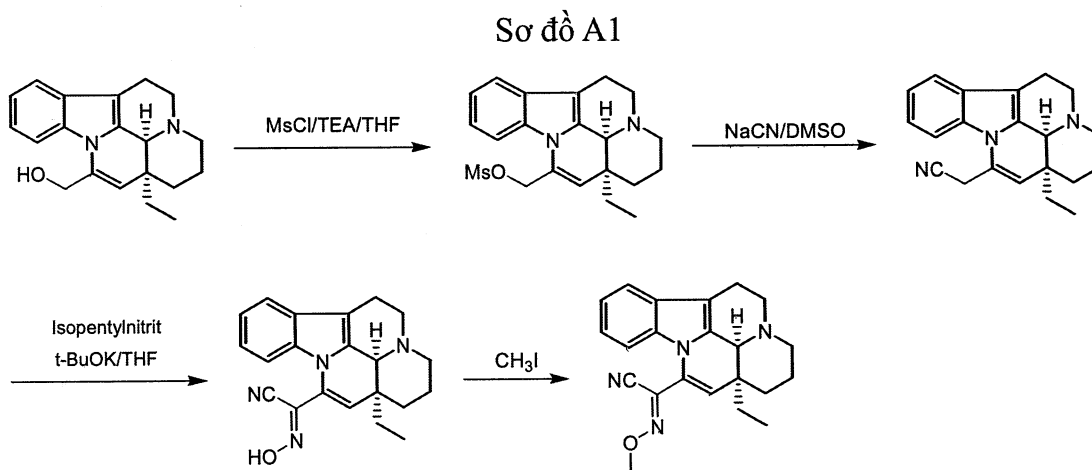


Thêm xesi florua (148,73mg, 0,979mmol) và (triflometyl) trimetylsilan (139,2mg, 0,979mmol) vào dung dịch tetrahydrofuran khan (5ml) chứa hợp chất ((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolyl [3,2,1-de] pyridyl [3,2,1-ij]

[1,5]naphthyridin -12) metanal (200mg, 0,652mmol) ở nhiệt độ 0°C, khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ ở nhiệt độ 0°C, sau đó cho thêm tetrabutylamoni florua vào, khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô đặc. Phần cặn được sắc ký bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (100mg, hiệu suất 40,8%).

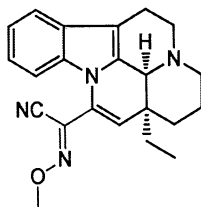
^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,13~7,17 (m, 1H), 7,05~7,09 (m, 1H), 5,54~5,61 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,24~3,28 (m, 2H), 2,96~2,98 (m, 1H), 2,53~2,67 (m, 3H), 1,75~1,98 (m, 1H), 1,70~1,74 (m, 2H), 1,44~1,51 (m, 2H), 0,99~1,08 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z : 377 (M+1)

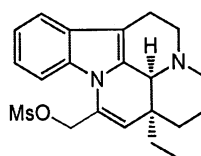


Ví dụ 2

(4¹S,13a^S,Z)-13a-etyl-N-metoxyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo
[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carbimidoyl xyanua



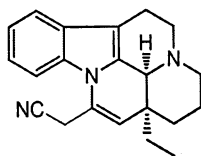
Ví dụ 2A



Thêm trietylamin (1,9g, 18,5mmol) và metansulfonyl clorua (1,1ml, 14,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl) metyl metansulfonat (3,8g, 12,3mmol) trong tetrahydrofuran (80ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong môi trường nitơ, đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, cho thêm dung dịch amoni clorua vào hỗn hợp phản ứng này. Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat, các chất chiết được làm khô và cô đặc để thu được hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 5g, sản phẩm thô, dùng cho bước tiếp theo).

Ví dụ 2B

2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl) axetonitril

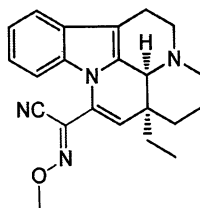


Hòa tan sản phẩm thô (5g, 12,9mmol) thu được từ bước trước đó trong dimetylsulfoxit (40ml), sau đó cho thêm natri xyanua (3,2g, 64,8mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phản ứng kết thúc, rót hỗn hợp vào 150ml nước, và lọc chất rắn kết tủa và làm khô để thu được hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 3,6g, hiệu suất: 88%).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δppm 0,94 - 1,02 (m, 4 H), 1,38 - 1,50 (m, 2 H), 1,69 - 1,80 (m, 2 H), 2,03 (dq, *J* = 14,62, 7,51 Hz, 1 H), 2,37 - 2,45 (m, 1 H), 2,48 - 2,62 (m, 3 H), 2,88 - 2,98 (m, 1 H), 3,11 (d, *J* = 15,06 Hz, 1 H), 3,20 - 3,36 (m, 2 H), 3,98 (s, 1 H), 5,62 (d, *J* = 1,76 Hz, 1 H), 7,25 - 7,33 (m, 2 H), 7,47 - 7,52 (m, 1 H), 7,65 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H).

Ví dụ 2C

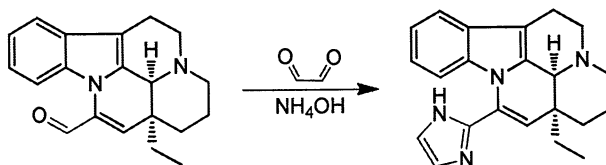
(4¹S,13aS,*Z*)-13a-etyl-N-metoxyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carbimidoyl xyanua



Cho thêm lần lượt isoamyl nitrit (332mg, 0,95mmol) và kali *tert*-butoxit (424mg, 3,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl) axetonitril (300mg, 0,95mmol) trong tetrahydrofuran (20ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Cho thêm kali iodua (538mg, 3,8mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ nữa. Sau khi phản ứng kết thúc, cho thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Các chất chiết được làm khô và cô đặc. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (100mg, hiệu suất: 29%).

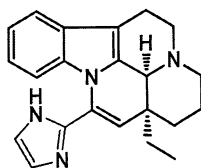
¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δppm 1,07 - 1,30 (m, 4 H), 1,62 - 1,73 (m, 2 H), 2,17 - 2,35 (m, 3 H), 2,90 - 3,20 (m, 3 H), 3,31 (br. s., 1 H), 3,58 - 3,84 (m, 2 H), 4,22 (s, 3 H), 4,72 (br. s., 1 H), 5,75 (s, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 2 H), 7,28 - 7,33 (m, 1 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H).

Sơ đồ A2



Ví dụ 3

(4¹S,13aS)-13a-ethyl-12-(1H-imidazol-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin

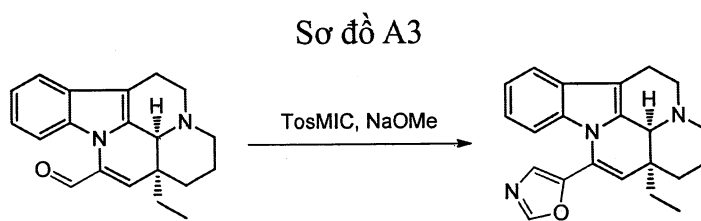


Cho thêm lần lượt glyoxal (568mg, 0,97mmol) và dung dịch amoniac (343mg,

9,79mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido[3,2,1-ij] [1,5]naphthyridin-12-carbaldehyt (300mg, 0,97mmol) trong etanol khan (5ml), và đun nóng hồi lưu hỗn hợp phản ứng này trong 3 ngày. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và phân căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (50mg, hiệu suất: 14,8%)

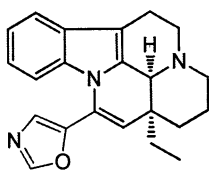
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δppm 7,75 (s, 2H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14~7,24 (m, 2H), 6,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,86~3,96 (m, 2H), 3,35~3,38 (m, 2H), 3,16~3,27 (m, 2H), 1,96~2,04 (m, 3H), 1,79~1,87 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,12 (t, *J* = 9,8 Hz, 3H).

LCMS (ESI) *m/z*: 345 (M+1)



Ví dụ 4

5-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)oxazol

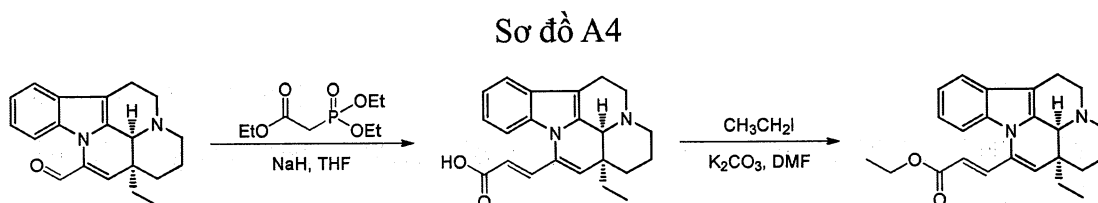


Cho thêm lần lượt natri metoxit (450mg, 8,15mmol) và (*p*-tolylsulfonyl)metyl isoxyanua (390mg, 2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido [3,2,1-ij] [1,5]naphthyridin-12-carbaldehyt (500mg, 1,63mmol) trong metanol (6ml) ở nhiệt độ trong phòng, và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng này qua đêm. Sau khi để nguội, cô đặc hỗn hợp, và xử lý phân căn bằng dung dịch natri bicacbonat, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và lọc. Cô đặc phần nước lọc và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất đích

(200mg, hiệu suất: 35,6%).

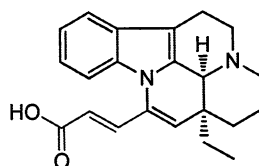
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ ppm 8,58 (s, 1H), 7,59 - 7,35 (m, 2H), 7,09 - 6,85 (m, 2H), 6,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,10 (q, $J = 5,1$ Hz, 1H), 3,20 - 3,09 (m, 3H), 2,94 (br. s., 1H), 1,94 - 1,73 (m, 2H), 1,59 (br. s., 1H), 1,50 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H), 1,38 (br. s., 1H), 0,97 - 0,85 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 346 (M+1)



Ví dụ 5

Axit (*E*)-3-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)acrylic



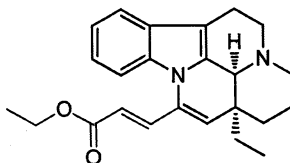
Làm lạnh dung dịch chứa trietyl phosphonoacetat (293mg, 1,3mmol) trong 2ml tetrahydrofuran đến nhiệt độ 0°C bằng bể nước đá, sau đó cho thêm natri hydrua (60%, 80mg, 2mmol) vào dung dịch này, tiếp đó cho thêm dung dịch chứa (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido[3,2,1-ij] [1,5]naphthyridin-12-carbaldehyt (200mg, 0,65mmol) trong 2ml tetrahydrofuran vào đó sau khoảng nửa giờ, và gia nhiệt từ từ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC)), chưng cất dung môi, và hòa tan phần cặn trong 2ml dimetylsulfoxit. Tách hợp chất đích (17mg, hiệu suất: 7,56%) bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế.

^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,71-7,60 (m, 1H), 7,52 (t, $J = 7,9$ Hz, 2H), 7,28-7,13 (m, 2H), 6,38 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 3,73 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 3,09 (br. s., 6H), 2,17-1,89 (m, 3H), 1,69 (d, $J = 12,3$ Hz, 2H), 1,31 - 1,16 (m, 2H), 1,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 349 (M+1)

Ví dụ 6

(*E*)-etyl-3-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)acrylat

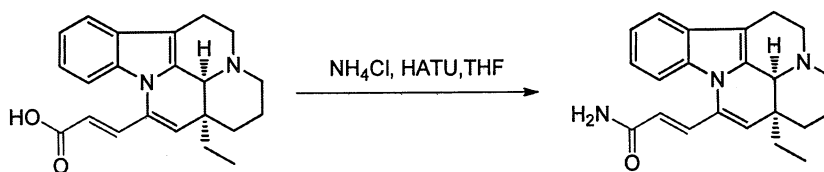


Cho thêm lần lượt kali cacbonat (158mg, 1,14mmol) và iodoetan (88mg, 0,57mmol) vào dung dịch chứa axit (*E*)-3-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)acrylic (200mg, 0,573mmol) trong 5ml tetrahydrofuran, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng phương pháp TLC), chưng cất dung môi, và hòa tan phần cặn trong 2ml dimetylsulfoxit. Tách hợp chất đích bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế.

¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δppm 7,67 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,44-7,24 (m, 2H), 7,15 - 6,96 (m, 2H), 6,28 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,27 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,85 (br. s., 1H), 3,24-3,11 (m, 1H), 3,08-2,79 (m, 2H), 2,55-2,32 (m, 3H), 1,90-1,67 (m, 2H), 1,67-1,51 (m, 1H), 1,46-1,22 (m, 5H), 0,98 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H), 0,90-0,77 (m, 1H).

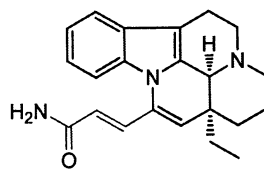
LCMS (ESI) m/z: 377 (M+1)

Sơ đồ A5



Ví dụ 7

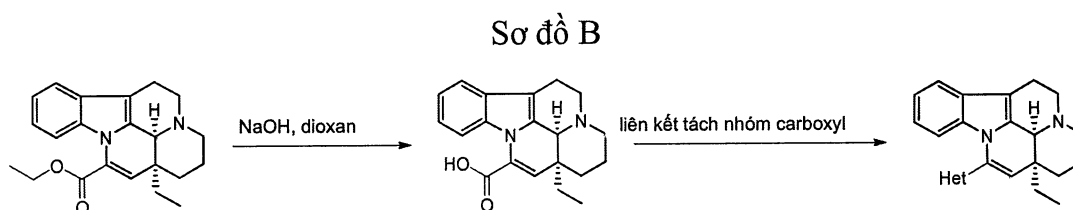
(*E*)-3-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)acrylamit



Cho thêm lần lượt triethylamin (69mg, 0,68mmol) và 2-(7-azobenzotriazol)-N,N,N',N'- tetrametyluroni hexaflophosphat (217mg, 0,57mmol) vào hỗn hợp chứa axit (*E*)-3-((4¹S,13a^S)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)acrylic (200mg, 0,57mmol), amoni clorua (36mg, 0,688mmol) và 5ml tetrahydrofuran, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó đun nóng hỗn hợp này đến nhiệt độ 60°C và khuấy qua đêm. Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng TLC), chưng cất dung môi, và hòa tan phần cặn trong 2ml dimetylsulfoxit. Tách hợp chất đích bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế.

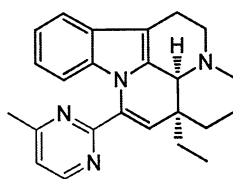
¹H NMR (400MHz, MeOD) δppm 7,66 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,9, 12,7 Hz, 2H), 7,25-6,99 (m, 2H), 6,49 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,17 (br. s., 1H), 3,27-3,16 (m, 1H), 3,03 (br. s., 1H), 2,72-2,49 (m, 3H), 2,04-1,64 (m, 3H), 1,57-1,36 (m, 2H), 1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 4H).

LCMS (ESI) *m/z*: 348 (M+1)



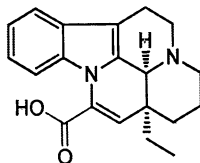
Ví dụ 8

(4¹S,13a^S)-13a-etyl-12-(4-metylpyrimidin-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin



Ví dụ 8A

Axit (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxylic

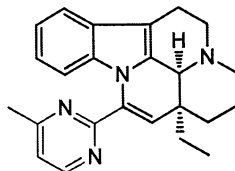


Thêm vinpocetine (1g, 2,86mmol) vào hỗn hợp chứa natri hydroxit (137mg, 3,43mmol) và dioxan khan (14ml) ở nhiệt độ 80°C, và để hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Sau khi vinpocetine tham gia phản ứng hết (theo dõi bằng TLC), cô đặc hỗn hợp đến khi khô, cho thêm nước vào để hòa tan phần cặn, điều chỉnh độ pH của dung dịch thu được đến 3 bằng axit clohydric 2M. Chiết hỗn hợp bằng dung dịch hỗn hợp chứa diclometan/isopropanol (tỷ lệ 10/1 theo thể tích), Sản phẩm chiết được làm khô và cô đặc để thu được hợp chất đích (dùng cho bước tiếp theo, 900mg, hiệu suất: 98%).

LCMS (ESI) m/z: 323 (M+1)

Ví dụ 8B

(4¹S,13aS)-13a-etyl-12-(4-methylpyrimidin-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin



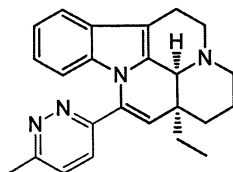
Thêm axit (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxylic (300mg, 0,93mmol), 2-clo-4-methylpyrimidin (180mg, 1,396mmol), xesi cacbonat (363mg, 1,117mmol) và 1,10-phenantrolin (8,4mg, 0,047mmol) vào ống dùng trong lò vi sóng, trộn đều hỗn hợp này với N-metylpyrrolidon (3ml) và sau đó thổi ba lần bằng nitơ. Cho thêm đồng (I) iodua (8,9mg, 0,047mmol) và paladi (II) axetylaxetonat (14mg, 0,047mmol) vào, sau đó bịt kín ống này. Đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 170°C bằng lò vi sóng và để hỗn hợp này phản ứng trong 30 phút. Rót hỗn hợp phản ứng vào 20ml nước và lọc, và tinh chế bánh lọc bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (100mg, hiệu suất: 29%).

^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,77 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 1H), 6,21 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 3,99 - 3,90 (m, 1H), 3,90 - 3,83 (m, 1H), 3,36 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 3,23 - 3,15 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,09 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,36 (dt, $J = 3,1, 13,7$ Hz, 1H), 1,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 371 (M+1)

Ví dụ 9

(4 ^1S ,13a S)-13a-etyl-12-(6-methylpyridazin-3-yl)-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin



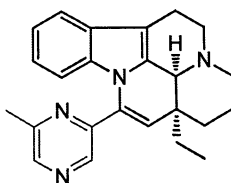
Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 8B.

^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,57 - 8,51 (m, 1H), 8,50 - 8,45 (m, 1H), 7,63 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21 - 7,15 (m, 1H), 7,13 - 7,08 (m, 1H), 6,50 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,97 - 3,82 (m, 2H), 3,38 - 3,33 (m, 1H), 3,28 - 3,14 (m, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,13 - 1,95 (m, 3H), 1,91 - 1,77 (m, 2H), 1,36 (dt, $J = 3,3, 13,8$ Hz, 1H), 1,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 371 (M+1)

Ví dụ 10

(4 ^1S ,13a S)-13a-etyl-12-(6-methylpyrazin-2-yl)-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin



Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 8B.

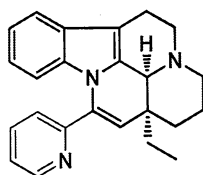
^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,67 (d, $J = 11,8$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J =$

7,8 Hz, 1H), 7,15 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,06 - 6,97 (m, 1H), 6,13 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,90 - 3,84 (m, 1H), 3,38 - 3,34 (m, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,90 - 1,78 (m, 2H), 1,46 - 1,36 (m, 1H), 1,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 371 (M+1)

Ví dụ 11

(4¹S,13aS)-13a-etyl-12-(pyridin-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin



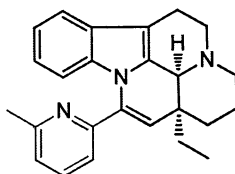
Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 8B.

¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,99 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 8,79 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 8,31 - 8,23 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 6,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,23 (br. s., 1H), 4,02 - 3,93 (m, 1H), 3,92 - 3,86 (m, 1H), 3,42 - 3,34 (m, 2H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 2,14 - 1,99 (m, 3H), 1,92 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 1,84 (d, $J = 14,3$ Hz, 1H), 1,40 (dt, $J = 3,4, 13,9$ Hz, 1H), 1,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 356 (M+1)

Ví dụ 12

(4¹S,13aS)-13a-etyl-12-(6-metylpýridin-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin



Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 8B.

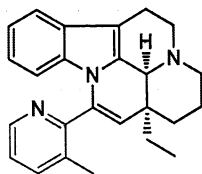
¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,57 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,10 - 7,95 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 6,21 (d, $J =$

8,3 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,16 - 1,95 (m, 3H), 1,94 - 1,77 (m, 2H), 1,40 (dt, $J = 3,3, 13,9$ Hz, 1H), 1,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 370 (M+1)

Ví dụ 13

(4¹S,13aS)-13a-ethyl-12-(3-methylpyridin-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin



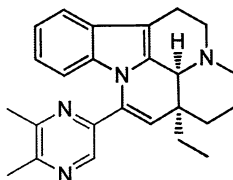
Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 8B.

¹H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,95 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,27 - 8,18 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 6,00 (d, $J = 8,5$ Hz, 0,67H), 5,90 - 5,82 (m, 1H), 5,73 (d, $J = 8,3$ Hz, 0,33H), 5,38 - 5,24 (m, 1H), 4,02 - 3,84 (m, 2H), 3,43 - 3,32 (m, 2H), 3,30 - 3,26 (m, 1H), 3,24 - 3,16 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,21 (s, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 2,07 - 1,81 (m, 4H), 1,60 - 1,45 (m, 1H), 1,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 370 (M+1)

Ví dụ 14

(4¹S,13aS)-12-(5,6-dimethylpyrazin-2-yl)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin



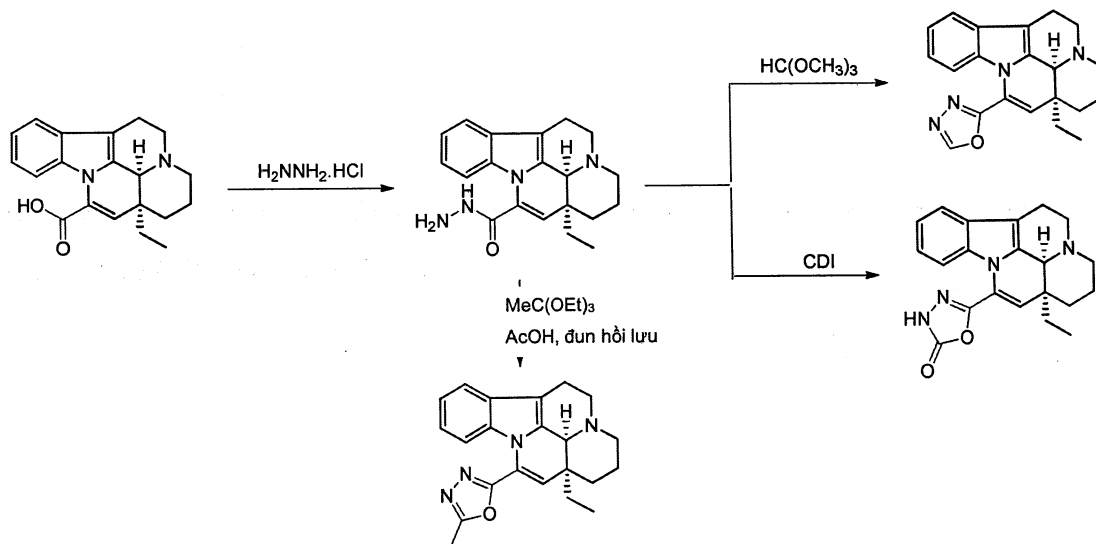
Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 8B.

¹H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 8,69 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,19 - 7,12 (m, 1H), 7,04 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,17 (br. s., 1H), 3,99 - 3,83 (m, 2H), 3,40 - 3,16 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,12 -

1,95 (m, 3H), 1,90 - 1,79 (m, 2H), 1,39 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

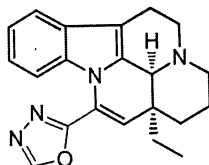
LCMS (ESI) m/z : 385 (M+1)

Sơ đồ B1



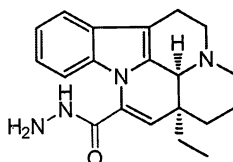
Ví dụ 15

2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido
[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,3,4-oxadiazol



Ví dụ 15A

(4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido
[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-hydrazit

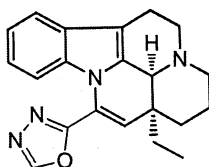


Cho thêm nhỏ giọt thionyl clorua (20ml) vào dung dịch chứa axit
(4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]
naphthyridin-12-carboxylic (1,8g, 5,58mmol) và DMF(1ml) trong clorofom (15ml) ở

nhiệt độ 0°C, sau đó đun nóng hồi lưu hỗn hợp phản ứng này và duy trì trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào hydrazin hydrat 25% (1,4g, 27,9mmol) và khuấy trong 2 giờ nữa. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng diclometan. Sản phẩm chiết được làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc để thu được hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 1,7g, hiệu suất: 89%).

Ví dụ 15B

2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,3,4-oxadiazol



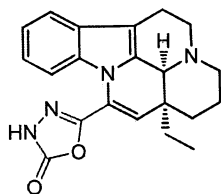
Đun nóng hỗn hợp chứa (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-hydrazit (400mg, 1,2mmol) và trimetyl orthoformat (5ml) đến nhiệt độ 160°C bằng lò vi sóng và để hỗn hợp này phản ứng trong nửa giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng đến khi khô, và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (50mg, hiệu suất: 12%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm 1,02 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H), 1,17 (td, *J* = 13,55, 3,51 Hz, 1 H), 1,26 (s, 1 H), 1,45 (d, *J* = 13,05 Hz, 1 H), 1,60 (d, *J* = 14,05 Hz, 1 H), 1,69 - 1,79 (m, 1 H), 1,90 - 2,01 (m, 2 H), 2,54 (d, *J* = 16,31, 3,26 Hz, 1 H), 2,63 - 2,69 (m, 2 H), 2,99 - 3,11 (m, 1 H), 3,26 - 3,41 (m, 2 H), 4,25 (s, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 6,52 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H), 7,03 - 7,15 (m, 2 H), 7,49 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 8,57 (s, 1 H).

LCMS (ESI) *m/z*: 346 (M+1)

Ví dụ 16

5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on



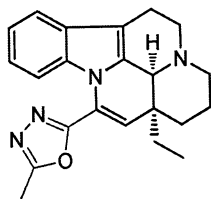
Cho thêm cacbonyl diimidazol (98mg, 0,6mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij] [1,5]naphthyridin-12-hydrazit (170mg, 0,5mmol) trong dioxan (7ml), và đun nóng hồi lưu hỗn hợp này trong 45 phút. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng, tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (42mg, hiệu suất: 23%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm 0,90 (t, *J* = 7,21 Hz, 3 H), 1,40 (d, *J* = 13,69 Hz, 1 H), 1,50 (d, *J* = 13,69 Hz, 1 H), 1,77 - 1,96 (m, 4 H), 2,11 (s, 1 H), 2,56 (t, *J* = 11,00 Hz, 1 H), 2,68 (s, 1 H), 2,76 (d, *J* = 10,27 Hz, 1 H), 3,23 (d, *J* = 6,36 Hz, 2 H), 4,37 (br. s., 1 H), 5,23 (s, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 7,13 (d, *J* = 3,67 Hz, 1 H), 7,17 - 7,22 (m, 1 H), 7,31 - 7,36 (m, 1 H).

LCMS (ESI) *m/z*: 362 (M+1)

Ví dụ 17

2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-metyl-1,3,4-oxadiazol

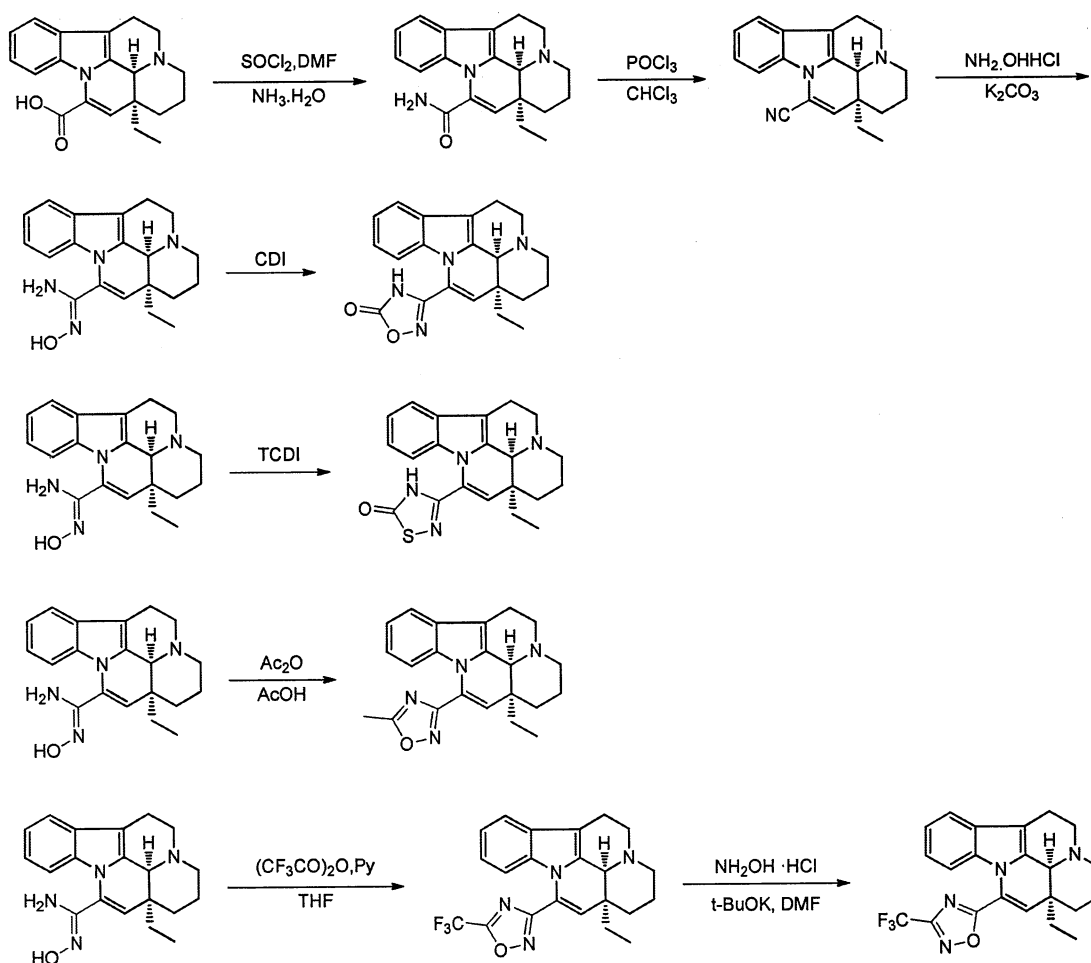


Cho (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a- hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de] pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-hydrazit (500mg, 1,5mmol), trietyl orthoaxetat (487mg, 3mmol) và axit axetic (5ml) vào bình đáy tròn có dung tích 50ml, và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 30 phút. Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng phương pháp sắc ký lỏng-phổ khối (Liquid Chromatography-Mass Spectrum: LC-MS)), chưng cất dung môi ra khỏi dung dịch, và hòa tan phần cặn trong 2ml dimetylsulfoxit. Tách hợp chất đích (200mg, hiệu suất: 31,1%) bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế.

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,12 (t, $J = 7,28$ Hz, 3H), 1,24-1,37 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,89-2,12 (m, 3H), 2,56-2,74 (m, 5H), 3,08-3,29 (m, 3H), 3,84 (d, $J = 5,27$ Hz, 2H), 5,14 (br. s., 1H), 6,08 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H), 7,1 -7,28 (m, 2H), 7,55-7,68 (m, 1H).

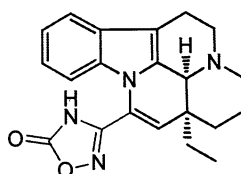
LCMS (ESI) m/z : 363 (M+1)

Sơ đồ B2



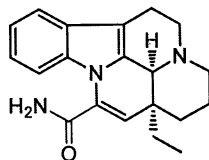
Ví dụ 18

3-((4 1 S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on



Ví dụ 18A

(4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido
[3,2,1-ij] [1,5]naphthyridin-12-carboxamit



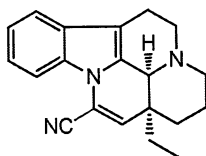
Cho thêm nhỏ giọt thionyl clorua (5ml) vào dung dịch chứa axit (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxylic (4g, 12,4mmol) và DMF (0,1ml) trong clorofom (40ml), sau đó đun nóng hồi lưu hỗn hợp phản ứng này và duy trì trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào amoni hydroxit 25% (40ml) và khuấy trong 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng diclometan. Sản phẩm chiết được làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc để thu được hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 3,8g, hiệu suất: 95%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm 7,44 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,09~7,15 (m, 2H), 5,91~6,10 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,32~3,41 (m, 1H), 3,19~3,31 (m, 1H), 2,89~3,09 (m, 1H), 2,58~2,68 (m, 2H), 2,44~2,55 (m, 1H), 1,84~1,96 (m, 3H), 1,65~1,77 (m, 1H), 1,47~1,50 (m, 1H), 1,39~1,42 (m, 1H), 1,01 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H).

LCMS (ESI) *m/z*: 322 (*M*+1)

Ví dụ 18B

(4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido
[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carbonitril



Cho thêm nhỏ giọt phospho oxyclorea vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]

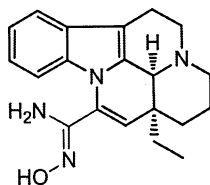
naphthyridin-12-carboxamid (3,8g, 11,8mmol) trong clorofom (50ml) ở nhiệt độ 0°C, và đun nóng hồi lưu hỗn hợp này trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp này vào nước đá, và điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến độ pH trung tính bằng dung dịch natri hydroxit 40%. Tách lớp hữu cơ, và chiết lớp nước còn lại bằng diclometan. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng dung dịch natri bicacbonat, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tái kết tinh sản phẩm thô bằng dung dịch hỗn hợp chứa isopropanol/nước (tỷ lệ 1/1 theo thể tích) để thu được hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 2,0g, hiệu suất: 56%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,94 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,17~7,21 (m, 1H), 7,10~7,13 (m, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,27~3,32 (m, 1H), 3,14~3,23 (m, 1H), 2,91~2,98 (m, 1H), 2,61 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 2,42~2,47 (m, 1H), 1,87~1,99 (m, 1H), 1,70~1,81 (m, 2H), 1,39~1,48 (m, 2H), 1,01~1,09 (m, 1H), 0,95 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 304 ($M+1$)

Ví dụ 18C

(4¹S,13aS,Z)-13a-etyl-N'-hydroxyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamidin



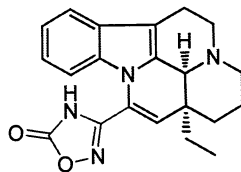
Cho thêm lần lượt hydroxylamin hydroclorua (350mg, 5mmol) và diisopropyletylamin (323mg, 2,5mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij] [1,5]naphthyridin-12-carbonitril (300mg, 1mmol) trong metanol (8ml), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó cho thêm hydroxylamin hydroclorua (175mg, 2,5mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 5 giờ nữa. Cho thêm hydroxylamin hydroclorua (175mg, 2,5mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, cho thêm một lượng nhỏ nước vào hỗn hợp, tiếp đó lọc hỗn hợp này. Chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat và sau đó

hòa tan trong metanol. Chung cất dung môi để thu được hợp chất đích tinh khiết (chất rắn màu trắng, 300mg, hiệu suất: 89%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 1,10 (t, $J = 7,39$ Hz, 3 H), 1,21 - 1,33 (m, 2 H), 1,34 - 1,39 (m, 1 H), 1,73 (d, $J = 11,69$ Hz, 3 H), 1,85 - 1,92 (m, 2 H), 1,98 (dt, $J = 14,55$, 7,28 Hz, 2 H), 3,06 - 3,13 (m, 1 H), 3,21 - 3,26 (m, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 3,79 - 3,85 (m, 2 H), 5,03 (br. s., 1 H), 5,49 (s, 1 H), 7,13 - 7,19 (m, 1 H), 7,22 (t, $J = 7,28$ Hz, 1 H), 7,38 (d, $J = 8,38$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 7,72$ Hz, 1 H).

Ví dụ 18D

3-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on



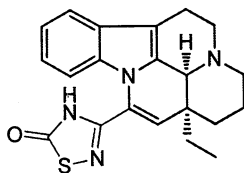
Thêm cacbonyl diimidazol (482mg, 3,0mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS, Z)-13a-etyl-N'-hydroxyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamidin (200mg, 0,6mmol) trong dioxan (10ml), và đun nóng hồi lưu hỗn hợp phản ứng này trong 45 phút. Sau khi chung cất dung môi, tinh chế phân cận bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (127mg, hiệu suất: 58%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,00 (s, 3 H), 1,26 (d, $J = 13,55$ Hz, 1 H), 1,72 (d, $J = 15,06$ Hz, 2 H), 1,92 (s, 4 H), 3,06 (s, 3 H), 3,26 (s, 1 H), 3,47 (s, 1 H), 3,60 (s, 1 H), 4,86 (s, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 7,08 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,25 (m, 2 H), 7,40 - 7,55 (m, 1 H).

LCMS (ESI) m/z: 362 (M+1)

Ví dụ 19

3-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-thiadiazol-5(4H)-on



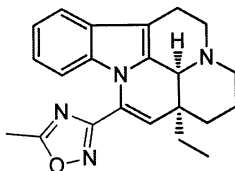
Đun nóng dung dịch chứa (4¹S,13aS, Z)-13a-etyl-N'-hydroxyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamidin (200mg, 0,6mmol) và thiocacbonylidiimidazol trong tetrahydrofuran (15ml) đến nhiệt độ 60°C và khuấy trong 1,5 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng này, và tinh chế phân cận bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (69mg, hiệu suất: 31%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δppm 1,02 (br. s., 3 H), 1,14 - 1,31 (m, 2 H), 1,58 (d, *J* = 14,11 Hz, 1 H), 1,72 (d, *J* = 13,45 Hz, 1 H), 2,03 (br. s., 1 H), 2,90 (d, *J* = 11,03 Hz, 2 H), 3,14 (br. s., 2 H), 3,47 (d, *J* = 2,43 Hz, 1 H), 3,56 (br. s., 1 H), 4,85 (br. s., 1 H), 5,77 (br. s., 1 H), 6,81 (br. s., 1 H), 7,15 (br. s., 2 H), 7,41 (br. s., 1 H).

LCMS (ESI) *m/z*: 378 (M+1)

Ví dụ 20

3-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-metyl-1,2,4-oxadiazol



Cho thêm lần lượt (4¹S,13aS, Z)-13a-etyl-N'-hydroxyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamidin (150mg, 0,45mmol), anhydrit axetic (136,6mg, 0,134mmol) và axit axetic (10ml) vào bình đáy tròn có dung tích 50ml, và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 110°C trong 1 giờ. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng, hòa tan phân cận trong 1ml N,N-dimetylformamit. Thu được hợp chất đích bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế (17mg, hiệu suất: 10,7%).

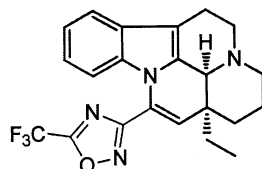
¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δppm 7,61 - 7,55 (m, 1H), 7,20 - 7,10 (m, 2H), 6,87 - 6,78 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,94 - 3,76 (m, 2H), 3,29 - 3,23 (m,

2H), 3,19 - 3,11 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 1,99 - 1,91 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 2H), 1,37 - 1,29 (m, 2H), 1,11 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 361 (M+1)

Ví dụ 21

3-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-triflometyl-1,2,4-oxadiazol



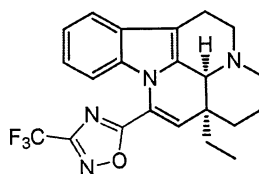
Thêm pyridin (822,92mg, 10,417mmol) và anhydrit trifloaxetic (2177,08mg, 10,417mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS, Z)-13a-ethyl-N'-hydroxyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamidin (700mg, 2,083mmol) trong tetrahydrofuran (20ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 10°C trong 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, cho thêm nước vào phần cặn, tiếp đó chiết hỗn hợp thu được bằng ethyl axetat. Sau khi cô đặc chất chiết, tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (400mg, hiệu suất: 46,4%).

¹H NMR (400MHz, Metanol-d₄) δppm 7,63-7,59 (m, 1H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,01-6,99 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,32-3,16 (m, 4H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,98-1,79 (m, 2H), 1,30-1,15 (m, 1H), 1,13-1,11 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 415 (M+1)

Ví dụ 22

5-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-3-triflometyl-1,2,4-oxadiazol

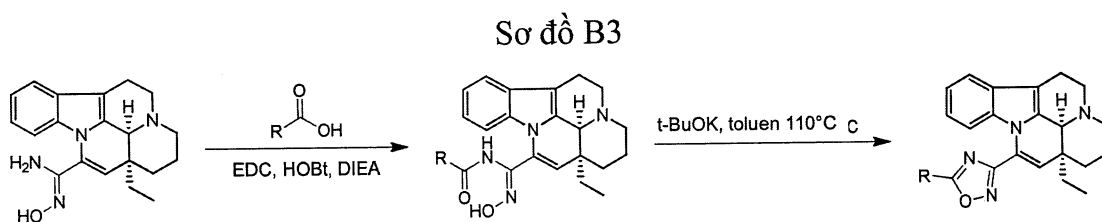


Cho thêm lần lượt hydroxylamin hydroclorua (150mg, 2,174mmol) và kali *tert*-butoxit (243,93mg, 2,174mmol) vào dung dịch chứa 3-((4¹S,13aS)-

13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido[3,2,1-ij] [1,5] naphthyridin-12-yl)-5-triflometyl-1,2,4-oxadiazol (300mg, 0,725mmol) trong N,N-dimetylformamit, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40°C trong 5 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng này, và cho thêm kali *tert*-butoxit (150,62mg, 1,342mmol) vào phần nước lọc. Đun nóng hỗn hợp đến nhiệt độ 100°C và khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô. Tinh chế phân cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (30mg, hiệu suất: 10%).

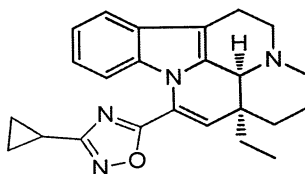
¹H NMR (400MHz, Metanol-d₄) δppm 7,65-7,63 (m, 1H), 7,27-7,21 (m, 2H), 6,92-6,90 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,33-3,16 (m, 4H), 2,12-2,03 (m, 3H), 1,99-1,84 (m, 2H), 1,33-1,17 (m, 1H), 1,15-1,14 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 415 (M+1)



Ví dụ 23

3-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,4-oxadiazol



Khuấy hỗn hợp chứa diisopropylethylamin (288mg, 2,23mmol), axit tetrahydropyran-4-carboxylic (116mg, 0,89mmol), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimitt hydroclorua (340mg, 1,78mmol), 1-hydroxybenzotriazol (120mg, 0,89mmol) và N,N-dimetylformamit (4ml) ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ, sau đó cho thêm (4¹S,13aS,Z)-13a-ethyl-N'-hydroxyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamidin (250mg, 0,74mmol) vào, và

khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ nữa. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng hỗn hợp chứa diclometan/metanol (tỷ lệ 10/1 theo thể tích), và cô đặc các chất chiết. Tinh chế phân cặn bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế (hỗn hợp của diclometan/metanol (tỷ lệ 10/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải) để thu được hợp chất amit trung gian (chất rắn màu trắng, 205mg, hiệu suất: 62%).

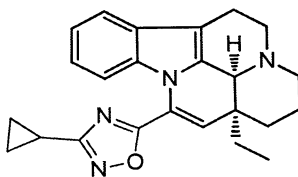
Hòa tan hợp chất amit trung gian (205mg, 0,45mmol) trong toluen (15ml), sau đó cho thêm kali *tert*-butoxit (167mg, 1,49mmol) vào. Đun nóng hồi lưu hỗn hợp này và khuấy qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ 15°C, cô đặc hỗn hợp. Tinh chế phân cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (70mg, hiệu suất: 36%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm 12,00 (br. s., 1 H), 7,66-8,09 (m, 2 H), 7,49 (d, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 7,17 (q, $J = 6,9$ Hz, 2 H), 6,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 5,85-5,98 (m, 1 H), 4,95 (br. s., 1 H), 4,06 (d, $J = 11,7$ Hz, 2 H), 3,74-3,87 (m, 2 H), 3,58 (t, $J = 11,3$ Hz, 2 H), 3,45 (d, $J = 11,3$ Hz, 1 H), 3,26-3,36 (m, 1 H), 3,01-3,22 (m, 3 H), 1,94-2,15 (m, 7 H), 1,63-1,81 (m, 2 H), 1,25-1,39 (m, 1 H), 1,04 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H).

LCMS (ESI) m/z : 431 (M+1)

Ví dụ 24

3-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol



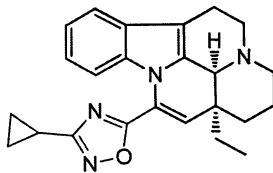
Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 23.

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ ppm 11,54 (br. s., 1H), 9,00 (d, $J = 5,1$ Hz, 2 H), 8,35 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 7,43-7,57 (m, 1 H), 7,13-7,18 (m, 2 H), 6,83 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,99 (br. s., 1 H), 3,71-3,89 (m, 2 H), 3,46 (d, $J = 11,0$ Hz, 1 H), 3,03-3,21 (m, 3 H), 1,90-2,13 (m, 3 H), 1,64-1,81 (m, 2 H), 1,27-1,40 (m, 1 H), 1,02 (t, $J = 7,0$ Hz, 3 H).

LCMS (ESI) m/z : 424 (M+1)

Ví dụ 25

2-(3-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-ol



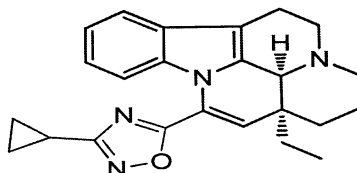
Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 23.

¹H NMR (MeOD, 400MHz) δppm 7,46 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 6,97-7,15 (m, 2 H), 6,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 4,33 (br. s., 1 H), 3,03-3,15 (m, 1 H), 2,53-2,77 (m, 3 H), 1,87-2,05 (m, 2 H), 1,69-1,83 (m, 7 H), 1,49-1,66 (m, 2 H), 1,10-1,20 (m, 2 H), 1,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H).

LCMS (ESI) *m/z*: 405 (M+1)

Ví dụ 26

Tert-butyl-4-(3-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperidin-1-carboxylat



Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 23.

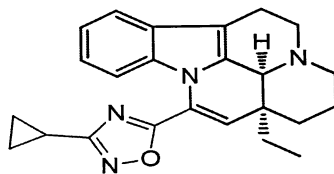
¹H NMR (MeOD, 400MHz) δppm 7,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 6,95-7,13 (m, 2 H), 6,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,85 (s, 1 H), 4,32 (br. s., 1 H), 4,07-4,14 (m, 2 H), 3,35-3,45 (m, 2 H), 3,07 (d, *J* = 7,0 Hz, 3 H), 2,57-2,75 (m, 3 H), 2,15 (d, *J* = 14,1 Hz, 2 H), 1,72-2,01 (m, 5 H), 1,63 (d, *J* = 13,6 Hz, 1 H), 1,01-1,19 (m, 4 H).

LCMS (ESI) *m/z*: 530 (M+1)

Ví dụ 27

3-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido

[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-(4-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol



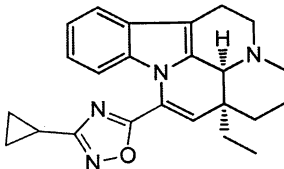
Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 23.

^1H NMR (MeOD, 400MHz) δ ppm 8,24 (dd, $J = 5,3, 8,8$ Hz, 2 H), 7,28-7,50 (m, 3 H), 6,93-7,11 (m, 2 H), 6,76 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 4,40 (br. s., 1 H), 3,39 (d, $J = 5,5$ Hz, 2 H), 3,04-3,14 (m, 1 H), 2,61-2,79 (m, 3 H), 1,89-2,01 (m, 2 H), 1,77 (d, $J = 12,9$ Hz, 1 H), 1,65 (d, $J = 13,7$ Hz, 1 H), 1,51 (d, $J = 13,3$ Hz, 1 H), 1,16 (d, $J = 3,1$ Hz, 1 H), 1,04 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H).

LCMS (ESI) m/z : 441 (M+1)

Ví dụ 28

3-((4¹S,13a^S)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido
[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-(thiophen-2-yl)-1,2,4-oxadiazol

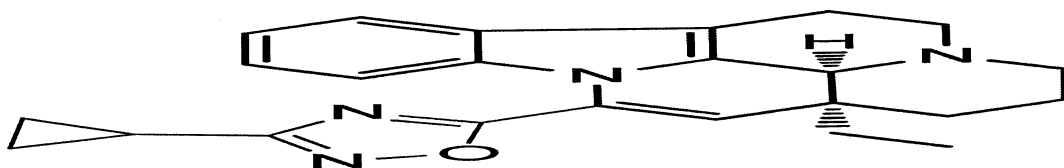


Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 23.

^1H NMR (MeOD, 400MHz,) δ ppm 8,06 (d, $J = 3,5$ Hz, 1 H), 7,94 (d, $J = 5,0$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 7,33 (t, $J = 4,3$ Hz, 1 H), 6,98-7,11 (m, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,34 (br. s., 1 H), 3,03-3,18 (m, 1 H), 2,56-2,77 (m, 3 H), 1,87-2,08 (m, 2 H), 1,78 (d, $J = 14,1$ Hz, 1 H), 1,65 (d, $J = 14,1$ Hz, 1 H), 1,50 (d, $J = 13,6$ Hz, 1 H), 1,11-1,21 (m, 1 H), 1,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H).

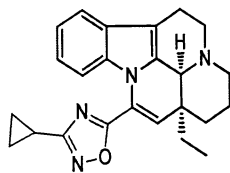
LCMS (ESI) m/z : 429 (M+1)

Sơ đồ B4



Ví dụ 29

5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido
[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol



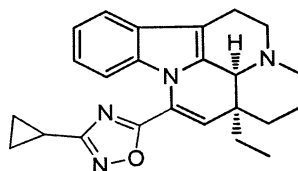
Cho thêm lần lượt O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetraflororat (14,6g, 45,6mmol) và N-hydroxyaxetamidin hydroclorua (5,28g, 47,8mmol) vào dung dịch chứa axit (4¹S,13aS)-13a-etyl- 2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12- carboxylic (14g, 43,4mmol), 1-hydroxybenzotriazol (300mg, 2,17mmol) và trietylamin (31ml, 217mmol) trong N,N-dimetylformamit (200ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cho thêm nước muối vào hỗn hợp phản ứng này, tiếp đó lọc hỗn hợp thu được, và pha loãng phần nước lọc bằng nước và chiết bằng diclometan. Sản phẩm chiết được làm khô bằng natri sulfat khan, và chưng cất các thành phần có điểm sôi thấp. Đun nóng trực tiếp sản phẩm thô còn lại trong N,N-dimetylformamit đến nhiệt độ 160°C bằng lò vi sóng và để hỗn hợp này phản ứng trong 50 phút. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (4,0g, hiệu suất: 25%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δppm 7,46 (d, orJ = 6,8 Hz, 1H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,29-3,28 (m, 2H), 2,65~2,63 (m, 2H), 2,55~2,51 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,97~1,92 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 1H), 1,11-1,10 (m, 1H), 1,00 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 361 (M+1)

Ví dụ 30

5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido
[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-3-phenyl-1,2,4-oxadiazol



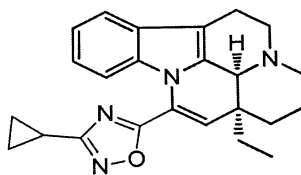
Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 29.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ ppm 8,19-8,13 (m, 2 H), 7,55-7,47 (m, 4 H), 7,17-7,04 (m, 2 H), 6,88 (d, $J = 7,94$ Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 4,26 (br. s., 1 H), 3,43 - 3,25 (m, 2 H), 3,13 - 3,00 (m, 1 H), 2,71 - 2,60 (m, 2 H), 2,55 (dd, $J = 16,21, 2,98$ Hz, 1 H), 2,06-1,87 (m, 3 H), 1,85 - 1,68 (m, 1 H), 1,62 (d, $J = 13,45$ Hz, 1 H), 1,52 - 1,38 (m, 1 H), 1,17 (td, $J = 13,67, 3,53$ Hz, 1 H), 1,04 (t, $J = 7,50$ Hz, 3 H).

LCMS (ESI) m/z : 423 ($M+1$)

Ví dụ 31

5-((4 1 S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-3-(pyridin-4-yl)-1,2,4-oxadiazol



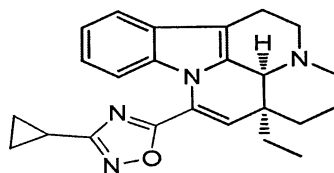
Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 29.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,83 (d, $J = 4,02$ Hz, 2 H), 8,02 (d, $J = 6,02$ Hz, 2 H), 7,54 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 7,16 - 7,24 (m, 1 H), 6,87 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,30 (s, 1 H), 4,69 (br. s., 1 H), 3,62 (br. s., 1 H), 3,22 - 3,06 (m, 2 H), 2,89 (d, $J = 11,04$ Hz, 2 H), 2,03 (td, $J = 14,68, 6,78$ Hz, 2 H), 1,75 (d, $J = 14,05$ Hz, 1 H), 1,62 (d, $J = 13,55$ Hz, 1 H), 1,23 - 1,32 (m, 2 H), 1,09 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H).

LCMS (ESI) m/z : 424 ($M+1$)

Ví dụ 32

5-((4 1 S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-3-(4-flophenyl)-1,2,4-oxadiazol



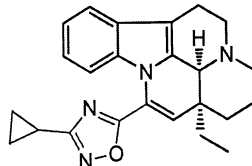
Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 29.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,16 (d, $J = 8,71, 5,40$ Hz, 2 H), 7,50 (d, $J = 7,50$ Hz, 1 H), 7,15 - 7,23 (m, 2 H), 7,07 - 7,15 (m, 2 H), 6,87 (d, $J = 7,94$ Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 4,26 (br. s., 1 H), 3,36 - 3,43 (m, 1 H), 3,26 - 3,35 (m, 1 H), 3,00 - 3,12 (m, 1 H), 2,67 (d, $J = 6,39$ Hz, 2 H), 2,52 - 2,59 (m, 1 H), 1,91 - 2,03 (m, 2 H), 1,71 - 1,81 (m, 1 H), 1,62 (d, $J = 13,67$ Hz, 2 H), 1,46 (d, $J = 13,23$ Hz, 1 H), 1,10 - 1,26 (m, 2 H), 1,04 (t, $J = 7,39$ Hz, 3 H).

LCMS (ESI) m/z : 440 (M+1)

Ví dụ 33

3-ethyl-5-((4 1 S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol

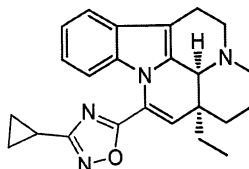


Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 29.

^1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,61-7,59 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 6,75-6,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,05 (s, 1 H), 3,80 (m, 2H), 3,30-3,13 (m, 4H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 3H), 1,77 (m, 2H), 1,41-1,37 (m, 1H), 1,36-1,25 (m, 1H), 1,14-1,10 (m, 3H).

Ví dụ 34

5-((4 1 S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-3-isopropyl-1,2,4-oxadiazol

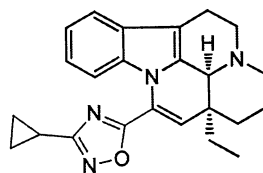


Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 29.

^1H NMR (400MHz, Metanol- d_4) δ ppm 7,63-7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24-7,17 (m, 2H), 6,74-6,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 3,93-3,85 (m, 2H), 3,32-3,20 (m, 5H), 2,07-1,99 (m, 3H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 6H), 1,32-1,30 (m, 1H), 1,16-1,12 (m, 3H).

Ví dụ 35

3-xyclopropyl-5-((4 1 S,13aS)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol

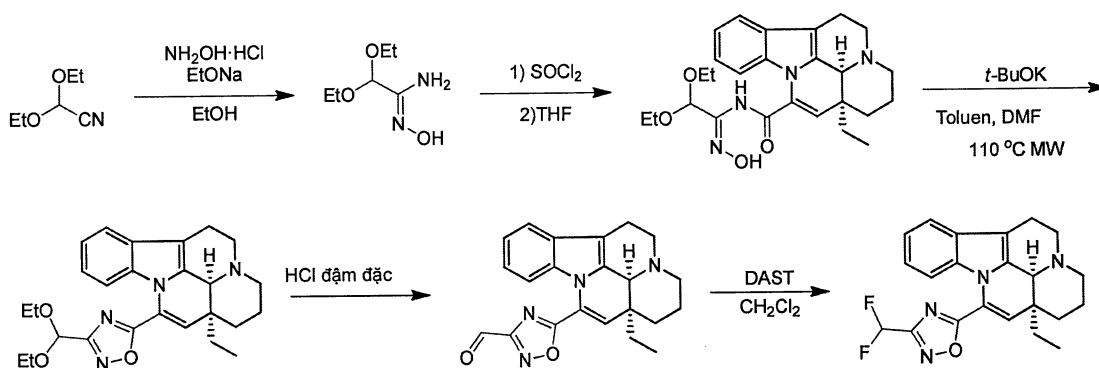


Phương pháp điều chế của ví dụ này là giống như phương pháp của Ví dụ 29.

^1H NMR (400MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7,61 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,26 - 7,16 (m, 2H), 6,77 - 6,65 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,12 (br. s., 1H), 3,85 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 3,29 - 3,12 (m, 3H), 2,30 - 2,21 (m, 1H), 2,12 - 1,94 (m, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,58 - 0,78 (m, 9H).

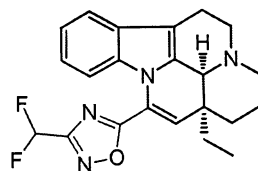
LCMS (ESI) m/z : 387 (M+1)

Sơ đồ B5



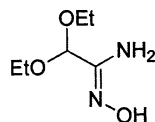
Ví dụ 36

3-Diflometyl-5-((4 1 S,13aS)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol



Ví dụ 36A

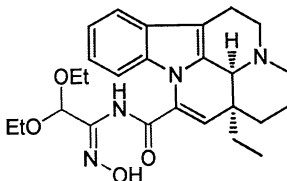
2,2-Dietoxy-N'-hydroxyacetamidin



Khuấy hỗn hợp chứa hydroxylamin hydroclorua (2,674g, 38,76mmol) và natri metoxit (2,093g, 38,76mmol) trong metanol (20ml) ở nhiệt độ 0°C trong nửa giờ, tiếp đó đun nóng hỗn hợp này đến 25°C và khuấy trong nửa giờ. Cho thêm dietoxyaxetonitril (1g, 7,752mmol) vào, sau đó đun nóng hỗn hợp đến nhiệt độ 40°C và khuấy qua đêm. Sau khi loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, pha loãng phần cặn bằng nước và chiết bằng ethyl axetat (3×20ml). Các chất chiết được kết hợp, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc để thu được sản phẩm thô của hợp chất đích (dầu không màu, 900mg, hiệu suất: 71,6%).

Ví dụ 36B

(4¹S,13a^S)-N-(2,2-dietoxy-1-(hydroxyimino)ethyl)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit

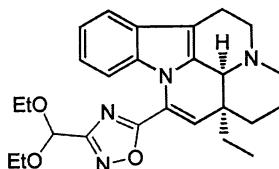


Thêm (4¹S, 13a^S)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de] pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-axyl clorua (1g, 2,941 mmol, điều chế được bằng phương pháp của Ví dụ 21A, và lượng thionyl clorua dư được chưng cất ra khỏi đó) vào dung dịch chứa 2,2-dietoxy-N'-hydroxyaxetamidin (600mg, 3,529mmol) trong tetrahydrofuran (20ml). Sau khi phản ứng kết thúc, chưng cất các thành phần có điểm sôi thấp ra khỏi dung dịch để thu được sản phẩm thô của hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 1,6g, hiệu suất khoảng 100%).

LCMS(ESI) m/z:467(M+1)

Ví dụ 36C

3-Dietoxymetyl-5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol

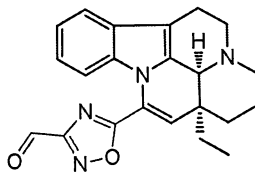


Đun nóng hỗn hợp chứa (4¹S,13aS)-N-(2,2-dietoxy-1-(hydroxyimino)etyl)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit (1,2g, 2,79mmol) và kali tert-butoxit (469mg, 4,185mmol) trong N, N-dimetylformamit đến nhiệt độ 110°C trong 2 giờ. Khi hỗn hợp nguội, cho thêm 20ml nước vào, và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3×50ml). Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm thô của hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 900mg, hiệu suất: 71,9%)

LCMS(ESI)m/z:449(M+1)

Ví dụ 36D

5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehyt



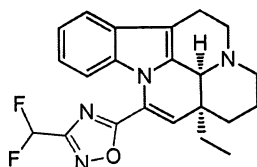
Thêm 3-dietoxymetyl-5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol (200mg, 0,446mmol) vào hỗn hợp chứa hydroclorua (1,613g, 44,2mmol) và nước (0,8g, 44,2mmol), và đun nóng hồi lưu hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng phương pháp sắc ký lỏng-phổ khối (LC-MS)), rót từ từ hỗn hợp này vào nước và chiết bằng etyl axetat (3×20ml). Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không để thu được sản phẩm

thô của hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 100mg, hiệu suất: 59,9%).

LCMS(ESI)m/z:393(M+1)

Ví dụ 36E

3-Diflometyl-5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol

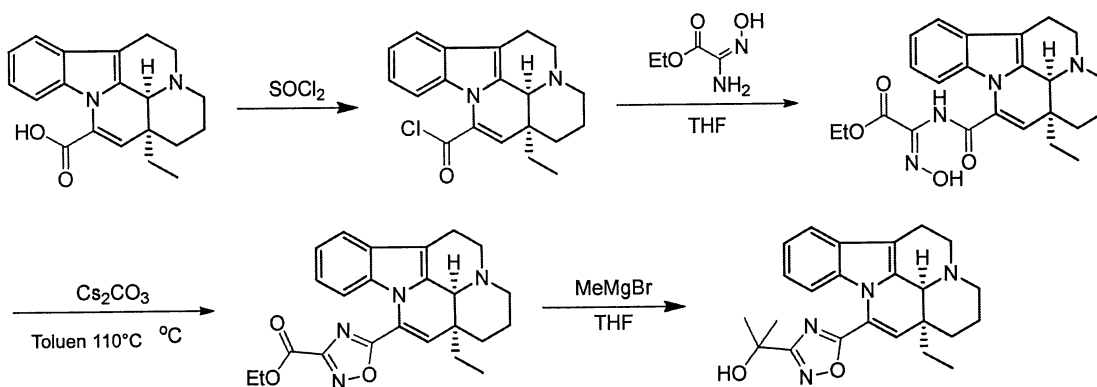


Thêm diethylamino lưu huỳnh triflorua (644,72mg, 1,070mmol) vào dung dịch chứa 5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carbaldehyt (100mg, 0,267mmol) trong diclometan khan (10ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ, tiếp đó đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 15°C và khuấy trong 10 giờ. Rót hỗn hợp này vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng diclometan (3×15ml). Các phân chiết kết hợp được rửa bằng nước muối và cô đặc. Tách sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (15mg, hiệu suất: 14,2%).

¹HNMR (400MHz, Metanol-d₄) δppm 7,65-7,63 (m, 1H), 7,25-7,05 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 3H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,36-1,35 (m, 2H), 1,17-1,14 (m, 3H).

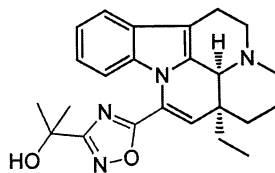
LCMS(ESI)m/z:397(M+1)

Sơ đồ B6



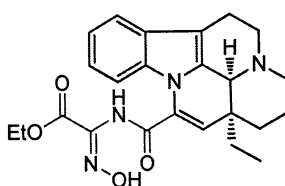
Ví dụ 37

2-(5-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-2-ol



Ví dụ 37A

Axit ethyl-2-(5-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-formylamino)-2-(hydroxyimino) axetic



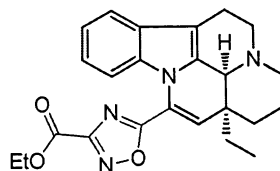
Đun nóng hồi lưu hỗn hợp chứa axit (4¹S, 13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido [3,2,1-ij] [1,5]naphthyridin-12-carboxylic (2,0g, 6,20mmol) và thionyl clorua (10,0ml) trong 2 giờ và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Cho thêm dung dịch chứa axit ethyl-2-amino-2-(hydroxyimino) axetic (1,0g, 7,58mmol) trong tetrahydrofuran (30ml) vào sản phẩm thô đã hòa tan trong diclometan (30ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Sau khi phản ứng kết thúc, cô đặc hỗn hợp này để thu được hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 2,71g, hiệu suất: 100%).

¹HNMR (DMSO-d₆, 400MHz) δppm 7,59 (d, *J*=7,5Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,05 (br.s., 1H), 4,33 (q, *J*=7,2Hz, 2H), 3,25-2,94 (m, 4H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,76 (td, *J*=3,3, 6,5Hz, 3H), 1,63 (d, *J*=12,3Hz, 2H), 1,32 (t, *J*=7,2Hz, 3H), 1,03 (t, *J*=7,3Hz, 3H).

LCMS (ESI)m/z:437 (M+1)

Ví dụ 37B

Etyl-5-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat



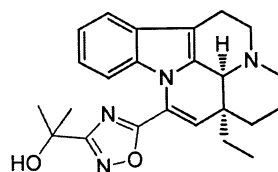
Thêm xesi cacbonat (4,03g, 12,4mmol) vào dung dịch chứa axit ethyl-2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-formylamino)-2-(hydroxyimino) axetic (2,71g, 6,2mmol) trong toluen (250ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 110°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, cô đặc toluen, tiếp đó thêm nước (100ml) vào phần cặn và chiết hỗn hợp bằng diclometan (3×100ml). Rửa các phần chiết kết hợp bằng 200ml nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc. Tách sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 400mg, hiệu suất: 15%).

¹HNMR (400MHz, MeOD) δppm 7,51 (d, *J*=7,0Hz, 1H), 7,18-7,05 (m, 2H), 6,72 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,53 (q, *J*=7,0Hz, 2H), 4,32 (s., 1H), 3,43-3,35 (m, 2H), 3,10 (td, *J*=7,8, 15,9Hz, 1H), 2,70-2,58 (m, 3H), 2,10-1,91 (m, 2H), 1,80-1,62(m, 2H), 1,51(d, *J*=13,6Hz, 1H), 1,46(t, *J*=7,3Hz, 3H), 1,12-1,03(m, 4H).

LCMS(ESI)*m/z*: 419(M+1)

Ví dụ 37C

2-(5-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-propan-2-ol

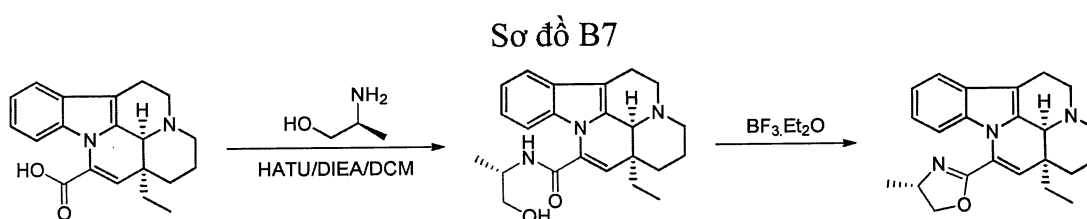


Cho thêm nhỏ giọt metyl magie bromua (3M, 0,5ml, 1,5mmol) vào dung dịch chứa ethyl-5-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5] naphthyridin-12-yl)-1,2,4-oxadiazol-3-carboxylat (200mg, 0,48mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) ở nhiệt độ 0°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, cho thêm 10ml nước vào hỗn hợp và chiết hỗn hợp bằng diclometan (3×20ml). Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối,

làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc. Tách sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (30mg, hiệu suất: 15,4%).

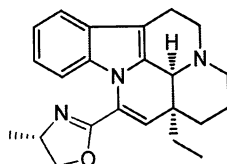
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, MeOD) δ ppm 7,50 (d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,20-7,00 (m, 2H), 6,67 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 6,1 (s, 1H), 4,34 (s., 1H), 3,36 (s., 1H), 3,08 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H), 2,77-2,52 (m, 3H), 2,13-1,87 (m, 2H), 1,85-1,61 (m, 9H), 1,51 (d, $J = 12,0\text{Hz}$, 1H), 1,18-1,10 (m, 1H), 1,07 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 3H).

LCMS(ESI) m/z : 405(M+1)



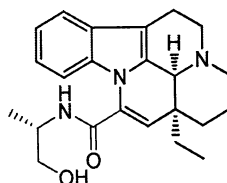
Ví dụ 38

(S)-2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyl-4,5-dihydrooxazol



Ví dụ 38A

(4¹S,13aS)-13a-etyl-N-((S)-1-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit



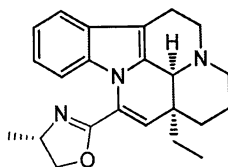
Thêm O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'- tetrametyluroni hexaflophosphat (707,7mg, 1,862mmol) và diisopropyletylamin (240,25mg, 1,862mmol) vào dung dịch chứa axit (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de] pyrido

[2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxylic (500mg, 1,552mmol) trong diclometan (7,8ml), khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, sau đó cho thêm L-aminopropanol (233,01mg, 3,104mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 4 giờ. Sau khi pha loãng bằng nước, chiết hỗn hợp phản ứng bằng diclometan. Rửa các phần chiết bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp diclometan/metanol (tỷ lệ 20/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (570mg, hiệu suất: 96%).

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 0,94-1,07 (m, 4H), 1,29 (d, $J=7,03\text{Hz}$, 3H), 1,36-1,57 (m, 3H), 1,65-1,80 (m, 1H), 1,81-2,00 (m, 2H), 2,52 (d, $J=14,05\text{Hz}$, 1H), 2,58-2,71 (m, 2H), 2,96-3,10 (m, 1H), 3,19-3,30 (m, 1H), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,80 (d, $J=10,54\text{Hz}$, 1H), 4,18 (br.s., 1H), 4,30 (br.s., 1H), 5,72 (s, 1H), 6,26 (br.s., 1H), 7,08-7,20 (m, 2H), 7,32 (d, $J=8,03\text{Hz}$, 1H), 7,46 (d, $J=7,53\text{Hz}$, 1H).

Ví dụ 38B

(S)-2-((4 ^1S ,13a S)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyl-4,5-dihydrooxazol

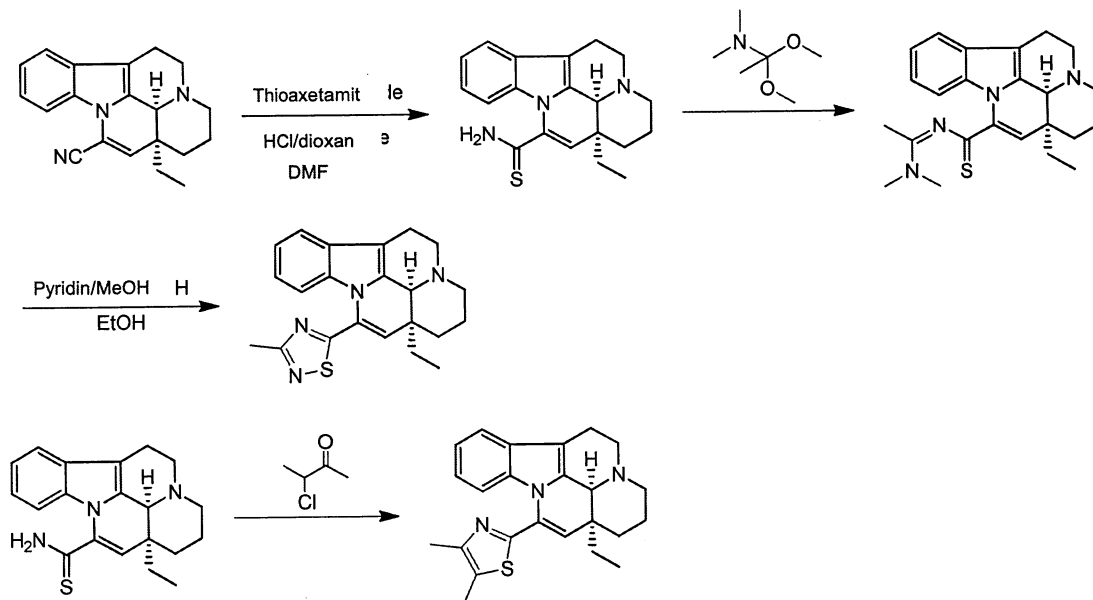


Đun nóng dung dịch chứa (4 ^1S ,13a S)-13a-etyl-N-((S)-1-hydroxypropan-2-yl)-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-formamit (200mg, 0,527mmol) trong bo triflorua dietyl eterat đến nhiệt độ 120°C và khuấy trong 20 giờ trong môi trường nitơ. Sau khi phản ứng kết thúc, pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước, và điều chỉnh độ pH đến 8 bằng dung dịch natri hydroxit. Chiết hỗn hợp bằng diclometan, và rửa các phần chiết bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (chất rắn màu trắng, 60mg, hiệu suất: 31%).

$^1\text{HNMR}$ (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,42 (d, $J=8,03\text{Hz}$, 1H), 7,25 (d, $J=8,03\text{Hz}$, 1H), 7,03-7,16 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,54-4,67 (m, 1H), 4,43 (dt, $J=9,16$,

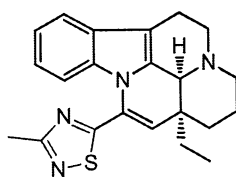
6,71Hz, 1H), 4,06-4,21 (m, 2H), 3,12-3,31 (m, 2H), 2,88-3,05 (m, 1H), 2,41-2,63 (m, 3H), 1,77-1,97 (m, 2H), 1,58-1,75 (m, 1H), 1,52 (d, $J = 13,55\text{Hz}$, 1H), 1,38 (d, $J = 6,53\text{Hz}$, 4H), 0,86-1,08 (m, 4H).

Sơ đồ B8



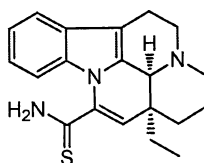
Ví dụ 39

5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-3-metyl-1,2,4-thiadiazol



Ví dụ 39A

(4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-thioamid



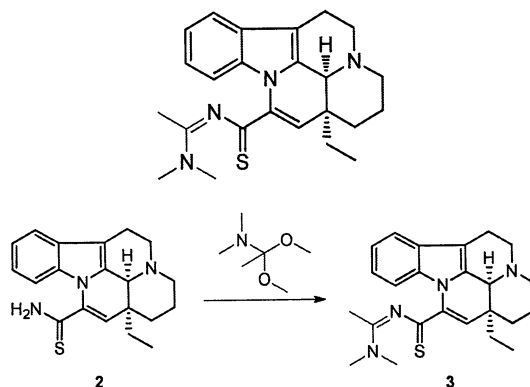
Cho thêm lần lượt etylsulfamid (1,48g, 19,8mmol) và axit clohydric 4 mol/l trong

1,4-dioxan (8ml, 33mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carbonitril (2g, 6,6mmol) trong N,N-dimetylformamit (20ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120°C qua đêm. Sau khi làm nguội, điều chỉnh hỗn hợp đến độ pH trung tính bằng dung dịch natri bicacbonat và chiết bằng etyl axetat. Các chất chiết được làm khô và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp diclometan/tetrahydrofuran (tỷ lệ 20/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 580mg, hiệu suất: 26%).

¹HNMR (400MHz, CLOROFORM-d) δppm 0,93-1,05 (m, 4H), 1,35-1,42 (m, 1H), 1,55 (d, *J*=13,80Hz, 1H), 1,63-1,76 (m, 1H), 1,88-1,95 (m, 2H), 2,47-2,64 (m, 3H), 2,99-3,08 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 6,12 (br.s., 1H), 7,08 (br.s., 1H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 1H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,90(br.s.,1H).

Ví dụ 39B

(4¹S,13aS)-N-(1-(dimetylamino)etyliden)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-thioamit

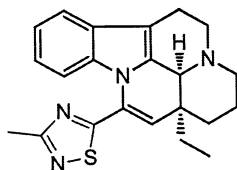


Khuấy hỗn hợp chứa (4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-thioamit (560mg, 1,7mmol) và N,N-dimetylacxtamit dimetyl axetal (3ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp diclometan/tetrahydrofuran (tỷ lệ 10/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (chất rắn màu da cam, 800mg, sản phẩm thô).

LCMS(ESI)m/z: 407(M+1)

Ví dụ 39C

5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-3-metyl-1,2,4-thiadiazol

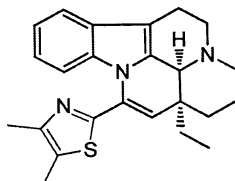


Thêm axit hydroxylamin-O-sulfonic (156mg, 1,4mmol) và pyridin (311mg, 3,9mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-N-(1-(dimethylamino) etylen)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-thioamit (400mg, 0,98mmol) trong hỗn hợp etanol/metanol (12ml/6ml), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Sau khi phản ứng kết thúc, pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các chất chiết được làm khô và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (100mg, hiệu suất: 27%).

¹HNMR (400MHz, CLOROFORM-d) δppm 1,12 (t, *J*=7,15Hz, 3H), 1,29-1,39 (m, 1H), 1,68-1,86 (m, 2H), 2,21-2,35 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,98-3,22 (m, 3H), 3,36 (d, *J*=6,78Hz, 1H), 3,63-3,87 (m, 2H), 4,80 (br.s., 1H), 5,77 (s, 1H), 6,51 (d, *J*=8,28Hz, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,53 (d, *J*=7,78Hz, 1H).

Ví dụ 40

2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4,5-dimetylthiazol

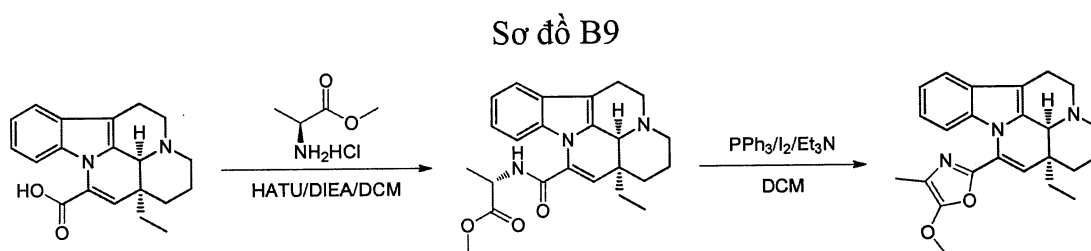


Nạp (4¹S,13aS)-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-thioamit (200mg, 0,59mmol) và 3-clo-2-butanon (9,47g, 88,89mmol) vào lọ được bịt kín và để hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ 130°C trong 20 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ 20°C, cho thêm 10ml etyl axetat và 20ml nước vào và chiết lớp nước bằng etyl axetat (2×20ml). Rửa các phần chiết kết hợp bằng 10ml nước

muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (40mg, hiệu suất: 15,84%).

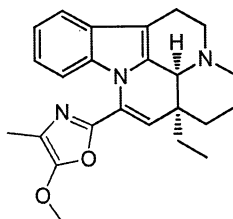
^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,60 (d, $J=7,5\text{Hz}$, 1H), 7,20-7,15 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,37 (d, $J=8,3\text{Hz}$, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,16 (br.s., 1H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,33-3,12 (m, 4H), 2,55 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,09-1,91 (m, 3H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,38-1,28 (m, 1H), 1,12 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 3H).

LCMS(ESI)m/z: 390(M+1)



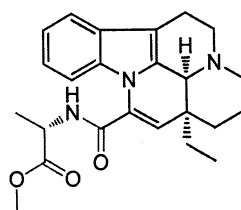
Ví dụ 41

2-((4 1 S,13aS)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-metoxi-4-metyloxazol



Ví dụ 41A

(S)-metyl-2-((4 1 S,13aS)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-formylamino) propionat etyl



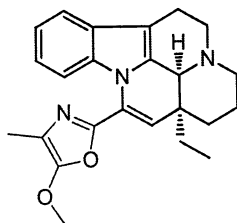
Thêm O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'- tetrametyluroni hexaflophosphat

(707,7mg, 1,862mmol) và diisopropyletylamin (600,6mg, 4,656mmol) vào dung dịch chứa axit (4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido [2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxylic (500mg, 1,552mmol) trong diclometan (7,7ml), khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, sau đó cho thêm este (S)-alanin metyl hydroclorua (431,6mg, 3,104mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 4 giờ. Sau khi pha loãng bằng nước, chiết hỗn hợp phản ứng bằng diclometan. Rửa các phần chiết bằng nước và nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp diclometan/metanol (tỷ lệ 20/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (chất rắn màu trắng, 600mg, hiệu suất: 95%).

LCMS(ESI)m/z: 408(M+1)

Ví dụ 41B

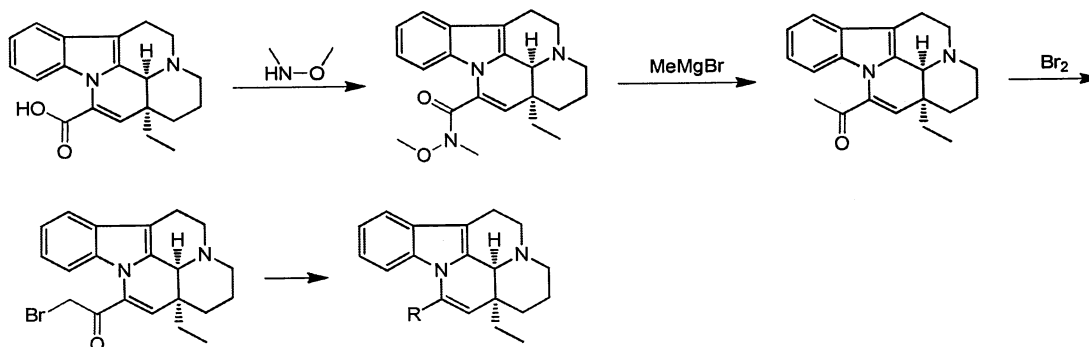
2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-metoxo-4-metyloxazol



Cho thêm nhỏ giọt trietylamin (397,31mg, 3,93mmol) vào dung dịch chứa triphenylphosphin (514,93mg, 1,96mmol) và iot (498,28mg, 1,96mmol) trong diclometan khan (10ml), hỗn hợp này chuyển dần thành màu đỏ sẫm sau khi khuấy trong khoảng 10 phút, cho thêm dung dịch chứa etyl (S)-metyl-2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido[3,2,1-ij] [1,5]naphthyridin-12-formylamino)propionat (200mg, 0,49mmol) trong diclometan (2,5ml) vào và khuấy hỗn hợp tạo thành trong 24 giờ cho đến khi phản ứng kết thúc (theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng). Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan, rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và lọc, và cô đặc phần nước lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp ete dầu mỏ/tetrahydrofuran (tỷ lệ 5/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (40mg, hiệu suất: 20,9%).

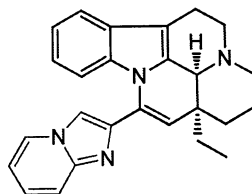
^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,13 (t, $J=7,03\text{Hz}$, 3H)1,22-1,35 (m, 1H)1,79 (br.s., 2H)1,88-2,09 (m, 3H)2,11-2,16 (s, 3H)3,10-3,32 (m, 4H)3,76-4,01 (m, 5H)5,13 (br.s., 1H)5,82 (s, 1H)6,59 (dd, $J=5,77$, $2,76\text{Hz}$, 1H)7,20 (dd, $J=5,52$, $2,51\text{Hz}$, 2H)7,60 (d, $J=5,02\text{Hz}$, 1H).

Sơ đồ B10



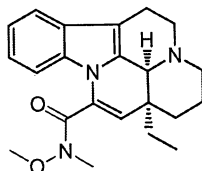
Ví dụ 42

(4 1 S,13aS)-13a-etyl-12-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin



Ví dụ 42A

(4 1 S,13aS)-13a-etyl-N-metoxý-N-metyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit



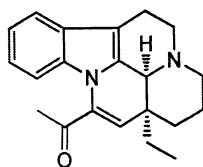
Thêm N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (11,3g, 112mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (22g, 56mmol) và trietylamin (10,6g, 112mmol) vào dung dịch chứa axit (4 1 S,13aS)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-

12-carboxylic (18g, 56mmol) trong N,N-dimetylformamit ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp qua đêm. Sau khi pha loãng bằng nước, chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Làm khô các chất chiết bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để thu được hợp chất đích (chất rắn, 18g, hiệu suất: 90%).

LCMS(ESI)m/z: 366(M+1)

Ví dụ 42B

1-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-etanon

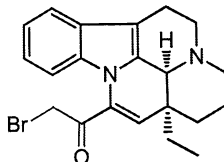


Cho thêm nhỏ giọt metyl magie bromua (50ml, 150mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-13a-ethyl-N-metoxo-N-metyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit (17g, 49mmol) trong tetrahydrofuran (170ml) ở nhiệt độ 0°C, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 4 giờ. Rót hỗn hợp này vào dung dịch amoni clorua, chiết bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để thu được hợp chất đích (chất rắn, 11g, hiệu suất: 70,5%).

LCMS(ESI)m/z: 321(M+1)

Ví dụ 42C

2-Bromo-1-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-etanon

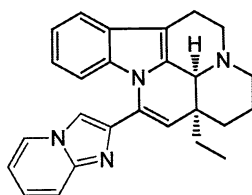


Cho thêm từng phần brom lỏng (3,47g, 21,8mmol) vào dung dịch chứa 1-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-etanon (7g, 21,8mmol) trong diclometan và khuấy hỗn

hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Rót hỗn hợp vào nước và chiết bằng diclometan. Làm khô các chất chiết bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để thu được hợp chất đích dạng thô (5g, hiệu suất: 57,6%), hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Ví dụ 42D

(4¹S,13aS)-13a-etyl-12-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin



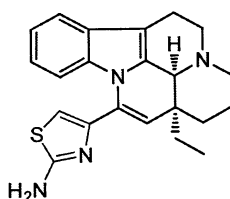
Đun nóng hỗn hợp chứa 2-bromo-1-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de] pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-etanon (400mg, 1mmol) và 2-aminopyridin (92mg, 1mmol) trong etanol (3ml) đến nhiệt độ 70°C và để hỗn hợp này phản ứng trong 8 giờ. Lọc chất rắn tạo thành, cho thêm etyl axetat vào, và tách hợp chất đích (100mg, hiệu suất: 25,3%) bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế.

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δppm 8,11 (d, *J*=6,6Hz, 1H), 7,69-7,59 (m, 2H), 7,46 (d, *J*=7,9Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=7,9Hz, 1H), 7,04 (t, *J*=7,5Hz, 1H), 6,95-6,80 (m, 3H), 6,64 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,31 (br.s., 1H), 3,48-3,27 (m, 2H), 3,15-3,01 (m, 1H), 2,76-2,53 (m, 3H), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,60 (d, *J*=13,7Hz, 1H), 1,43 (d, *J*=13,2Hz, 1H), 1,29-1,15 (m, 1H), 1,01 (t, *J*=7,5Hz, 3H).

LCMS(ESI)m/z:395(M+1)

Ví dụ 43

4-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-thiazol-2-amin



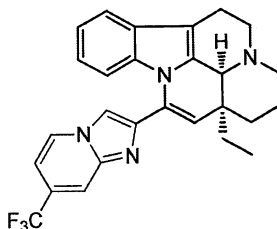
Đun nóng hỗn hợp chứa 2-bromo-1-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-etanon (400mg, 1mmol) và thioure (92mg, 1mmol) trong etanol (3ml) đến nhiệt độ 80°C và để hỗn hợp này phản ứng trong 2 giờ. Sau khi làm nguội, rót hỗn hợp vào nước và chiết bằng diclometan. Cô đặc các chất chiết, và sau đó tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (10mg, hiệu suất: 50%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δppm 7,45 (d, *J*=7,5Hz, 1H), 7,10-6,96 (m, 2H), 6,70-6,55 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,23 (br.s., 1H), 3,42-3,21 (m, 2H), 3,11-2,98 (m, 1H), 2,70-2,45 (m, 3H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,58-1,34 (m, 2H), 1,18-0,90 (m, 3H).

LCMS(ESI)m/z:377(M+1)

Ví dụ 44

(4¹S,13aS)-13a-etyl-12(7-(triflometyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin

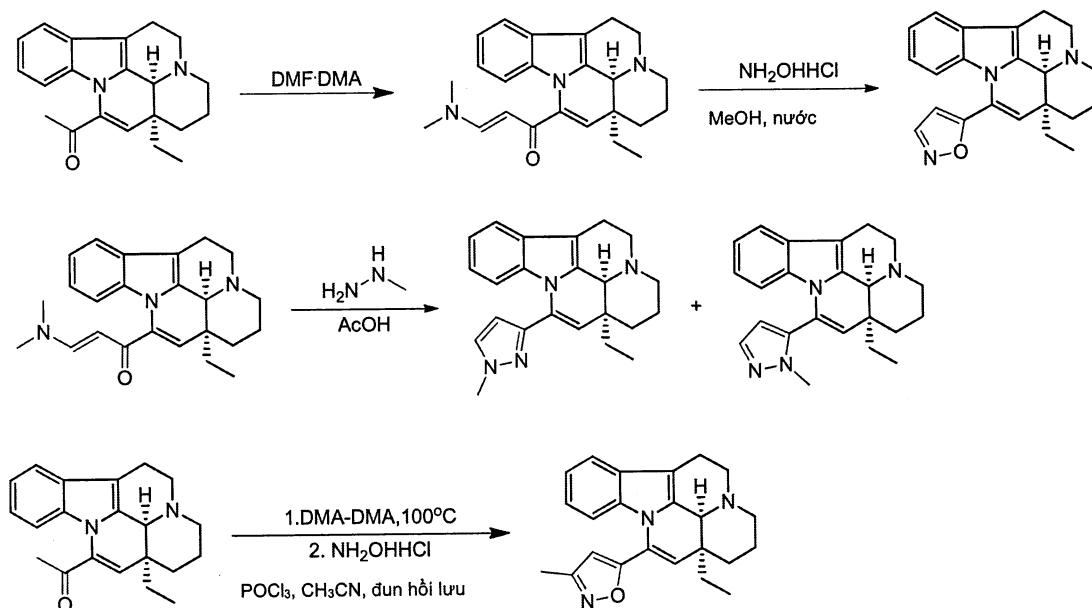


Đun nóng hồi lưu hỗn hợp chứa 2-bromo-1-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-etanon (400mg, 1mmol) và 2-amino-4-triflometylpyridin (162mg, 1mmol) trong etanol (3ml) và để hỗn hợp này phản ứng trong 12 giờ. Sau đó, cô đặc hỗn hợp và tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (100mg, hiệu suất: 22%).

¹HNMR (CD₃OD, 400MHz) δppm 8,24 (d, *J*=7,0Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,10-6,99 (m, 2H), 6,93 (t, *J*=7,8Hz, 1H), 6,58 (d, *J*=8,5Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,31 (br.s., 1H), 3,50-3,28 (m, 2H), 3,17-3,00 (m, 1H), 2,79-2,52 (m, 3H), 2,06-1,72 (m, 4H), 1,49-1,35 (m, 1H), 1,30-1,13 (m, 1H), 1,02 (t, *J*=7,3Hz, 3H).

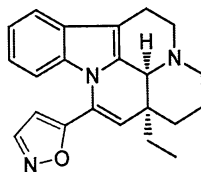
LCMS(ESI)m/z:463(M+1)

Sơ đồ B11



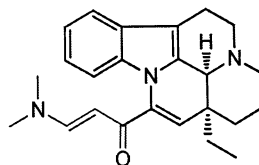
Ví dụ 45

5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)isoxazol



Ví dụ 45A

(E)-3-(dimethylamino)-1-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl) prop-2-en-1-on



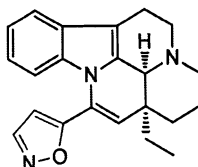
Đun nóng hồi lưu hỗn hợp chứa 1-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-etanon (800mg, 2,5mmol) và N, N-dimetylformamit dimetyl axetal (8ml) và để hỗn hợp này phản ứng cho đến khi chất ban đầu biến mất. Thu được hợp chất đích (700mg, hiệu suất: 74,7%)

dùng cho bước tiếp theo bằng cách giảm nhiệt độ và cô đặc dưới áp suất giảm.

LCMS(ESI)m/z: 376(M+1)

Ví dụ 45B

5-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)isoxazol



Thêm hydroxylamin hydroclorua (100mg, 1,4mmol) vào dung dịch chứa (*E*)-3-(dimethylamino)-1-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl) prop-2-en-1-on (350mg, 0,93mmol) trong N,N-dimetylformamit (3ml), và đun nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 120°C bằng lò vi sóng và để hỗn hợp này phản ứng trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp trong chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (60mg, hiệu suất: 18,7%).

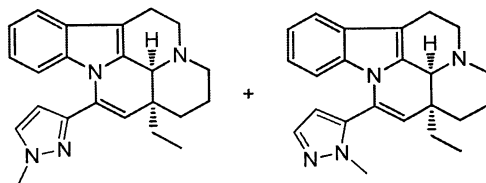
¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δppm 8,53 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 3H), 6,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,07 (br. s., 1H), 2,70 (br. s., 1H), 2,05 - 1,84 (m, 2H), 1,48 (br. s., 1H), 1,30 - 1,12 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 346 (M+1)

Ví dụ 46

(4¹S,13aS)-13a-etyl-12-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin, và

(4¹S,13aS)-13a-etyl-12-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin

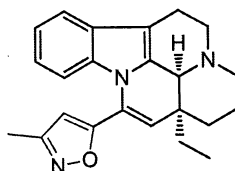


Thêm methylhydrazin (46mg, 1mmol) vào dung dịch chứa (*E*)-3-(dimethylamino)-1-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl) prop-2-en-1-on (200mg, 0,53mmol) trong axit axetic (2ml). Đun hồi lưu hỗn hợp này trong 4 giờ, sau đó rót vào nước, chiết bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Phần cặn được sắc ký lỏng siêu tới hạn để tách và thu được hai hợp chất đích: (4¹S,13aS)-13a-ethyl-12-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin (20mg, hiệu suất: 10,5%) (¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δppm 7,51 - 7,41 (m, 2H), 7,10 - 6,91 (m, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,53 - 3,28 (m, 2H), 3,08 (t, *J* = 15,8 Hz, 1H), 2,84 - 2,55 (m, 3H), 1,95 (br. s., 2H), 1,61 (d, *J* = 13,1 Hz, 5H), 1,45 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,34 - 1,11 (m, 2H), 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), LCMS (ESI) *m/z*: 359 (M+1)), và

(4¹S,13aS)-13a-ethyl-12-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin (30mg, hiệu suất: 15,8%) (¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz) δppm 7,61 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,11 - 6,87 (m, 2H), 6,41 (br. s., 1H), 5,89 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,20 (br. s., 1H), 4,37 (br. s., 1H), 3,72 - 3,27 (m, 5H), 3,14 - 3,00 (m, 1H), 2,84 - 2,48 (m, 3H), 2,09 - 1,93 (m, 1H), 1,86 (dd, *J* = 6,8, 13,8 Hz, 3H), 1,59 (d, *J* = 12,5 Hz, 5H), 1,35 - 1,15 (m, 3H), 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), LCMS (ESI) *m/z*: 359 (M+1)).

Ví dụ 47

5-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-3-metylisoxazol



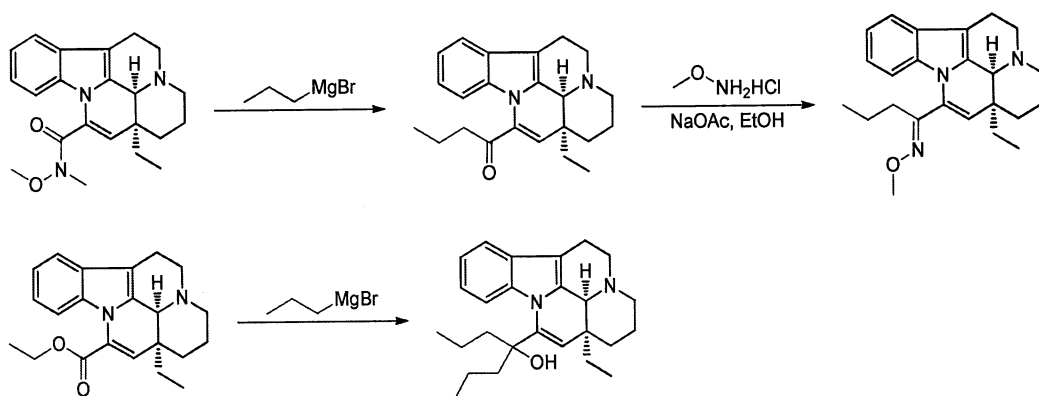
Đun nóng hồi lưu dung dịch chứa 1-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-etanon (80mg, 0,25mmol) trong 2ml N,N-dimetylaxetamit dimetyl axetal trong 2 giờ. Loại bỏ các thành

phần có điểm sôi thấp trong chân không và hòa tan phần cặn trong 5ml axetonitril. Sau đó, cho thêm hydroxylamin hydroclorua (20mg, 0,3mmol) và phospho oxyclorea (100mg) vào, và đun nóng hồi lưu hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót dung dịch này vào dung dịch natri bicacbonat, chiết bằng diclometan, rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích.

^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,08-6,91 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,39 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 5,57 (s, 1H), 4,21 (br. s., 1H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,31-3,15 (m, 2H), 3,07-2,91 (m, 1H), 2,65-2,44 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,03 (s, 4H), 1,58-1,34 (m, 2H), 1,00 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H).

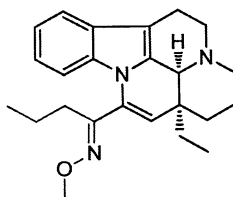
LCMS (ESI) m/z : 360 ($M+1$)

Sơ đồ B12



Ví dụ 47

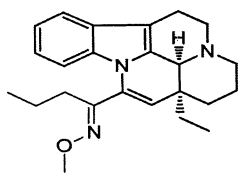
1-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl) butan-1-on-O-metyl oxim



Ví dụ 48A

1-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido

[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)butan-1-on



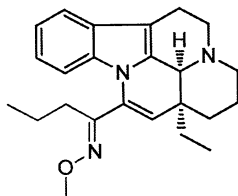
Cho thêm nhỏ giọt từ từ n-propyl magie bromua (2M trong tetrahydrofuran, 0,825ml, 1,65mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-13a-etyl-N-metoxyl-N-metyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit (200mg, 0,55mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 4 giờ nữa trong điều kiện này. Cho thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (20ml) vào hỗn hợp này, và chiết hỗn hợp bằng 40ml etyl axetat. Rửa các phần chiết bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δppm 7,52 - 7,61 (m, 1 H), 7,16 - 7,28 (m, 2 H), 7,00 - 7,06 (m, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 3,58 - 3,77 (m, 2 H), 3,23 - 3,30 (m, 1 H), 3,11 - 3,23 (m, 2 H), 2,98 - 3,08 (m, 1 H), 2,84 - 2,96 (m, 2 H), 2,01 - 2,15 (m, 1 H), 1,94 (dt, *J* = 14,68, 7,47 Hz, 2 H), 1,70 - 1,88 (m, 4 H), 1,03 - 1,24 (m, 7 H).

LCMS (ESI) *m/z*: 349 (M+1)

Ví dụ 48B

1-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)butan-1-on-O-metyl oxim



Đun hồi lưu hỗn hợp chứa 1-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)butan-1-on (200mg, 0,55mmol), metoxylamin hydroclorua (455mg, 5,5mmol), natri axetat (445mg, 5,5mmol) và etanol (10ml) qua đêm. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước (20ml) và chiết bằng 40ml diclometan. Rửa các chất chiết bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô

đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế và sắc ký lỏng siêu bão hòa để thu được hợp chất đích.

Sắc ký lỏng siêu bão hòa:

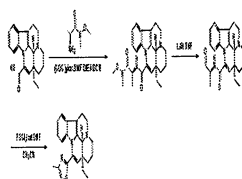
“cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm, đường kính trong 5μm; pha động: isopropanol (DEA 0,05%), CO₂ 5% ~ 40%; tốc độ dòng: 2,35ml/phút; chiều dài bước sóng: 220nm”

¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δppm 7,55 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 7,11 - 7,24 (m, 3 H), 5,28 (s, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,64 - 3,79 (m, 2 H), 2,95 - 3,25 (m, 5 H), 2,23 (s, 1 H), 1,97 - 2,12 (m, 2 H), 1,77 - 1,97 (m, 2 H), 1,67 (d, *J* = 11,04 Hz, 2 H), 1,51 (dt, *J* = 15,18, 7,72 Hz, 2 H), 1,42 (s, 3 H), 1,17 - 1,33 (m, 2 H), 1,10 (t, *J* = 7,53 Hz, 3 H), 0,91 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H).

LCMS (ESI) *m/z*: 378 (M+1)

Ví dụ 49

4-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl) heptan-4-ol

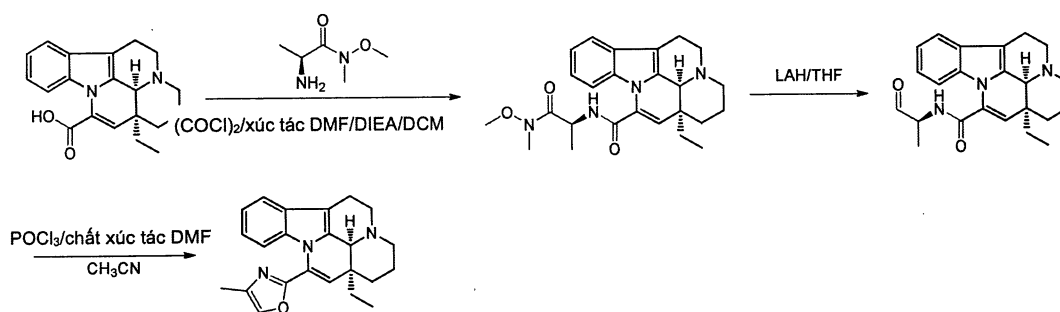


Cho thêm nhỏ giọt từ từ *n*-propyl magie bromua (2M trong tetrahydrofuran, 2,14ml, 4,29mmol) vào dung dịch chứa vinpocetine (300mg, 0,86mmol) trong tetrahydrofuran (2ml) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ, sau đó khuấy hỗn hợp trong 4 giờ nữa trong điều kiện này. Cho thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (20ml) vào hỗn hợp này, và chiết hỗn hợp bằng 40ml etyl axetat. Rửa các phần chiết bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δppm 8,51 - 8,63 (m, 1 H), 7,34 - 7,44 (m, 1 H), 7,00 - 7,14 (m, 2 H), 5,30 (s, 1 H), 4,09 (br. s., 1 H), 3,20 - 3,31 (m, 2 H), 2,99 - 3,13 (m, 1 H), 2,52 - 2,71 (m, 3 H), 1,95 (br. s., 4 H), 1,43 (br. s., 8 H), 0,96 - 1,14 (m, 8 H), 0,72 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H).

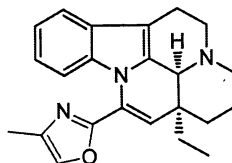
LCMS (ESI) *m/z*: 393 (M+1)

Sơ đồ B13



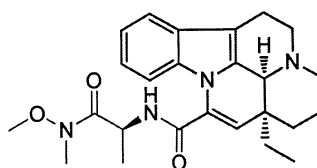
Ví dụ 50

2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-haxahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol



Ví dụ 50A

(4¹S,13aS)-13a-etyl-N-((S)-1-(metoxyl(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit



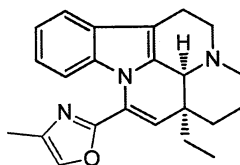
Cho thêm nhỏ giọt oxalyl clorua (590,98mg, 4,656mmol) vào dung dịch chứa axit (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxylic (500mg, 1,552mmol) và lượng xúc tác của N,N-dimetylformamit (0,075ml) trong diclometan khan (7,5ml) ở nhiệt độ 0°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 1 giờ nữa. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, và hòa tan tức thì sản phẩm thô tạo thành trong diclometan (7,5ml). Tiếp đó cho thêm diisopropyletylamin (600,61mg, 4,656mmol) và (S)-2-amino-N-metoxyl-N-metylpropanamit (307,5mg, 2,328mmol) vào, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong

phòng trong 2 giờ. Cho thêm nước vào và chiết hỗn hợp bằng diclometan. Rửa các phần chiết bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan và cô đặc dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp diclometan/metanol (tỷ lệ 20/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (chất rắn màu trắng, 460mg, hiệu suất: 68%).

LCMS (ESI) m/z : 437 (M+1)

Ví dụ 50B

(4¹S,13aS)-13a-etyl-N-((S)-1-oxopropan-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit

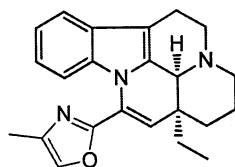


Thêm lithi-nhôm hydrua (32,66mg, 0,86mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-13a-etyl-N-((S)-1-(metoxyl(metyl)amino)-1-oxopropan-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit trong tetrahydrofuran ở nhiệt độ -78°C trong môi trường nitơ, sau đó thay bể nước đá khô-axeton bằng bể nước đá, tăng nhiệt độ phản ứng lên 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 20 phút, giảm lại nhiệt độ phản ứng đến -78°C, sau đó làm ngừng nhanh phản ứng bằng cách cho thêm dung dịch kali bisulfat. Sau khi tăng nhiệt độ hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng, lọc chất rắn, và chiết phần nước lọc bằng etyl axetat. Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và loại bỏ dung môi để thu được hợp chất đích dạng thô (dùng cho bước tiếp theo, 190mg, hiệu suất: 88%).

LCMS (ESI) m/z : 378 (M+1)

Ví dụ 50C

2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol

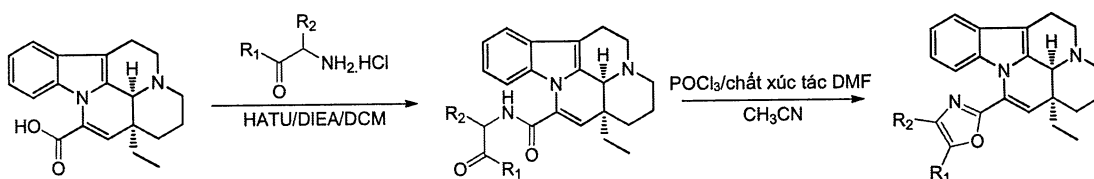


Thêm lượng xúc tác của N,N-dimetylformamit (0,025ml) và phospho oxyclorua (386,59mg, 2,518mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-13a-etyl-N-((S)-1-oxopropan-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit (190mg, 0,504mmol) trong axetonitril khan (5ml), sau đó đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 90°C và khuấy trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, rót dung dịch phản ứng vào dung dịch natri cacbonat và điều chỉnh độ pH đến 8, tiếp đó chiết hỗn hợp bằng diclometan. Rửa các phần chiết kết hợp bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (30mg, hiệu suất: 32%).

¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δppm 1,13 (t, *J* = 6,27 Hz, 3 H), 1,24 - 1,47 (m, 2 H), 1,70 - 1,86 (m, 2 H), 1,91 - 2,14 (m, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,72 (s, 2 H), 3,11 - 3,22 (m, 1 H), 3,78 - 3,96 (m, 2 H), 5,14 (br. s., 1 H), 5,90 (s, 1 H), 6,45 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,08 - 7,24 (m, 2 H), 7,60 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H).

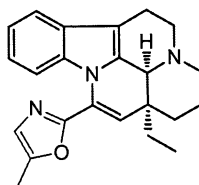
LCMS (ESI) *m/z*: 360 (M+1)

Sơ đồ B14



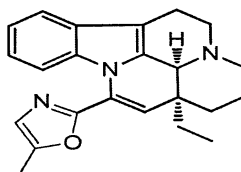
Ví dụ 51

2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-metyloxazol



Ví dụ 51A

(4¹S,13a^S)-13a-etyl-N-(2-oxopropyl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo
[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit

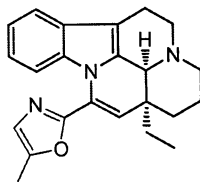


Thêm O-(7-azabenzotriazole-1-yl)-N,N,N',N'- tetrametyluroni hexaflophosphat (283,08mg, 0,745mmol) và diisopropyletylamin (240,25mg, 1,862mmol) vào dung dịch chứa axit (4¹S,13a^S)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de] pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxylic (200mg, 0,621mmol) trong diclometan (3,1ml) và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Tiếp đó cho thêm aminopropanon hydroclorua (135,37mg, 1,242mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ nữa. Thêm nước vào hỗn hợp này và chiết hỗn hợp bằng diclometan. Rửa các phần chiết kết hợp bằng nước, nước muối và làm khô bằng natri sulfat khan. Cô đặc lớp hữu cơ trong chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp diclometan/metanol (tỷ lệ 20/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (chất rắn màu trắng, 210mg, hiệu suất: 89%).

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δppm 0,98 - 1,15 (m, 4 H), 1,50 - 1,55 (m, 1 H), 1,59 (d, *J* = 13,55 Hz, 1 H), 1,81 - 2,11 (m, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,62 - 2,93 (m, 3 H), 3,00 - 3,15 (m, 1 H), 3,31 - 3,43 (m, 1 H), 3,44 - 3,56 (m, 1 H), 4,27 - 4,40 (m, 2 H), 4,43 - 4,54 (m, 1 H), 5,69 - 5,75 (m, 1 H), 6,78 (br. s., 1 H), 7,16 (quin, *J* = 6,71 Hz, 2 H), 7,21 - 7,26 (m, 1 H), 7,47 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H).

Ví dụ 51B

2-((4¹S,13a^S)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido
[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-metyloxazol

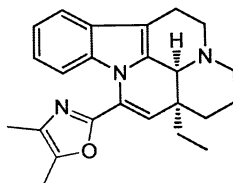


Thêm lượng xúc tác của N,N-dimetylformamit (0,028ml) và phospho oxyclorua (854,56mg, 5,567mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-13a-etyl-N-(2-oxopropyl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro -1H-indolo [3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit (210mg, 0,557mmol) trong axetonitril khan (2,8ml), sau đó đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 90°C và khuấy trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, rót dung dịch phản ứng vào dung dịch natri cacbonat và điều chỉnh độ pH đến 8, tiếp đó chiết hỗn hợp bằng diclometan. Rửa các phần chiết kết hợp bằng nước, nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (50mg, hiệu suất: 25%).

¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δppm 1,12 (t, *J* = 6,78 Hz, 3 H), 1,23 - 1,36 (m, 1 H), 1,79 (t, *J* = 12,55 Hz, 2 H), 1,90 - 2,12 (m, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 3,12 (d, *J* = 16,06 Hz, 1 H), 3,25 (d, *J* = 12,05 Hz, 2 H), 3,37 (s, 1 H), 3,75 - 4,00 (m, 2 H), 5,14 (br. s., 1 H), 5,88 (s, 1 H), 6,53 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,05 - 7,26 (m, 3 H), 7,60 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H).

Ví dụ 52

2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4,5-dimetyloxazol



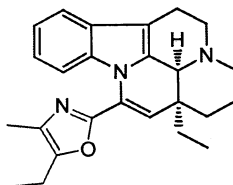
Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của Ví dụ 51.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δppm 1,09 (t, *J* = 7,40 Hz, 3 H), 1,24 (td, *J* = 13,93, 3,26 Hz, 1 H), 1,63 (d, *J* = 14,56 Hz, 1 H), 1,73 (d, *J* = 14,05 Hz, 1 H), 2,08 - 2,26 (m, 6 H), 2,32 (s, 3 H), 2,90 - 3,07 (m, 2 H), 3,08 - 3,20 (m, 1 H), 3,26 (d, *J* = 11,04 Hz, 1 H), 3,64 (td, *J* = 12,67, 5,77 Hz, 1 H), 3,73 - 3,84 (m, 1 H), 4,73 (br. s., 1 H), 5,79

(s, 1 H), 6,56 - 6,64 (m, 1 H), 7,11 - 7,22 (m, 2 H), 7,46 - 7,55 (m, 1 H).

Ví dụ 53

5-Etyl-2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4- metyloxazol

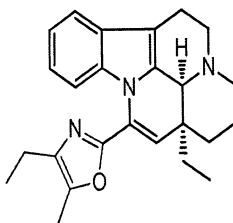


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của Ví dụ 51.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δppm 1,11 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H), 1,17 - 1,34 (m, 4 H), 1,60 - 1,81 (m, 2 H), 2,14 - 2,38 (m, 6 H), 2,58 - 2,78 (m, 2 H), 2,91 - 3,22 (m, 3 H), 3,31 (d, *J* = 10,04 Hz, 1 H), 3,65 (br. s., 1 H), 3,80 (d, *J* = 11,04 Hz, 1 H), 4,76 (br. s., 1 H), 5,83 (s, 1 H), 6,52 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,17 (quin, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 7,50 (d, *J* = 7,03 Hz, 1 H), 13,07 (br. s., 1 H).

Ví dụ 54

2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-isopropyl-4-metyloxazol

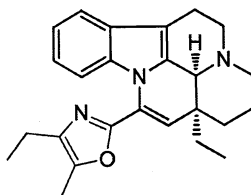


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của Ví dụ 51.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δppm 1,12 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H), 1,18 - 1,35 (m, 7 H), 1,66 (d, *J* = 14,05 Hz, 1 H), 1,79 (d, *J* = 14,05 Hz, 1 H), 2,13 - 2,38 (m, 6 H), 2,94 - 3,23 (m, 4 H), 3,32 (d, *J* = 9,54 Hz, 1 H), 3,66 (br. s., 1 H), 3,80 (d, *J* = 10,54 Hz, 1 H), 4,78 (br. s., 1 H), 5,91 (s, 1 H), 6,43 (d, *J* = 8,03 Hz, 1 H), 7,10 - 7,24 (m, 2 H), 7,51 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H).

Ví dụ 55

2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido
[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]oxazol

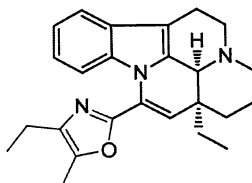


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của Ví dụ 51.

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORM-*d*) δppm 7,52 (dd, *J* = 6,27, 2,76 Hz, 1 H), 7,15 - 7,25 (m, 2 H), 6,65 - 6,76 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 4,77 (br. s., 1 H), 3,81 (d, *J* = 11,29 Hz, 1 H), 3,33 (d, *J* = 9,79 Hz, 1 H), 3,15 (br. s., 1 H), 3,02 (d, *J* = 10,54 Hz, 1 H), 2,58 - 2,77 (m, 4 H), 2,17 - 2,39 (m, 4 H), 1,87 - 2,05 (m, 4 H), 1,80 (d, *J* = 14,05 Hz, 1 H), 1,68 (d, *J* = 14,31 Hz, 1 H), 1,21 - 1,38 (m, 1 H), 1,13 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H).

Ví dụ 56

4-ethyl-2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]
pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-5-metyloxazol

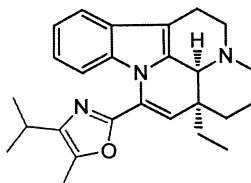


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của Ví dụ 51.

¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δppm 1,06 - 1,17 (m, 3 H), 1,28 (t, *J* = 7,53 Hz, 4 H), 1,70 - 1,84 (m, 2 H), 1,91 - 2,15 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,54 - 2,65 (m, 2 H), 3,09 - 3,30 (m, 3 H), 3,76 - 3,96 (m, 2 H), 5,12 (br. s., 1 H), 5,85 (s, 1 H), 6,54 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H), 7,16 (quin, *J* = 7,03 Hz, 2 H), 7,59 (d, *J* = 7,53 Hz, 1 H).

Ví dụ 57

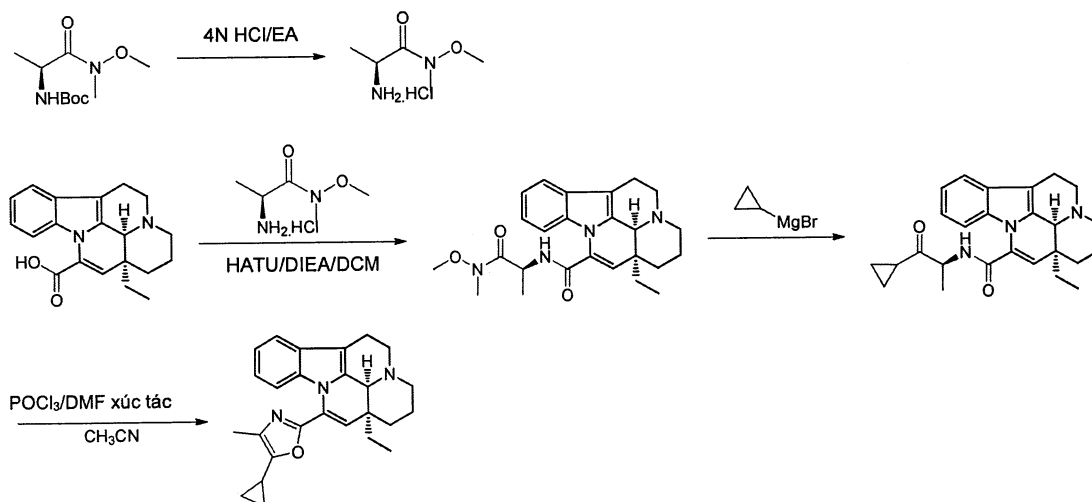
2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido
[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-isopropyl-5-metyloxazol



Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của Ví dụ 51.

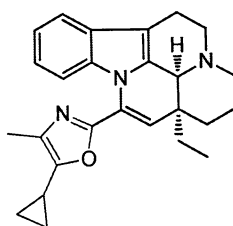
^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,13 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H), 1,29 (dd, $J = 9,91, 6,90$ Hz, 7 H), 1,70 - 1,83 (m, 2 H), 1,92 - 2,14 (m, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,96 - 3,07 (m, 1 H), 3,10 - 3,35 (m, 5 H), 3,74 - 3,96 (m, 2 H), 5,12 (br. s., 1 H), 5,84 (s, 1 H), 6,53 (d, $J = 7,78$ Hz, 1 H), 7,09 - 7,21 (m, 2 H), 7,58 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H).

Sơ đồ B15



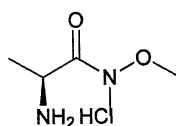
Ví dụ 58

5-cyclopropyl-2-((4 1 S,13aS)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol



Ví dụ 58A

(S) -2-amino-N-metoxi-N-metylpropanamit hydroclorua



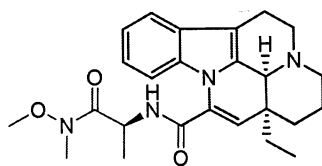
Hòa tan (S)-*tert*-butyl-(1-(methoxyl(metyl)amino)-1-oxopropyl-2-yl)carbamát (20,0g, 106,82mmol) trong 4M etyl axetat hydroclorua (100ml) và khuấy hỗn hợp này ở

nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. Thu được hợp chất đích (12,0g, hiệu suất: 90,9%) bằng cách loại bỏ các thành phần có điểm sôi thấp.

^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 1,54 - 1,71 (m, 3 H), 3,23 (s, 1 H), 3,82 (s, 1 H), 3,93 - 4,28 (m, 2 H), 4,53 (br. s., 1 H), 8,39 (br. s., 3 H).

Ví dụ 58B

(4 1 S,13aS)-13a-etyl-N-((S)-1-(metoxyl(metyl)amino)-1-oxopropyl-2-yl)-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit

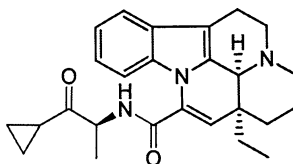


Thêm O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'- tetrametyluroni hexaflophosphat (7,08g, 18,61mmol) và N,N- diisopropyletylamin (3,01g, 23,26mmol) vào dung dịch chứa axit (4 1 S,13aS)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxylic (5,0mg, 15,51mmol) trong diclometan (80ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Tiếp đó, cho thêm N,N-diisopropyletylamin (4,01g, 31,02mmol) và (S) -2-amino-N- metoxy-N-metylpropionamit hydroclorua (2,11g, 17,06mmol) vào và khuấy hỗn hợp này trong 14 giờ nữa. Thêm nước vào hỗn hợp này, và chiết hỗn hợp bằng diclometan (3×10ml). Rửa các phần chiết kết hợp bằng nước (10ml), nước muối (10ml) và làm khô bằng natri sulfat khan. Loại bỏ dung môi trong chân không và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp diclometan/metanol (tỷ lệ 20/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (gôm màu vàng nhạt, 5,5g, hiệu suất: 90,58%).

LCMS (ESI) m/z: 437 (M+1)

Ví dụ 58C

(4 1 S,13aS)-N-((S)-1-xyclopropyl-1-oxopropyl-2-yl)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H -indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit

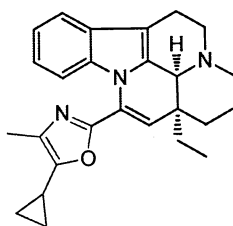


Cho thêm nhỏ giọt trực tiếp xyclopropyl magie bromua (0,5M, 307,8ml, 153,9mmol) vào (4¹S,13aS)-13a-etyl-N-((S)-1-(metoxyl(metyl)amino)-1-oxopropyl-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit dạng rắn (2,24g, 5,13mmol) ở nhiệt độ 0°C trong khoảng thời gian dài hơn 60 phút. Sau khi phản ứng kết thúc, đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 20°C và khuấy trong 18 giờ nữa. Tiếp đó, giảm nhiệt độ phản ứng đến 0°C, và cho thêm dung dịch amoni clorua bão hòa, chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3×30ml). Rửa các phần chiết kết hợp bằng nước (30ml), nước muối (30ml), làm khô bằng natri sulfat khan, và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp diclometan/metanol (tỷ lệ 20/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (gôm màu vàng nhạt, 1,7g, hiệu suất: 79,37%).

LCMS (ESI) m/z: 418 (M+1)

Ví dụ 58D

5-xyclopropyl-2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol

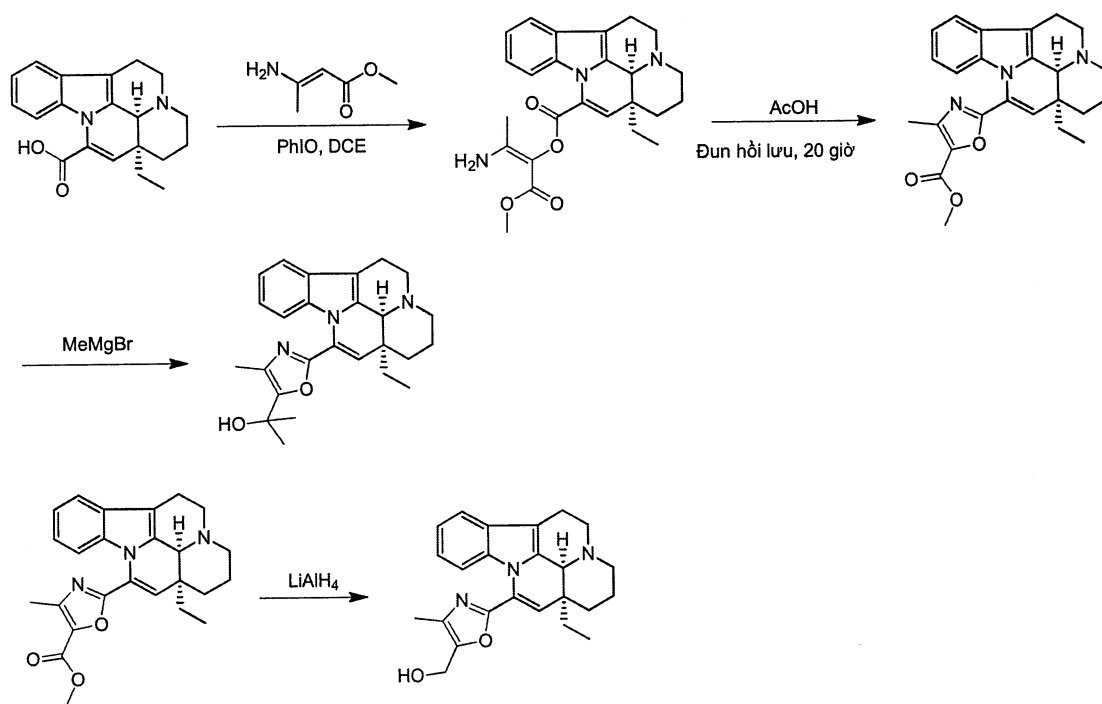


Thêm lượng xúc tác của N,N-dimetylformamit (17,5mg) và phospho oxyclorea (367,22mg, 2,39mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-N-((S)-1-xyclopropyl-1-oxopropyl-2-yl)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit (200mg, 0,479mmol) trong axetonitril khan (2,8ml), tiếp đó đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 90°C và khuấy trong môi trường nitơ trong 15 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, rót dung dịch phản ứng vào dung dịch natri cacbonat và điều chỉnh độ pH đến 8, sau đó chiết hỗn hợp bằng diclometan

(3×10ml). Rửa các phần chiết kết hợp bằng nước (10ml), nước muối (10ml), làm khô bằng natri sulfat khan, và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp ete dầu mỏ/tetrahydrofuran (tỷ lệ 5/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (chất rắn màu vàng nhạt, 100mg, hiệu suất: 52,25%).

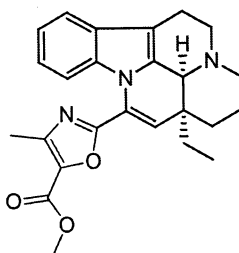
^1H NMR (400 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 0,71 - 0,88 (m, 2 H), 0,91 - 1,03 (m, 2 H), 1,12 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H), 1,27 (td, $J = 13,99, 2,89$ Hz, 1 H), 1,67 (d, $J = 14,05$ Hz, 1 H), 1,78 (d, $J = 14,31$ Hz, 1 H), 1,86 - 1,96 (m, 1 H), 2,15 - 2,34 (m, 6 H), 2,93 - 3,25 (m, 3 H), 3,32 (d, $J = 10,29$ Hz, 1 H), 3,65 (br. s., 1 H), 3,81 (d, $J = 11,29$ Hz, 1 H), 4,76 (br. s., 1 H), 5,82 (s, 1 H), 6,45 - 6,54 (m, 1 H), 7,14 - 7,24 (m, 2 H), 7,47 - 7,56 (m, 1 H).

Sơ đồ B16



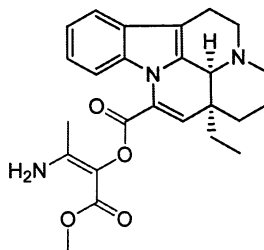
Ví dụ 59

2-(2-((4 1 S,13aS)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-yl)propan-2-ol



Ví dụ 59A

(4¹S,13aS)-3-amino-1-metoxyl-1-oxobut-2-en-2-yl-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-cacbonat

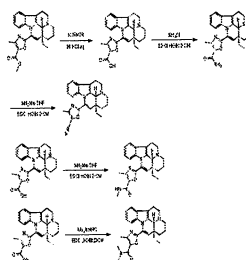


Thêm axit (4¹S,13aS)-13a-etyl- 2,3,4¹,5,6,13a- hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxyl (5,04g, 15,63mmol) vào hỗn hợp chứa methyl 3-aminocrotonat (1,5g, 13,03mmol) và iodosobenzen (3,44g, 15,63mmol) trong dicloetan (75ml) ở nhiệt độ 20°C và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ này trong 20 giờ. Ngừng phản ứng bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (150ml), và chiết hỗn hợp bằng diclometan (3×100ml). Làm khô các phần chiết kết hợp bằng natri sulfat khan. Sau khi chưng cất dung môi, tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp tetrahydrofuran/ete dầu mỏ (tỷ lệ 1/10-1/2 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (chất rắn màu trắng, 1,5g, hiệu suất: 26,4%).

¹H NMR (400MHz, CLOROFOM-d) δppm 7,49 - 7,44 (m, 1H), 7,40 - 7,34 (m, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 6,39 (br. s., 1H), 4,21 (br. s., 1H), 3,85 - 3,68 (m, 3H), 3,40 - 3,33 (m, 1H), 3,32 - 3,21 (m, 1H), 3,10 - 2,98 (m, 1H), 2,68 - 2,61 (m, 2H), 2,52 (dd, *J* = 2,9, 16,2 Hz, 1H), 2,02 (br. s., 3H), 1,87 - 1,72 (m, 2H), 1,52 (br. s., 1H), 1,47 - 1,40 (m, 1H), 1,12 - 0,98 (m, 5H).

Ví dụ 59B

Metyl-2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-cacbonat



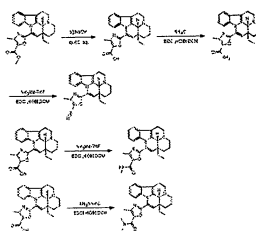
Thêm ($4^1S,13aS$)-3-amino-1-metoxyl-1-oxobut-2-en-2-yl-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-cacbonat (1,5g, 3,44mmol) vào axit axetic (20ml), đun nóng hỗn hợp này đến nhiệt độ 120°C và khuấy trong 20 giờ. Chưng cất dung môi, cho thêm diclometan (50ml) và nước (30ml) vào phần cặn, và chiết lớp nước tách được bằng diclometan (2×50ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng 30ml nước muối, làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc phần nước lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp tetrahydrofuran/ete dầu mỏ (tỷ lệ 0-2/5 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (580mg, hiệu suất: 40,38%).

1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,61 (dd, $J = 2,0, 6,5$ Hz, 1H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 6,79 - 6,67 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 3,97 - 3,79 (m, 5H), 3,37 - 3,34 (m, 0,5H), 3,32 - 3,13 (m, 3,5H), 2,56 (s, 3H), 2,08 - 1,91 (m, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 1H), 1,13 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 418 (M+1)

Ví dụ 60

2-(2-(($4^1S,13aS$)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-yl)propan-2-ol



Thêm metyl magie bromua (3M, 0,4ml, 1,2mmol) vào dung dịch chứa metyl-2-(($4^1S,13aS$)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-cacbonat (100mg, 0,24mmol) trong tetrahydrofuran khan (2ml) ở nhiệt độ -70°C trong môi trường nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70 đến 20°C trong 16 giờ. Dừng phản ứng bằng 2ml dung dịch amoni clorua bão hòa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến 0°C, và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3×10ml). Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), làm khô bằng anhydrous natri sulfat, lọc và cô đặc phần nước lọc. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất

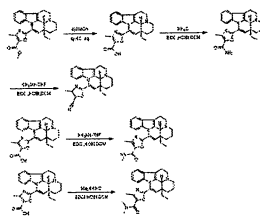
đích (52,0mg, hiệu suất: 52,0%).

^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,59 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,24 - 7,08 (m, 2H), 6,42 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,14 (br. s., 1H), 3,96 - 3,77 (m, 2H), 3,38 - 3,07 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,09 - 1,91 (m, 3H), 1,86 - 1,72 (m, 2H), 1,53 (d, $J = 14,1$ Hz, 6H), 1,35 - 1,25 (m, 1H), 1,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 418 (M+1)

Ví dụ 61

(2-((4 1 S,13aS)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-yl)metanol

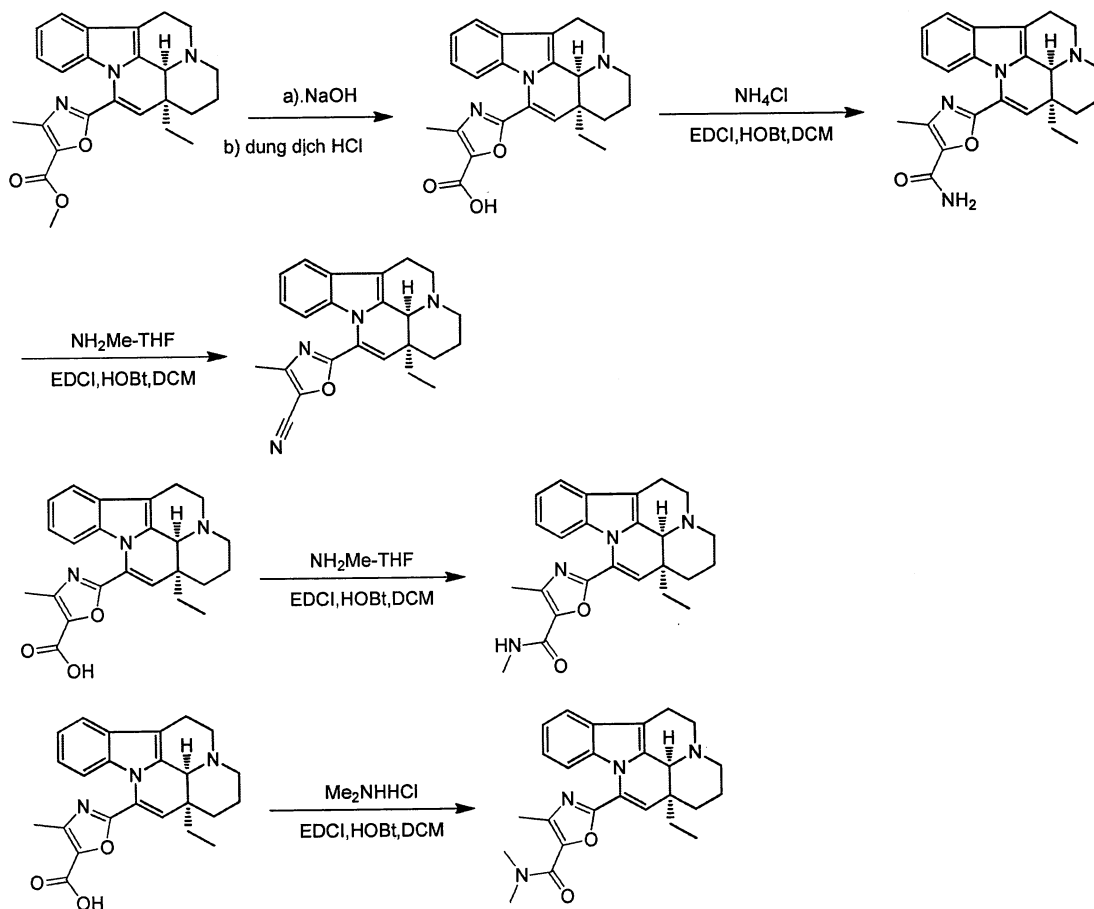


Thêm dibutyl nhôm hydrua (1M, 0,527ml, 0,527mmol) vào dung dịch chứa methyl-2-((4 1 S,13aS)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-cacbonat (100mg, 0,24mmol) trong diclometan khan (8ml) ở nhiệt độ -70°C , và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -70 đến 15°C trong 2 giờ. Dừng phản ứng bằng cách cho thêm từ từ amoni clorua bão hòa (5ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -78 đến 0°C và chiết hỗn hợp bằng etyl axetat ($3 \times 30\text{ml}$). Các phần chiết kết hợp được rửa bằng nước muối (20ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc và cô đặc phần nước lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (50,0mg, hiệu suất: 53,6%).

^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,60 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 2H), 6,60 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,14 (br. s., 1H), 4,64 (s, 2H), 3,99 - 3,74 (m, 2H), 3,36 - 3,09 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,10 - 1,91 (m, 3H), 1,86 - 1,73 (m, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 1H), 1,13 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

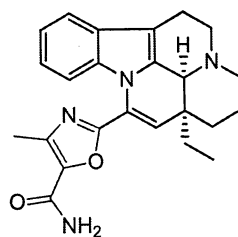
LCMS (ESI) m/z : 390 (M+1)

Sơ đồ B17



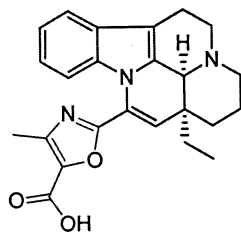
Ví dụ 62

2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-carbonitril



Ví dụ 62A

Axit 2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-carboxylic

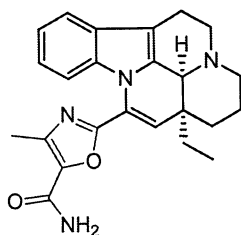


Cho thêm nhỏ giọt dung dịch chứa natri hydroxit (330,0mg, 8,25mmol) trong nước (10ml) vào dung dịch chứa methyl-2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-cacbonat (1,80g, 4,31mmol) trong metanol (10ml) trong khi khuấy, và khuấy hỗn hợp này trong khoảng 16 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, chưng cất các thành phần có điểm sôi thấp và rửa phần cặn bằng etyl axetat (3×30ml). Axit hóa pha nước bằng axit clohydric 6M. Sau khi lọc, rửa chất rắn kết tủa (bánh lọc) bằng nước (3×20ml), hòa tan trong metanol (20ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc để thu được hợp chất đích (1,20g, hiệu suất: 69,01%).

LCMS (ESI) m/z: 404 (M+1)

Ví dụ 62B

2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-carboxamit



Thêm lần lượt trietylamin (75mg, 0,744mmol) và amoni clorua (40mg, 0,744mmol) vào dung dịch chứa axit 2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H- indolo[3,2,1-de] pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-carboxylic (100mg, 0,248mmol), 1-hydroxybenzotriazol (50mg, 0,372mmol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl-carbodiimit hydroclorua (71mg, 0,372mmol) trong N,N-dimetylformamit (5ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong khoảng 16 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, rót hỗn hợp vào nước (với thể tích gấp 5 lần) và chiết bằng etyl axetat (5×30ml). Các phần chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao

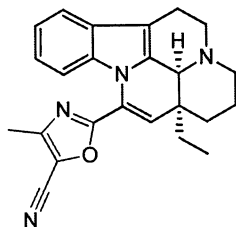
điều chế để thu được hợp chất đích (chất rắn màu trắng, 50mg, hiệu suất: 50,12%).

^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,72 - 7,55 (m, 1H), 7,31 - 7,13 (m, 2H), 6,83 - 6,59 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,14 (br. s., 1H), 3,99 - 3,76 (m, 2H), 3,30 - 3,09 (m, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,19 - 1,93 (m, 3H), 1,88 - 1,65 (m, 2H), 1,43 - 1,25 (m, 1H), 1,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 403 (M+1)

Ví dụ 63

2-((4 1 S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-carbonitril



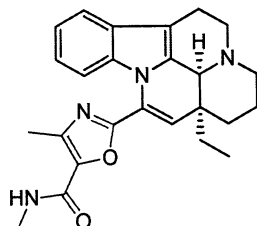
Thêm phospho oxyclorea (571mg, 3,73mmol) vào dung dịch chứa 2-((4 1 S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-carboxamit (150mg) trong clorofom (10ml) trong khi khuấy, đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 50°C và khuấy trong 6 giờ. Sau khi làm nguội, rót cẩn thận hỗn hợp này vào nước (10ml), điều chỉnh độ pH đến mức nằm trong khoảng từ 7 đến 8 bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, và chiết hỗn hợp bằng diclometan (3×20ml). Cô đặc các phần chiết kết hợp và tinh chế phân cận bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (80mg, hiệu suất: 55,83%).

^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,63 (dd, $J = 2,5, 6,3$ Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 6,90 - 6,70 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,15 (br. s., 1H), 4,07 - 3,78 (m, 2H), 3,32 - 3,13 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,13 - 1,92 (m, 3H), 1,88 - 1,71 (m, 2H), 1,40 - 1,24 (m, 1H), 1,14 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 385 (M+1)

Ví dụ 64

2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-N,4-dimetyloxazol-5-carboxamit



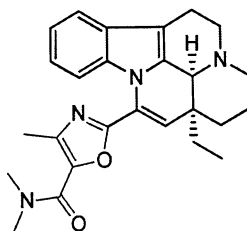
Thêm lần lượt triethylamin (75mg, 0,744mmol) và dung dịch chứa metylamin trong tetrahydrofuran (1M, 0,74ml, 0,74mmol) vào dung dịch chứa axit 2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-carboxylic (100mg, 0,248mmol), 1-hydroxylbenzotriazol (50mg, 0,37mmol) và 1-(3-dimetyllaminopropyl)-3-ethyl-carbodiimit hydroclorua (72mg, 0,376mmol) trong N,N-dimetylformamit (5ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong khoảng 16 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, rót hỗn hợp này vào nước với thể tích gấp 5 lần và chiết bằng etyl axetat (5×30ml). Các phần chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (20mg, hiệu suất: 19,37%).

¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δppm 7,78 - 7,54 (m, 1H), 7,30 - 7,16 (m, 2H), 6,87 - 6,65 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,15 (br. s., 1H), 4,08 - 3,77 (m, 2H), 3,31 - 3,23 (m, 2H), 3,21 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,01 (dd, *J* = 7,5, 10,0 Hz, 3H), 1,82 (br. s., 2H), 1,32 (br. s., 1H), 1,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 417 (M+1)

Ví dụ 65

2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-N,N,4-trimetyloxazol-5-carboxamit



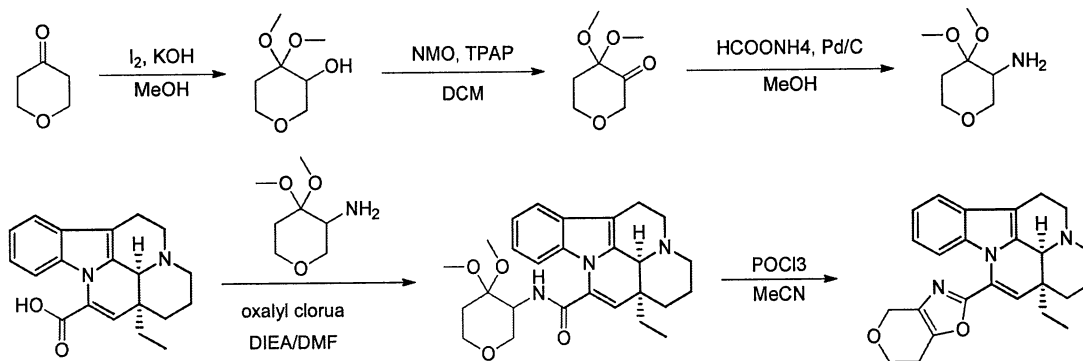
Thêm lần lượt triethylamin (75mg, 0,744mmol) và dimetylamin hydroclorua (60ml,

0,744mmol) vào dung dịch chứa axit 2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-carboxylic (100mg, 0,248mmol), 1-hydroxylbenzotriazol (50mg, 0,37mmol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl-carbodiimit hydroclorua (72mg, 0,376mmol) trong N,N-dimetylformamit (5ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong khoảng 16 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, rót hỗn hợp này vào nước với thể tích gấp 5 lần và chiết bằng etyl axetat (5×30ml). Các phần chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (50mg, hiệu suất: 46,86%).

¹H NMR (400MHz, METANOL-d₄) δppm 7,75 - 7,55 (m, 1H), 7,32 - 7,10 (m, 2H), 6,76 - 6,51 (m, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,18 (br. s., 1H), 4,03 - 3,76 (m, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 3,16 - 2,96 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,15 - 1,90 (m, 3H), 1,82 (br. s., 2H), 1,32 (br. s., 1H), 1,15 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

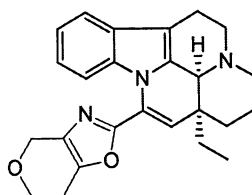
LCMS (ESI) *m/z*: 431 (M+1)

Sơ đồ B18



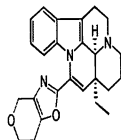
Ví dụ 66

2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]oxazol



Ví dụ 66A

4,4-dimetoxytetrahydro-2H-pyran-3-ol

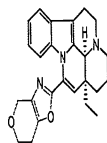


Thêm tetrahydropyran-4-on (10g, 99,88mmol) vào dung dịch chứa kali hydroxit (15,82g, 240mmol) trong 210ml metanol ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Sau khoảng thời gian từ 5 đến 10 phút, cho thêm nhỏ giọt dung dịch chứa iot (27,89g, 109,87mmol) hòa tan trong 185ml metanol trong khoảng thời gian dài hơn 1,5 giờ, tiếp đó gia nhiệt từ từ hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng. Cô đặc hỗn hợp, cho thêm 50ml toluen vào và lọc hỗn hợp này. Chung cất phần nước lọc và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp ete dầu mỏ/etyl axetat (tỷ lệ 1/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (chất lỏng màu vàng, 10,0g, hiệu suất: 61,73%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ ppm 4,13 (q, $J = 7,03$ Hz, 1 H), 3,77 - 3,90 (m, 2 H), 3,65 - 3,74 (m, 2 H), 3,50 (td, $J = 11,67, 2,51$ Hz, 1 H), 3,27 (d, $J = 7,28$ Hz, 6 H), 2,31 (br. s., 1 H), 2,05 (s, 1 H), 1,95 (ddd, $J = 14,31, 11,80, 4,77$ Hz, 1 H), 1,71 - 1,83 (m, 2 H), 1,27 (t, $J = 7,03$ Hz, 1 H).

Ví dụ 66B

4,4-dimethoxy-dihydro-2H-pyran-3(4H)-on



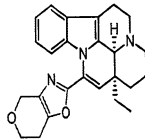
Thêm rây phân tử 4Å (5,0g, 12,33mmol), N-metyl morpholin-N-oxit (3,64g, 31,08mmol) và tetrapropyl perutenat (200mg, 0,569mmol) vào dung dịch chứa 4,4-dimethoxytetrahydro-2H-pyran-3-ol (2,0g, 12,33mmol) trong diclometan (30ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong khoảng 30 phút. Sau khi lọc, cô đặc phần nước lọc, và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp ete dầu mỏ/etyl axetat (tỷ lệ 10/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (chất lỏng màu vàng, 1,2g, hiệu suất: 60,76%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -*d*) δ ppm 4,05 (s, 2 H), 3,90 - 3,98 (m, 2 H), 3,66 -

3,72 (m, 1 H), 3,19 - 3,27 (m, 6 H), 2,27 (s, 1 H), 2,16 - 2,23 (m, 2 H).

Ví dụ 66C

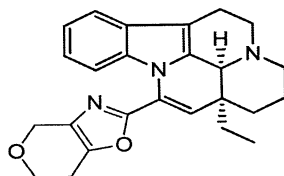
4,4-dimethoxy-tetrahydro-2H-pyran-3-amin



Thêm lần lượt paladi trên cacbon (50mg) và formamit (4,72g, 74,9mmol) vào dung dịch chứa 4,4-dimethoxy-dihydro-2H-pyran-3(4H)-on (1,2g, 7,49mmol) trong metanol (30ml) ở nhiệt độ 20°C trong môi trường nitơ, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 20°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng này và cô đặc phần nước lọc để thu được hợp chất đích dạng thô (dùng cho bước tiếp theo, 800mg).

Ví dụ 66D

(4¹S,13aS)-N-(4,4-dimethoxy-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit



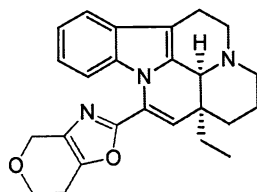
Thêm hai giọt N,N-dimetylformamit vào dung dịch chứa axit (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij] [1,5]naphthyridin-12-carboxylic (300mg, 0,93mmol) trong diclometan (20ml) ở nhiệt độ 0°C, tiếp đó cho thêm nhỏ giọt từ từ oxalyl clorua (236,22mg, 1,86mmol) vào dung dịch này, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Sau khi cô đặc hỗn hợp trong chân không, hòa tan phần cặn trong diclometan (20ml), và tiếp đó cho thêm diisopropyletylamin (240,52mg, 1,86mmol) và 4,4-dimethoxy-tetrahydro-2H-pyran-3-amin (100mg, 0,62mmol) vào dung dịch này ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cho thêm nước (50ml) và diclometan (50ml) vào. Rửa lớp diclometan bằng nước (2×50ml), nước muối (50ml), làm khô bằng natri sulfat khan và lọc. Cô đặc phần nước lọc để thu được sản

phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế thêm bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp diclometan/tetrahydrofuran (tỷ lệ 2/1 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (dầu không màu, 220mg, hiệu suất: 76,17%).

LCMS (ESI) m/z : 420 (M+1)

Ví dụ 66E

2-((4¹S,13aS)-13a-ethyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-6,7-dihydro-4H-pyrano[3,4-d]oxazol

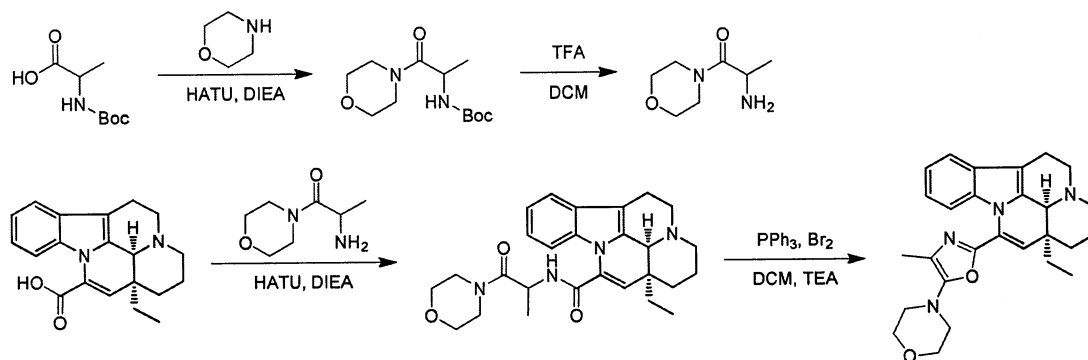


Thêm hai giọt N,N-dimetylformamit trong môi trường nitơ vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)- N-(4,4-dimetoxy-tetrahydro-2H-pyran-3-yl)-13a-ethyl- 2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit (120mg, 0,258mmol) trong axetonitril (10ml), tiếp đó cho thêm từ từ phospho oxyclorea (350mg, 2,28mmol) vào dung dịch này, và đun nóng hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 90°C và khuấy trong 4 giờ. Cô đặc hỗn hợp phản ứng và tinh chế phân cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích (40mg, hiệu suất: 35%).

¹H NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) δppm 7,57 - 7,64 (m, 1 H), 7,13 - 7,24 (m, 2 H), 6,57 - 6,64 (m, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 3,99 - 4,17 (m, 2 H), 3,79 - 3,99 (m, 2 H), 3,13 - 3,30 (m, 3 H), 2,90 (t, $J = 5,27$ Hz, 2 H), 1,89 - 2,11 (m, 3 H), 1,74 - 1,89 (m, 2 H), 1,32 (td, $J = 14,12, 3,89$ Hz, 1 H), 1,14 (t, $J = 7,40$ Hz, 3 H).

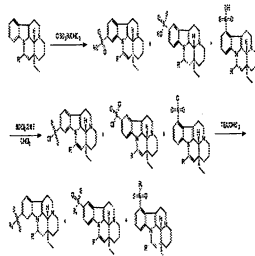
LCMS (ESI) m/z : 402 (M+1)

Sơ đồ B19



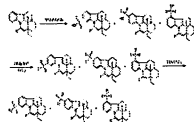
Ví dụ 67

4-(2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-yl)morpholin



Ví dụ 67A

Tert-butyl-(1-morpholiny-1-oxopropan-2-yl)-carbamate



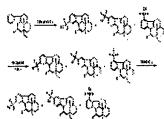
Thêm chỉ một lần O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflorophosphat (4,82g, 12,68mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(*tert*-butoxycarbonylamino)-propionic (2,0g, 10,57mmol) và morpholin (1,11g, 12,68mmol) trong diclometan (30ml) trong môi trường nitơ, tiếp đó thêm diisopropyletylamin (3,01g, 23,25mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Thêm 20ml nước vào hỗn hợp, và chiết pha nước bằng etyl axetat (3×50ml). Rửa pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (20ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc phần nước lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp tetrahydrofuran/ete dầu mỏ (tỷ lệ 0-1/2 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (dầu không màu, 2,5g, hiệu suất: 91,56%).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δppm 6,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,40 (quin, *J* = 7,2

Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 4,3$ Hz, 4H), 3,45 (td, $J = 4,6, 13,4$ Hz, 4H), 1,36 (s, 9H), 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ví dụ 67B

2-amino-1-morpholiny-propyl-1-on

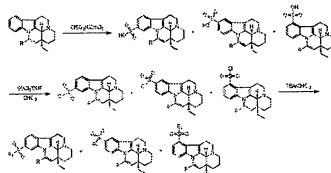


Thêm axit trifloaxetic (5ml) vào dung dịch chứa *tert*-butyl-(1-morpholiny-1-oxopropan-2-yl)-carbamate (900mg, 3,48mmol) trong diclometan (15ml) trong môi trường nitơ và để hỗn hợp này phản ứng ở nhiệt độ 15°C trong 2 giờ. Cô đặc hỗn hợp ở nhiệt độ 40°C dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng 20ml dung dịch natri bicacbonat và chiết pha nước bằng diclometan ($3 \times 30\text{ml}$). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước muối bão hòa (20ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất đích (chất lỏng màu vàng nhạt, 400mg, hiệu suất: 72,66%).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,75 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H), 3,60 - 3,52 (m, 1H), 3,50 - 3,40 (m, 4H), 1,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

Ví dụ 67C

(4¹S,13aS)-13a-etyl-N-(1-morpholiny-1-oxopropyl-2-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit



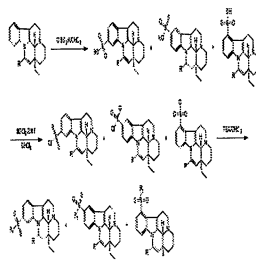
Thêm lần lượt O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (1,13g, 2,98mmol) và trietylamin (552,09mg, 5,46mmol) vào dung dịch chứa axit (4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo [3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-caboxylic (800mg, 2,48mmol) và 2-amino-1-morpholiny- propyl-1-on (400,18mg, 2,53mmol) trong diclometan (20ml) trong môi trường nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 20°C trong 15 giờ. Thêm 20ml nước vào hỗn hợp, và chiết pha nước bằng etyl axetat ($3 \times 50\text{ml}$). Rửa pha hữu cơ kết hợp

bằng nước muối bão hòa (20ml), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô đặc phần nước lọc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel với hỗn hợp tetrahydrofuran/ete dầu mỏ (tỷ lệ 1/5-4/5 theo thể tích) làm dung môi rửa giải để thu được hợp chất đích (chất rắn màu vàng, 350mg, hiệu suất: 30,51%).

^1H NMR (400MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 7,49 - 7,43 (m, 1H), 7,24 - 7,18 (m, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 2H), 7,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 5,11 (quin, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,82 - 3,52 (m, 8H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 3,08 - 2,96 (m, 1H), 2,66 - 2,60 (m, 2H), 2,51 (dd, $J = 2,9, 16,2$ Hz, 1H), 1,97 - 1,81 (m, 3H), 1,78 - 1,63 (m, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 4H), 1,39 (br. s., 1H), 1,07 - 0,95 (m, 4H).

Ví dụ 67D

4-(2-((4 ^1S ,13a S)-13a-etyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4-metyloxazol-5-yl)morpholin



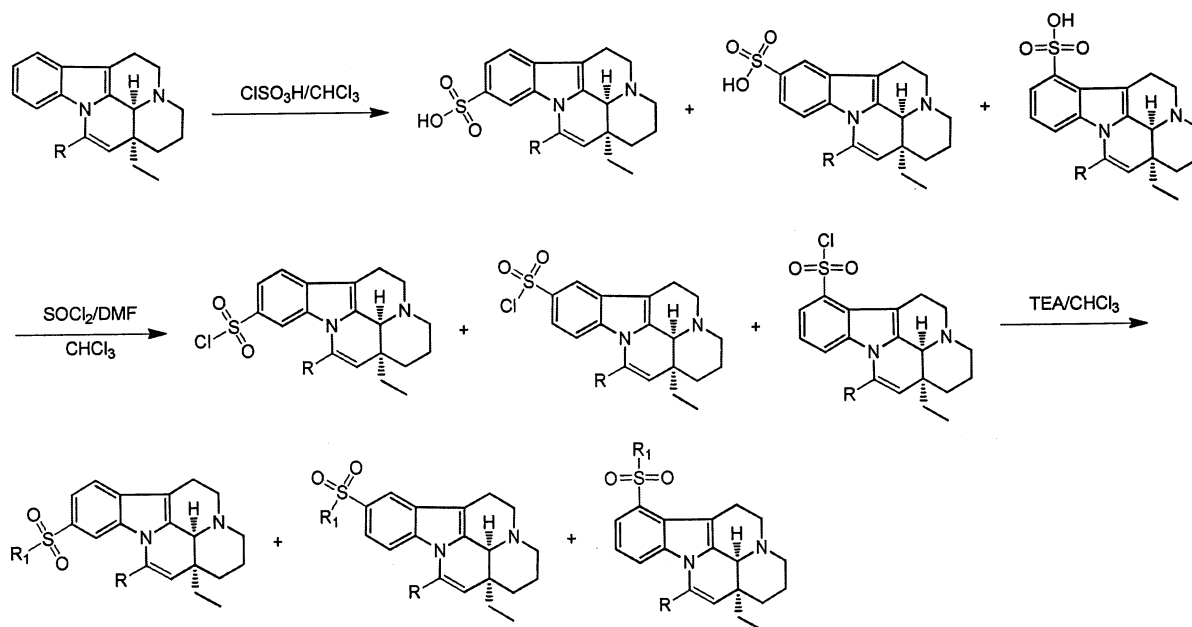
Cho thêm nhỏ giọt dung dịch chứa brom lỏng (128,52mg, 0,804mmol) trong diclometan (2ml) vào dung dịch chứa triphenylphosphin (210,93mg, 0,804mmol) trong diclometan (10ml), khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, cho thêm lần lượt trietylamin (203,44mg, 2,01mmol) và dung dịch chứa (4 ^1S ,13a S)-13a-etyl-N-(1-morpholinyl-1-oxopropyl-2-yl)-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido [3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-carboxamit (310mg, 0,67mmol) trong diclometan (8ml) vào, và đun hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong môi trường nitơ trong 30 phút và duy trì ở nhiệt độ 20°C trong thời gian hơn 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng ete dầu mỏ (50ml) và lọc trietylamin hydrobromua kết tủa. Làm bay hơi phần nước lọc đến khi khô dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng tính năng cao bazơ để thu được hợp chất đích (100mg, hiệu suất: 33,57 %).

^1H NMR (400MHz, METANOL- d_4) δ ppm 7,45 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,11 - 6,98 (m, 2H), 6,34 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,78 - 3,70 (m, 4H), 3,37 - 3,24

(m, 1H), 3,11 - 2,98 (m, 5H), 2,68 - 2,53 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,04 - 1,82 (m, 2H), 1,79 - 1,66 (m, 1H), 1,60 (d, $J = 13,8$ Hz, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 1H), 1,12 - 0,99 (m, 4H).

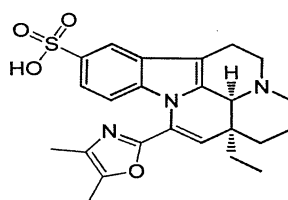
LCMS (ESI) m/z : 445 (M+1)

Sơ đồ B20



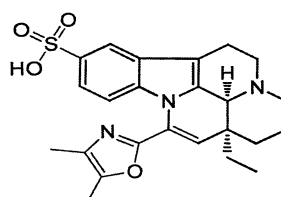
Ví dụ 68

(4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-metyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonamit



Ví dụ 68A

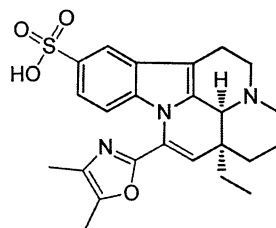
Axit (4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-metyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonic



Thêm nhỏ giọt axit closulfonic (2,0g, 17,21mmol) vào dung dịch chứa 2-((4¹S,13aS)-13a-etyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-12-yl)-4,5-dimetyloxazol (1,5g, 4,02mmol) trong clorofom (40ml) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong khoảng thời gian từ 10 đến 15 phút, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 20°C trong 0,5 giờ, và cho thêm 30ml clorofom vào đó. Rót hỗn hợp này vào nước đá, điều chỉnh độ pH đến 8 bằng trietylamin. Chiết hỗn hợp bằng 50ml diclometan, và rửa pha hữu cơ bằng nước (50ml), làm khô bằng natri sulfat khan và cô. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được axit (4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-metyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-8-sulfonic (chất rắn màu vàng, 600mg, hiệu suất: 32,91%) và axit (4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-metyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-7-sulfonic (210mg, hiệu suất: 11,52%).

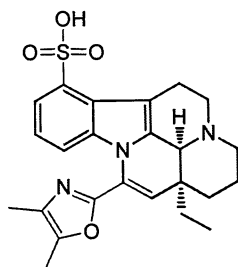
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm 0,97 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H), 1,06 - 1,14 (m, 1 H), 1,57 - 1,83 (m, 4 H), 1,87 - 1,98 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 2,95 - 3,11 (m, 3 H), 3,21 (d, *J* = 11,29 Hz, 1 H), 3,68 - 3,88 (m, 2 H), 5,17 (br. s., 1 H), 5,81 (s, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 1 H), 7,48 - 7,51 (m, 1 H), 10,49 (br. s., 1 H).

Axit (4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-metyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-8-sulfonic



¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δppm 0,97 (t, *J* = 7,03 Hz, 3 H), 1,06 - 1,21 (m, 1 H), 1,54 - 1,83 (m, 4 H), 1,88 - 1,98 (m, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 3,11 (br. s., 3 H), 3,22 (d, *J* = 11,54 Hz, 1 H), 3,72 - 3,86 (m, 2 H), 5,17 (br. s., 1 H), 5,80 (s, 1 H), 6,47 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 7,39 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 10,47 (br. s., 1 H).

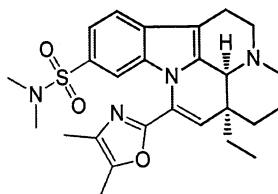
Axit (4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-metyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-7-sulfonic



^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,98 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H), 1,11 - 1,21 (m, 1 H), 1,58 - 1,85 (m, 4 H), 1,92 (dq, $J = 14,37, 7,26$ Hz, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H), 2,93 - 3,04 (m, 1 H), 3,25 (d, $J = 11,54$ Hz, 1 H), 3,37 - 3,50 (m, 1 H), 3,69 (br. s., 3 H), 5,17 (br. s., 1 H), 5,79 (s, 1 H), 6,34 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 7,02 (t, $J = 7,91$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J = 7,28$ Hz, 1 H), 10,31 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H).

Ví dụ 68B

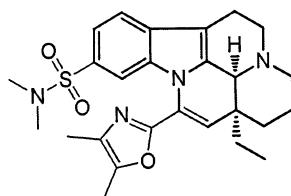
(4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-metyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonylclorua



Thêm thionyl clorua (236mg, 1,98mmol) và N,N-dimetylformamit (95mg, 1,3mmol) vào dung dịch chứa axit (4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-metyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonic (300mg, 0,66mmol) trong clorofom (10ml), và đun nóng hỗn hợp phản ứng này đến nhiệt độ 55°C và khuấy trong 2 giờ. Sau khi cô đặc các thành phần có điểm sôi thấp đến khi khô, dầu màu vàng tạo thành được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Ví dụ 68C

(4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-metyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonamit

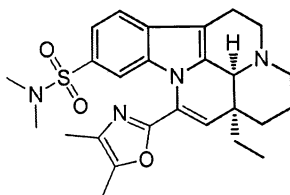


Thêm lần lượt triethylamin (60mg, 0,632mmol) và dung dịch chứa metylamin trong tetrahydrofuran (1M, 0,426ml, 0,426mmol) vào dung dịch chứa (4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-metyl -2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonylclorua (100mg, 0,212mmol) trong clorofom, và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ. Thêm diclometan (30ml) và nước (20ml) vào hỗn hợp này, và làm khô lớp hữu cơ tách được bằng natri sulfat khan và cô đặc. Tinh chế phân cặn bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao điều chế để thu được hợp chất đích.

¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δppm 1,15 (t, *J* = 7,40 Hz, 3 H), 1,28 - 1,38 (m, 1 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,94 - 2,13 (m, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H), 3,19 - 3,30 (m, 2 H), 3,38 (br. s., 2 H), 3,83 - 3,99 (m, 2 H), 5,22 (br. s., 1 H), 6,04 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,64 (d, *J* = 8,28 Hz, 1 H), 7,80 (d, *J* = 8,28 Hz, 1 H).

Ví dụ 69

(4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N,N-dimetyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonamit

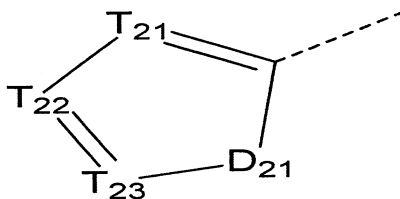


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của Ví dụ 68C.

¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δppm 1,15 (t, *J* = 7,40 Hz, 3 H), 1,34 (td, *J* = 14,18, 4,02 Hz, 1 H), 1,77 - 1,88 (m, 2 H), 1,94 - 2,13 (m, 3 H), 2,20 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,65 (s, 6 H), 3,19 - 3,31 (m, 2 H), 3,33 - 3,41 (m, 2 H), 3,85 - 4,00 (m, 2 H), 5,24 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,58 (dd, *J* = 8,28, 1,25 Hz, 1 H), 7,83 (d, *J* = 8,28 Hz, 1 H).

Ví dụ 70

(4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-(3-metoxylpropyl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonamit

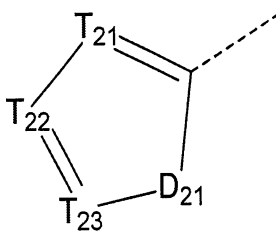


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của Ví dụ 68C.

¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δppm 1,15 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H), 1,28 - 1,37 (m, 1 H), 1,65 (quin, *J* = 6,46 Hz, 2 H), 1,76 - 1,87 (m, 2 H), 1,96 - 2,15 (m, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,77 - 2,94 (m, 2 H), 3,18 - 3,32 (m, 6 H), 3,34 - 3,40 (m, 3 H), 3,84 - 3,99 (m, 2 H), 5,22 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,65 (dd, *J* = 8,28, 1,25 Hz, 1 H), 7,79 (d, *J* = 8,53 Hz, 1 H).

Ví dụ 71

(4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N,N-dimetyl-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-8-sulfonamit

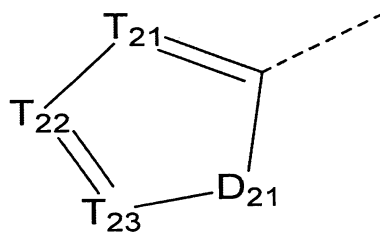


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68B, 68C.

¹H NMR (400 MHz, METANOL-*d*₄) δppm 1,14 (t, *J* = 7,28 Hz, 3 H), 1,26 - 1,38 (m, 1 H), 1,76 - 1,87 (m, 2 H), 1,95 - 2,15 (m, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,68 (s, 6 H), 3,22 - 3,30 (m, 2 H), 3,33 - 3,43 (m, 2 H), 3,84 - 4,00 (m, 2 H), 5,22 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,87 (d, *J* = 8,78 Hz, 1 H), 7,57 (dd, *J* = 8,91, 1,38 Hz, 1 H), 8,06 (d, *J* = 1,00 Hz, 1 H).

Ví dụ 72

(4¹S,13aS)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-(3-metoxylpropyl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonamit

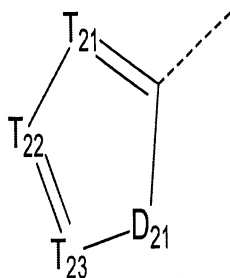


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68B, 68C.

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,14 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H), 1,27 - 1,37 (m, 1 H), 1,70 (quin, $J = 6,40$ Hz, 2 H), 1,75 - 1,87 (m, 2 H), 1,94 - 2,13 (m, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 2,90 (t, $J = 6,90$ Hz, 2 H), 3,20 - 3,32 (m, 6 H), 3,39 (t, $J = 6,02$ Hz, 3 H), 3,84 - 4,01 (m, 2 H), 5,20 (br. s., 1 H), 6,02 (s, 1 H), 6,82 (d, $J = 9,03$ Hz, 1 H), 7,64 (dd, $J = 8,78, 1,25$ Hz, 1 H), 8,14 (s, 1 H).

Ví dụ 73

(4 ^1S ,13a S)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-metyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-7-sulfonamit

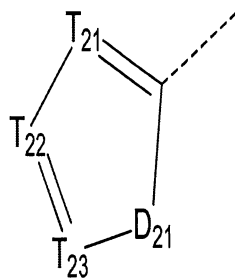


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68B, 68C.

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,14 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H), 1,31 (td, $J = 14,05, 3,51$ Hz, 1 H), 1,75 - 1,87 (m, 2 H), 1,93 - 2,12 (m, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,68 - 2,74 (m, 3 H), 3,20 - 3,30 (m, 1 H), 3,34 - 3,40 (m, 1 H), 3,52 - 3,69 (m, 2 H), 3,80 - 3,91 (m, 2 H), 5,22 (s, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,81 (d, $J = 8,28$ Hz, 1 H), 7,29 (t, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,68 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H).

Ví dụ 74

(4 ^1S ,13a S)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N,N-dimetyl-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-7-sulfonamit

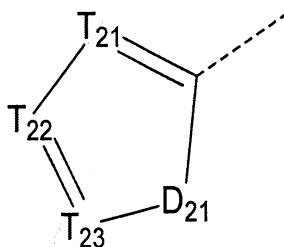


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68B, 68C.

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,14 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H), 1,31 (td, $J = 13,99, 3,64$ Hz, 1 H), 1,76 - 1,86 (m, 2 H), 1,95 - 2,11 (m, 3 H), 2,23 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,92 (s, 6 H), 3,19 - 3,29 (m, 1 H), 3,34 - 3,40 (m, 1 H), 3,49 - 3,61 (m, 2 H), 3,81 - 3,92 (m, 2 H), 5,22 (s, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 6,87 (d, $J = 8,53$ Hz, 1 H), 7,31 (t, $J = 8,16$ Hz, 1 H), 7,64 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H).

Ví dụ 75

(4 ^1S ,13a S)-12-(4,5-dimetyloxazol-2-yl)-13a-etyl-N-(3-metoxylpropyl)-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-7-sulfonamit

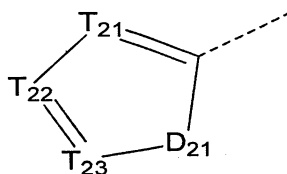


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68B, 68C.

^1H NMR (400 MHz, METANOL- d_4) δ ppm 1,14 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H), 1,31 (td, $J = 13,93, 3,76$ Hz, 1 H), 1,73 - 1,87 (m, 4 H), 1,93 - 2,09 (m, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 3,11 - 3,17 (m, 2 H), 3,22 - 3,31 (m, 4 H), 3,36 (br. s., 1 H), 3,41 (t, $J = 6,02$ Hz, 2 H), 3,54 - 3,70 (m, 2 H), 3,79 - 3,93 (m, 2 H), 5,23 (br. s., 1 H), 6,04 (s, 1 H), 6,80 (d, $J = 8,28$ Hz, 1 H), 7,29 (t, $J = 8,03$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J = 7,53$ Hz, 1 H).

Ví dụ 76

(4 ^1S ,13a S)-13a-etyl-N-metyl-12-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonamit



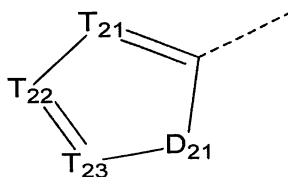
Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68A, 68B, 68C.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,62 (dd, $J = 1,1, 8,9$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,23 (br. s., 1H), 4,06 - 3,78 (m, 2H), 3,32 - 3,16 (m, 3H), 2,60 - 2,42 (m, 7H), 2,22 - 1,93 (m, 3H), 1,87 - 1,70 (m, 2H), 1,42 - 1,25 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 444 (M+1)

Ví dụ 77

(4 ^1S ,13a S)-13a-ethyl-N,N-dimethyl-12-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonamit



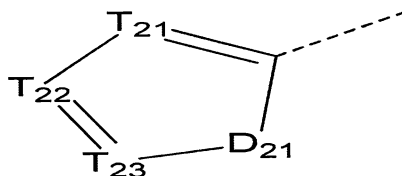
Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68A, 68B, 68C.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8,07 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J = 1,5, 9,0$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,25 (br. s., 1H), 4,07 - 3,82 (m, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 2,78 - 2,65 (m, 7H), 2,54 (s, 3H), 2,21 - 1,96 (m, 3H), 1,91 - 1,75 (m, 2H), 1,43 - 1,30 (m, 3H), 1,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 468 (M+1)

Ví dụ 78

(4 ^1S ,13a S)-13a-ethyl-N-(3-metoxylpropyl)-12-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3,4 1 ,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-9-sulfonamit



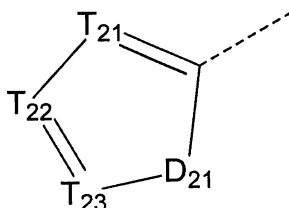
Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68A, 68B, 68C.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 8,12 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 5,23 (br. s., 1H), 4,04 - 3,82 (m, 2H), 3,41 - 3,35 (m, 3H), 3,29 - 3,19 (m, 5H), 2,90 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,23 - 1,98 (m, 3H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,69 (quin, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,40 - 1,26 (m, 2H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 502 (M+1)

Ví dụ 79

(4¹S,13aS)-13a-ethyl-N-metyl-12-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-8-sulfonamit



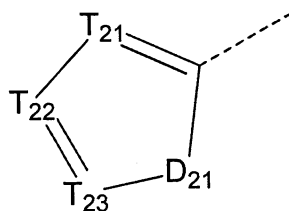
Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68A, 68B, 68C.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,08 - 3,81 (m, 2H), 3,31 - 3,17 (m, 3H), 2,63 - 2,44 (m, 7H), 2,20 - 1,96 (m, 3H), 1,92 - 1,73 (m, 2H), 1,47 - 1,28 (m, 2H), 1,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 444 (M+1)

Ví dụ 80

(4¹S,13aS)-13a-ethyl-N,N-dimetyl-12-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-8-sulfonamit

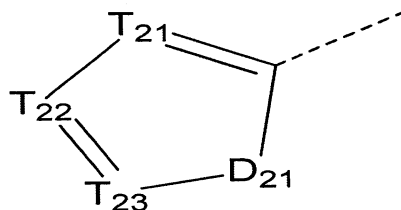


Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68A, 68B, 68C.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 7,86 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,26 (br. s., 1H), 4,01 - 3,86 (m, 2H), 3,32 - 3,21 (m, 4H), 2,67 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,17 - 1,92 (m, 3H), 1,91 - 1,78 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 1H), 1,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ví dụ 81

(4¹S,13aS)-13a-etyl-N-(3-metoxylpropyl)-12-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-8-sulfonamit



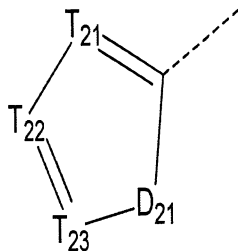
Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68A, 68B, 68C.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 7,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,69 (dd, $J = 1,0, 8,5$ Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,02 - 3,84 (m, 2H), 3,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 3H), 3,32 - 3,19 (m, 6H), 2,99 - 2,79 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,16 - 1,94 (m, 3H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,67 (quin, $J = 6,5$ Hz, 2H), 1,42 - 1,29 (m, 1H), 1,16 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 502 (M+1)

Ví dụ 82

(4¹S,13aS)-13a-etyl-N-metyl-12-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-7-sulfonamit



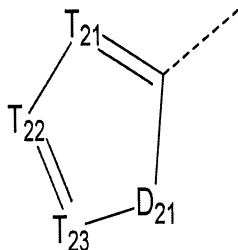
Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các Ví dụ 68A, 68B, 68C.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 7,71 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,71 - 3,49 (m, 2H), 3,33 - 3,24 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,14 - 1,94 (m, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 2H), 1,34 (dt, $J = 3,8, 14,1$ Hz, 1H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 444 (M+1)

Ví dụ 83

(4¹S,13aS)-13a-etyl-N,N-dimetyl-12-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-7-sulfonamit



Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các ví dụ 68A, 68B, 68C.

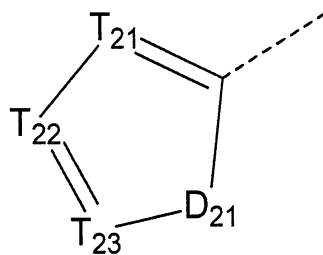
^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,64 - 3,47 (m, 2H), 3,43 - 3,35 (m, 1H), 3,30 - 3,19 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 2,72 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,16 - 1,94 (m, 3H), 1,90 - 1,77 (m, 2H), 1,40 - 1,28 (m, 3H), 1,15 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 468 (M+1)

Ví dụ 84

(4¹S,13aS)-13a-etyl-N-(3-metoxylpropyl)-12-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-2,3,4¹,5,6,13a-hexahydro-1H-indolo[3,2,1-de]pyrido[3,2,1-ij][1,5]naphthyridin-7-

sulfonamit



Quy trình của ví dụ này là giống như quy trình của các ví dụ 68A, 68B, 68C.

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ ppm 7,72 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 3,97 - 3,81 (m, 2H), 3,72 - 3,51 (m, 3H), 3,45 - 3,36 (m, 4H), 3,30 - 3,24 (m, 4H), 3,16 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,06 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,13 - 1,74 (m, 8H), 1,41 - 1,27 (m, 1H), 1,15 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 502 ($M+1$)

Thử nghiệm 1: phát hiện phosphodiesteraza (phosphodiesterase: PDE) *in vitro*

Nguyên lý thử nghiệm

Hoạt tính enzym của PDE1A được xác định bằng cách phát hiện mức độ tạo ra adenosin monophosphat/guanosin monophosphat (adenosine monophosphate/ guanosine monophosphate: AMP/GMP) bằng thử nghiệm phân cực huỳnh quang, trong đó AMP/GMP có đánh dấu AlexaFluor 633 được dùng để thay thế AMP/GMP để gắn kết với kháng thể.

Chất phản ứng thử nghiệm:

Dung dịch đệm cho phản ứng: Tris-HCl 10mM, độ pH = 7,5, magie clorua 5mM, Brij 35 0,01%, DTT 1mM và DMSO 1%;

Cơ chất enzym: AMP mạch vòng hoặc GMP mạch vòng 1M (Ca^{2+} - calmodulin có tác dụng làm đồng nhân tố của PDE1A)

Chất phản ứng để phát hiện: kháng thể AMP2/GMP2 Transcreener®; chất đánh dấu AMP2/GMP2 AlexaFluor 633.

Quy trình và phương pháp thử nghiệm

1. Enzym có nguồn gốc từ người (sản phẩm có bán trên thị trường từ công ty SignalChem) được thử nghiệm và cơ chất được pha loãng bằng dung dịch đệm phản ứng vừa được điều chế;

2. Dung dịch enzym (có nồng độ 3 pM) được cho vào các lỗ của vi đĩa;
3. Nhóm các dung dịch chứa hợp chất trong DMSO 100% (có nồng độ mong muốn) được cho vào các lỗ chứa dung dịch enzym bằng dụng cụ Echo550, và sau đó các vi đĩa này được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng;
4. Dung dịch cơ chất được cho thêm vào các lỗ chứa enzym và hợp chất để bắt đầu phản ứng;
5. Các vi đĩa được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và rung;
6. Hỗn hợp phát hiện (chất đánh dấu và kháng thể trong dung dịch đệm làm ngừng phản ứng) được cho thêm vào để làm ngừng phản ứng enzym, và các vi đĩa được ủ trong 90 phút ở trạng thái rung;
7. Thiết bị quan sát (PerkinElmer), Cy5 FP Ex FP 620, Em S-pol 688 / P-pol 688, gương phân cực huỳnh quang (FP) D658fp/D688 được dùng để phát hiện hỗn hợp phản ứng, và Ex/Em 620/688 được dùng để phát hiện sự phân cực huỳnh quang.

Phân tích số liệu

Trong bảng Excel, hoạt tính của enzym tương ứng với tín hiệu phân cực huỳnh quang (FP) phát hiện được trên đường cong chất chuẩn AMP/GMP bằng cách tham chiếu với đối chứng âm DMSO, và sau đó được chuyển đổi thành nồng độ sản phẩm (nM). Chương trình phần mềm GraphPad Prism được sử dụng để phân tích và tính toán các giá trị nồng độ ức chế 50% (IC₅₀).

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1: kết quả nồng độ IC₅₀ của PDE1

Mẫu thử nghiệm (hợp chất đích)	PDE1	Mẫu thử nghiệm (hợp chất đích)	PDE1
Ví dụ 1	D	Ví dụ 43	C
Ví dụ 2	B	Ví dụ 44	C
Ví dụ 3	D	Ví dụ 45	C
Ví dụ 4	C	Ví dụ 46	C
Ví dụ 5	D	Ví dụ 47	B
Ví dụ 6	B	Ví dụ 48	B
Ví dụ 7	C	Ví dụ 49	D
Ví dụ 8	C	Ví dụ 50	B

Ví dụ 9	B	Ví dụ 51	B
Ví dụ 10	B	Ví dụ 52	A
Ví dụ 11	C	Ví dụ 53	A
Ví dụ 12	B	Ví dụ 54	B
Ví dụ 13	C	Ví dụ 55	A
Ví dụ 14	B	Ví dụ 56	A
Ví dụ 15	D	Ví dụ 57	A
Ví dụ 16	B	Ví dụ 58	A
Ví dụ 17	B	Ví dụ 59	A
Ví dụ 18	D	Ví dụ 60	B
Ví dụ 19	D	Ví dụ 61	A
Ví dụ 20	B	Ví dụ 62	B
Ví dụ 21	D	Ví dụ 63	A
Ví dụ 22	C	Ví dụ 64	A
Ví dụ 23	B	Ví dụ 65	A
Ví dụ 24	C	Ví dụ 66	A
Ví dụ 25	B	Ví dụ 67	A
Ví dụ 26	D	Ví dụ 68	A
Ví dụ 27	D	Ví dụ 69	B
Ví dụ 28	D	Ví dụ 70	A
Ví dụ 29	B	Ví dụ 71	B
Ví dụ 30	D	Ví dụ 72	C
Ví dụ 31	B	Ví dụ 73	B
Ví dụ 32	D	Ví dụ 74	B
Ví dụ 33	B	Ví dụ 75	C
Ví dụ 34	B	Ví dụ 76	B
Ví dụ 35	B	Ví dụ 77	C
Ví dụ 36	C	Ví dụ 78	C
Ví dụ 37	B	Ví dụ 79	B
Ví dụ 38	C	Ví dụ 80	C
Ví dụ 39	B	Ví dụ 81	C
Ví dụ 40	B	Ví dụ 82	C

Ví dụ 41	A	Ví dụ 83	C
Ví dụ 42	B	Ví dụ 84	D

Ghi chú: $A \leq 1 \text{ uM}$; $1 \text{ uM} < B \leq 20 \text{ uM}$; $20 \text{ uM} < C \leq 100 \text{ uM}$; $D > 100 \text{ uM}$

Thử nghiệm 2: so sánh thông số dược động học ở chó săn thỏ Beagle

Trong thử nghiệm này, các con chó Beagle giống đực được cho sử dụng các hợp chất theo các ví dụ và vinpocetine (làm hợp chất đối chứng) bằng cách tiêm qua đường trong tĩnh mạch hoặc dùng qua đường miệng tương ứng, sau đó nồng độ dược chất trong huyết tương ở các thời điểm khác nhau được xác định bằng phương pháp sắc ký lỏng/phổ khối/phổ khối (LC/MS/MS), để đánh giá đặc tính dược động học của hai dược chất thử nghiệm ở chó Beagle.

Chọn tám con chó Beagle trưởng thành khỏe mạnh có trọng lượng nằm trong khoảng từ 7,0 đến 10,83kg (được mua từ công ty Beijing Marshall Biotechnology Co., Ltd.). Công thức thành phần của chế phẩm để sử dụng cho nhóm tiêm qua đường trong tĩnh mạch là DMSO: PEG400: nước = 5: 20: 75. Dung môi cho thêm vào hợp chất thử nghiệm được cân chính xác, sau khi tạo dao động xoáy và siêu âm, thu được dung dịch trong suốt có nồng độ cuối bằng 1,0mg/ml. Lọc dung dịch này bằng màng lọc cỡ 0,22 μ m và bảo quản ở nhiệt độ trong phòng để sử dụng. Công thức thành phần của chế phẩm để sử dụng cho nhóm dùng qua đường miệng là PEG 400: Tween 80: H₂O = 40: 10: 50. Dung môi cho thêm vào hợp chất thử nghiệm được cân chính xác, sau khi tạo dao động xoáy và siêu âm, thu được dung dịch trong suốt có nồng độ cuối bằng 1,5mg/ml. Cả chế phẩm dùng để tiêm qua đường trong tĩnh mạch và dùng qua đường miệng được bảo chế vào ngày sử dụng. Liều dùng qua đường tĩnh mạch là 1,0 mg/kg, và liều dùng qua đường miệng là 3,0 mg/ kg. Lấy mẫu máu toàn phần đối với mỗi hợp chất thử nghiệm tương ứng ở thời điểm 0,083 (chỉ đối với liều tiêm qua đường trong tĩnh mạch), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 và 24 giờ sau khi sử dụng. Mẫu máu toàn phần này được ly tâm (3000g, 15 phút, 4°C) để thu được huyết tương. Nồng độ dược chất trong mỗi mẫu huyết tương được xác định bằng phương pháp LC/MS/MS. Số liệu về nồng độ dược chất trong huyết tương được xử lý bằng chương trình phần mềm WinNonlin™ phiên bản 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA), bằng cách sử dụng mô hình không ngăn, và các thông số dược động học được tính toán bằng cách sử dụng phương pháp hình thang logarit tuyến tính.

Bảng 2: Các thông số dược động học của hợp chất đích theo Ví dụ 29 và vinpocetine ở chó Beagle

Các thông số dược động học ở chó Beagle	Tiêm qua đường trong tĩnh mạch (1 mg/kg)			Dùng qua đường miệng (3 mg/kg)			
	Độ thanh thải qua huyết tương (ml/phút/kg)	Thời gian bán hủy (giờ)	Diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (0-inf, nM.giờ)	Nồng độ cực đại (nM)	Thời gian để đạt nồng độ cực đại (giờ)	Diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian (0-inf, nM.giờ)	Độ sinh khả dụng
Vinpocetine	80,5	6,03	588	142	0,5	216	12,3
Ví dụ 29	11,97	9,42	4040	1299	1,0	4545	37,5

Như được thể hiện trong Bảng 2, hợp chất theo Ví dụ 29 có độ thanh thải qua huyết tương thấp hơn khoảng 85% so với vinpocetine, và thời gian bán hủy dài hơn 56% so với vinpocetine, và có độ sinh khả dụng qua đường miệng cao hơn 3,1 lần so với vinpocetine. Ở loài chó Beagle không sẵn động vật gặm nhấm, các thông số dược động học của hợp chất theo Ví dụ 29 là cao hơn đáng kể so với vinpocetine.

Thử nghiệm 3: tác dụng ức chế đối với mô hình bệnh động kinh ở khi đuôi dài được kích thích bằng pentylentetrazol

Trong thử nghiệm này, 6 con khi đuôi dài được chọn, và mỗi con này được cho sử dụng qua đường trong dạ dày bằng cách cho ăn qua đường mũi. Bên cạnh việc pentylentetrazol được sử dụng bằng cách tiêm dưới da, hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin được sử dụng liên tục trong 8 ngày tương ứng. Các con khi lần lượt được cho sử dụng dung môi tương ứng trước lần sử dụng đầu tiên, và được tiêm pentylentetrazol dưới da ngay sau lần sử dụng cuối cùng. Khoảng thời gian sử dụng giữa hai thử nghiệm là khoảng 10 ngày. Pentylentetrazin được sử dụng một lần để gây bệnh động kinh trước lần sử dụng đầu tiên của hợp chất theo Ví dụ 29. Liều dùng được tính theo trọng lượng mới nhất của động vật, và ngày sử dụng đầu tiên được chọn làm Ngày 1.

Quy trình phẫu thuật: các con khi được cho ăn tùy ý trong ít nhất một tuần bằng

dụng cụ cho ăn, và sau đó chúng được gây mê trong quá trình chuẩn bị trước khi phẫu thuật theo tiêu chuẩn của công ty. Các thao tác phẫu thuật chính là như sau: cắt da đầu, để lộ toàn bộ xương sọ, bóc tách màng xương, và làm sạch bề mặt xương sọ bằng bông thấm khô; khoan 2 lỗ trên xương sọ của khí đuôi dài bằng khoan sọ, cấy điện cực não, và cố định điện cực này bằng xi măng nha khoa; tiếp đó luồn hai điện cực điện cơ vào cơ cổ của khí đuôi dài, và luồn điện cực điện mắt vào cơ mắt ở hai bên, cố định thân cây vào lớp cơ bụng. Việc chăm sóc sau khi phẫu thuật được thực hiện theo tiêu chuẩn của công ty.

Số liệu chưa xử lý được thu thập bằng chương trình phần mềm Ponemah của hệ thống DSI, và số liệu này được phân tích và chỉnh sửa bằng chương trình phần mềm Neuronscore.

Các số liệu được thể hiện theo giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn (giá trị trung bình $\pm$ SEM), phép phân tích thống kê được thực hiện bằng thử nghiệm t-test và phân tích phương sai ANOVA. Giá trị $P < 0,05$ thể hiện sự khác biệt đáng kể, $P < 0,01$ thể hiện sự khác biệt rất đáng kể, $P < 0,001$ thể hiện sự khác biệt vô cùng đáng kể.

Các đặc tính của phản ứng điện não và năng lượng điện não đối với bệnh động kinh được kích thích bằng pentylentetrazol được quan sát và phân tích, và sau đó so sánh giữa hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin về thời gian tiềm tàng của sự khởi phát cơn động kinh, và thời điểm và thời gian kéo dài của chứng co giật rung và chứng co giật cứng ở mô hình kích thích bằng pentylentetrazol ở khí đuôi dài, để so sánh tác dụng ức chế về dược lực học của hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin đối với mô hình kích thích bằng pentylentetrazol ở khí đuôi dài.

Sau khi các con khí đuôi dài được tiêm pentylenetetol qua đường dưới da với liều 40 mg/kg vào lưng và có các hành vi giống như bệnh động kinh, phản ứng điện não đồ, phản ứng điện cơ đồ và tính vận động được phát hiện bằng hệ thống ghi tín hiệu cảm biến từ xa không dây DSI. Các con khí đuôi dài được tiêm pentylentetrazol có phản ứng điện não đồ và phản ứng điện cơ đồ giống như bệnh động kinh đặc trưng. Các hành vi được chia thành hành động kịch phát, chứng co giật rung và chứng co giật cứng theo trạng thái của bệnh động kinh.

Sự thay đổi của năng lượng điện não đồ trong khoảng tần số 4-24Hz được phân tích về mặt thống kê khi khí đuôi dài bị cơn động kinh trong vòng 24 giờ sau khi tiêm

pentylentetrazol. Các kết quả cho thấy năng lượng điện não đồ trong khoảng tần số 4-24Hz tăng lên đáng kể khi bệnh động kinh được kích thích bằng pentylentetrazol xuất hiện.

Sau khi tiêm pentylentetrazol, thời gian tiềm tàng của sự khởi phát cơn động kinh được tính toán để so sánh tác dụng của hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin đối với thời gian tiềm tàng của sự khởi phát cơn động kinh ở mô hình được kích thích bằng pentylentetrazol. Các kết quả cho thấy rằng hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin làm kéo dài đáng kể thời gian tiềm tàng của sự khởi phát cơn động kinh. Sau khi sử dụng liên tục trong 8 ngày, thời gian tiềm tàng của sự khởi phát cơn động kinh ở mô hình kích thích bằng pentylentetrazol bằng $24,86 \pm 3,97$ phút đối với nhóm sử dụng giả dược, bằng $45,20 \pm 9,11$ phút đối với nhóm sử dụng carbamazepin, bằng $64,10 \pm 13,21$ phút đối với nhóm sử dụng hợp chất theo Ví dụ 29. Có sự khác biệt đáng kể ($P < 0,05$) đối với cả nhóm sử dụng hợp chất theo Ví dụ 29 và nhóm sử dụng carbamazepin so với nhóm đối chứng sử dụng dung môi. Nhóm sử dụng carbamazepin làm kéo dài thêm 20,34 phút so với nhóm sử dụng giả dược, tỷ lệ tăng tương đối bằng 81%; hợp chất theo Ví dụ 29 làm kéo dài thêm 39,24 phút so với nhóm sử dụng giả dược, tỷ lệ tăng tương đối bằng 160%; hợp chất theo Ví dụ 29 làm kéo dài thêm 18,9 phút so với nhóm sử dụng camazepin, tỷ lệ tăng tương đối bằng 42%.

Do đó, cả hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin được sử dụng với cùng liều (10 mg/kg) đều có tác dụng đáng kể trong việc kéo dài thời gian tiềm tàng của sự khởi phát cơn động kinh, và tác dụng của hợp chất theo Ví dụ 29 trong việc kéo dài thời gian tiềm tàng của sự khởi phát cơn động kinh là cao hơn đáng kể so với carmazepin (khoảng 42%).

Ngoài ra, cả hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin đều làm giảm đáng kể thời điểm xuất hiện chứng co giật rung và chứng co giật cứng trong vòng 24 giờ sau khi sử dụng pentylentetrazol. Thời điểm xuất hiện chứng co giật rung và chứng co giật cứng bằng $107,50 \pm 15,60$ đối với nhóm sử dụng giả dược, bằng $39,20 \pm 14,92$ đối với nhóm sử dụng carbamazepin và bằng $25,7 \pm 7,07$ đối với nhóm sử dụng hợp chất theo Ví dụ 29. Có sự khác biệt rất đáng kể ($P < 0,01$) đối với cả nhóm sử dụng hợp chất theo Ví dụ 29 và nhóm sử dụng carbamazepin so với nhóm đối chứng sử dụng giả dược. Nhóm sử dụng carbamazepin làm giảm trung bình khoảng 68 lần so với nhóm sử dụng giả dược, tỷ lệ

giảm tương đối bằng 63%; nhóm sử dụng hợp chất theo Ví dụ 29 làm giảm trung bình khoảng 82 lần so với nhóm sử dụng giả dược, tỷ lệ giảm tương đối bằng 76%; hợp chất theo Ví dụ 29 làm giảm khoảng 14 lần so với nhóm sử dụng carbamazepin, tỷ lệ giảm tương đối bằng 36%.

Do đó, cả hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin được sử dụng với cùng liều (10 mg/kg) đều làm giảm đáng kể thời điểm xuất hiện chứng co giật rung và chứng co giật cứng, và tác dụng của hợp chất theo Ví dụ 29 trong việc làm giảm thời gian xảy cơn động kinh là cao hơn đáng kể so với carmazepin (khoảng 36%).

Cuối cùng, tác dụng của hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin đối với thời gian kéo dài chứng co giật rung và chứng co giật cứng được phát hiện. Các kết quả cho thấy rằng cả hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin đều làm rút ngắn đáng kể thời gian kéo dài của chứng co giật rung và chứng co giật cứng ở khi đuôi dài được kích thích bằng pentylentetrazol. Thời gian kéo dài chứng co giật rung và chứng co giật cứng bằng $11,68 \pm 3,15$ phút đối với nhóm sử dụng giả dược, bằng $4,71 \pm 2,35$ phút đối với nhóm sử dụng carbamazepin và bằng $2,61 \pm 0,99$ phút đối với nhóm sử dụng hợp chất theo Ví dụ 29. Có sự khác biệt đáng kể ($P < 0,05$) đối với cả nhóm sử dụng hợp chất theo Ví dụ 29 và nhóm sử dụng carbamazepin so với nhóm đối chứng sử dụng giả dược. Nhóm sử dụng carbamazepin có thời gian rút ngắn trung bình là 6,97 phút so với nhóm sử dụng giả dược, tỷ lệ giảm tương đối bằng 60%; nhóm sử dụng hợp chất theo Ví dụ 29 có thời gian rút ngắn trung bình là 9,07 phút so với nhóm sử dụng giả dược, tỷ lệ giảm tương đối bằng 78%; nhóm sử dụng hợp chất theo Ví dụ 29 có thời gian rút ngắn khoảng 2,1 phút so với nhóm sử dụng carbamazepin, tỷ lệ giảm tương đối bằng 45%.

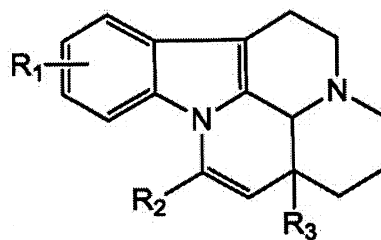
Do đó, cả hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin được sử dụng với cùng liều (10 mg/kg) đều làm rút ngắn đáng kể thời gian kéo dài chứng co giật rung và chứng co giật cứng, và tác dụng của hợp chất theo Ví dụ 29 trong việc rút ngắn thời gian kéo dài chứng co giật rung và chứng co giật cứng là cao hơn đáng kể so với carmazepin (khoảng 45%).

Kết luận, các kết quả cho thấy rằng cả 6 con khi đuôi dài giống đực được tiêm pentylentetrazol dưới da đều có kiểu dạng động kinh, sự phóng điện liên quan đến chứng co giật và tăng trương lực cơ; và hợp chất theo Ví dụ 29 và carbamazepin không chỉ làm kéo dài đáng kể thời gian tiềm tàng của sự khởi phát cơn động kinh ở khi đuôi dài được kích thích bằng pentylentetrazol, mà còn làm giảm đáng kể thời điểm xuất hiện và thời

gian kéo dài của chứng co giật rung và chứng co giật cứng trong vòng 24 giờ sau khi sử dụng pentylentetrazol. Các số liệu cho thấy rằng hợp chất theo Ví dụ 29 có tác dụng cao hơn carbamazepin về cả ba kết quả đo chính của tác dụng trị bệnh động kinh.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I), các muối được dụng hoặc tautome của nó,



(I)

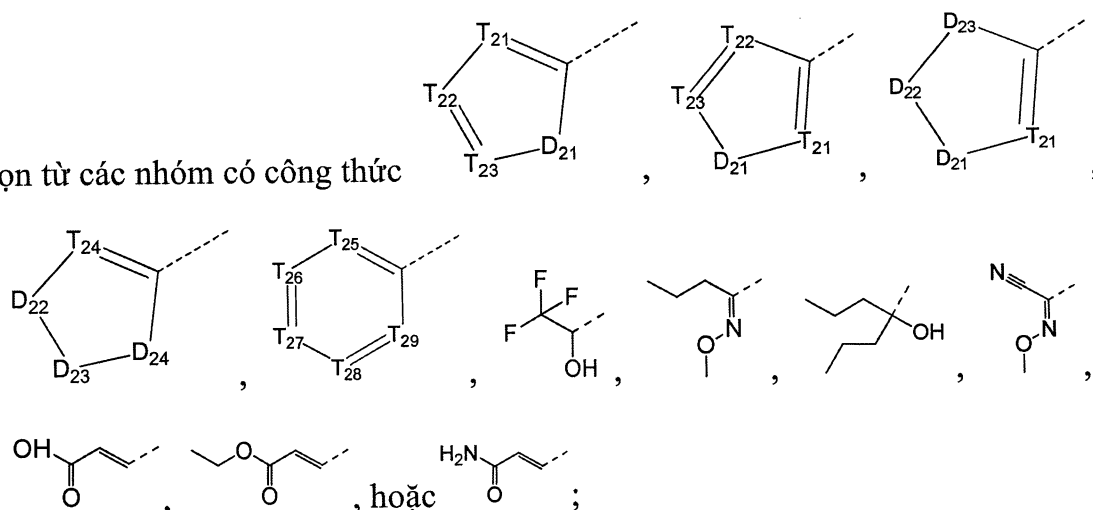
trong đó:

các nhóm R_1 và R_3 riêng biệt và độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH_2 , CHO, hoặc COOH; hoặc

R_1 và R_3 riêng biệt và độc lập được chọn từ nhóm, tùy ý được thế bằng nhóm R_{01} , bao gồm

$C(=O)NH_2$, $S(=O)NH_2$, $S(=O)_2NH_2$, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} heteroalkyl, C_{3-10} hydrocarbonyl mạch vòng, C_{3-10} hydrocarbonyl dị vòng, C_{1-10} alkyl được thế bằng C_{3-10} xyclohydrocarbonyl hoặc C_{3-10} heteroxyclohydrocarbonyl, C_{1-10} heteroalkyl được thế bằng C_{3-10} xyclohydrocarbonyl hoặc C_{3-10} heteroxyclohydrocarbonyl, C_{1-10} alkenyl, và C_{1-10} heteroalkenyl;

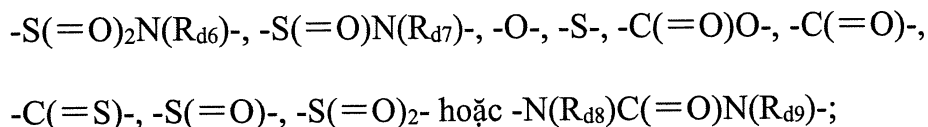
R_2 được chọn từ các nhóm có công thức



trong đó:

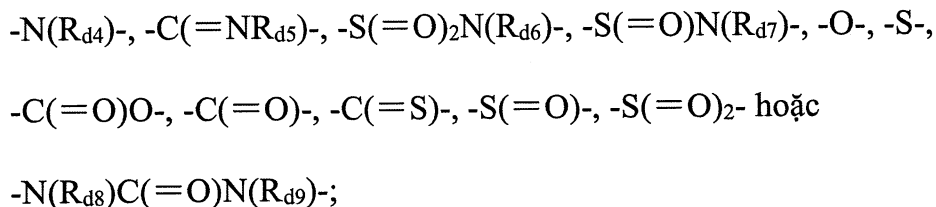
từ 0 đến 2 nhóm trong số các nhóm T_{21-23} là N, và nhóm còn lại là $C(R_i)$;

D_{21} được chọn từ $-C(R_{d1})(R_{d2})-$, $-C(=O)N(R_{d3})-$, $-N(R_{d4})-$, $-C(=NR_{d5})-$,



T_{24} được chọn từ N hoặc $\text{C}(\text{R}_t)$;

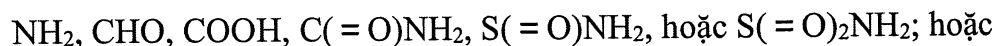
các nhóm D_{22-24} riêng biệt và độc lập được chọn từ $-\text{C}(\text{R}_{\text{d1}})(\text{R}_{\text{d2}})-, -\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{d3}})-,$



từ 0 đến 2 nhóm trong số các nhóm T_{25-29} là N, và nhóm còn lại là $\text{C}(\text{R}_t)$;

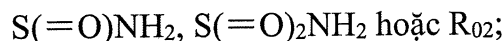
tùy ý, hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_t và $\text{R}_{\text{d1-d9}}$ được liên kết với nguyên tử hoặc nhóm chung để cùng nhau tạo thành một hoặc hai vòng có từ 3 đến 8 cạnh;

các nhóm R_t , R_{d1} và R_{d2} riêng biệt và độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, CN, OH, SH,



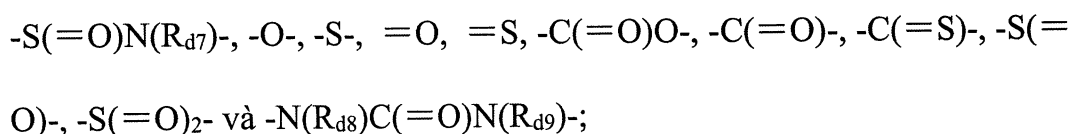
các nhóm R_t , R_{d1} và R_{d2} riêng biệt và độc lập được chọn từ nhóm, tùy ý được thể bằng nhóm R_{01} , bao gồm C_{1-10} alkyl, C_{1-10} alkyl heteroalkyl, C_{3-10} hydrocarbyl mạch vòng, hoặc C_{3-10} hydrocarbyl dị vòng, C_{1-10} alkyl được thể bằng C_{3-10} xyclohydrocarbyl hoặc C_{3-10} heteroxyclohydrocarbyl, C_{1-10} heteroalkyl được thể bằng C_{3-10} xyclohydrocarbyl hoặc C_{3-10} heteroxyclohydrocarbyl, C_{1-10} alkenyl, và C_{1-10} heteroalkenyl;

R_{01} được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, SH, NH_2 , CHO, COOH, $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$,



R_{02} được chọn từ C_{1-10} alkyl, C_{1-10} heteroalkyl, C_{3-10} xycloalkyl, C_{3-10} alkyl dị vòng, aminoaxyl, hoặc nhóm dị vòng không no có từ 5 đến 12 cạnh;

“hetero-” là nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại, được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{\text{d3}})-, -\text{N}(\text{R}_{\text{d4}})-, -\text{C}(=\text{NR}_{\text{d5}})-, -\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{\text{d6}})-,$



các nhóm $\text{R}_{\text{d3-d9}}$ riêng biệt và độc lập được chọn từ H, NH_2 , hoặc R_{02} ;

R_{02} tùy ý được thế bằng nhóm R_{001} ;

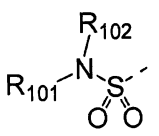
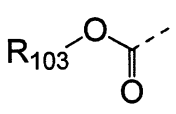
R_{001} được chọn từ F, Cl, Br, I, CN, OH, $N(CH_3)_2$, $NH(CH_3)$, NH_2 , CHO, COOH,

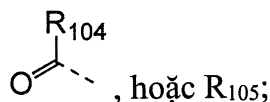
C(=O) NH_2 , S(=O) NH_2 , S(=O) $_2NH_2$, triflometyl, aminometyl, hydroxymetyl,

metyl, metoxy, formyl, metoxycacbonyl, metansulfonyl, hoặc metylsulfinyl;

số lượng nhóm R_{01} , R_{001} , nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại riêng biệt và độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

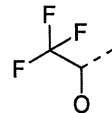
2. Hợp chất, các muối được dụng hoặc tautome của nó theo điểm 1, trong đó

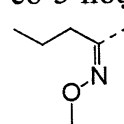
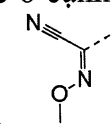
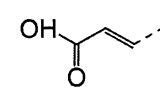
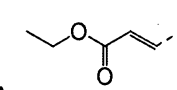
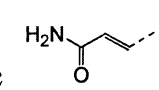
các nhóm R_1 và R_3 riêng biệt và độc lập được chọn từ H, , ,



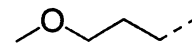
các nhóm $R_{101-105}$ riêng biệt và độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} heteroalkyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm R_{001} ; hoặc

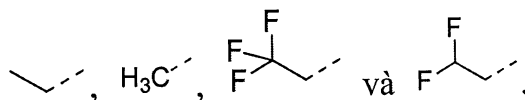
các nhóm R_1 và R_3 riêng biệt và độc lập được chọn từ hydrocarbyl mạch vòng không no

có 5 hoặc 6 cạnh, hydrocarbyl dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh, ,

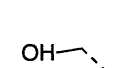
, , ,  hoặc , mỗi nhóm này được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R_{01} .

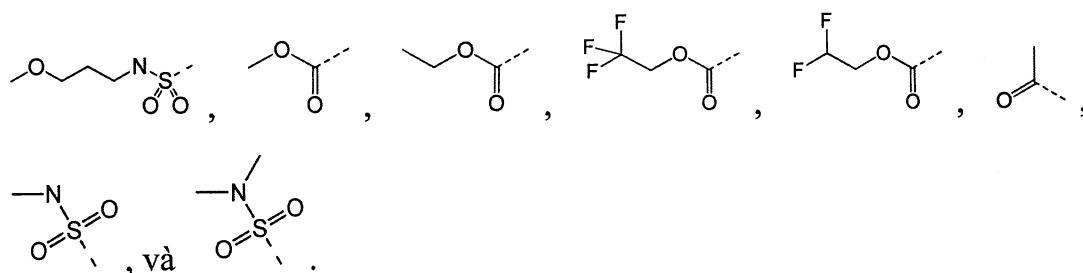
3. Hợp chất, các muối được dụng hoặc tautome của nó theo điểm 2, trong đó:

các nhóm $R_{101-105}$ riêng biệt và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, ,



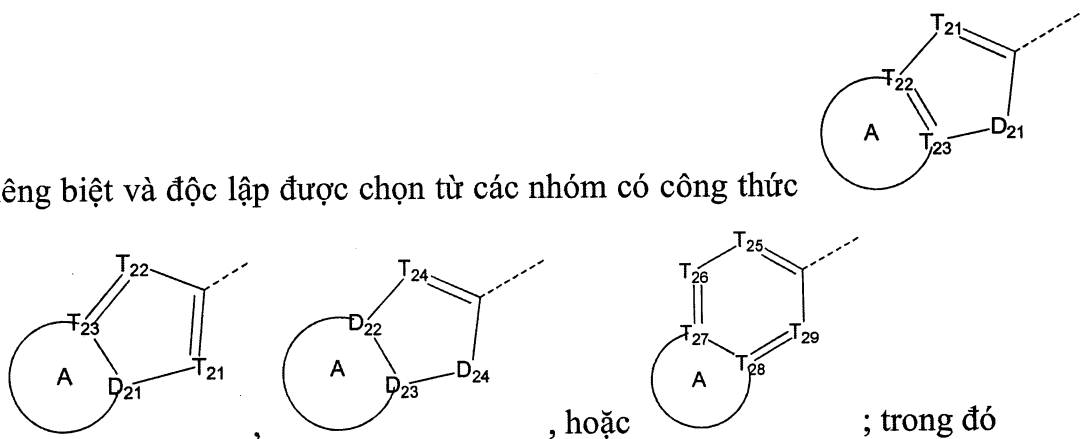
4. Hợp chất, các muối được dụng hoặc tautome của nó theo điểm 3, trong đó:

các nhóm R_1 và R_3 riêng biệt và độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, , ,



5. Hợp chất, các muối được dụng hoặc tautome của nó theo điểm 1, trong đó

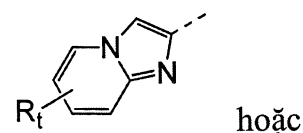
nhóm R_2 riêng biệt và độc lập được chọn từ các nhóm có công thức



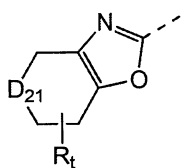
A là vòng cacbon hoặc dị vòng no hoặc không no có từ 3 đến 8 cạnh, mỗi vòng này tùy ý được thế bằng 0, 1, 2 hoặc 3 nhóm R_t .

6. Hợp chất, các muối được dụng hoặc tautome của nó theo điểm 5, trong đó

nhóm R_2 riêng biệt và độc lập được chọn từ nhóm có công thức



hoặc



7. Hợp chất, các muối được dụng hoặc tautome của nó theo điểm 1, trong đó các nhóm R_t và R_{d1-d9} riêng biệt và độc lập được chọn từ H, NH_2 , hoặc CN; hoặc

C_{1-6} alkyl, C_{1-6} heteroalkyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} alkyl dị vòng, nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc aminoaxyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm R_{001} ;

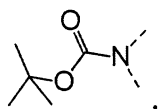
các nhóm R_t và R_{d1-d2} riêng biệt và độc lập được chọn từ F, Cl, Br, hoặc I;

tốt hơn nếu các nhóm R_t và R_{d1-d9} riêng biệt và độc lập được chọn từ C_{1-6} alkylamino, N,N -di(C_{1-3} alkyl) amino, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkanoyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkylamino, C_{3-6} alkylamino dị vòng, C_{3-6} xycloalkoxy, C_{3-6} xycloalkyl axyl, C_{3-6} alkoxycarbonyl mạch vòng, C_{3-6} xycloalkylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkylsulfinyl, aminoaxyl, hoặc heteroxyclyl không no có 5 đến 6 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm R_{001} ;

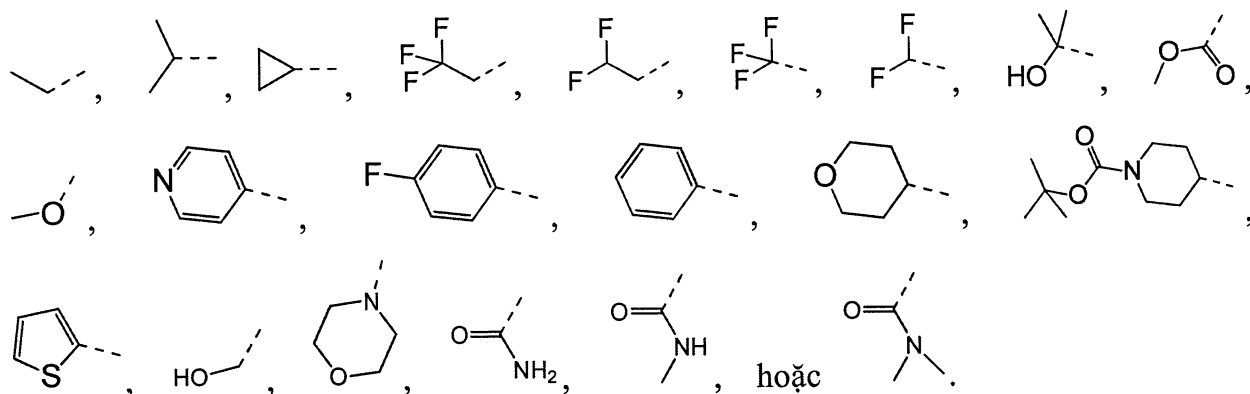
tốt hơn nữa nếu các nhóm R_t và R_{d1-d9} riêng biệt và độc lập được chọn từ nhóm aryl có 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm R_{001} ;

tốt hơn nữa nếu các nhóm R_t và R_{d1-d9} riêng biệt và độc lập được chọn từ phenyl, pyridyl hoặc thienyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng nhóm R_{001} .

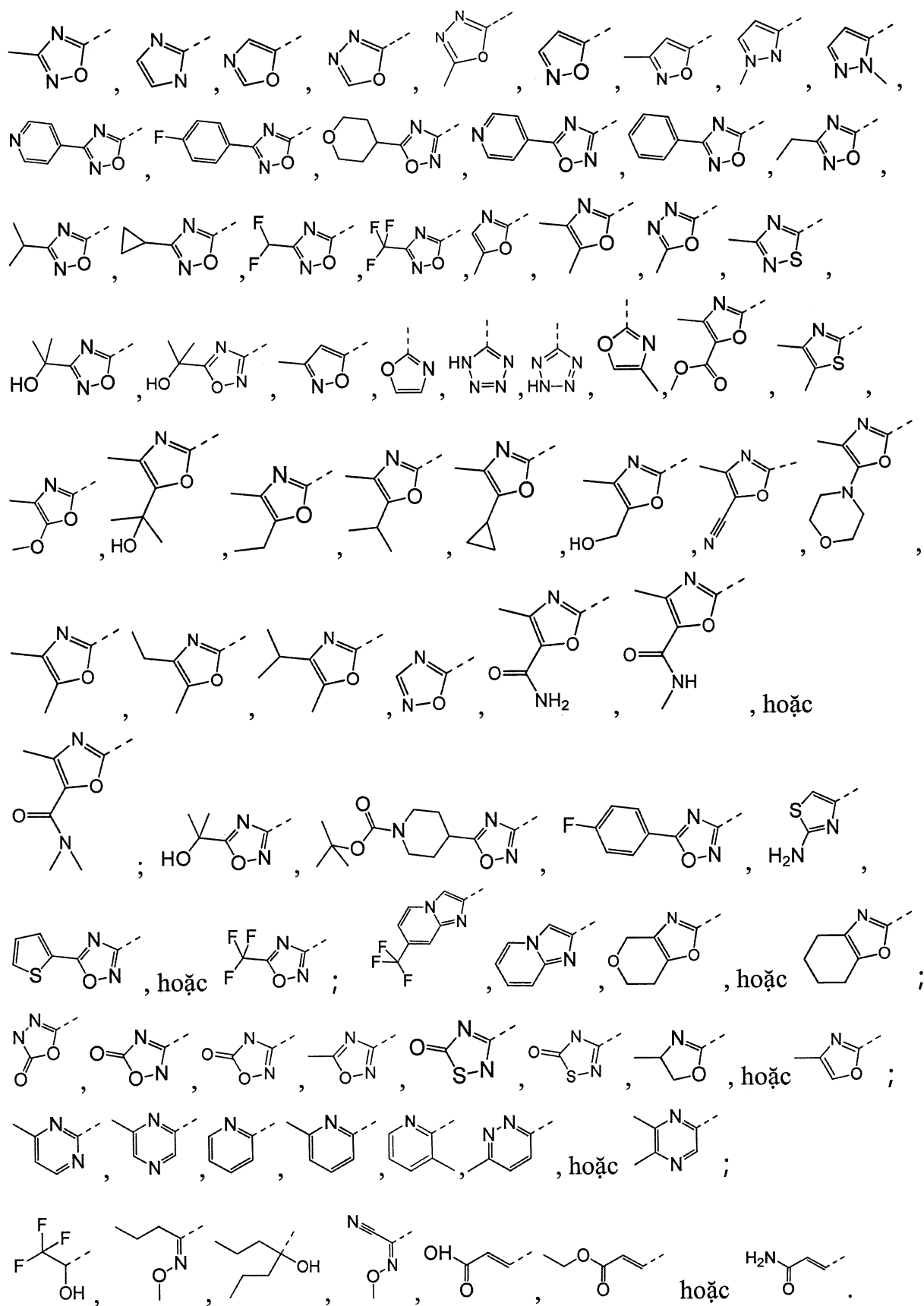
8. Hợp chất, các muối được dung hoặc tautome của nó theo điểm 7, trong đó nguyên tử khác loại hoặc nhóm chứa nguyên tử khác loại được chọn từ O, N, S, $-C(=O)O-$, hoặc



9. Hợp chất, các muối được dung hoặc tautome của nó theo điểm 8, trong đó các nhóm R_t và R_{d1-d9} riêng biệt và độc lập được chọn từ H, F, Cl, Br, I, NH_2 , CH_3 , CN,



10. Hợp chất, các muối được dung hoặc tautome của nó theo điểm 9, trong đó các nhóm R_{1-3} riêng biệt và độc lập được chọn từ các nhóm có công thức sau:



11. Hợp chất, các muối được dung hoặc tautome của nó theo điểm 1 được chọn từ các hợp chất có công thức sau:

