



(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)



1-0028927

(51)⁷ C07D 215/54; A61K 31/5377; A61P 13/12; A61P 25/02; A61P 35/00; C07D 401/14; A61P 37/02; A61P 43/00; A61P 9/00; A61K 31/4709; A61P 35/04 (13) B

(21) 1-2016-00309

(22) 23/07/2014

(86) PCT/JP2014/069419 23/07/2014

(87) WO 2015/012298 A1 29/01/2015

(30) 2013-153350 24/07/2013 JP

(45) 25/07/2021 400

(43) 27/06/2016 339A

(73) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

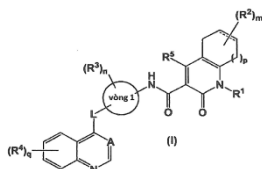
1-5, Doshomashi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-8526, Japan

(72) INUKAI, Takayuki (JP); TAKEUCHI, Jun (JP); YASUHIRO, Tomoko (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT QUINOLIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

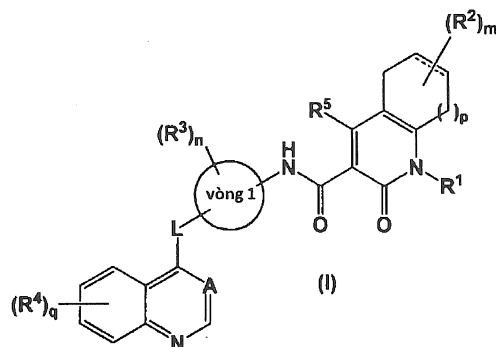
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I):



có hoạt tính ức chế Axl mạnh bằng cách đưa vào cấu trúc hai vòng khác biệt trong vòng cacbon no được dung hợp với vòng pyridon, và có thể là chất điều trị dùng cho bệnh liên quan đến Axl, ví dụ, bệnh ung thư như bệnh bạch cầu tủy cấp tính, khối u hắc tố, ung thư vú, ung thư tuyến tụy, và khối u thần kinh đệm, bệnh thận, bệnh do hệ thống miễn dịch, và bệnh do hệ tuần hoàn. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất nêu trên.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I):



trong tất cả các ký hiệu là như được xác định trong phần mô tả, muối, solvat của chúng, hoặc N-oxit của chúng (sau đây, cũng được viết tắt là hợp chất theo sáng chế). Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất đã nêu.

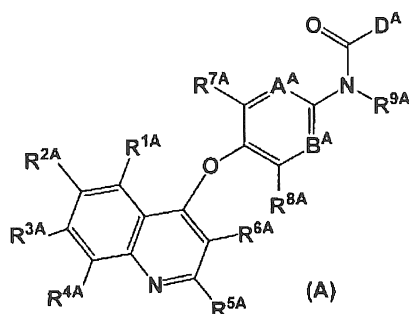
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axl (cũng được biết đến là: UFO, ARK, Tyro7) là tirozin kinaza của thụ thể thuộc họ TAM (Axl, Mer và Tyro3) được tách dòng từ các tế bào khối u. Gas6 (growth-arrest-specific protein 6 - protein đặc hiệu với sự kìm hãm sinh trưởng 6) được tách dòng là gen được biểu hiện đặc hiệu tại thời điểm kìm hãm sự sinh trưởng của tế bào được biết là phối tử cho Axl. Axl được hoạt hóa bởi sự gắn kết của Gas6 truyền tín hiệu qua việc phosphoryl hóa. Do tín hiệu hoạt hóa con đường Erk1/2 hoặc con đường PI3K/Akt, nên sự hoạt hóa Axl được biết là liên quan đến các tình trạng bệnh lý của ung thư, các bệnh do hệ thống miễn dịch, bệnh do hệ tuần hoàn, và bệnh tương tự (tham khảo, Tài liệu phi patent 1).

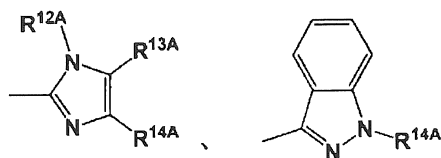
Cụ thể là, mối liên hệ giữa Axl và các loại bệnh ung thư khác nhau cũng được biết đến. Ví dụ, được biết rằng việc biểu hiện Axl liên quan đến sự di căn và dự đoán bệnh ung thư vú (tham khảo, Tài liệu phi patent 2), và Axl liên quan đến các tình trạng bệnh lý của bệnh bạch cầu tủy cấp tính (AML) (tham khảo tài liệu phi patent 3). Do

đó, xem xét các hợp chất mà ức chế sự hoạt hóa Axl hữu dụng để điều trị các loại bệnh ung thư khác nhau, bệnh do hệ thống miễn dịch, và bệnh do hệ tuần hoàn.

Bằng cách này, tình trạng kỹ thuật của hợp chất theo sáng chế, hợp chất có công thức chung (A):

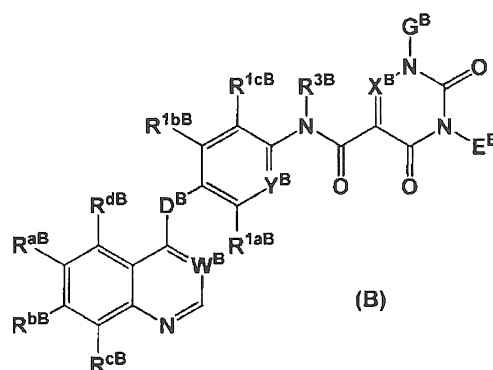


(trong đó A^A là C- R^{10A} và N; B^A là C- R^{11A} và N; D^A là các dị vòng có công thức chung sau đây, và các công thức tương tự.



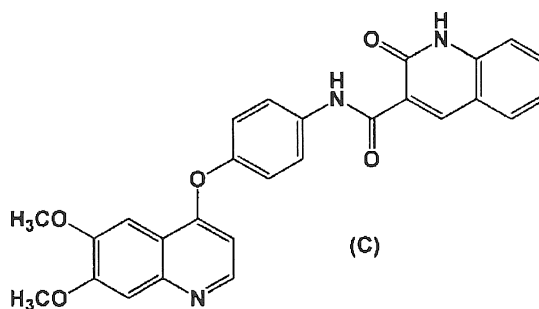
(trong đó R^{1A} , R^{4A} , và R^{8A} độc lập là -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -NH₂, -OCH₃, -OC₂H₅, hoặc các gốc tương tự; R^{2A} và R^{3A} độc lập là - R^{8A} hoặc các gốc tương tự; R^{5A} và R^{6A} có thể giống nhau hoặc khác nhau, và là -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CH₃, hoặc các gốc tương tự; R^{7A} , R^{8A} , R^{10A} , và R^{11A} có thể giống nhau hoặc khác nhau, và là -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CH₃, hoặc các gốc tương tự; R^{9A} là -H hoặc các gốc tương tự; R^{12A} là -CN, phenyl, hoặc các gốc tương tự; R^{13A} là -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CH₃, hoặc các gốc tương tự; R^{14A} là -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CN, hoặc các gốc tương tự (mà các định nghĩa của các nhóm được trích dẫn)) được biết đến là chất ức chế Axl (tham khảo, Tài liệu phi patent 1).

Hơn nữa, hợp chất có công thức chung (B):



(trong đó E^B và G^B nguyên tử hydro độc lập, nhóm alkyl C1–6 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 6 R^{19B} , nhóm aryl C6–11 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 6 R^{19B} hoặc các nhóm tương tự; X^B là N hoặc C- R^{4B} ; Y^B là N hoặc C- R^{1dB} ; D^B là -O-, -S-, -NH- hoặc các gốc tương tự; W^B là CH hoặc N; R^aB , R^bB , R^cB , R^dB , R^{1aB} , R^{1bB} , R^{1cB} , R^{1dB} và R^{4B} độc lập là nguyên tử hydro, -OR^{10B}, hoặc các gốc tương tự; R^{19B} là nguyên tử halogen, -CN, hoặc các gốc tương tự; và R^{10B} là nguyên tử hydro, nhóm alkyl C1–6 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 6 R^{129B} (mà các định nghĩa của các nhóm được trích dẫn)) được biết đến là chất ức chế Axl (tham khảo Tài liệu patent 2).

Mặt khác, hợp chất có mạch quinolin và có công thức chung (C):

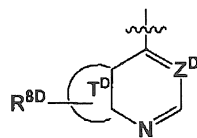


được biết là có hoạt tính ức chế ASK1, và là chất để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh xơ cứng teo cơ một bên (ALS) (tham khảo Tài liệu patent 3).

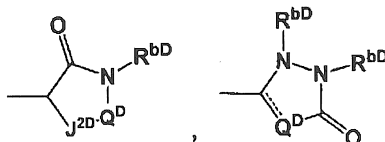
Hơn nữa, hợp chất có công thức chung (D):



(trong đó R^D là

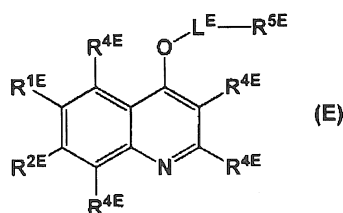


hoặc tương tự; T^D là phenyl hoặc tương tự; Z^D là N hoặc CR^{7D} ; W^D là phenyl được thế hoặc không thay thế, heteroaryl chứa nitơ có 6 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc tương tự; X^D là O, S, S(=O), hoặc tương tự; Y^D là $-NR^{aD}C(=O)-(CR^{3D}R^{4D})_p-$ hoặc tương tự; R^{aD} là, nguyên tử hydro, nhóm alkyl, hoặc tương tự; và R^{1D} là



hoặc tương tự; J^{2D} là O hoặc $CR^{4aD}R^{4aD}$; Q^D là chuỗi alkyl không no một phần hoặc no có từ 1 đến 5 cạnh hoặc tương tự; R^{1D} là phenyl được thế tùy ý hoặc có thể được dung hợp với dị vòng có từ 5 đến 6 cạnh được thế tùy ý; mỗi R^{3D} và R^{4D} độc lập là nguyên tử hydro, nhóm alkyl, nhóm aryl, hoặc tương tự; R^{4aD} không có mặt hoặc là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nguyên tử tương tự (mà các định nghĩa của các nhóm được trích dẫn)) được biết đến là chất ức chế c-Met (tham khảo Tài liệu patent 4).

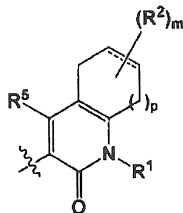
Hơn nữa, hợp chất có công thức chung (E):



(trong đó R^{1E} , R^{2E} và R^{4E} độc lập là H, F, Cl, Br, I, CN, OR^{10E} , C1–C12 alkyl, hoặc tương tự; L^E là vòng C3–C12 cacbon, C6–C20 aryl, hoặc tương tự; R^{5E} là $-C(=Y^E)R^{13E}$, $-C(=Y^E)R^{10E}R^{13E}$, $-NR^{10E}C(=Y^E)R^{13E}$, hoặc tương tự; R^{10E} là H, C1–C12 alkyl, vòng C3–C12 cacbon, C2–C20 dị vòng, hoặc tương tự; R^{13E} là H, C1–C6 alkyl, hoặc tương tự; và Y^E là O hoặc S (mà các định nghĩa của các nhóm

được trích dẫn)) được biết đến là chất ức chế c-Met (tham khảo Tài liệu patent 5).

Tuy nhiên, không có bất kỳ tài liệu kỹ thuật nào đề cập và đề xuất dẫn xuất quinolin làm hợp chất theo sáng chế, có cấu trúc hai vòng trong đó vòng cacbon no được dung hợp với vòng pyridon, có công thức cấu tạo như sau.



có hoạt tính ức chế Axl đáng kể.

Tài liệu kỹ thuật

Tài liệu patent

Tài liệu patent 1: WO2012/028332

Tài liệu patent 2: WO2013/074633

Tài liệu patent 3: WO2012/011548

Tài liệu patent 4: WO2006/116713

Tài liệu patent 5: WO2007/146824

Tài liệu phi patent

Tài liệu phi patent 1: Clinical Science, Tập 122, trang 361-368, 2012

Tài liệu phi patent 2: Proceedings of national academy of sciences of the United States of America, Vol. 107, No. 3, p. 1124-1129, 2010

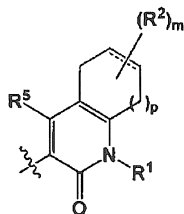
Tài liệu phi patent 3: Blood, Vol. 121, p. 2064-2073, 2013

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính ức chế Axl, mà hữu dụng để điều trị ung thư như AML, và đề xuất hợp chất làm được phẩm mà làm giảm tác dụng phụ.

Để giải quyết vấn đề nêu trên, các tác giả của sáng chế đã nghiên cứu chuyên

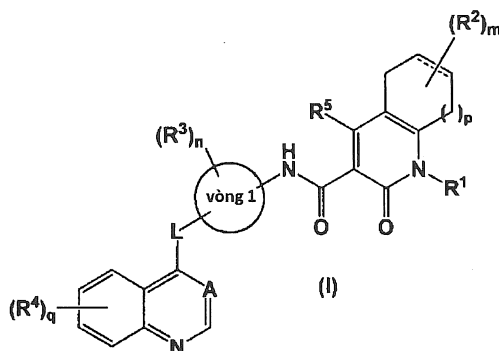
sâu để phát hiện ra hợp chất ức chế mạnh Axl. Kết quả là, ngạc nhiên là, các tác giả đã phát hiện ra rằng cấu trúc hai vòng, trong đó vòng cacbon no được dung hợp với vòng pyridon, có công thức cấu tạo như sau:



cải tiến hoạt tính ức chế Axl, và đã hoàn thành sáng chế.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến:

[1] Hợp chất có công thức chung (I):



trong đó R^1 là (1) nhóm alkyl C1–8 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^{11} , (2) vòng cacbon C3–7 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^{12} , hoặc (3) dị vòng có từ 4 đến 7 phần tử tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^{13} , trong đó khi nhóm alkyl C1–8 được biểu diễn bởi R^1 là nhóm alkyl mạch nhánh, nhóm alkyl C1–3 phân nhánh từ nguyên tử cacbon giống nhau, cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, tùy ý tạo thành vòng cacbon C3–7 no,

R^2 là (1) nhóm alkyl C1–4, (2) nguyên tử halogen, (3) nhóm haloalkyl C1–4, (4) nhóm oxo, (5) nhóm $-OR^{21}$, hoặc (6) nhóm $=NR^{22}$,

R^3 là (1) nhóm alkyl C1–4, (2) nguyên tử halogen, hoặc (3) nhóm haloalkyl C1–4,

R^4 là (1) nhóm alkoxy C1–4, (2) nhóm haloalkyl C1–4, (3) nhóm $-OR^{41}$, (4) nhóm alkyl C1–4, (5) nhóm alkenyloxy C2–4, hoặc (6) nhóm alkynyloxy C2–4,

R^5 là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm alkyl C1–4, (3) nguyên tử halogen, (4) nhóm haloalkyl C1–4, hoặc (5) nhóm $-OR^{21}$,

R^{11} là (1) nhóm $-OR^{101}$, (2) nhóm $SO_2 R^{102}$, (3) nhóm $NR^{103} R^{104}$, hoặc (4) vòng cacbon C3–7 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

R^{12} là (1) nhóm alkyl C1–8 tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl, hoặc (2) nguyên tử halogen,

R^{13} là (1) nhóm alkyl C1–8 tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl, hoặc (2) nguyên tử halogen,

R^{21} là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

R^{22} là (1) nhóm hydroxyl, hoặc (2) nhóm alkoxy C1–4,

R^{41} là

(1) nguyên tử hydro ;

(2) nhóm alkyl C1–8 được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (a) nhóm vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkyl C1–4, (ii) nhóm haloalkyl C1–4, và (iii) nguyên tử halogen, (b) $NR^{401} R^{402}$, (c) nhóm hydroxyl, và (d) nhóm $SO_2 R^{403}$;

(3) nhóm alkenyl C2–8 được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (a) nhóm vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 cạnh thế được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkyl C1–4, (ii) nhóm haloalkyl C1–4, và (iii) nguyên tử halogen, (b) $NR^{401} R^{402}$, (c) nhóm hydroxyl, và (d) nhóm $SO_2 R^{403}$; hoặc

(4) nhóm alkynyl C2–8 được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (a) nhóm vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkyl C1–4, (ii) nhóm haloalkyl C1–4, và (iii) nguyên tử halogen, (b) $NR^{401} R^{402}$, (c) nhóm hydroxyl, và (d) nhóm $SO_2 R^{403}$,

R^{101} là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

R^{102} là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

mỗi R^{103} và R^{104} độc lập là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

mỗi R^{401} và R^{402} độc lập là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

R^{403} là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

A là (1) CH, hoặc (2) nguyên tử nitơ,

L là (1) -O-, (2) -NH-, (3) -C(O)-, (4) -CR⁶R⁷-, (5) -S-, (6) -S(O)-, hoặc (7) -S(O)₂-,

mỗi R⁶ và R⁷ độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nguyên tử halogen, (3) nhóm alkyl C1–4, (4) nhóm hydroxyl, hoặc (5) NH₂,

vòng 1 là benzen hoặc pyridin,

----- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi,

m là số nguyên từ 0 đến 5,

n là số nguyên từ 0 đến 5,

p là số nguyên từ 0 đến 2,

q là số nguyên từ 0 đến 4,

khi m là 2 hoặc lớn hơn, nhiều R² có thể giống nhau hoặc khác nhau, và khi hai R² là nhóm alkyl C1–3 và nguyên tử cacbon giống nhau, R², cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, có thể tạo thành vòng cacbon C3–7 no,

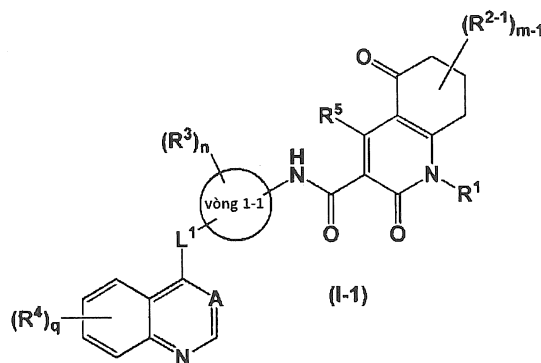
khi n là 2 hoặc lớn hơn, nhiều R³ có thể giống nhau hoặc khác nhau, và

khi q là 2 hoặc lớn hơn, nhiều R⁴ có thể giống nhau hoặc khác nhau], muối của chúng, solvat của chúng, hoặc N-oxit của chúng,

[2] hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó m là 1 hoặc lớn hơn, và một trong hai R² cần thiết là nhóm oxo,

[3] hợp chất theo mục [1] hoặc [2] nêu trên, trong đó L là (1) -O-, (2) -NH-, hoặc (3) -C(O)-,

[4] hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó hợp chất này có công thức chung
(I-1)



[trong đó R^{2-1} là (1) nhóm alkyl C1–4, (2) nguyên tử halogen, (3) nhóm haloalkyl C1–4, (4) nhóm $-OR^{21}$, hoặc (5) nhóm $=NR^{22}$,

$m-1$ là số nguyên từ 0 đến 4,

L^1 là (1) $-O-$, (2) $-NH-$, hoặc (3) $-C(O)-$,

vòng 1-1 là benzen hoặc pyridin,

khi $m-1$ là hai hoặc lớn hơn, nhiều R^{2-1} có thể giống nhau hoặc khác nhau, và khi hai R^{2-1} là nhóm alkyl C1–3 và nguyên tử cacbon giống nhau, R^{2-1} , cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, có thể tạo thành vòng cacbon C3-7 no, và các ký hiệu khác có nghĩa giống nhau theo mục [1] nêu trên],

[5] hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4] nêu trên, là:

- (1) N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid,
- (2) N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-7,7-dimethyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid,
- (3) N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(2,2-dimethylpropyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid,
- (4) N-[5-({7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid,
- (5) N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy)-3-flophenyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,

8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(6) N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]phenyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(7) N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(4-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(8) N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(3-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(9) N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(2-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(10) N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinazolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(11) N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinazolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(4-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(12) N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methyl-2-butanyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(13) N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-3-flophenyl}-1-(3-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(14)

N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-6,6-dimethyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(15) N-[5-({6-methoxy-7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-quinolinyl}oxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(16) N-(5-{[7-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-6-methoxy-4-quinolinyl]oxy}-2-pyridinyl)-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit, hoặc

(17) N-[5-({6-methoxy-7-[3-(1-pirolidinyl)propoxy]-4-quinolinyl}oxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

[6] hợp chất N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-

2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit hoặc muối của nó,

[7] hợp chất có công thức chung (I) theo mục [1] nêu trên, muối của chúng, solvat của chúng, hoặc N-oxit của chúng, để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến Axl, và

[8] hợp chất có công thức chung (I) theo mục [1], muối của chúng, solvat của chúng, hoặc N-oxit của chúng, để sản xuất chất để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến Axl.

[9] dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) theo mục [1] nêu trên, muối của chúng, solvat của chúng, hoặc N-oxit của chúng,

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế Axl mạnh, có hoạt tính ức chế chọn lọc Axl vào kinaza đặc hiệu, và làm giảm hiệu quả ức chế CYP, và do đó hữu dụng làm dược chất chữa bệnh cho bệnh bạch cầu tủy cấp tính hoặc bệnh tương tự, có tác dụng phụ ít hơn và có ít liên quan đến sự tương tác dược chất.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết sau đây.

Theo sáng chế, nguyên tử halogen là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot.

Theo sáng chế, nhóm alkyl C1-8 bao gồm nhóm alkyl C1-8 mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ về chúng bao gồm metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, và đồng phân của chúng.

Theo sáng chế, nhóm alkyl C1-4 bao gồm nhóm alkyl C1-4 mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ về chúng bao gồm metyl, etyl, propyl, butyl, isopropyl, isobutyl, sec-butyl, và tert-butyl.

Theo sáng chế, nhóm alkyl C1-3 bao gồm nhóm alkyl C1-3 mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ về chúng bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, và

isopropyl.

Theo sáng chế, nhóm haloalkyl C1-4 là, ví dụ, nhóm flometyl, nhóm clometyl, nhóm bromometyl, nhóm iodometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm 1-floetyl, nhóm 2-floetyl, nhóm 2-cloetyl, nhóm pentafoetyl, nhóm 1-flopropyl, nhóm 2-clopropyl, nhóm 3-flopropyl, nhóm 3-clopropyl, nhóm 4,4,4-triflobutyl, và nhóm 4-bromobutyl.

Theo sáng chế, nhóm alkenyl C2-8 là, ví dụ, nhóm vinyl, nhóm propenyl, nhóm butenyl, nhóm pentenyl, nhóm hexenyl, nhóm heptenyl, và nhóm octenyl, và đồng phân của chúng, và tương tự.

Theo sáng chế, nhóm alkynyl C2-8 là, ví dụ, nhóm ethynyl, nhóm propynyl, nhóm butynyl, nhóm pentynyl, nhóm hexynyl, nhóm heptenyl, nhóm octynyl, và đồng phân của chúng.

Theo sáng chế, các ví dụ về nhóm alkoxy C1-4 bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm sec-butoxy, hoặc nhóm tert-butoxy.

Theo sáng chế, nhóm alkenyloxy C2-4 là, ví dụ, vinyloxy, propenyloxy, butenyloxy, và đồng phân của chúng.

Theo sáng chế, nhóm alkynyloxy C2-4 là, ví dụ, etynyloxy, propynyloxy, butynyloxy, và đồng phân của chúng.

Theo sáng chế, vòng cacbon C3-7 là vòng cacbon C3-7 đơn vòng, và vòng cacbon mà có thể no một phần hoặc hoàn toàn, và các ví dụ về chúng bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclobuten, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten, xyclobutadien, xyclopentadien, xyclohexadien, xycloheptadien, hoặc vòng benzen.

Theo sáng chế, vòng cacbon C5-7 là vòng cacbon C5-7 đơn vòng, và vòng cacbon mà có thể no một phần hoặc hoàn toàn, và các ví dụ về chúng bao gồm xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan, xyclopenten, xyclohexen, xyclohepten,

xyclopentadien, xyclohexadien, xycloheptadien, hoặc vòng benzen.

Theo sáng chế, các ví dụ về vòng cacbon C3-7 no bao gồm xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, và xycloheptan.

Theo sáng chế, dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh là dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh đơn vòng, mà bao gồm từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, và một phần hoặc tất cả trong đó là no. Ví dụ về chúng bao gồm azetidin, pirolin, pirolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, oxetan, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, thietan, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol (oxazolidin), dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol (isoxazolidin), dihydrothiazol, tetrahydrothiazol (thiazolidin), dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol (isothiazolidin), dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, (oxadiazolidin), dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol (thiadiazolidin), dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin, morpholin, thiomorpholin, oxathian, dioxolan, dioxan, dithiolan, dithian, pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, azepin, diazepin, furan, pyran, oxepin, thiophen, thiopyran, thiiepin, oxazol, isoxazol, thiazol,

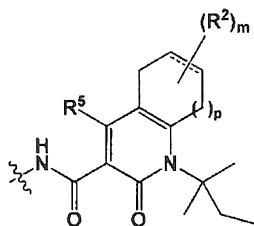
isothiazol, furazan, oxadiazol, oxazin, oxadiazin, oxazepin, oxadiazepin, thiadiazol, thiazin, thiadiazin, thiazepin, hoặc thiadiazepin vòng.

Theo sáng chế, nhóm vòng có từ 5 đến 7 cạnh là vòng cacbon C5-7 và dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh. Tại đây, vòng cacbon C5-7 có nghĩa giống nhau được xác định ở trên, dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh bao gồm dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh không no và dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh no. Các ví dụ về dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh bao gồm pirolin, pirolidin, imidazolin, imidazolidin, triazolin, triazolidin, tetrazolin, tetrazolidin, pyrazolin, pyrazolidin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydroazepin, tetrahydroazepin, perhydroazepin, dihydrodiazepin, tetrahydrodiazepin, perhydrodiazepin, dihydrofuran, tetrahydrofuran, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrooxepin, tetrahydrooxepin, perhydrooxepin, dihydrothiophen, tetrahydrothiophen, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrothiepin, tetrahydrothiepin, perhydrothiepin, dihydrooxazol, tetrahydrooxazol (oxazolidin), dihydroisoxazol, tetrahydroisoxazol (isoxazolidin), dihydrothiazol, tetrahydrothiazol (thiazolidin), dihydroisothiazol, tetrahydroisothiazol (isothiazolidin), dihydrofurazan, tetrahydrofurazan, dihydrooxadiazol, tetrahydrooxadiazol, (oxadiazolidin), dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrooxazepin, tetrahydrooxazepin, perhydrooxazepin, dihydrooxadiazepin, tetrahydrooxadiazepin, perhydrooxadiazepin, dihydrothiadiazol, tetrahydrothiadiazol (thiadiazolidin), dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, dihydrothiazepin, tetrahydrothiazepin, perhydrothiazepin, dihydrothiadiazepin, tetrahydrothiadiazepin, perhydrothiadiazepin, morpholin, thiomorpholin, oxathian, dioxolan, dioxan, dithiolan, dithian, pyrol, imidazol, triazol, tetrazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, azepin, diazepin, furan, pyran, oxepin, thiophen, thiopyran, thiepin, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, furazan,

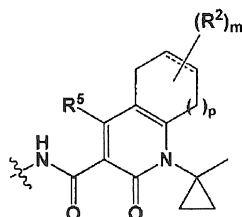
oxadiazol, oxazin, oxadiazin, oxazepin, oxadiazepin, thiadiazol, thiazin, thiadiazin, thiazepin, hoặc thiadiazepin vòng.

Theo sáng chế, nhóm vòng có 6 cạnh là vòng cacbon C6 và dị vòng có 6 cạnh. Các ví dụ về chúng bao gồm xyclohexan, xyclohexen, xyclohexadien, benzen, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, pyran, thiopyran, oxazin, oxadiazin, thiazin, thiadiazin, dihydropyridin, tetrahydropyridin, piperidin, dihydropyrazin, tetrahydropyrazin, piperazin, dihydropyrimidin, tetrahydropyrimidin, perhydropyrimidin, dihydropyridazin, tetrahydropyridazin, perhydropyridazin, dihydropyran, tetrahydropyran, dihydrothiopyran, tetrahydrothiopyran, dihydrooxazin, tetrahydrooxazin, dihydrooxadiazin, tetrahydrooxadiazin, dihydrothiazin, tetrahydrothiazin, dihydrothiadiazin, tetrahydrothiadiazin, morpholin, thiomorpholin, oxathian, dioxan, và vòng dithian.

Theo sáng chế, “khi nhóm alkyl C1–8 có R¹ là nhóm alkyl mạch nhánh, nhóm alkyl C1–3 được phân nhánh từ nguyên tử cacbon giống nhau tùy ý cùng tạo thành vòng cacbon C3-7 no” là cấu trúc một phần của công thức chung (I) sau đây:

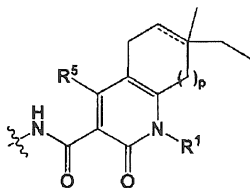


(trong đó tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống nhau như được xác định ở trên), ví dụ, khi R¹ là chuỗi alkyl phân nhánh có công thức chung nêu trên, chuỗi alkyl được phân nhánh từ cùng nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, tạo thành vòng cacbon no, có công thức chung sau đây:

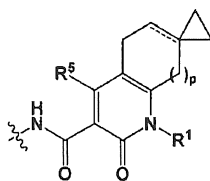


(trong đó tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống nhau như được xác định ở trên).

Theo sáng chế, “khi hai R^2 là nhóm alkyl C1–3 và trên cùng nguyên tử cacbon, R^2 , cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, có thể tạo thành vòng cacbon C3-7 no” là cấu trúc một phần của công thức chung (I) sau đây:



(trong đó tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống nhau như được xác định ở trên), ví dụ, khi R^2 là nhóm alkyl như có công thức chung được đề cập ở trên và trên cùng nguyên tử cacbon, R^2 , cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, tạo thành vòng cacbon no, có công thức chung sau đây:



(trong đó tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống nhau như được xác định ở trên).

Theo sáng chế, “khi hai R^{2-1} là nhóm alkyl C1–3 và trên cùng nguyên tử cacbon, R^{2-1} , cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, có thể tạo thành vòng cacbon C3-7 no” có định nghĩa giống nhau như đối với R^2 trong mệnh đề: “khi hai R^2 là nhóm alkyl C1–3 và trên cùng nguyên tử cacbon, R^2 , cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, có thể tạo thành vòng cacbon C3-7 no”.

Theo sáng chế, tốt hơn nếu m là một hoặc lớn hơn, và một R^2 cần thiết là nhóm oxo.

Theo sáng chế, tốt hơn nếu A là CH.

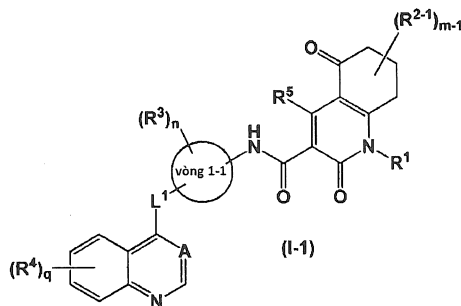
Theo sáng chế, tốt hơn nếu R^4 là nhóm alkoxy C1–4 hoặc nhóm $-OR^{41}$.

Theo sáng chế, tốt hơn nếu L là $-O-$, $-NH-$, hoặc $-C(O)-$.

Theo sáng chế, vòng 1 tốt hơn nếu là nhóm vòng 6 cạnh, và tốt hơn nữa nếu là

benzen hoặc pyridin.

Theo sáng chế, tốt hơn nếu hợp chất có công thức chung (I) là hợp chất có công thức chung (I-1):



(trong đó tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống nhau như được xác định ở trên).

Theo sáng chế, tốt hơn nếu hai nhánh liên kết của vòng 1 và vòng 1-1 được liên kết ở vị trí para.

Theo sáng chế, trong công thức chung (I-1), A tốt hơn nếu là CH, và R⁴ tốt hơn nếu là nhóm alkoxy C1-4 hoặc nhóm -OR⁴¹.

Theo sáng chế, tốt hơn nếu các hợp chất ưu tiên bao gồm các hợp chất được mô tả trong các ví dụ, và tốt hơn nữa là từ (1) đến (17) sau đây:

- (1) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (2) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-7,7-dimetyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (3) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(2,2-dimetylpropyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (4) N-[5-({7-[3-(4-morpholinyloxy)propoxy]-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (5) N-{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-3-flophenyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (6) N-{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)phenyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-

hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(7) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(4-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(8) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(3-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(9) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(2-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(10) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(11) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(4-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(12) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-[(2S)-1-hydroxy-3-metyl-2-butanyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(13) N-{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-3-flophenyl]-1-(3-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(14) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-6,6-dimetyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(15) N-[5-({6-metoxy-7-[3-(4-morpholinyloxy)propoxy]-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(16) N-(5-{[7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-6-metoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(17) N-[5-({6-metoxy-7-[3-(1-pirolidinyl)propoxy]-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit.

Chất đồng phân

Theo sáng chế, trừ khi có quy định khác, bao gồm tất cả các đồng phân. Ví dụ, nhóm alkyl bao gồm các nhóm chuỗi mạch thẳng và chuỗi phân nhánh. Ngoài ra, theo sáng chế bao gồm tất cả các đồng phân hình học của các liên kết đôi, vòng, và vòng

được dung hợp (các đồng phân E, Z, cis, trans), các chất đồng phân quang học do sự có mặt của nguyên tử cacbon bất đối xứng (đồng phân R, S, các cấu trúc α , β , các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang), các chất đồng phân hoạt tính quang học có tính chất quay quang (các đồng phân D, L, d, l), các chất đồng phân phân cực theo sự phân tách sắc ký (chất đồng phân phân cực nhiều, chất đồng phân phân cực ít), hợp chất cân bằng, rotame, hỗn hợp của chúng ở tỉ lệ bất kỳ, và hỗn hợp raxemic. Hơn nữa, sáng chế cũng bao hàm tất cả các chất đồng phân của tautome.

Hơn nữa, chất đồng phân quang học của sáng chế không chỉ được giới hạn là đồng phân quang học có độ tinh khiết 100%, mà còn có thể bao gồm các chất đồng phân quang học khác có độ tinh khiết ít hơn 50%.

Theo sáng chế, trừ khi có quy định khác, là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, các ký hiệu:



là liên kết về phía mặt sau mặt phẳng của giấy (có nghĩa là, cấu trúc α),



là liên kết về phía mặt trước mặt phẳng của giấy (có nghĩa là, cấu trúc

β), và



là cấu trúc α , cấu trúc β hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Hợp chất có công thức chung (I) được chuyển hóa thành muối tương ứng bằng phương pháp được biết đến rộng rãi. Muối tốt hơn nếu là muối hòa tan trong nước. Các ví dụ về muối thích hợp bao gồm các muối của kim loại kiềm (kali, natri, và kim loại tương tự), các muối của kim loại kiềm thổ (canxi, magie, và kim loại tương tự), các muối amoni, hoặc các muối của amin hữu cơ được dùng (tetrametylamoni, trietylamin, metylamin, dimetylamin, xyclopentylamin, benzylamin, phenetylamin, piperidin, monoetanolamin, dietanolamin, tris(hydroxymetyl)aminometan, lysin, arginin, N-metyl-D-glucamin, và amin hữu cơ tương tự), các muối cộng axit (các muối axit vô cơ (hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulphat, phosphat, nitrat, và axit tương tự), muối axit hữu cơ (axetat, trifloaxetat, lactat, tartrat, oxalat, fumarat, maleat,

benzoat, xitrat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, isethionat, glucuronat, gluconat, và axit tương tự).

Hợp chất có công thức chung (I) và muối của chúng cũng có thể được chuyển hóa thành solvat. Tốt hơn nếu solvat có độc tính thấp và hòa tan trong nước. Các ví dụ về solvat thích hợp bao gồm các solvat với nước, hoặc dung môi có cồn (ví dụ, etanol).

N-oxit của Hợp chất có công thức chung (I) là các Hợp chất có công thức chung (I) trong đó nguyên tử nitơ bị oxy hóa. Hơn nữa, N-oxit của Hợp chất có công thức chung (I) có thể là các muối của kim loại kiềm (kiềm thổ), muối amoni, muối amin hữu cơ, và muối cộng axit được đề cập ở trên.

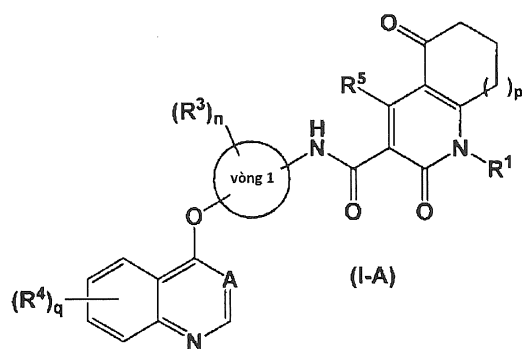
Tiền dược chất của Hợp chất có công thức chung (I) là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất có công thức chung (I) bằng cách cho phản ứng với enzym, axit dạ dày, và tương tự, trong cơ thể sống. Các tiền dược chất của hợp chất có công thức chung (I) bao gồm: các hợp chất trong đó nhóm hydroxyl được axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa, hoặc borat hóa, khi các hợp chất có công thức chung (I) có nhóm hydroxyl (ví dụ, các hợp chất có công thức chung (I) trong đó nhóm hydroxyl là axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, suxinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa, hoặc dimethylaminomethylcarbonyl hóa); và các hợp chất trong đó nhóm carboxyl được este hóa hoặc amit hóa (ví dụ, các hợp chất có công thức chung (I) trong đó nhóm carboxyl được làm thành etyl este, isopropyl este, phenyl este, carboxymethyl este, dimethylaminomethyl este, pivaloyloxymethyl este, etoxycarbonyloxyethyl este, phthalidyl este, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl este, xyclohexyloxycarbonyl ethyl este, methylamit, và hợp chất tương tự). Các hợp chất này có thể được sản xuất bằng các phương pháp được biết đến rộng rãi. Hơn nữa, tiền dược chất của hợp chất có công thức chung (I) có thể là hydrat hoặc không phải là hydrat. Hơn nữa, tiền dược chất của hợp chất có công thức chung (I) có thể là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất có công thức chung (I) dưới điều kiện sinh lý học, như được mô tả trong "Development of Medicaments", tập 7 "Molecular Design", trang 163-198, được công

bổ bởi Hirokawa Shoten năm 1990. Ngoài ra, hợp chất có công thức chung (I) có thể được ký hiệu với đồng vị của chúng (ví dụ, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{125}I , và tương tự).

Quy trình sản xuất hợp chất theo sáng chế

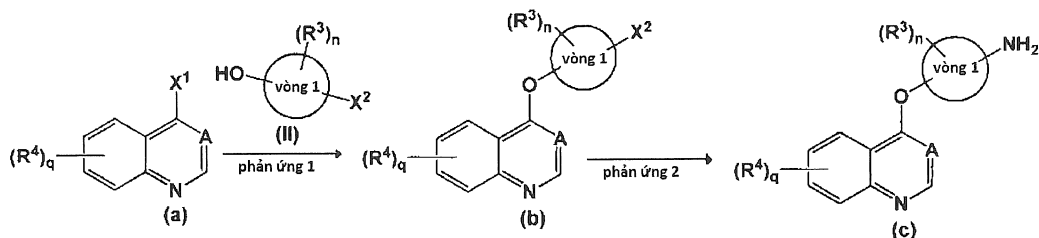
Hợp chất theo sáng chế có thể được sản xuất bằng các phương pháp được biết đến rộng rãi, ví dụ, phương pháp được mô tả trong Comprehensive Hữu cơ Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999), hoặc các phương pháp được mô tả trong các ví dụ, hoặc tương tự, với sự biến đổi và trong sự kết hợp thích hợp của chúng.

Hợp chất có công thức chung (I) trong đó L là nguyên tử oxy, và R^2 là nhóm oxo, tức là, hợp chất có công thức chung (I-A):



(trong đó tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống nhau như được xác định ở trên) có thể được sản xuất bởi quy trình được biểu diễn bằng các sơ đồ quy trình phản ứng 1 và 2 sau đây:

Sơ đồ phản ứng 1

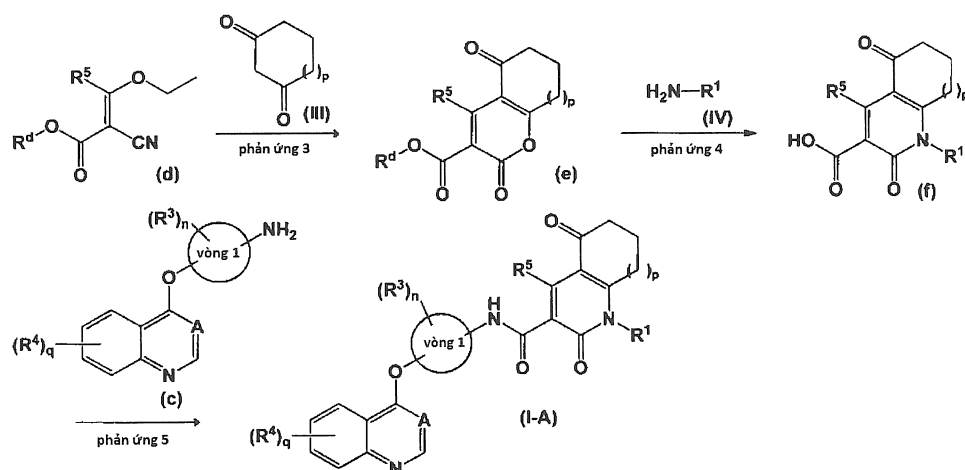


(trong đó mỗi X^1 và X^2 độc lập là nguyên tử halogen, X^1 và X^2 có thể giống nhau hoặc khác nhau, và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống nhau được xác định ở trên).

Theo sơ đồ quá trình phản ứng 1, phản ứng 1 có thể được thực hiện bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (a) và hợp chất có công thức chung (II) vào phản ứng thế ái nhân thom. Phản ứng thế ái nhân thom cũng được biết đến, và được thực hiện, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (clobenzen, N,N-dimetyl sulfoxit, N,N-dimetyl axetamit, N,N-dimetylformamit, cloroform, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, metyl t-butyl ete, và tương tự), với sự có mặt hoặc vắng mặt của chất xúc tác (4-dimetylaminopyridin (DMAP) và hợp chất tương tự), và với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ (natri hydrua, trietylamin, xesi cacbonat, và bazơ tương tự), ở nhiệt độ từ 0 đến 200°C.

Theo sơ đồ quá trình phản ứng 1, phản ứng 2 được thực hiện bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức chung (b) trong dung môi hữu cơ (tetrahydrofuran, và tương tự), với sự có mặt của chất xúc tác paladi (phức tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) cloroform, và hợp chất tương tự), với sự có mặt của bazơ (lithi bis(trimetylsilyl)amit (LHMDS), kali bis(trimetylsilyl)amit (KHMDS), natri bis(trimetylsilyl)amit (NaHMDS), và bazơ tương tự), hợp chất phosphin (2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl (S-Phos), tri-tert-butylphosphin (P(t-Bu)₃), và hợp chất tương tự) ở nhiệt độ từ 0 đến 100°C, và sau đó phản ứng bằng cách bổ sung axit vô cơ (axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric, và axit tương tự) ở nhiệt độ từ 0 đến 150°C. Ngoài ra, phương pháp sản xuất aryl amin được mô tả trong Hữu cơ Letters, tập 3, số 17, trang 2729-2732, 2001 có thể được dùng.

Sơ đồ quá trình phản ứng 2



(trong đó R^d là nhóm alkyl C1–4, và các ký hiệu khác có ý nghĩa giống nhau được xác định ở trên).

Theo sơ đồ quá trình phản ứng 2, phản ứng 3 được thực hiện bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức chung (d) và hợp chất có công thức chung (III). Phản ứng cũng được biết đến, và, ví dụ, có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 0 đến 100°C trong dung môi hữu cơ (N,N-dimetyl formamit và tương tự), trong sự có mặt của bazơ (tert-butoxy kali và bazơ tương tự).

Theo sơ đồ quá trình phản ứng 2, phản ứng 4 có thể được thực hiện bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (e) và hợp chất có công thức chung (IV) vào phản ứng cộng. Phản ứng này cũng được biết đến, và, ví dụ, có thể được thực hiện bằng cách phản ứng ở nhiệt độ từ 0 đến 100°C trong dung môi rượu (metanol, etanol, và tương tự).

Theo sơ đồ quá trình phản ứng 2, phản ứng 5 có thể được thực hiện bằng cách sử dụng và đưa hợp chất có công thức chung (c) và hợp chất có công thức chung (f) vào phản ứng amit hóa. Phản ứng amit hóa cũng được biết đến, và các ví dụ về chúng bao gồm:

(1) phương pháp sử dụng halogenua axit,

(2) phương pháp sử dụng hỗn hợp anhydrit axit, và

(3) phương pháp sử dụng chất ngưng tụ.

Các phương pháp được mô tả cụ thể dưới đây:

(1) Phương pháp sử dụng halogenua axit được thực hiện, ví dụ, bằng cách phản ứng axit carboxylic với chất halogen hóa axit (oxalyl clorua, thionyl clorua, và tương tự) trong dung môi hữu cơ (cloroform, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, và tương tự) ở nhiệt độ từ -20°C đến nhiệt độ hồi lưu, và sau đó cho phản ứng halogenua axit thu được trong sự có mặt của bazơ (pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin, và tương tự) trong amin và dung môi hữu cơ (cloroform, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, và tương tự) ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C . Ngoài ra, phương pháp cũng có thể được thực hiện bằng cách cho halogenua hóa axit thu được phản ứng với amin ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C bằng cách sử dụng dung dịch kiềm (nước natri bicacbonat hoặc dung dịch natri hydroxit, và tương tự) trong dung môi hữu cơ (dioxan, tetrahydrofuran, và dung môi tương tự).

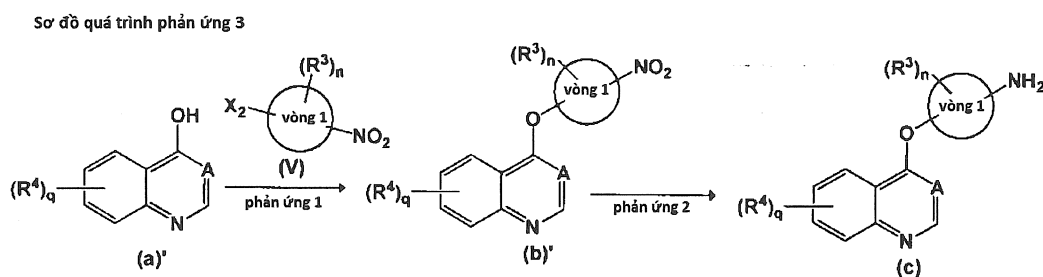
(2) Phương pháp sử dụng anhydrit axit hỗn hợp được thực hiện, ví dụ, bằng cách cho axit carboxylic phản ứng với halogenua axit (pivaloyl clorua, tosyl clorua, mesyl clorua, và tương tự) hoặc dẫn xuất axit (etyl clorofomat, isobutyl clorofomat, và tương tự) với sự có mặt của bazơ (pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin, và tương tự) trong dung môi hữu cơ (cloroform, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, và tương tự) hoặc với sự vắng mặt dung môi bất kỳ ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C , và sau đó cho anhydrit axit hỗn hợp thu được phản ứng với amin trong dung môi hữu cơ (cloroform, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran, và tương tự) ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C .

(3) Phương pháp sử dụng chất ngưng tụ được thực hiện, ví dụ, bằng cách cho axit carboxylic phản ứng với amin trong dung môi hữu cơ (cloroform, diclometan, dimetyl formamit, dietyl ete, tetrahydrofuran, và tương tự) hoặc sự vắng mặt dung môi bất kỳ ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C với sự có mặt hoặc vắng mặt của bazơ

(diisopropyletylamin (DIPEA), pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminyopyridin, và bazơ tương tự), sử dụng chất ngưng tụ (O-(7-Aza-1-benzotriazolyl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexaflophosphat (HATU), (1,3-dixyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]carbodiimide (EDC), 1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI), 2-clo-1-metylpyridiniumiot, 1-propylphosphonic axit xyclic anhydrit (PPA), và hợp chất tương tự) và sử dụng, hoặc không sử dụng, 1-hydroxybenztriazol (HOBt).

Các phản ứng (1), (2), và (3) này mong muốn được thực hiện dưới môi trường khí trơ (argon, nitơ, v.v...) trong các điều kiện khan.

Hơn nữa, Hợp chất có công thức chung (c) cũng có thể được sản xuất bởi sơ đồ quá trình phản ứng 3.



(trong đó tất cả các ký hiệu có ý nghĩa giống nhau như được xác định ở trên).

Theo sơ đồ quá trình phản ứng 3, hợp chất có công thức chung (b)' có thể được sản xuất bằng phương pháp giống nhau như phản ứng 1 được đề cập ở trên sử dụng hợp chất có công thức chung (a)' và hợp chất có công thức chung (V).

Theo sơ đồ quá trình phản ứng 3, phản ứng 6 có thể được thực hiện bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (b)' vào phản ứng khử của nhóm nitro. Phản ứng khử của nhóm nitro cũng được biết đến, và có thể được thực hiện bằng, ví dụ, phương pháp sau đây.

(1) Phản ứng khử được thực hiện trong, ví dụ, dung môi [các ete (tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, dietyl ete, v.v...), rượu (metanol, etanol, và

tương tự), các benzen (benzen, toluen, và tương tự), các xeton (axeton, metyl etyl xeton, và xeton tương tự), các nitril (axetonitril, và nitril tương tự), các amit (dimetylformamit, và amit tương tự), nước, etyl axetat, axit axetic hoặc dung môi hỗn hợp của hai hoặc lớn hơn của chúng] với sự có mặt của xúc tác hydro hóa (paladi-cacbon, paladi đen, paladi, paladi hydroxit, platin dioxit, platin-cacbon, niken, niken Raney, ruteni clorua, v.v...), với sự có mặt hoặc vắng mặt của các axit (axit clohydric, axit sulfuric, axit hypoclorơ, axit boric, axit tetrafloboric, axit axetic, axit p-toluensulfonic, axit oxalic, axit trifloaxetic, axit formic, và axit tương tự), tại áp suất thường hoặc áp suất giảm dưới môi trường khí hydro, với sự có mặt của amoni axit formic hoặc trong sự có mặt của hydrazin, ở nhiệt độ từ 0 đến 200°C.

(2) Phản ứng được thực hiện, ví dụ, trong dung môi trộn nước (etanol, metanol, tetrahydrofuran, v.v...) với sự có mặt hoặc vắng mặt của axit (axit clohydric, axit bromhydric, amoni clorua, axit axetic, amoni fomat, v.v...) sử dụng chất phản ứng kim loại (kẽm, sắt, thiếc, thiếc clorua, sắt clorua, samari, indi, natri borohydrua-niken clorua, v.v...) ở nhiệt độ từ 0 đến 150°C.

Theo các sơ đồ quá trình phản ứng từ 1 đến 3, khi hợp chất được biểu diễn bởi mỗi công thức chung bao gồm nhóm bảo vệ, phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện nếu cần thiết. Phản ứng khử bảo vệ của nhóm bảo vệ được biết đến, và có thể được thực hiện bằng các phương pháp được đề cập dưới đây. Các ví dụ về chúng bao gồm: (1) các phản ứng khử bảo vệ bằng sự thủy phân kiềm, (2) phản ứng khử bảo vệ trong các điều kiện axit, (3) phản ứng khử bảo vệ bằng sự thủy phân, (4) phản ứng khử bảo vệ của nhóm silyl, (5) phản ứng khử bảo vệ sử dụng kim loại, (6) phản ứng khử bảo vệ sử dụng phức kim loại, và tương tự.

Các phương pháp này được mô tả cụ thể dưới đây:

(1) Thực hiện phản ứng khử bảo vệ bởi điều kiện thủy phân kiềm, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ, metanol, tetrahydrofuran, dioxan, v.v...) với hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, v.v...), hydroxit của kim

loại kiềm thổ (ví dụ, bari hydroxit, canxi hydroxit, và tương tự), hoặc cacbonat (ví dụ, natri cacbonat hoặc kali cacbonat, và tương tự), hoặc dung dịch nước của chúng hoặc hỗn hợp của chúng ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C.

(2) Thực hiện phản ứng khử bảo vệ trong các điều kiện axit, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ, diclometan, cloroform, dioxan, etyl axetat, metanol, isopropyl rượu, tetrahydrofuran, anisol, v.v...), axit hữu cơ (ví dụ, axit axetic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit p-tosyl, v.v...), hoặc axit vô cơ (ví dụ, axit clohydric, axit sulfuric, v.v...), hoặc hỗn hợp của chúng (ví dụ, axit hydro bromua/axetic, v.v...) trong sự có mặt hoặc vắng mặt của 2,2,2- trifloetanol ở nhiệt độ từ 0 đến 100°C.

(3) Thực hiện phản ứng khử bảo vệ bằng sự thủy phân, ví dụ, trong dung môi (ví dụ, các ete (tetrahydrofuran, dioxan, dimetoxietan, dietyl ete, v.v...), rượu (ví dụ, metanol, etanol, và tương tự), các benzen (ví dụ, benzen, toluen, v.v...), các xeton (ví dụ, axeton, metyl etyl xeton, và tương tự), các nitril (ví dụ, axetonitril, và tương tự), các amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit, và tương tự), nước, etyl axetat, axit axetic, hoặc hỗn hợp của hai hoặc lớn hơn của chúng, v.v...) trong sự có mặt của xúc tác (ví dụ, paladi-cacbon, paladi đen, paladi hydroxit-cacbon, platin oxit, Raney niken, v.v...) dưới môi trường khí hydro ở áp suất thường hoặc áp suất tăng, hoặc với sự có mặt của amoni fomate ở nhiệt độ từ 0 đến 200°C.

(4) Phản ứng khử bảo vệ của nhóm silyl được thực hiện, ví dụ, trong dung môi hữu cơ trộn nước (ví dụ, tetrahydrofuran, axetonitril, và tương tự), bằng cách sử dụng tetrabutylamoni florua ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C. Phản ứng cũng được thực hiện, ví dụ, trong axit hữu cơ (ví dụ, axit axetic, trifloaxit axetic, metansulfonic axit, p-tosyl axit, v.v...), hoặc trong axit vô cơ (ví dụ, axit clohydric, axit sulfuric, và tương tự) hoặc hỗn hợp của chúng (ví dụ, axit hydro bromua/axetic, và tương tự) ở nhiệt độ từ -10 đến 100°C.

(5) Thực hiện phản ứng khử bảo vệ sử dụng kim loại, ví dụ, trong dung môi có tính axit (ví dụ, axit axetic, dung dịch đệm có độ pH từ 4,2 đến 7,2, dung dịch hỗn hợp

của dung dịch và dung môi hữu cơ như tetrahydrofuran, v.v...) trong sự có mặt kẽm ở dạng bột, nếu cần thiết, với sóng siêu âm được áp dụng ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C.

(6) Phản ứng khử bảo vệ sử dụng phức kim loại được thực hiện, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ, diclometan, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, etyl axetat, axetonitril, dioxan, etanol, v.v...), nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng trong sự có mặt của chất phản ứng bẫy (ví dụ, tributyltin hydrua, trietylsilan, dimedon, morpholin, diethylamin, pirolidin, v.v...), axit hữu cơ (ví dụ, axit axetic, axit formic, axit 2-ethylhexanic, v.v...) và/hoặc với sự có mặt của muối axit hữu cơ (ví dụ, natri 2-ethylhexanat, kali 2-ethylhexanat, và tương tự) với sự có mặt hoặc vắng mặt của chất phản ứng phosphin (ví dụ, triphenylphosphin, và chất tương tự) sử dụng phức kim loại (ví dụ, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(O), diclobis(triphenylphosphin)paladi (II), paladi axetat (II), clotris(triphenylphosphin)rodi (I), v.v...) ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C.

Ngoài ra các phương pháp được đề cập ở trên, phản ứng khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng phương pháp được mô tả ở ví dụ, T. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York, 1999.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl bao gồm nhóm methyl, nhóm trityl, nhóm metoxymetyl (MOM), nhóm 1-etoxyetyl (EE), nhóm metoxyetoxymetyl (MEM), nhóm 2-tetrahydropyranyl (THP), nhóm trimetylsilyl (TMS), nhóm trietylsilyl (TES), nhóm t-butyldimetylsilyl (TBDMS), nhóm t-butyldiphenylsilyl (TBDPS), nhóm axetyl (Ac), nhóm pivaloyl, nhóm benzoyl, nhóm benzyl (Bn), nhóm p-metoxybenzyl, nhóm allyloxycarbonyl (Alloc), nhóm 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc), và nhóm tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm amin bao gồm nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm t-butoxycarbonyl, nhóm allyloxycarbonyl (Alloc), nhóm 1-metyl-1-(4-biphenyl)etoxycarbonyl (Bpoc), nhóm trifloaxetyl, nhóm 9-florenylmetoxycarbonyl, nhóm benzyl (Bn), nhóm p-metoxybenzyl, nhóm benzyloxymetyl (BOM), nhóm 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl (SEM), và tương tự.

Các nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl và nhóm amin không được giới hạn cụ thể với các nhóm được mô tả ở trên, và các nhóm được bao gồm, ngoài các nhóm được đề cập ở trên, với điều kiện là các nhóm có thể được loại bỏ dễ dàng và chọn lọc. Ví dụ, các nhóm được mô tả trong *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999) có thể được sử dụng.

Theo mỗi phản ứng trong bản mô tả này, các hợp chất được sử dụng như vật liệu thô ban đầu, ví dụ, hợp chất có công thức chung (a), (a)', (d), (II), (III), (IV) hoặc (V) cũng được biết đến hoặc có thể được sản xuất bằng các phương pháp được biết đến rộng rãi.

Theo mỗi phản ứng trong bản mô tả này, là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, các phản ứng bao gồm việc làm nóng có thể được thực hiện sử dụng bể nước, dầu tắm, bồn tắm cát hoặc lò vi sóng.

Theo mỗi phản ứng trong bản mô tả này, chất phản ứng hỗ trợ đóng rắn mà được hỗ trợ trên polyme cao phân tử (ví dụ, polystyren, polyacrylamit, polypropylen, polyetylen glycol, v.v...) có thể được sử dụng thích hợp.

Theo mỗi phản ứng trong bản mô tả này, các sản phẩm phản ứng có thể được lọc bằng các phương pháp lọc thông thường, ví dụ, chưng cất áp suất thường hoặc áp suất giảm, sắc ký lỏng cao áp sử dụng silica gel hoặc magie silicat, sắc ký lớp mỏng, nhựa trao đổi ion, nhựa scavenger, hoặc sắc ký cột, rửa, tái kết tinh, hoặc tương tự. Việc tinh chế này có thể được làm mỗi phản ứng hoặc sau vài phản ứng.

Độc tính

Độc tính của hợp chất theo sáng chế vừa đủ nhỏ, và hợp chất có thể được sử dụng an toàn làm dược phẩm.

Ứng dụng dược phẩm

Vì hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế Axl, nên nó có thể được sử dụng làm chất để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến Axl ở các loài động vật có vú, đặc biệt là của người.

Theo sáng chế, các ví dụ về bệnh liên quan đến Axl bao gồm bệnh ung thư, bệnh thận, bệnh do hệ thống miễn dịch, và bệnh do hệ tuần hoàn.

Theo sáng chế, bệnh ung thư bao gồm bệnh bạch cầu tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy mạn tính, khối u bạch huyết cấp tính, khối u hắc tố, ung thư vú, ung thư tuyến tụy, khối u thần kinh đệm, ung thư biểu mô tuyến thực quản, ung thư ruột già, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư tuyến giáp, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư dạ dày, ung thư gan, khối u hắc tố ác tính màng mạch nhỏ, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung, khối u bạch huyết, ung thư đầu và cổ, và ung thư mô liên kết.

Theo sáng chế, các ví dụ về bệnh thận bao gồm viêm cầu thận, viêm thận mạn tính, viêm thận IgA, viêm thận liên tiếp (thứ phát), viêm thận, suy thận cấp, suy thận mạn tính, bệnh tiểu đường, bệnh thống phong, viêm mô thận, và viêm thận và võ thận.

Theo sáng chế, các ví dụ về bệnh do hệ thống miễn dịch bao gồm bệnh vảy nến, và viêm khớp dạng thấp.

Theo sáng chế, các ví dụ về bệnh do hệ tuần hoàn bao gồm xơ vữa động mạch và chứng huyết phổi.

Hơn nữa, vì hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế Axl, nên hợp chất này có thể được sử dụng làm chất ngăn sự di căn vào tế bào ung thư.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng làm dược chất kết hợp kết hợp với các dược chất khác để hoàn thành các mục đích sau đây:

- 1) bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả phòng ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất;
- 2) cải thiện động lực học, cải thiện sự hấp thụ, và sự giảm liều lượng của hợp chất; và /hoặc
- 3) loại bỏ các tác dụng phụ của hợp chất.

Dược chất kết hợp của hợp chất theo sáng chế và các loại dược chất khác có thể được dùng theo dạng của chất kết hợp bao gồm hỗn hợp thành phần trong một chế

phẩm, hoặc có thể được dùng theo các chế phẩm riêng biệt. Việc dùng các chế phẩm riêng biệt bao gồm việc dùng đồng thời và việc dùng ở các thời điểm khác nhau. Trong việc dùng ở các thời điểm khác nhau, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trước dược chất khác. Ngoài ra, dược chất khác có thể được dùng trước hợp chất theo sáng chế. Phương pháp cho việc dùng các dược này có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Các bệnh mà trên đó hiệu quả phòng ngừa và/hoặc điều trị của các tác dụng dược chất kết hợp được đề cập ở trên không được giới hạn cụ thể nhưng có thể là các bệnh mà trong đó hiệu quả phòng ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất theo sáng chế được bổ sung và/hoặc được tăng cường.

Các dược chất khác cho việc bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả phòng ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất theo sáng chế đối với ung thư bao gồm, ví dụ, các tác nhân alkyl, các chất chống chuyển hóa, các kháng sinh chống ung thư, các alkaloid thực vật, các hormon, các hợp chất platin, các kháng thể kháng CD20, các kháng thể kháng CD52, các kháng thể kháng PD-1, các chế phẩm G-CSF, các chất gây ra do sự biệt hóa bệnh bạch cầu tiền thủy bào cấp tính, các chất ức chế kinaza, các chất ức chế men topoisomeraza, các chất ức chế aromataza, và các chất chống ung thư khác.

Dược chất khác cho việc bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả phòng ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất theo sáng chế đối với bệnh thận bao gồm, ví dụ, các steroid, các thuốc ức chế miễn dịch, các thuốc đối kháng angiotensin II, các chất ức chế men chuyển angiotensin, các thuốc kháng tiểu cầu, và các thuốc chống đông máu.

Các thuốc khác cho việc bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả phòng ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất theo sáng chế đối với bệnh hệ thống miễn dịch bao gồm, ví dụ, các thuốc ức chế miễn dịch, steroid, các dược chất chống thấp khớp có cải thiện bệnh trạng, các prostaglandin, các chất ức chế synthaza prostaglandin, các chất ức chế phosphodiesteraza, các chất ức chế metalloproteaza, các chế phẩm protein kháng xytokin như các chế phẩm kháng TNF- α , các chế phẩm kháng IL-1, và chế phẩm kháng IL-6, các chất ức chế xytokin, và các chất kháng viêm không steroid.

Các dược chất khác cho việc bổ sung và/hoặc tăng cường hiệu quả phòng ngừa và/hoặc điều trị của hợp chất theo sáng chế đối với bệnh do hệ tuần hoàn bao gồm các thuốc kháng tiểu cầu, các thuốc đối kháng angiotensin II, các chất ức chế men chuyển angiotensin, các chất ức chế men khử HMG-CoA, và các dẫn xuất thiazolidin.

Các ví dụ về các chất alkyl hóa bao gồm mù tạc nitơ N-oxit hydroclorua, xyclophosphamit, ifosfamid, melphalan, thiotepa, carboquone, busulfan, nimustin hydroclorua, dacarbazin, ranimustin, carmustin, chlorambucil, bendamustin, và mechlorethamin.

Các ví dụ về các chất chống chuyển hóa bao gồm metotrexat, mercaptopurin, 6-mercaptopurin ribosit, flouraxil, tegafur, tegafur uraxil, carmofur, doxifluridin, xytarabin, enoxitabin, tegafur gimestat otastat kali, gemxitabin hydroclorua, xytarabin ocfosfat, procarbazin hydroclorua, và hydroxycarbamid.

Các ví dụ về các kháng sinh chống ung thư bao gồm actinomycin D, mitomycin C, daunorubixin hydroclorua, doxorubixin hydroclorua, aclarubixin hydroclorua, neocarzinostatin, pirarubixin hydroclorua, epirubixin (hydroclorua), idarubixin hydroclorua, cromomycin A3, bleomycin (hydroclorua), peplomycin sulphat, therarubixin, zinostatin stimalamer, gemtuzumab ozogamixin, và ví dụ tương tự.

Các ví dụ về các chế phẩm thực vật bao gồm vinblastin sulphat, vincristin sulphat, vindesin sulphat, irinotecan hydroclorua, etoposide, flutamid, vinorelbin tartrat, doxetaxel hydrat, paclitaxel, và ví dụ tương tự.

Các ví dụ về các hormon bao gồm estramustin phosphat natri, mepitiostan, epitioctanol, goserelin axetat, fosfestrol (diethylstilbestrol phosphat), tamoxifen xitrat, toremifen xitrat, fadrozol hydroclorua hydrat, medroxyprogesteron axetat, bicalutamit, leuprorelin axetat, anastrozol, aminoglutethimid, androgen bicalutamit, fulvestrant, và ví dụ tương tự.

Các ví dụ về platin các hợp chất bao gồm carboplatin, cisplatin, nedaplatin, và

oxaliplatin, và ví dụ tương tự.

Các ví dụ về các kháng thể kháng CD20 bao gồm rituximab, ibritumomab, ibritumomab tiuxetan, và ocrelizumab.

Các ví dụ về các kháng thể kháng CD52 bao gồm alemtuzumab.

Các ví dụ về các kháng thể kháng PD-1 bao gồm nivolumab, và pembrolizumab.

Các ví dụ về chế phẩm G-CSF bao gồm pegfilgrastim, filgrastim, lenograstim, và nartograstim.

Các ví dụ về chất bao gồm chất gây ra sự biệt hóa cho bệnh bạch cầu tiền thủy bào cấp tính bao gồm các chế phẩm tamibaroten, tretinoin, và arsenic trioxit.

Các ví dụ về các chất ức chế kinaza chứa các chất ức chế EGFR bao gồm erlotinib hydroclorua, gefitinib, cetuximab, và panitumumab; các chất ức chế HER2 bao gồm lapatinib và trastuzumab; các chất ức chế BCR-ABL bao gồm imatinib, dasatinib, và nilotinib; các chất ức chế multikinaza bao gồm sunitinib, vandetanib, crizotinib, và sorafenib.

Các ví dụ về chất ức chế men topoisomeraza bao gồm topotecan, teniposide, irinotecan, và sobuzoxan.

Các ví dụ về chất ức chế aromataza bao gồm exemestan.

Các ví dụ về các chất chống ung thư khác bao gồm L-asparaginaza, octreotide axetat, porfimer natri, mitoxantron axetat, azeglaton, ubenimex, eribulin mesilat, cladribin, krestin, bexaroten, denileukin diftitox, temozolomit, nelarabin, fludarabin, bevacizumab, pemetrexed, pentostatin, bortezomib, lenalidomit, và canxi folinat.

Các ví dụ về chất ức chế miễn dịch bao gồm azathioprin, ascomyxin, everolimus, salazosulfapyridin, cyclosporin, cyclophosphamid, sirolimus, tacrolimus, bucillamin, metotrexat, và leflunomit.

Các ví dụ về steroid bao gồm amxinonit, hydrocortison natri succinat, prednisolon natri succinat, methylprednisolon natri succinat, xiclesonid, difluprednat,

betametason propionat, dexametason, deflazacort, triamxinolon, triamxinolon axetonua, halxinonua, dexametason palmitat, hydrocortison, flumetason pivalat, prednisolon butylaxetat, budesonua, prasteron sulphat, mometason furoat, floxinonua, floxinolon axetonua, fludroxycortit, flunisolit, prednisolon, alclometason propionat, clobetasol propionat, dexametason propionat, deprodon propionat, fluticason propionat, beclometason propionat, betametason, metylprednisolon, metylprednisolon suleptanat, metylprednisolon natri succinat, dexametason natri phosphat, hydrocortison natri phosphat, prednisolon natri phosphat, diflucortolon valerat, dexametason valerat, betametason valerat, prednisolon valerat axetat, cortison axetat, diflorason axetat, dexametason axetat, triamxinolon axetat, parametason axetat, halopredon axetat, fludrocortison axetat, prednisolon axetat, metylprednisolon axetat, clobetason butyrat, hydrocortison butyrat, hydrocortison butyrat propionat, và betametason butyrat propionat.

Các ví dụ về dược chất đối kháng angiotensin II bao gồm losartan, candesartan, valsartan, irbesartan, olmesartan, telmisartan, và ví dụ tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin bao gồm alacepril, imidapril hydroclorua, quinapril hydroclorua, temocapril hydroclorua, delapril hydroclorua, benazepril hydroclorua, captopril,trandolapril, perindopril erbumin, enalapril maleat, lisinopril, và ví dụ tương tự.

Các ví dụ về các dược chất kháng tiểu cầu bao gồm dipyridamol, và dilazep hydroclorua hydrat.

Các ví dụ về các dược chất chống đông máu bao gồm warfarin và heparin.

Các ví dụ về các dược chất chống thấp khớp có cải thiện bệnh bao gồm D-penicillamin, actarit, auranofin, salazosulfapyridin, hydroxycloquin, buxillamin, metotrexat, leflunomit, lobenzarit natri, aurothioglucosa, và natri aurothiomalat.

Các ví dụ về các prostaglandin (sau đây, được gọi tắt là "PG") bao gồm các thuốc công thức PGE1 (các ví dụ : alprostadil alfadex, alprostadil, và tương tự), các

thuốc công thức PGI₂ (ví dụ: beraprost natri, và tương tự), các chất chủ vận thụ thể PG, và các chất đối kháng thụ thể PG. Các ví dụ về thụ thể PG bao gồm các thụ thể PGE (EP₁, EP₂, EP₃, và EP₄), các thụ thể PGD (DP, và CRTH₂), các thụ thể PGF (FP), các thụ thể PGI₂ (IP), và các thụ thể TX (TP).

Các ví dụ về chất ức chế prostaglandin synthaza bao gồm salazosulfapyridin, mesalazin, olsalazin, 4-aminosalixylic axit, JTE-522, auranofin, carprofen, diphenpyramit, flunoxaprofen, flurbiprofen, indometaxin, ketoprofen, lornoxicam, loxoprofen, meloxicam, oxaprozin, parsalmit, naproxen, piroxicam, piroxicam cinnamat, zaltoprofen, và pranoprofen.

Các ví dụ về chất ức chế phosphodiesteraza bao gồm rolipram, cilomilast, Bay19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfyllin (BRL-61063), atizoram (CP-80633), ONO-6126, SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4396, và IC-485.

Các ví dụ về chế phẩm kháng TNF- α bao gồm các kháng thể kháng TNF- α , thụ thể hòa tan TNF- α , thụ thể các kháng thể kháng TNF- α , và protein liên kết hòa tan TNF- α , và đặc biệt là infliximab và etanercept.

Các ví dụ về chế phẩm kháng IL-1 bao gồm các kháng thể kháng IL-1, thụ thể IL-1 hòa tan, các kháng thể kháng IL-1Ra và/hoặc các kháng thể thụ thể kháng IL-1 và đặc biệt là anakinra.

Các ví dụ về chế phẩm kháng IL-6 bao gồm các kháng thể kháng IL-1, thụ thể hòa tan IL-6, và các kháng thể thụ thể kháng IL-6, và đặc biệt là tocilizumab.

Các ví dụ về chất ức chế xytokin bao gồm suplastat tosylat, T-614, SR-31747, và sonatimod.

Các ví dụ về chất ức chế enzym khử HMG-CoA bao gồm atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, và simvastatin.

Các ví dụ về dẫn xuất thiazolidin bao gồm pioglitazon, ciglitazon, rosiglitazon, và troglitazon.

Hơn nữa, các dược chất kết hợp để được kết hợp với hợp chất theo sáng chế không chỉ bao gồm các dược chất được phát hiện cho đến nay, mà còn là các dược chất có thể được phát hiện trong tương lai.

Hợp chất theo sáng chế thường được dùng toàn thân hoặc khu trú, bằng cách dùng qua đường miệng hoặc dùng ngoài đường tiêu hóa. Các ví dụ về thuốc dùng qua đường miệng bao gồm các thuốc dạng lỏng dùng bên trong (ví dụ, các cốm ngọt, các sirô, các chất có nguồn gốc nước được dụng, các huyền phù, và các nhũ tương), và thuốc dạng rắn dùng bên trong (ví dụ, các viên nén (bao gồm các viên nén ngậm dưới lưỡi và các viên nén phân rã theo đường uống), các thuốc viên, các viên nang (bao gồm các viên nang cứng, các viên nang mềm, các viên nang gelatin, và các viên nang siêu nhỏ), các bột, hạt, và các viên thuốc hình thoi). Các ví dụ các thuốc dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các thuốc dạng lỏng (ví dụ, các thuốc tiêm (các thuốc tiêm dưới da, các thuốc tiêm trong tĩnh mạch, các thuốc tiêm cơ, các thuốc tiêm trong màng bụng, và dịch truyền, và tương tự), các thuốc nhỏ mắt (ví dụ, các thuốc nhỏ mắt chứa nước (các thuốc nhỏ mắt chứa nước, các thể huyền phù nhỏ mắt chứa nước, các thuốc nhỏ mắt nhớt, và các thuốc nhỏ mắt có khả năng hòa tan, v.v...), và các thuốc nhỏ mắt không chứa nước (ví dụ, các thuốc nhỏ mắt không chứa nước và các thể huyền phù nhỏ mắt không chứa nước), và tương tự), các thuốc dùng bên ngoài (ví dụ, các thuốc mỡ (các thuốc mỡ dùng cho mắt, và tương tự)), và các thuốc nhỏ tai, và tương tự. Các thuốc công thức này có thể được kiểm soát các thuốc giải phóng như các chế phẩm giải phóng nhanh, các chế phẩm giải phóng duy trì, và các chế phẩm tương tự. Các chế phẩm này có thể được sản xuất bằng các phương pháp được biết đến rộng rãi, ví dụ, bằng các phương pháp được mô tả trong The Japanese Pharmacopoeia.

Các thuốc dạng lỏng dùng bên trong làm thuốc dùng qua đường miệng có thể được sản xuất bằng, ví dụ, hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt chất chất pha loãng thường được sử dụng (ví dụ, nước cất, etanol, hoặc hỗn hợp lỏng của chúng, hoặc tương tự). Thuốc ở dạng lỏng có thể bao gồm chất làm ướt, chất huyền phù, chất

làm ngọt, vật liệu làm hương liệu, chất tạo mùi, chất bảo quản, chất đệm, và chất tương tự.

Các thuốc dạng rắn dùng bên trong làm thuốc uống được bào chế bằng cách, ví dụ, trộn thành phần hoạt chất với, ví dụ, chất dẫn (ví dụ, lactoza, mannitol, glucoza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, và tương tự), chất kết dính (ví dụ, hydroxypropyl xenluloza, polyvinylpirolidon, magie metasilicat aluminat, và tương tự), chất phân hủy (ví dụ, natri carboxymethylxenluloza, và tương tự), chất bôi trơn (ví dụ, magie stearat, và tương tự), chất ổn định, chất hỗ trợ sự hòa tan (ví dụ, axit glutamic, axit aspartic, và tương tự), và tương tự, và bào chế theo các phương pháp tiêu chuẩn. Khi cần thiết, sự phủ có thể được thực hiện với chất phủ (ví dụ, đường, gelatin, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl methyl xenluloza phthalat, và tương tự), và có thể dùng hai hoặc nhiều lớp.

Các thuốc dùng bên ngoài như các thuốc dùng bên ngoài đường tiêu hóa được sản xuất bằng phương pháp được biết đến rộng rãi hoặc các đơn thuốc được sử dụng thông thường. Ví dụ, thuốc mỡ có thể được sản xuất bằng sự hợp nhất hoặc làm tan chảy thành phần hoạt chất bazơ. Chất bazơ dạng thuốc mỡ được chọn từ chất được biết đến rộng rãi hoặc chất được sử dụng thông thường. Ví dụ, chất đơn hoặc hỗn hợp hai hoặc nhiều chất được chọn từ các axit béo bậc cao và các este axit béo bậc cao (ví dụ, axit adipic, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit oleic, các este adipat, các este myristat, các este palmitat, các este stearat, các este oleat, và tương tự), sáp (ví dụ, sáp ong, sáp cá nhà táng, xeresin, và tương tự), các chất hoạt động bề mặt (ví dụ, polyoxyetylen alkyl ete phosphat este, và tương tự), các rượu bậc cao (ví dụ, xetanol, rượu stearyl, rượu, và tương tự), các dầu silicon (ví dụ, dimethylpolysiloxan, và tương tự), các hydrocacbon (ví dụ, petrolatum ưa nước, petrolatum trắng, lanolin tinh khiết, parafin lỏng, và tương tự), các glycol (ví dụ, etylen glycol, dietylen glycol, propylen glycol, polyetylen glycol, macrogol, và tương tự), các dầu thực vật (ví dụ, dầu thầu dầu, dầu oliu, dầu vừng, dầu thông, và tương tự), các dầu động vật (ví dụ, dầu chồn,

dầu lòng đỏ trứng gà, squalan, squalen, và tương tự), nước, các chất tăng xúc tác hấp thụ, và chất chống kích ứng. Hơn nữa, có thể bao gồm chất hút ẩm, chất bảo quản, chất ổn định, chất chống oxi hóa, hương thơm, và tương tự.

Các thuốc tiêm như các thuốc dùng bên ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch, huyền phù, các nhũ tương và các thuốc tiêm dạng rắn được hòa tan hoặc dạng huyền phù trong dung môi trước khi sử dụng. Thuốc tiêm được sử dụng bằng cách, ví dụ, hòa tan, ngưng tụ hoặc nhũ tương thành phần hoạt chất trong dung môi. Các ví dụ về dung môi bao gồm nước cất để tiêm, nước muối sinh lý, các dầu thực vật, các rượu như propylen glycol, polyetylene glycol, etanol, và hỗn hợp của chúng. Hơn nữa, thuốc tiêm có thể chứa chất ổn định, axit hòa tan (axit glutamic, axit aspartic, và Polysorbate 80 (thương hiệu đã được đăng ký), v.v...), chất ngưng tụ, chất nhũ tương, chất làm dịu, chất đệm, chất bảo quản, và tương tự. Thuốc tiêm này được sản xuất bằng cách khử trùng ở giai đoạn cuối hoặc dùng quá trình vô trùng. Hơn nữa, cũng có thể dùng sản phẩm dạng rắn vô trùng như sản phẩm đông khô được sản xuất và được vô trùng hoặc được hòa tan trong nước cất vô trùng để tiêm hoặc dung môi khác trước khi sử dụng.

Khi hợp chất theo sáng chế hoặc các chất kết hợp của hợp chất theo sáng chế và các thuốc khác được dùng cho các mục đích được đề cập ở trên, chúng thường được dùng toàn thân hoặc hoặc khu trú, thường bằng cách dùng theo đường uống hoặc tiêm. Các liều lượng được dùng khác nhau tùy thuộc vào lứa tuổi, trọng lượng cơ thể, các triệu chứng, các hiệu quả điều trị, phương pháp sử dụng, thời gian điều trị, và tương tự. Nói chung các liều lượng/người trưởng thành là từ 1 ng đến 1000 mg/liều lượng, một lần hoặc nhiều lần/ngày, bằng dùng đường uống, từ 0,1 ng đến 100 mg/liều lượng, một lần hoặc nhiều lần/ngày, bằng dùng bên ngoài đường tiêu hóa, hoặc dùng liên tục từ 1 đến 24 giờ/ngày trong tĩnh mạch. Như được đề cập ở trên, các liều lượng để sử dụng thay đổi tùy thuộc vào các điều kiện khác nhau. Do đó, các liều lượng nhỏ hơn phạm vi được đề cập ở trên có thể đủ trong một số trường hợp, và các liều lượng lớn

hơn trong phạm vi được đề cập ở trên được đòi hỏi trong một số trường hợp.

Các ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế là được mô tả chi tiết dựa vào các ví dụ được đề cập dưới đây, nhưng sáng chế không được giới hạn ở các ví dụ này.

Các dung môi được đặt trong các ngoặc đơn được thể hiện trong sự phân tách phép sắc ký và TLC chỉ ra mỗi dung môi rửa giải hoặc dung môi phát triển được sử dụng, và tỷ lệ được biểu diễn theo tỷ lệ thể tích. Phần mô tả “NH silica” là CHROMATOREX NH TLC PLATE (số catalog; 3800003) được sản xuất bởi FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. được sử dụng; và “DNH silica” là CHROMATOREX NH TLC PLATE (số catalog; 3800403) được sản xuất bởi FUJI SILYSIA CHEMICAL LTD. được sử dụng;

LC-MS/ELSD đã được thực hiện theo các điều kiện sau đây:

{Cột: Waters ACQUITY C18 (đường kính hạt: $1,7 \times 10^{-6}$; chiều dài cột: $30 \times 2,1$ mm I.D.); tốc độ chảy: 1,0mL/phút; nhiệt độ cột: 40°C; pha động (A): dung dịch chứa nước của axit fomic 0,1 %; pha động (B): dung dịch axetonitril của axit fomic 0,1 %; gradien (tốc độ của pha động (A) : pha động (B)): [0 phút] 95:5; [0,1 phút] 95:5; [1,2 phút] 5:95; [1,4 phút] 5:95; [1,41 phút] 95:5; [1,5 phút] 95:5; thiết bị dò: UV (PDA), ELSD, MS}

Phần mô tả trong ngoặc đơn theo dữ liệu NMR thể hiện dung môi dung để đo.

Tên của hợp chất đã dung trong bản mô tả được đặt tên bằng cách sử dụng ACD/Name (nhãn hiệu đã được đăng ký) được sản xuất bởi Advanced Chemistry Development Inc., là chương trình máy tính mà tên các hợp chất theo quy tắc IUPAC, hoặc được đặt tên theo danh pháp IUPAC.

Ví dụ 1: 4-[(6-clo-3-pyridinyl)oxy]-6,7-dimethoxy quinolin

Dưới dòng khí nitơ, dung dịch 4-clo-6,7-dimethoxy quinolin (1,00g) (số đăng ký CAS: 35654-56-9) trong clobenzen (9mL), 6-clopyridin-3-ol (0,65g), và trietyl

amin (11,3mL) được đặt trong bình cầu bốn cổ 100mL, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bể (140°C) trong khoảng 5 ngày. Dung dịch tạo ra được giữ để làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl vào đó, và dung dịch được tách. Lớp nước được chiết một lần nữa với etyl axetat, và lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulphat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 1:8) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,16g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,22 (hexan : etyl axetat = 1:3);

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 8,52, 8,48, 7,87 - 7,85, 7,66, 7,49, 7,43, 6,65, 3,95, 3,93.

Ví dụ 2: 5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinamin

Dưới dòng khí nitơ, đặt vào trong bình cầu bốn cổ 200mL dung dịch của hợp chất (1,15g) được tạo ra ở ví dụ 1 trong tetrahydrofuran (THF) (18mL), 1,0 mol/L lithi bis(trimethylsilyl)amit (LHDMS) (5,45mL), phức tris(dibenzyliden axeton)dipaladi(0) cloroform (0,19g), và 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy biphenyl (0,15g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bể (80°C) trong khoảng 16,5 giờ. Hơn nữa, bổ sung vào đó (10mL) axit clohydric 6mol/L (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bể (80°C) trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được giữ để làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung dung dịch chứa nước natri hydro bicacbonat và etyl axetat, và dung dịch tạo ra được tách. Lớp nước được chiết một lần nữa với etyl axetat, và lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, và sau đó được làm khô qua natri sulphat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (etyl axetat → etyl axetat : metanol = 9:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,80g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,51 (etyl axetat : metanol = 4:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 8,45, 7,89, 7,51, 7,38 - 7,36, 6,56, 6,42, 6,05, 3,94.

Ví dụ 3: ethyl 2,5-dioxo-5,6,7,8-tetrahydro-2H-cromen-3-carboxylat

Hòa tan 1,3-cyclohexandion (số đăng ký CAS: 504-02-9) (13,25g) trong N,N-dimetyl formamit (DMF) (200mL) ở nhiệt độ trong phòng, và bổ sung vào đó tert-butoxy kali (13,26g) và ethyl (E)-2-cyano-3-etoxy-2-propenoat (số đăng ký CAS: 94-05-3) (20,00g). Hỗn hợp được khuấy trong khoảng 21 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat, bổ sung vào đó dung dịch chứa nước axit clohydric 2 mol/L, và khuấy hỗn hợp. Ethyl axetat và nước được bổ sung thêm, và lớp hữu cơ được chiết. Phần chiết được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, sau đó được làm khô qua natri sulphat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (23,62g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,35 (hexan : ethyl axetat = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,37, 2,19, 2,61, 2,92, 4,36, 8,63.

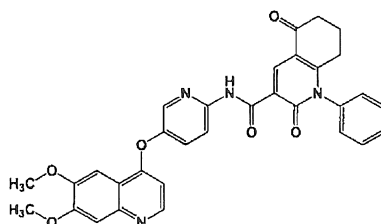
Ví dụ 4: axit 2,5-dioxo-1-phenyl -1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolin carboxylic

Hòa tan hợp chất (10,00g) được tạo ra ở ví dụ 3 trong ethanol (200mL) ở nhiệt độ trong phòng, anilin (3,94g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 6 giờ. Các chất rắn được kết tủa từ dung dịch phản ứng được thu gom bằng cách lọc qua phễu lọc Kiriama, và được rửa với ethanol. Phần dư thu được được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 60°C. Thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (4,01g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,37 (diclometan : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,11, 2,60, 7,25, 7,63, 9,21.

Ví dụ 5: N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hòa tan hợp chất (105 mg) được tạo ra ở ví dụ 4 và O-(7-aza-1-benzotriazolyl)-N,N,N',N'-tetrametyl uronium hexaflophosphat (HATU) (192 mg) trong DMF (2mL) ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung vào đó diisopropyletylamin (DIPEA) (0,17mL) và hợp chất (100 mg) được tạo ra ở ví dụ 2, và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 21 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký silica gel (hexan : etyl axetat = 30:70 → 0:100 → etyl axetat : metanol = 70:30) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (116 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

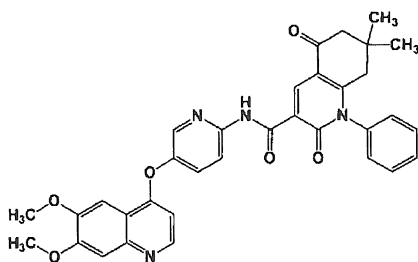
TLC: Rf 0,76 (etyl axetat : metanol = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,13, 2,60, 4,05, 6,44, 7,25, 7,42, 7,53, 7,63, 8,22, 8,48, 8,51, 9,32, 11,93.

Các ví dụ từ 5(1) đến 5(54)

Các hợp chất ví dụ sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5 sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 2 và các dẫn xuất axit carboxylic tương ứng thay cho hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4.

Ví dụ 5(1): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-7,7-dimethyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



TLC: Rf 0,75 (etyl axetat : metanol = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,06, 2,43, 2,48, 4,05, 6,45, 7,25, 7,43, 7,54, 7,55-7,65, 8,22, 8,48, 8,51, 9,32, 11,92.

Ví dụ 5(2): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2',5'-dioxo-1'-phenyl-2',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamit

TLC: Rf 0,69 (etyl axetat : metanol = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,39, 0,54, 2,41, 2,48, 4,05, 6,45, 7,22, 7,43, 7,53, 7,55-7,62, 8,22, 8,49, 8,51, 9,36, 11,92.

(Sản phẩm phụ)

N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-8'-hydroxy-2',5'-dioxo-1'-phenyl-2',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro[cyclopropan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamid

TLC: Rf 0,68 (etyl axetat : metanol = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,44, 0,61, 1,89, 3,39, 3,45, 4,10, 4,14, 6,76, 7,19, 7,47, 7,58-7,65, 7,86, 8,25, 8,63, 9,27, 12,05.

Ví dụ 5(3): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-etyl-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,70 phút);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,41-1,46, 2,25-2,29, 2,62-2,65, 3,07-3,11, 4,06, 4,26-4,30, 6,45-6,47, 7,43, 7,55, 7,55-7,60, 8,29-8,31, 8,50-8,53, 9,21, 12,23.

Ví dụ 5(4): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(4-flobenzyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,80 phút);

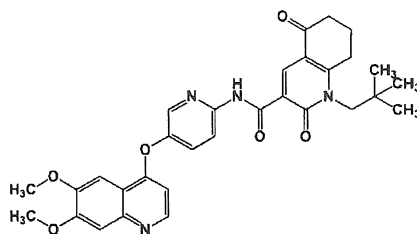
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,14-2,20, 2,58-2,63, 2,96-3,01, 4,06, 5,50, 6,45-6,47, 6,89-7,10, 7,26-7,37, 7,43, 7,55, 7,57-7,61, 8,29-8,30, 8,50-8,54, 9,29, 12,10.

Ví dụ 5(5): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,67 phút);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,20-2,30, 2,60-2,64, 3,00-3,30, 3,45-3,55, 4,06, 4,15-4,20, 4,40-4,60, 6,45-6,47, 7,44, 7,55-7,61, 8,30-8,31, 8,49-8,52, 9,20, 12,17.

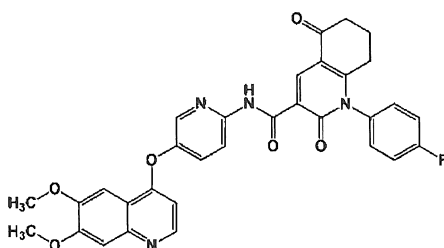
Ví dụ 5(6): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(2,2-dimethylpropyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid



TLC: Rf 0,54 (etyl axetat : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,99, 2,09, 2,56, 3,19, 3,94, 4,25, 6,54, 7,40, 7,53, 7,86, 8,39, 8,48, 8,89, 12,19.

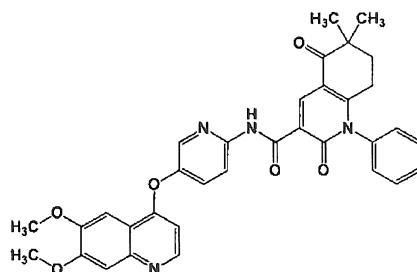
Ví dụ 5(7): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(4-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



TLC: Rf 0,59 (diclometan : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,13, 2,60, 4,05, 6,44, 7,24 - 7,35, 7,43, 7,54, 7,57, 8,23, 8,50, 9,32, 11,88.

Ví dụ 5(8): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-6,6-dimethyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



TLC: Rf 0,51 (diclometan : metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,13, 1,80-1,90, 2,40-2,60, 3,92, 3,94, 6,53-6,55, 7,40, 7,50-7,53, 7,57-7,66, 7,84-7,88, 8,34-8,36, 8,40-8,43, 8,47-8,49, 8,99, 11,98.

Ví dụ 5(9): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-isobutyl-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,50 (etyl axetat : metanol = 19:1);

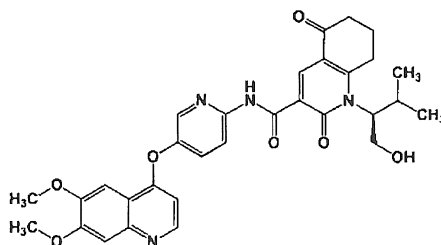
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,94, 2,05-2,25, 2,49-2,65, 3,15-3,24, 3,93, 4,13, 6,54, 7,04, 7,53, 7,86, 8,38-8,45, 8,48, 8,89, 12,24.

Ví dụ 5(10): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-[(2R)-1-hydroxy-3-metyl-2-butanyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,20 (etyl axetat, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,70, 1,11, 2,13, 2,41, 2,87-2,99, 3,35, 4,02, 4,07, 4,19, 4,88, 6,17, 7,19, 7,53, 7,86, 8,17, 8,37, 8,58, 8,61, 12,18.

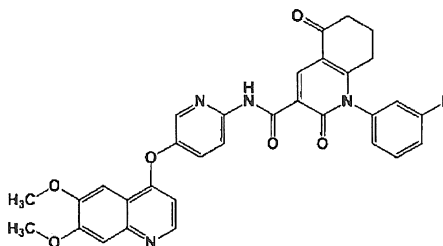
Ví dụ 5(11): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-[(2S)-1-hydroxy-3-metyl-2-butanyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid



TLC: Rf 0,20 (etyl axetat, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,70, 1,11, 2,13, 2,41, 2,87-2,99, 3,35, 4,02, 4,07, 4,19, 4,88, 6,17, 7,19, 7,53, 7,86, 8,17, 8,37, 8,58, 8,61, 12,18.

Ví dụ 5(12): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(3-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid



TLC: Rf 0,56 (etyl axetat : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,13, 2,60, 4,05, 6,44, 7,07, 7,32, 7,43, 7,54, 7,59, 8,23, 8,49, 9,32, 11,85.

Ví dụ 5(13): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-1-[1-(hydroxymetyl)cyclobutyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,15 (etyl axetat, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,81-1,95, 2,16-2,29, 2,40-2,75, 2,83-3,01, 3,45, 4,05, 4,06, 4,18, 4,48, 6,41, 7,39, 7,55, 7,61, 8,28, 8,46, 8,54, 9,08, 11,99.

Ví dụ 5(14): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-1-[(1R)-1-(4-flophenyl)etyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,51 (etyl axetat);

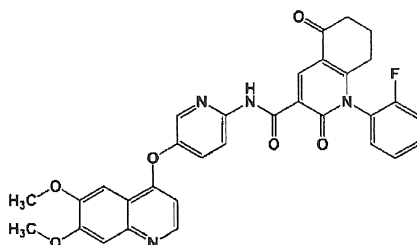
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,00-2,20, 2,45-3,07, 4,05, 4,06, 6,45, 7,03-7,12, 7,18-7,23, 7,43, 7,55, 7,58, 8,28, 8,50, 8,51, 9,23, 12,07.

Ví dụ 5(15): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-1-[(1S)-1-(4-flophenyl)etyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,50 (etyl axetat, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,00-2,20, 2,45-3,07, 4,05, 4,06, 6,45, 7,03-7,12, 7,18-7,23, 7,43, 7,55, 7,58, 8,28, 8,50, 8,51, 9,23, 12,07.

Ví dụ 5(16): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-1-(2-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



TLC: Rf 0,52 (etyl axetat : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,15, 2,63, 4,05, 6,44, 7,26 - 7,61, 8,22, 8,49, 9,33,

11,85.

Ví dụ 5(17): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2',5'-dioxo-1'-phenyl-2',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro[xyclobutan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamit

TLC: Rf 0,71 (etyl axetat : metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,78-1,93, 2,64, 2,73, 2,93, 3,02, 4,05, 6,45, 7,24, 7,42, 7,53-7,67, 8,22, 8,49, 9,29, 11,92.

Ví dụ 5(18): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-[(1S)-1-phenyletyl]-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,69 (etyl axetat : metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,01, 2,55, 2,95, 4,05, 4,06, 6,44, 7,19, 7,29-7,43, 7,55, 7,57, 8,28, 8,49-8,53, 9,25, 12,13.

Ví dụ 5(19): 1-xyclopropyl-N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,69 phút);

MASS (ESI, Pos.): 527(M+H)⁺.

Ví dụ 5(20): 1-(1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)-N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,71 phút);

MASS (ESI, Pos.): 571(M+H)⁺.

Ví dụ 5(21): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-1-[2-(metyl sulfonyl)-1-phenyletyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,67 (etyl axetat : metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,20-2,80, 3,14, 3,92, 3,93, 4,61, 6,29, 6,49, 7,33, 7,39, 7,50, 7,83, 8,34, 8,45, 8,92, 11,80.

Ví dụ 5(22): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-(3-pentanyl)-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,80 phút);

MASS (ESI, Pos.): 557(M+H)⁺.

Ví dụ 5(23): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,66 phút);

MASS (ESI, Pos.): 559(M+H)⁺.

Ví dụ 5(24): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(1-hydroxy-3-methyl-2-butanyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,71 phút);

MASS (ESI, Pos.): 573(M+H)⁺.

Ví dụ 5(25): 1-cyclobutyl-N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,74 phút);

MASS (ESI, Pos.): 541(M+H)⁺.

Ví dụ 5(26): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-[1-(4-flophenyl)etyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,80 phút);

MASS (ESI, Pos.): 609 (M+H)⁺.

Ví dụ 5(27): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-(3-pyridinyl)-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,63 phút);

MASS (ESI, Pos.): 564(M+H)⁺.

Ví dụ 5(28): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-[2-(dimethylamino)etyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,51 phút);

MASS (ESI, Pos.): 558(M+H)⁺.

Ví dụ 5(29): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(2-methoxy-2-methylpropyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,65 (diclometan : metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,19-1,35, 2,18, 2,62, 2,81, 3,16, 3,83, 4,06, 4,07, 4,99, 6,45, 7,27, 7,44, 7,56, 7,59, 8,31, 8,51, 8,54, 9,23, 12,24.

Ví dụ 5(30): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-1-(3-hydroxy-3-methyl-2-butanyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,70 phút);

MASS (ESI, Pos.): 573 (M+H)⁺.

Ví dụ 5(31): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-1-(3-oxetanyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,68 phút);

MASS (ESI, Pos.): 543 (M+H)⁺.

Ví dụ 5(32): 1-(4,4-difloxyclohexyl)-N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,80 phút);

MASS (ESI, Pos.): 605(M+H)⁺.

Ví dụ 5(33): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-1-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,63 phút);

MASS (ESI, Pos.): 567(M+H)⁺.

Ví dụ 5(34): 1-(cyclopropylmethyl)-N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,75 phút);

MASS (ESI, Pos.): 541 (M+H)⁺.

Ví dụ 5(35): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-1-(3-methyl-2-butanyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,82 phút);

MASS (ESI, Pos.): 557 (M+H)⁺.

Ví dụ 5(36): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-hexyl-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,88 phút);

MASS (ESI, Pos.): 571 (M+H)⁺.

Ví dụ 5(37): 1-[(1S)-1-cyclohexyletyl]-N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,92 phút);

MASS (ESI, Pos.): 597 (M+H)⁺.

Ví dụ 5(38): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-(3-phenylpropyl)-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,85 phút);

MASS (ESI, Pos.): 605 (M+H)⁺.

Ví dụ 5(39): 1-[(1S)-1-cyclopropyletyl]-N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,79 phút);

MASS (ESI, Pos.): 555 (M+H)⁺.

Ví dụ 5(40): 1-[(1R)-1-cyclopropyletyl]-N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,80 phút);

MASS (ESI, Pos.): 555 (M+H)⁺.

Ví dụ 5(41): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(4-methylphenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: R_f 0,66 (etyl axetat : metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,10, 2,48, 2,60, 4,05, 6,44, 7,13, 7,42, 7,53, 7,56, 8,21, 8,49, 8,50, 9,31, 11,94.

Ví dụ 5(42): 1-(4-chlorophenyl)-N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,60 (etyl axetat : metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,13, 2,60, 4,05, 6,45, 7,22, 7,42, 7,53, 7,57, 7,61, 8,23, 8,48, 8,50, 9,31, 11,85.

Ví dụ 5(43): 1-(2,4-diflophenyl)-N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyloxy]-2,5-dioxa-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,33 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,17, 2,62, 4,06, 6,44, 7,14, 7,31, 7,43, 7,54, 7,57, 8,24, 8,50, 9,33, 11,79.

Ví dụ 5(44): 1-(2-clorophenyl)-N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyloxy]-2,5-dioxa-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,29 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,14, 2,54, 2,64, 4,05, 6,44, 7,34, 7,43, 7,55, 7,57, 7,69, 8,23, 8,49, 8,51, 9,35, 11,85.

Ví dụ 5(45): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyloxy]-1-(2-metylphenyl)-2,5-dioxa-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,36 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,08-2,15, 2,36, 2,58-2,65, 4,05, 6,44, 7,15, 7,43-7,59, 8,23, 8,48-8,52, 9,35, 11,97.

Ví dụ 5(46): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyloxy]-1-[(1R)-2-hydroxy-1-phenyletyl]-2,5-dioxa-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,15 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,14, 2,48, 3,04, 3,30, 4,04, 4,05, 4,51, 5,11, 6,22, 7,19 - 7,42, 7,53, 7,73, 8,16, 8,40, 8,51, 8,86, 11,89.

Ví dụ 5(47): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyloxy]-1-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyletyl]-2,5-dioxa-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,51 (etyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,08-2,25, 2,30-2,70, 2,97-3,16, 3,16-3,40, 4,05, 4,06,

4,45-4,60, 4,88-5,19, 5,67-6,15, 6,26, 7,16-7,42, 7,53, 7,72, 8,18, 8,43, 8,52, 8,94, 11,90.

Ví dụ 5(48): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-2,5-dioxo-1-[(1R)-1-phenylethyl]-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,51 (ethyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,99-2,10, 2,40-2,70, 2,91, 4,06, 6,45, 7,21, 7,30-7,43, 7,55, 7,58, 8,29, 8,52, 9,26, 12,14.

Ví dụ 5(49): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-1-[(2S)-3-methyl-2-butanyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,51 (ethyl axetat : metanol = 10:1)

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,74, 1,07, 1,70, 2,10-2,40, 2,48-2,73, 2,95-3,15, 3,96, 4,06, 4,07, 6,45, 7,43, 7,52-7,64, 8,31, 8,47-8,56, 9,21, 12,27.

Ví dụ 5(50): 1-(3-clophenyl)-N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,72 (ethyl axetat : metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,98-2,07, 2,48-2,60, 3,93, 6,54, 7,40, 7,45-7,51, 7,67-7,69, 7,90, 8,36, 8,41, 8,48, 8,97, 11,89.

Ví dụ 5(51): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-1-(3-methylphenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,38 (ethyl axetat : metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,89-2,04, 2,36-2,62, 3,92-3,94, 6,54, 7,10-7,56, 7,86, 8,35, 8,42, 8,47-8,49, 8,97, 11,97.

Ví dụ 5(52): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-1-[(2R)-3-methyl-2-butanyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,48 (ethyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,74, 1,07, 1,70, 2,10-2,38, 2,49-2,75, 2,93-3,15, 3,88-4,02, 4,06, 4,07, 6,45, 7,43, 7,52-7,63, 8,31, 8,46-8,58, 9,21, 12,27.

Ví dụ 5(53): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-[1-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolin carboxamit

TLC: Rf 0,15 (etyl axetat, NH silica);

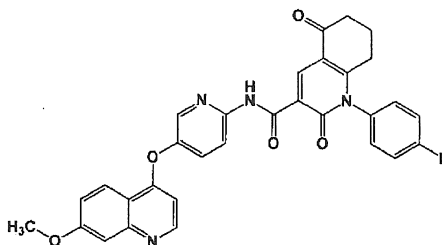
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,27, 2,14, 2,59, 2,73, 3,20, 4,05, 4,18, 6,44, 7,43, 7,53, 7,54, 7,70, 8,24, 8,49, 8,51, 9,28, 11,88.

Ví dụ 5(54): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-2,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-xyclohepta[b]piperidin-3-carboxamit

TLC: Rf 0,32 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,80, 1,91, 2,71, 2,77, 4,05, 6,45, 7,25, 7,43, 7,53-7,66, 8,21, 8,48, 8,50, 9,11, 11,99.

Ví dụ 6: 1-(4-flophenyl)-N-{5-[(7-methoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 1 $\rightarrow$ ví dụ 2 $\rightarrow$ ví dụ 3 $\rightarrow$ ví dụ 4 $\rightarrow$ ví dụ 5, sử dụng 4-clo-7-methoxy quinolin (số đăng ký CAS: 68500-37-8) thay cho 4-clo-6,7-dimethoxy quinolin.

TLC: Rf 0,73 (etyl axetat : metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,92-2,09, 2,40-2,70, 3,93, 6,54, 7,29, 7,41-7,60, 7,87, 8,21, 8,36, 8,41, 8,61, 8,97, 11,94.

Ví dụ từ 6(1) đến 6(38)

Các hợp chất ví dụ sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống

nhau như ở ví dụ 6, sử dụng 4-clo-7-metoxi quinolin hoặc dẫn xuất quinolin tương ứng thay cho nó và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4 hoặc dẫn xuất axit carboxylic tương ứng thay cho nó.

Ví dụ 6(1): N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-2,5-dioxi-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,30 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,98, 2,45-2,57, 3,92, 6,52, 7,28, 7,40, 7,44, 7,46, 7,57-7,67, 7,85, 8,20, 8,35, 8,40, 8,60, 8,97, 11,95.

Ví dụ 6(2): N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-2,5-dioxi-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,77 phút);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,05-2,20, 2,51-2,68, 3,97, 6,52, 7,25-7,26, 7,27-7,29, 7,41, 7,54-7,67, 8,00, 8,22, 8,50, 8,55, 9,33, 11,93.

Ví dụ 6(3): 1-[(2S)-1-hidroxi-3-metyl-2-butanyl]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-2,5-dioxi-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,71 (etyl axetat : metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,72, 1,12, 2,18, 2,48, 2,92-3,02, 3,31, 3,95, 4,04, 4,17, 4,77, 5,23, 6,23, 7,21, 7,78, 8,21, 8,24, 8,51, 8,55, 8,77, 12,16.

Ví dụ 6(4): 1-[(2R)-1-hidroxi-3-metyl-2-butanyl]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-2,5-dioxi-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,71 (etyl axetat : metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,72, 1,12, 2,18, 2,48, 2,92-3,02, 3,31, 3,95, 4,04, 4,17, 4,77, 5,23, 6,23, 7,21, 7,78, 8,21, 8,24, 8,51, 8,55, 8,77, 12,16.

Ví dụ 6(5): 1-(3-flophenyl)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-2,5-dioxi-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,43 (etyl axetat : metanol = 19:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,93-2,08, 2,40-2,65, 3,93, 6,54, 7,27-7,55, 7,65-7,76,

7,87, 8,21, 8,34-8,47, 8,62, 8,98, 11,91.

Ví dụ 6(6): 2,5-dioxo-1-phenyl-N-(5-{[7-(triflometyl)-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 1,06 phút);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 2,00, 2,52-2,55, 6,88, 7,46-7,48, 7,58-7,66, 7,93-7,96, 8,40-8,44, 8,46, 8,57, 8,85, 8,99, 11,99.

Ví dụ 6(7): 1-xyclobutyl-N-{5-[(7-metoxo-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,69 (etyl axetat : metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,70-1,90, 1,95-2,10, 2,35-2,60, 2,73-2,89, 3,04-3,15, 3,94, 4,89-5,03, 6,55, 7,30, 7,42, 7,88, 8,22, 8,40, 8,42, 8,62, 8,83, 12,16.

Ví dụ 6(8): 1-(2,2-dimetylpropyl)-N-{5-[(7-metoxo-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,65 (etyl axetat : metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 0,99, 2,00-2,16, 2,48-2,65, 3,15-3,22, 3,94, 4,12-4,38, 6,55, 7,30, 7,42, 7,88, 8,22, 8,39, 8,42, 8,62, 8,90, 12,20.

Ví dụ 6(9): N-{5-[(7-metoxo-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-6,6-dimetyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,55 (etyl axetat : metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,13, 1,80-1,90, 2,34-2,56, 3,92, 6,54, 7,29, 7,41, 7,48-7,68, 7,87, 8,20, 8,35, 8,41, 8,61, 8,99, 11,98.

Ví dụ 6(10): 1-(4-clophenyl)-N-{5-[(7-metoxo-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,52 (etyl axetat : metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,91-2,04, 2,37-2,60, 3,93, 6,54, 7,29, 7,41, 7,52, 7,72, 7,88, 8,20, 8,34, 8,41, 8,61, 8,97, 11,91.

Ví dụ 6(11): N-{5-[(7-metoxo-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(4-metylphenyl)-

2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,41 (etyl axetat : metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,91-2,03, 2,42, 2,40-2,60, 3,93, 6,54, 7,26-7,46, 7,87, 8,20, 8,36, 8,41, 8,61, 8,96, 11,97.

Ví dụ 6(12): 1-(4,4-difloxylohexyl)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,50 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,81, 2,25, 2,31, 2,62, 3,08, 3,30, 3,98, 4,10, 6,43, 7,25, 7,42, 7,57, 8,24, 8,30, 8,51, 8,61, 9,19, 12,08.

Ví dụ 6(13): 1-(xyclopropylmetyl)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,55 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,62, 1,15, 2,26, 2,64, 3,15, 3,98, 4,20, 6,43, 7,23, 7,42, 7,57, 8,23, 8,29, 8,51, 8,61, 9,22, 12,23.

Ví dụ 6(14): 1-[(1R)-1-xyclopropyletyl]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,55 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,06, 0,30, 0,56, 0,77, 1,80, 2,24, 2,60, 2,89, 3,43, 3,98, 6,44, 7,22, 7,43, 7,56, 8,23, 8,30, 8,51, 8,61, 9,20, 12,29.

Ví dụ 6(15): 1-[(1S)-1-xyclopropyletyl]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,55 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,06, 0,30, 0,56, 0,77, 1,80, 2,24, 2,60, 2,89, 3,43, 3,98, 6,44, 7,22, 7,43, 7,56, 8,23, 8,30, 8,51, 8,61, 9,20, 12,29.

Ví dụ 6(16): 1-(4-flophenyl)-N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,69 (etyl axetat : metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,13, 2,60, 3,97, 6,52, 7,29-7,35, 7,41, 7,55-7,60, 8,00, 8,23, 8,49, 8,54, 9,32, 11,88.

Ví dụ 6(17): 1-isobutyl-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxi-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,34 (etyl axetat : metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 0,94, 2,08-2,20, 2,40-2,60, 3,12-3,26, 3,94, 4,12, 6,55, 7,30, 7,42, 7,88, 8,22, 8,39, 8,41, 8,62, 8,90, 12,24.

Ví dụ 6(18): N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2',5'-dioxi-1'-phenyl-2',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro[xyclobutan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamit

TLC: Rf 0,56 (etyl axetat : metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,65-1,91, 2,63-2,74, 3,93, 7,29, 7,45, 7,46-7,53, 7,58-7,71, 7,87, 8,20, 8,36, 8,41, 8,61, 8,94, 11,94.

Ví dụ 6(19): 1-(2,4-diflophenyl)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxi-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,51 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,16, 2,62, 3,97, 6,42, 7,10-7,33, 7,42, 7,56, 8,21-8,24, 8,49, 8,60, 9,33, 11,79.

Ví dụ 6(20): 1-(2-clophenyl)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxi-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,40 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,14, 2,55, 2,63, 3,97, 6,41, 7,23, 7,35, 7,42, 7,53-7,58, 7,68, 8,21, 8,23, 8,49, 8,60, 9,34, 11,84.

Ví dụ 6(21): N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(2-metylphenyl)-2,5-dioxi-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,44 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,15-2,20, 2,35, 2,58-2,67, 3,97, 6,41, 7,15, 7,24, 7,41-7,49, 7,56, 8,21, 8,23, 8,49, 8,60, 9,34, 11,96.

Ví dụ 6(22): 1-[1-(hydroxymetyl)xyclobutyl]-N-{5-[(6-metoxi-4-quinoliny)oxy]-2-pyridiny}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,15 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,87, 2,18, 2,40, 2,62, 2,94, 3,44, 3,98, 4,10, 4,18, 4,50, 6,46, 7,38, 7,58, 7,62, 7,92, 8,28, 8,49, 8,57, 9,02, 12,02.

Ví dụ 6(23): 1-[1-(hydroxymetyl)xyclobutyl]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinoliny)oxy]-2-pyridiny}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,15 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,95, 2,21, 2,38-2,69, 2,95, 3,42, 3,68, 3,97, 4,15, 4,46, 6,40, 7,23, 7,39, 7,61, 8,24, 8,28, 8,53, 8,58, 9,10, 11,99.

Ví dụ 6(24): N-{5-[(6-metoxi-4-quinoliny)oxy]-2-pyridiny}-1-(2-metylphenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,25 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,12, 2,26, 2,60, 3,97, 6,51, 7,15, 7,40-7,49, 7,58, 8,00, 8,23, 8,49, 8,55, 9,34, 11,98.

Ví dụ 6(25): 1-(2-clophenyl)-N-{5-[(6-metoxi-4-quinoliny)oxy]-2-pyridiny}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,25 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,15, 2,57, 2,63, 3,97, 6,51, 7,35-7,61, 7,68, 8,00, 8,23, 8,50, 8,55, 9,34, 11,86.

Ví dụ 6(26): 1-(2,4-diflophenyl)-N-{5-[(6-metoxi-4-quinoliny)oxy]-2-pyridiny}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,25 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,18, 2,62, 3,97, 6,51, 7,18, 7,21-7,40, 7,41, 7,57, 8,01, 8,24, 8,50, 8,55, 9,32, 11,79.

Ví dụ 6(27): 1-[(1S)-1-xyclopropyletyl]-N-{5-[(6-metoxi-4-quinoliny)oxy]-2-pyridiny}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,60 (etyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,03-0,13, 0,20-0,40, 0,49-0,67, 0,69-0,89, 1,81, 2,09-2,42, 2,47-2,72, 2,89, 3,31-3,52, 3,98, 6,53, 7,42, 7,55-7,64, 8,00, 8,31, 8,53, 8,56, 9,21, 12,30.

Ví dụ 6(28): 1-[(1S)-2-hydroxy-1-phenyletyl]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,54 (etyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,07-2,29, 2,36-2,68, 2,97-3,16, 3,17-3,43, 3,96, 4,45-4,62, 4,95-5,23, 5,68-6,05, 6,22, 7,12-7,43, 7,72, 8,17, 8,23, 8,47-8,56, 8,86, 11,90.

Ví dụ 6(29): 1-[(1R)-1-(4-flophenyl)etyl]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,58 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,00, 2,05, 2,40-2,80, 2,96, 3,98, 6,43, 7,08, 7,18-7,29, 7,42, 7,58, 8,24, 8,28, 8,51, 8,61, 9,25, 12,07.

Ví dụ 6(30): N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1-[(1R)-1-phenyletyl]-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,58 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,99-2,10, 2,40-2,70, 2,90, 3,98, 6,43, 7,22, 7,27-7,43, 7,59, 8,24, 8,28, 8,52, 8,61, 9,26, 12,13.

Ví dụ 6(31): 1-(2-flophenyl)-N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,60 (etyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,06-2,25, 2,63, 3,97, 6,52, 7,42, 7,51-7,67, 7,99, 8,23, 8,50, 8,55, 9,33, 11,85.

Ví dụ 6(32): 1-(3-flophenyl)-N-{5-[(6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,66 (etyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,04-2,26, 2,53-2,70, 3,97, 6,52, 6,99-7,14, 7,27-7,36, 7,37-7,44, 7,52-7,68, 7,99, 8,23, 8,49, 8,55, 9,32, 11,85.

Ví dụ 6(33): N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-[(2S)-3-metyl-2-butanyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,57 (etyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,74, 1,07, 1,70, 2,10-2,34, 2,45-2,76, 2,94-3,14, 3,86-3,96, 3,98, 6,42, 7,21-7,25, 7,43, 7,58, 8,24, 8,30, 8,52, 8,61, 9,21, 12,27.

Ví dụ 6(34): 1-(2-flophenyl)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,35 (etyl axetat : metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,96-2,18, 2,30-2,60, 3,93, 6,54, 7,29, 7,41, 7,44-7,72, 7,88, 8,21, 8,36, 8,41, 8,61, 9,00, 11,81.

Ví dụ 6(35): N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(3-metylphenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,50 (etyl axetat : metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,94-2,05, 2,40, 2,45-2,60, 3,93, 6,54, 7,22-7,55, 7,87, 8,21, 8,36, 8,42, 8,62, 8,97, 11,97.

Ví dụ 6(36): 1-(3-clophenyl)-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,74 (etyl axetat : metanol = 19:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,98-2,07, 2,45-2,60, 3,93, 6,54, 7,29, 7,41, 7,46-7,51, 7,66-7,69, 7,87, 8,20, 8,36, 8,41, 8,61, 8,97, 11,89.

Ví dụ 6(37): N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-[(2R)-3-metyl-2-butanyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,55 (etyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,74, 1,07, 1,70, 2,12-2,38, 2,47-2,74, 2,95-3,20,

3,90-3,95, 3,98, 6,43, 7,20-7,25, 7,43, 7,58, 8,24, 8,30, 8,52, 8,61, 9,21, 12,26.

Ví dụ 6(38): 1-[1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-{5-[(7-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,15 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,28, 2,14, 2,62, 2,75, 3,10, 3,97, 4,18, 6,41, 7,22, 7,42, 7,52-7,60, 7,70, 8,21, 8,23, 8,48, 8,60, 9,27, 11,87.

Ví dụ 7: tert-butyl N-[5-[(6,7-dimetoxi-4-quinazolinyloxy)amino]-2-pyridyl]carbamit

Hòa tan 4-clo-6,7-dimetoxiquinazolin (số đăng ký CAS: 13790-39-1) (450 mg) và tert-butyl (5-aminopyridin-2-yl)carbamit (420 mg) trong N,N-dimetyl axetamid (DMA) (20mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung vào đó 4 mol/L axit clohydric - dioxan (0,5mL) ở nhiệt độ 50°C, và hỗn hợp được khuấy. Sau đó, dung dịch tạo ra được làm nóng đến 80°C và khuấy trong khoảng 3 giờ. Dung dịch tạo ra được giữ để làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung metyl tert-butyl ete (MTBE) vào dung dịch phản ứng, các chất rắn được kết tủa từ dung dịch phản ứng được thu gom bằng cách lọc qua phễu lọc Kiriama, và được rửa với MTBE. Phần dư tạo ra được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 60°C. Thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (821 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,45 (etyl axetat : metanol = 5:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,49, 4,00, 7,34, 7,88, 8,05, 8,32, 8,56, 8,84, 10,02, 11,54.

Ví dụ 8: N⁵-(6,7-dimetoxi-4-quinazolinyloxy)pyridin-2,5-diamin

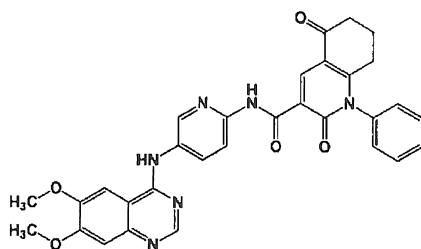
Hợp chất (800 mg) được tạo ra ở ví dụ 7 được hòa tan trong diclometan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng, bổ sung vào đó trifloaxit axetic (0,3mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 6 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và bổ sung nước bicacbonat natri bão hòa vào dung dịch phản ứng và khuấy. Bổ sung thêm etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được chiết. Bổ sung THF và nước vào lớp nước, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ được thu gom, rửa

với dung dịch muối bão hòa, làm khô qua natri sulphat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Etyl axetat và hexan được bổ sung vào phần dư tạo ra, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được rửa sạch với ete theo dạng huyền phù đặc. Phần dư được thu gom bằng cách lọc qua phễu lọc Kiriya được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 60°C để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (598 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,16 (etyl axetat : metanol = 5:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3,91, 5,83, 6,49, 7,12, 7,65, 7,82, 8,09, 8,30, 9,36.

Ví dụ 9: N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinazolinyl)amino]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid



Hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4 (76 mg) và HATU (154 mg) được hòa tan trong DMF (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung DIPEA (0,14mL) và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 8 (80 mg) vào dung dịch tạo ra, và hỗn hợp được khuấy trong khoảng 18 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và nước bicacbonat natri bão hòa được bổ sung và khuấy. Bổ sung thêm etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, được làm khô qua natri sulphat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký silica gel (hexan : etyl axetat = 30:70 → 0:100 → etyl axetat : metanol = 70:30) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (57 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,59 (etyl axetat : metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,10, 2,58, 4,04, 7,04, 7,13, 7,25, 7,59, 8,20, 8,41, 8,50,

8,64, 9,30, 11,82.

Các ví dụ từ 9(1) đến 9(4)

Các hợp chất ví dụ sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 7 → ví dụ 8 → ví dụ 9, sử dụng 4-clo-6,7-dimetoxyquinazolin hoặc dẫn xuất quinolin tương ứng thay cho nó, tert-butyl (5-aminopyridin-2-yl)carbamate hoặc dẫn xuất amin tương ứng thay cho nó, và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4.

Ví dụ 9(1): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinoliny)amino]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit trifloaxetat

TLC: Rf 0,21 (diclometan : metanol = 10:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,86-2,14, 2,49-2,62, 3,98, 4,02, 6,75, 7,35-7,40, 7,41-7,52, 7,53-7,73, 7,94-8,07, 8,36-8,56, 8,99, 10,42, 12,03, 14,00.

Ví dụ 9(2): N-{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinoliny)amino]phenyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,75 phút);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 2,04-2,13, 2,56-2,64, 4,01, 4,02, 6,82, 7,24, 7,35-7,42, 7,59-7,67, 7,69, 7,75-7,79, 8,19, 9,17.

Ví dụ 9(3): N-{5-[(7-metoxy-4-quinoliny)amino]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,63 (etyl axetat : metanol : nước amoniac nước = 9:1:0,5);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,90-2,05, 2,40-2,60, 3,89, 6,70, 7,18, 7,25, 7,42-7,50, 7,54-7,68, 7,86, 8,22-8,40, 8,97, 8,99, 11,85.

Ví dụ 9(4): N-{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyl)amino]phenyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,79 phút);

¹H-NMR (CD₃OD): δ 1,94-2,07, 2,50-2,58, 3,94, 3,96, 7,18, 7,43-7,51, 7,57-7,68, 7,75, 7,87, 8,50, 8,95, 9,69, 11,48.

Ví dụ 10: 5-[(E)-{[3-(benzyloxy)phenyl]imino}metyl]-2,2-dimetyl-1,3-

dioxan-4,6-dion

Đặt vào bình hình cà loại 200mL 3-benzyloxyanilin (25g), axit meldrum (22g), etyl orthofomat (22g), và etanol (25mL). Hỗn hợp được làm nóng và hồi lưu trong khoảng 80 phút, và giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bột kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Bột được rửa sạch với etanol (50mL) và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (43g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,48 (hexan : etyl axetat = 2:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,66, 5,15, 6,88, 7,11, 7,30 - 7,45, 8,60, 11,2.

Ví dụ 11: 7-(benzyloxy)-4(1H)-quinolinon

Đặt vào bình hình cà loại 1L hợp chất được tạo ra ở ví dụ 10 (42g) và 1,2-diclobenzen (420mL). Hỗn hợp được làm nóng và hồi lưu trong khoảng 5,5 giờ, và giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bột kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Bột được rửa sạch với metanol (84mL) và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (18g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,60 (etyl axetat :metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 5,19, 5,92, 6,98, 7,32 - 7,43, 7,77, 7,97.

Ví dụ 12: 7-(benzyloxy)-4-cloquinolinon

Dưới môi trường khí agon, đặt vào bình hình cà loại 300mL hợp chất được tạo ra ở ví dụ 11 (17g), toluen (34mL) và phosphorus oxyclorea (10g). Hỗn hợp được làm nóng và hồi lưu trong khoảng 2,5 giờ, giữ để làm mát đến 70°C, và pha loãng với etyl axetat (135mL). Sau đó, hỗn hợp được giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và được trung hòa bằng dung dịch chứa nước natri hydroxit 2 mol/L. Dung dịch tạo ra được chiết với etyl axetat, được rửa với dung dịch muối bão hòa và được làm khô qua natri sulphat khan. Do đó, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (18g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,60 (hexan : etyl axetat = 2:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5,22, 7,34 - 7,51, 8,13, 8,86.

Ví dụ 13: 7-(benzyloxy)-4-[(6-clo-3-pyridinyl)oxy]quinolinon

Đặt vào bình hình cà loại 300mL hợp chất được tạo ra ở ví dụ 12 (15g), 6-clopyridin-3-ol (8,3g), 4-dimetylaminopyridin (7,5g), và toluen (75mL). Hỗn hợp được làm nóng ở nhiệt độ 110°C trong khoảng 6,5 giờ, sau đó giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung vào đó nước và etyl axetat, và dung dịch tạo ra được tách. Phần chiết dung dịch được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, được làm khô qua natri sulphat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Sau đó, phần dư tạo ra được hòa tan với một lượng nhỏ etyl axetat, và được kết tinh bằng cách bổ sung metanol vào dung dịch. Các kết tủa sau đó được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (15g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,37 (hexan : etyl axetat = 1:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 5,24, 6,46, 7,31 - 7,52, 8,19, 8,34, 8,65.

Ví dụ 14: 5-{[7-(benzyloxy)-4-quinolinyloxy]-2-pyridinamin

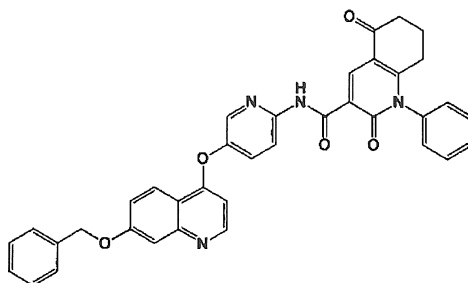
Dưới môi trường khí agon, đặt vào bình hình cà đường kính 4 loại 200mL dung dịch của hợp chất được tạo ra ở ví dụ 13 (5g) trong THF (25mL), (3,5mL) LHMDs 1,0 mol/L, phức tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi(0) cloroform (0,63g), và 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl (0,73g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C. Sự biến mất của vật liệu thô được xác nhận, sản phẩm tạo ra được giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung nước và etyl axetat, và dung dịch được tách. Sau khi chiết với etyl axetat, dung dịch được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, được làm khô qua natri sulphat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra tạo huyền phù trong axetonitril (100mL), và bổ sung (10mL) axit clohydric 2,0 mol/L vào huyền phù, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 2,5 giờ. Bổ sung dung dịch chứa nước natri hydroxit 1,0 mol/L, dung dịch chứa nước natri hydro bicarbonat bão hòa, và etyl axetat, và dung dịch được tách. Dung dịch được chiết được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, được làm khô qua natri sulphat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra

được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 1:1→0:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,9g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,33 (diclometan : etyl axetat :metanol = 8:4:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 5,29, 6,06, 6,41, 6,55, 7,31 - 7,52, 7,88, 8,20, 8,56.

Ví dụ 15: N-(5-{[7-(benzyloxy)-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

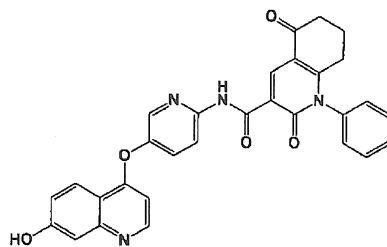


Đặt vào bình hình cà loại 30mL hợp chất được tạo ra ở ví dụ 14 (800 mg), hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4 (660 mg), DIPEA (1,2mL), và DMF (16mL), và cuối cùng bổ sung vào đó HATU (1,1g), tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi sự biến mất của vật liệu thô được xác nhận, bổ sung nước và etyl axetat, và dung dịch tạo ra được tách. Dung dịch tạo ra được chiết với etyl axetat, và sau đó lần lượt theo thứ tự được rửa với nước và dung dịch muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulphat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được hòa tan với lượng nhỏ etyl axetat, và được kết tinh bằng cách bổ sung metanol. Kết tủa được lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,2g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,74 (etyl axetat :metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,11, 2,59, 5,23, 6,42, 7,25 - 7,63, 8,20, 8,24, 8,49, 8,59, 9,32, 11,92.

Ví dụ 16: N-{5-[(7-hydroxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

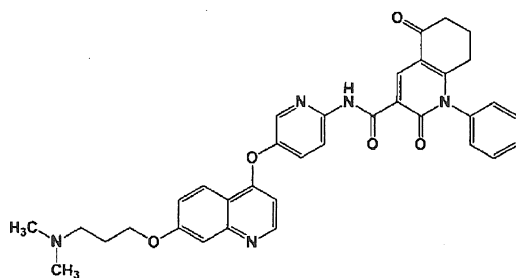


Đặt vào bình hình cà loại 200mL hợp chất được tạo ra ở ví dụ 15 (500 mg), 20% paladi hydroxit-cacbon (250 mg), etyl axetat (18mL), và metanol (2mL). Dưới môi trường khí hydro, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 4 giờ, tiếp theo lọc qua Celite. Phần đã lọc được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (360 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,63 (etyl axetat :metanol = 9:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 2,00, 2,50, 6,44, 7,19, 7,25, 7,46, 7,60, 7,85, 8,15, 8,34, 8,41, 8,53, 8,97, 10,28, 11,95.

Ví dụ 17: N-[5-({7-[3-(dimethylamino)propoxy]-4-quinolinyl}oxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất được tạo ra ở ví dụ 16 (50 mg) được hòa tan trong THF (1mL) ở nhiệt độ trong phòng, và bổ sung liên tục 3-(dimethylamino)-1-propanol (30 mg), 1,1'-azobis(N,N-dimethyl formamit) (50mg), và tributylphosphin (0,071mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 20 giờ, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký silica gel (hexan : etyl axetat = 30:70 → 0:100 → etyl axetat : metanol = 70:30) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (22 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,75 (etyl axetat : metanol = 5:1, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,11, 2,34, 2,59, 4,19, 6,40, 7,25, 7,40, 7,54, 7,62, 8,20, 8,23, 8,49, 8,59, 9,33, 11,92.

Các ví dụ từ 17(1) đến 17(8)

Các hợp chất ví dụ sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 16 → ví dụ 17, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 16 và các dẫn xuất rượt tương ứng thay cho 3-(dimethylamino)-1-propanol.

Ví dụ 17(1): N-(5-{[7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,78 (etyl axetat : metanol = 5:1, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,35, 2,09, 2,60, 4,36, 6,41, 7,21, 7,44, 7,55, 7,58-7,65, 8,21, 8,22, 8,49, 8,60, 9,32, 11,92.

Ví dụ 17(2): N-[5-({7-[3-(4-morpholinyloxy)]-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,33 (etyl axetat, DNH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,00-2,20, 2,45-2,52, 2,53-2,65, 3,72-3,75, 4,18-4,22, 6,40-6,42, 7,20-7,30, 7,40-7,41, 7,53-7,70, 8,19-8,22, 8,47-8,50, 8,58-8,60, 9,32, 11,92.

Ví dụ 17(3): N-[5-({7-[2-(4-morpholinyloxy)]-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,80 (etyl axetat : metanol = 5:1, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,10, 2,56-2,64, 2,90, 3,76, 4,29, 6,42, 7,22-7,28, 7,40, 7,53-7,65, 8,20, 8,22, 8,49, 8,60, 9,33, 11,92.

Ví dụ 17(4): 1-[(2S)-1-hydroxy-3-metyl-2-butanyl]-N-[5-({7-[3-(4-morpholinyloxy)]-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,18 (etyl axetat, DNH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,73, 1,13, 1,98-2,11, 2,12-2,26, 2,38-2,63, 2,82-3,08, 3,18-3,41, 3,70-3,79, 3,99-4,08, 4,09-4,27, 4,56-4,79, 6,26, 7,21, 7,26-7,29, 7,74, 8,18-8,27, 8,48-8,59, 8,86, 12,15.

Ví dụ 17(5): 1-(2,2-dimetylpropyl)-N-[5-({7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-quinolinyl}oxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,41 (etyl axetat, DNH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,06, 2,01-2,13, 2,14-2,30, 2,44-2,52, 2,53-2,69, 3,01-3,16, 3,67-3,79, 4,21, 6,42, 7,23, 7,42, 7,57, 8,23, 8,29, 8,53, 8,60, 9,22, 12,18.

Ví dụ 17(6): 1-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-[5-({7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-quinolinyl}oxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,50 (etyl axetat : metanol = 10:1, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,01-2,21, 2,46-2,52, 2,54-2,66, 2,76, 3,69-3,77, 4,03, 4,20, 6,42, 7,22, 7,41, 7,52, 7,53-7,60, 8,17-8,26, 8,48, 8,59, 9,28, 11,90.

Ví dụ 17(7): 1-[1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-[5-({7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-quinolinyl}oxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,50 (etyl axetat : metanol = 10:1, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,28, 2,01-2,22, 2,45-2,53, 2,54-2,66, 2,69-2,80, 3,20, 3,68-3,78, 4,16-4,25, 6,41, 7,19-7,25, 7,41, 7,52-7,60, 7,69, 8,16-8,26, 8,49, 8,59, 9,28, 11,87.

Ví dụ 17(8): 1-[(1R)-1-(4-flophenyl)etyl]-N-[5-({7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-quinolinyl}oxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,62 (etyl axetat : metanol = 10:1, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,93-2,17, 2,41-2,64, 2,81-3,13, 3,74, 4,21, 6,42, 7,02-7,13, 7,18-7,26, 7,42, 7,57, 8,23, 8,28, 8,51, 8,60, 9,25, 11,99-12,11.

Ví dụ 18: (4-bromophenyl)(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyl)metanon

Đặt vào bình hình cà loại 50mL ở nhiệt độ trong phòng, 4-clo-6,7-dimetoxyquinazolin (224 mg), 4-bromobenzaldehyde (221 mg), và 1,3-dimetyl imidazolium iodua (74 mg), và hỗn hợp tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (3mL). Ở nhiệt độ trong phòng, 60% natri hydrua (52 mg) được bổ sung và khuấy. Sau đó, hỗn hợp được làm nóng đến nhiệt độ 100°C và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat (10mL), và nước được bổ sung vào dung dịch (10mL). Các tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (196 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,31 (hexan : etyl axetat = 1:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,99, 4,10, 7,42, 7,43, 7,64-7,68, 7,84-7,88, 9,23.

Ví dụ 19: 2-metyl-2-propanyl{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyl)carbonyl]phenyl} carbamat

Dưới môi trường khí agon, hợp chất được tạo ra ở ví dụ 18 (149 mg), tert-butyl carbamat (51 mg), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi - cloroform adduct (21 mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylanten (35 mg), và xesi cacbonat (182 mg) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (4mL) trong bình hình cà loại 50mL. Sau đó, huyền phù được làm nóng đến 100°C, khuấy trong khoảng 12 giờ, và sau đó giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào đó, tiếp theo chiết với etyl axetat. Dung dịch được chiết được rửa sạch với nước và dung dịch muối bão hòa, và sau đó được làm khô qua natri sulphat khan. Sau đó, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, tiếp theo tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 1:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (145 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,17 (hexan : etyl axetat = 1:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,53, 3,96, 4,09, 6,73, 7,33, 7,40, 7,47-7,51, 7,92-7,96, 9,22.

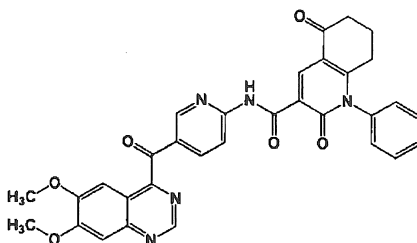
Ví dụ 20: (4-aminophenyl) (6,7-dimetoxy-4-quinazolinyl)metanon hydroclorua

Hợp chất được tạo ra ở ví dụ 19 (41 mg) được tạo huyền phù với metanol (0,5mL) trong bình hình cà loại 50mL ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch (1mL) hydro clorua/etyl axetat 4 mol/L, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 giờ, và sau đó cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (35 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,48 (diclometan : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 3,79, 4,01, 6,57 - 6,60, 7,06, 7,46, 7,54 - 7,57, 9,14.

Ví dụ 21: N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinazoliny)carbonyl]phenyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5 sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 20 và hợp chất được sản xuất ở ví dụ 4.

TLC: Rf 0,55 (diclometan : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,06-2,14, 2,54-2,63, 3,95, 4,11, 7,26-7,29, 7,33, 7,41, 7,61-7,70, 7,82-7,86, 7,94-7,97, 9,23, 9,32, 11,70.

Ví dụ 22: 4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolyl)oxy]anilin

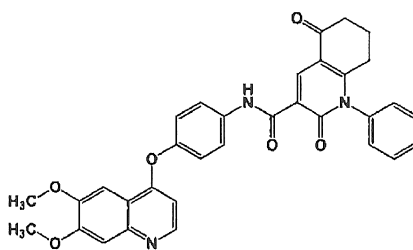
Hòa tan 4-aminophenol (500 mg) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (5mL) ở nhiệt độ trong phòng, và bổ sung 55% natri hydrua (98 mg) vào đó. Sau đó, bổ sung 4-clo-6,7-dimethoxy quinolin (244 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong khoảng 3 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, bổ sung nước bicarbonat natri bão hòa, và hỗn hợp được khuấy. Hơn nữa, etyl axetat và nước được bổ sung, và lớp hữu cơ được chiết. Lớp hữu cơ được rửa sạch với dung dịch muối bão

hòa, và sau đó được làm khô qua natri sulphat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được rửa sạch với metanol để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (442 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,57 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 3,71, 4,04, 6,41, 6,76, 6,98, 7,39, 7,57, 8,44.

Ví dụ 23: N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]phenyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 22 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4.

TLC: R_f 0,72 (etyl axetat : metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,11, 2,60, 4,05, 6,49, 7,14, 7,28, 7,43, 7,56, 7,61-7,70, 7,80, 8,47, 9,34, 11,46.

Các ví dụ từ 23(1) đến 23(3)

Các hợp chất ví dụ sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 22 → ví dụ 23, sử dụng 4-clo-6,7-dimethoxy quinolin hoặc dẫn xuất quinolin tương ứng thay cho nó, 4-aminophenol hoặc dẫn xuất phenol tương ứng thay cho nó.

Ví dụ 23(1): 2,5-dioxo-1-phenyl-N-[4-(4-quinolinyl)oxy]phenyl]-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,79 phút);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,05-2,18, 2,53-2,69, 6,56, 7,12-7,20, 7,26-7,34,

7,54-7,85, 8,08, 8,36, 8,66, 9,34, 11,45.

Ví dụ 23(2): N-{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-metylphenyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,50 (diclometan : metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,05-2,15, 2,32, 2,53-2,63, 4,04, 4,05, 6,50, 7,00, 7,06, 7,26-7,30, 7,42, 7,55-7,68, 8,30, 8,48, 9,35, 11,23.

Ví dụ 23(3): N-{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2,6-diflophenyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,28 (etyl axetat);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,06-2,14, 2,55-2,63, 4,03, 4,05, 6,69, 6,78-6,83, 7,26-7,30, 7,41, 7,45, 7,56-7,68, 8,58, 9,32, 10,77.

Ví dụ 24: 4-(2-flo-4-nitrophenoxy)-6,7-dimetoxy quinolin

Bổ sung 6,7-dimetoxy quinolin-4-ol (5,0g), xesi cacbonat (1,3g) và 1,2-diflo-4-nitrobenzen (3,5mL) vào DMF (20mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 6 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và sau đó lớp hữu cơ được rửa sạch với nước. Lớp nước được chiết với etyl axetat hai lần, và lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được cô đặc. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 1:1→0:100) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,3g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,62 (hexan : etyl axetat = 1:9);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 4,04, 4,07, 6,55, 7,31-7,38, 7,45, 7,47, 8,11-8,26, 8,19,8,58.

Ví dụ 25: 4-[(6,7-dimetoxy quinolin-4-yl)oxy]-3-floanilin

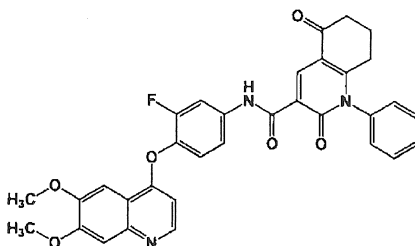
Hợp chất được tạo ra ở ví dụ 24 (2,1g) được hòa tan trong DMF : nước = 3:1 (45mL). Kẽm (3,9g) và amoni clorua (1,9 mg) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 giờ. Sau đó dung dịch phản ứng được lọc qua Celite. Bổ sung dung dịch chứa nước natri hydro cacbonat bão hòa

vào phần đã lọc và kết tủa rắn được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Bổ sung ethyl axetat vào đó, và lớp nước được chiết với ethyl axetat. Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulphat khan. Lớp hữu cơ được cô đặc. Thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,9g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,35 (hexan : ethyl axetat = 1:9);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3,93, 5,48, 6,38, 6,42-6,48, 6,54, 7,06, 7,37, 7,49, 8,44.

Ví dụ 26: N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy)-3-flophenyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5 sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 25 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4.

TLC: R_f 0,17 (hexan : ethyl axetat = 1:9);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,06-2,20, 2,54-2,68, 4,06, 6,43, 7,15-7,47, 7,57-7,74, 7,94, 8,48, 9,32, 11,55.

Các ví dụ từ 26(1) đến 26(3)

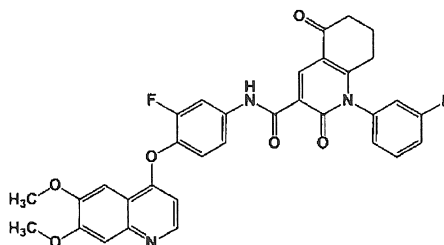
Các hợp chất ví dụ sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 26, sử dụng dẫn xuất axit carboxylic thay cho hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4.

Ví dụ 26(1): N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy)-3-flophenyl]-1-(2,2-dimethyl propyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,36 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 0,99, 2,00-2,16, 2,54-2,60, 3,11-3,24, 3,94, 4,28, 6,47, 7,40-7,57, 8,05, 8,47, 8,84, 11,81.

Ví dụ 26(2): N-{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-3-flophenyl}-1-(3-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



TLC: Rf 0,32 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,07-2,21, 2,51-2,71, 4,05, 4,06, 6,39-6,45, 7,01-7,13, 7,15-7,23, 7,29-7,40, 7,42, 7,57, 7,60-7,74, 7,85-8,00, 8,48, 9,33, 11,38-11,49.

Ví dụ 26(3): N-{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy]-3-flophenyl}-2',5'-dioxo-1'-phenyl-2',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamit

TLC: Rf 0,33 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,32-0,44, 0,50-0,61, 2,40, 2,48, 4,05, 4,06, 6,42, 7,14-7,25, 7,34-7,40, 7,42, 7,58, 7,59-7,70, 7,93, 8,49, 9,37, 11,54.

Ví dụ 27: 4-[(6-clo-3-pyridinyl)oxy]-6,7-dimetoxyquinazolin

Dưới môi trường khí agon, DMAP (4,4g) được bổ sung vào 4-clo-6,7-dimetoxyquinazolin (8,0g) và huyền phù DMSO (20mL) của 6-clopyridin-3-ol (4,6g), được làm nóng và khuấy ở nhiệt độ bề (80°C) trong khoảng 2 giờ, và giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và được rửa với nước và dung dịch chứa nước natri hydro cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulphat khan, và cô đặc. Phần dư tạo ra được rửa sạch với hexan - etyl axetat (3:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (9,1g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,16 (hexan : etyl axetat = 1:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3,97, 3,99, 7,41, 7,58, 7,69, 7,97, 8,50, 8,57.

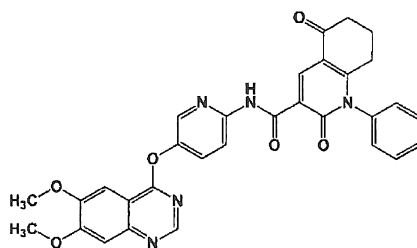
Ví dụ 28: 5-[(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyloxy]-2-pyridinamin hydroclorua

Dưới môi trường khí agon, bổ sung LHMDs 1,0 mol/L (4,7mL), phức tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) cloroform (140mg), và 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl (170 mg) vào dung dịch THF (15mL) của hợp chất được tạo ra ở ví dụ 27 (1,0g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bể (70°C) trong khoảng 4 giờ. Sau đó dung dịch phản ứng được giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và được đặt vào nước đá, tiếp theo chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa sạch với nước, được làm khô qua natri sulphat khan, và cô đặc. Phần dư tạo ra được tạo huyền phù trong axetonitril (30mL), và 2,0 mol/L axit clohydric (10mL) được bổ sung vào đó và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 30 min. Các kết tủa tạo ra trong dung dịch phản ứng được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (591 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,16 (etyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 3,96, 3,99, 4,24, 7,10, 7,42, 7,53, 8,00-8,20, 8,07, 8,20, 8,61.

Ví dụ 29: N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5 sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 28 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4.

TLC: Rf 0,75 (etyl axetat : metanol = 5:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,11, 2,59, 4,07, 7,26, 7,33, 7,54, 7,58-7,69, 8,27, 8,52, 8,61, 9,33, 11,91.

Các ví dụ từ 29(1) đến 29(6):

Các hợp chất ví dụ sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 27 $\rightarrow$ ví dụ 28 $\rightarrow$ ví dụ 29, sử dụng các dẫn xuất quinolin tương ứng thay cho 4-clo-6,7-dimetoxyquinazolin, 6-clopyridin-3-ol, và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4 hoặc các dẫn xuất axit carboxylic tương ứng thay cho nó.

Ví dụ 29(1): N-{5-[(7-metoxy-4-quinazolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxa-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,99 phút);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,02-2,21, 2,57, 3,99, 7,24-7,25, 7,27-7,29, 7,30-7,33, 7,55-7,69, 8,23, 8,26, 8,51, 8,67, 9,33, 11,89.

Ví dụ 29(2): 1-xyclobutyl-N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyloxy)-2-pyridinyloxy]-2,5-dioxa-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,47 (etyl axetat : metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,75-1,95, 1,96-2,10, 2,11-2,25, 2,40-2,54, 2,55-2,65, 2,92-3,16, 4,08, 4,09, 4,74-4,93, 7,34, 7,56, 7,68, 8,36, 8,56, 8,62, 9,16, 12,13.

Ví dụ 29(3): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyloxy)-2-pyridinyloxy]-1-(2,2-dimetylpropyl)-2,5-dioxa-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,44 (etyl axetat : metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,06, 2,18-2,27, 2,63, 3,02-3,18, 4,08, 4,09, 7,34, 7,56, 7,69, 8,36, 8,56, 8,61, 9,22, 12,17.

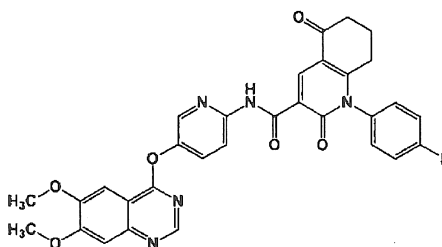
Ví dụ 29(4): N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyloxy)-2-pyridinyloxy]-1-[(2S)-1-hydroxy-3-metyl-2-butanyloxy]-2,5-dioxa-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,38 (etyl axetat : metanol = 10:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,74, 1,13, 2,09-2,34, 2,41-2,72, 2,77-3,39, 3,90-4,20,

4,07, 4,09, 4,44-4,69, 7,32, 7,55, 7,70, 8,32, 8,53, 8,60, 9,15, 12,07.

Ví dụ 29(5): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinazolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-(4-fluorophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid



TLC: Rf 0,55 (hexan : etyl axetat = 1:9, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,12, 2,56-2,63, 4,07, 7,23-7,35, 7,53, 7,66, 8,26, 8,50, 8,60, 9,30, 11,84.

Ví dụ 29(6): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinazolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-1-[(2R)-1-hydroxy-3-methyl-2-butanyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

TLC: Rf 0,20 (etyl axetat, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,72, 1,11, 2,22, 2,52, 2,94, 3,34, 4,07, 4,08, 4,16, 4,40, 4,72, 7,27, 7,54, 7,72, 8,24, 8,45, 8,56, 8,86, 9,15, 12,14.

Ví dụ 30: 4-(2-fluor-4-nitrophenyl)-7-methoxyquinazolin

Bổ sung 4-clo-7-methoxy-quinazolin (50 mg) và 2-fluor-4-nitrophenol (60 mg) vào diphenyl ete (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong khoảng 2 giờ bằng cách sử dụng lò vi sóng. Dung dịch phản ứng được làm mát, và bổ sung nước. Sau đó, lớp nước được chiết với etyl axetat, và lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, và sau đó cô đặc. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 100:0 $\rightarrow$ 0:100) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (60 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

MASS (ESI, Pos.): 286 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

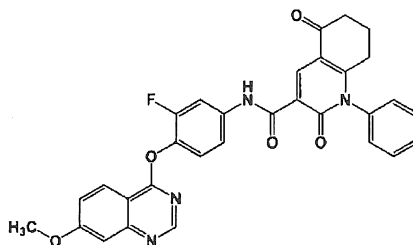
Ví dụ 31: 3-fluor-4-[7-methoxyquinazolin-4-yl]oxy]anilin

Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng

cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 25, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 30.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,70, 3,98, 6,49-6,57, 7,06, 7,24-7,30, 8,25, 9,47.

Ví dụ 32: N-{3-flo-4-[(7-metoxi-4-quinazolinyl)oxy]phenyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 31 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4.

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 1,02 phút);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,06-2,20, 2,53-2,68, 3,98, 7,19-7,44, 7,58-7,73, 7,93, 8,25, 8,67, 9,32, 11,51.

Ví dụ 33: tert-butyl [4-(quinazolin-4-yloxy)phenyl]carbamate

Bổ sung 4-clo-quinazolin (0,95g), canxi cacbonat (3,5g), và (4-hydroxy-phenyl)-carbamic axit tert-butyl este (0,90g) vào axetonitril (10mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong khoảng 3 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và lớp nước được chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ hỗn hợp được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, và sau đó cô đặc. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 100:0 $\rightarrow$ 0:100) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,3g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

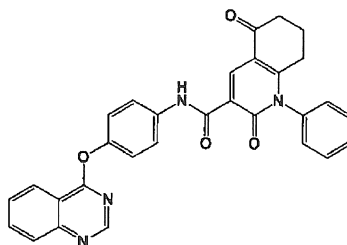
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,53, 6,63, 7,18-7,20, 7,47, 7,64-7,68, 7,89-7,93, 8,00, 8,37, 8,76.

Ví dụ 34: 4-(quinazolin-4-yloxy)anilin hydroclorua

Bổ sung 4 mol/L axit clohydric-1,4-dioxan dung dịch (5mL) vào dung dịch THF (5mL) của hợp chất được tạo ra ở ví dụ 33 (100 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (81 mg) có trị số tính chất vật lý sau đây.

MASS (ESI, Pos.): 238 (M+H)⁺.

Ví dụ 35: 2,5-dioxo-1-phenyl-N-[4-(4-quinazolinylloxy)phenyl]-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 34 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4.

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,98 phút);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,08-2,13, 2,54-2,63, 7,21-7,29, 7,60-7,68, 7,82-7,84, 7,91-7,93, 8,00, 8,37, 8,76, 9,34, 11,43.

Ví dụ 36: 5-{[(3-hydroxy-4-metoxyphenyl)amino]methylene}-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Dưới môi trường khí agon, dung dịch methyl orthofomat (50mL) của axit meldrum (8,0g) được làm nóng ở nhiệt độ 100°C trong khoảng 5 phút, và sau đó 3-hydroxy-4-metoxylanilin (7,0g) được bổ sung vào dung dịch, và dung dịch tạo ra được làm nóng và khuấy ở nhiệt độ 105°C trong khoảng 25 phút. Việc làm nóng được ngừng lại để làm lạnh với nước, và bột kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa với methyl orthofomat và MTBE, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (12,3g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,25 (hexan : etyl axetat = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,75, 3,92, 5,82, 6,73, 6,84-6,88, 8,53, 11,2.

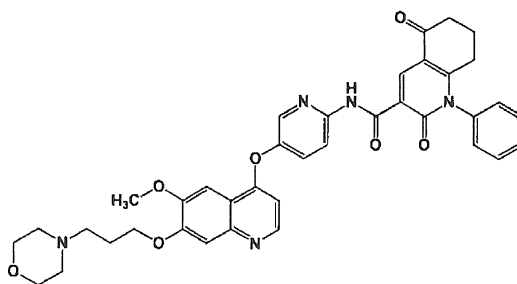
Ví dụ 37: 5-([3-(benzyloxy)-4-metoxyphenyl]amino)methylene)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion

Dưới môi trường khí agon, hợp chất được tạo ra ở ví dụ 36 (12,0g) được hòa tan trong DMA (80mL) ở nhiệt độ 50°C. Nhiệt độ được trở lại nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung vào đó kali cacbonat (7,35g) và benzyl bromua (8,75g). Dung dịch tạo ra được làm nóng và khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 2 giờ. Hỗn hợp được giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng, và dung môi được cô đặc, tiếp theo bổ sung etyl axetat và nước và khuấy chúng. Vì các chất lỏng được kết tủa, các chất lỏng được thu gom bằng cách lọc, được rửa với nước và etyl axetat, và được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (8,0g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,49 (hexan : etyl axetat = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,75, 3,90, 5,17, 6,76-6,85, 6,91, 7,30-7,48, 8,48, 11,2.

Ví dụ 38: N-[5-({6-metoxi-7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-quinolinyloxy})-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 11 → ví dụ 12 → ví dụ 13 → ví dụ 14 → ví dụ 15 → ví dụ 16 → ví dụ 17, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 37.

TLC: Rf 0,20 (etyl axetat, NH silica);

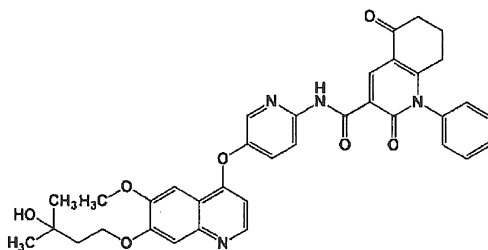
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,08-2,19, 2,45-2,64, 3,73, 4,02, 4,27, 6,43, 7,25, 7,43,

7,52-7,65, 8,21, 8,47, 8,49, 9,32, 11,92.

Các ví dụ 38(1) đến 38(7):

Các hợp chất ví dụ sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 38, sử dụng hợp chất tương ứng thay cho hợp chất được tạo ra ở ví dụ 37.

Ví dụ 38(1): N-(5-{[7-(3-hydroxy-3-metylbutoxy)-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



TLC: R_f 0,20 (etyl axetat, NH silica);

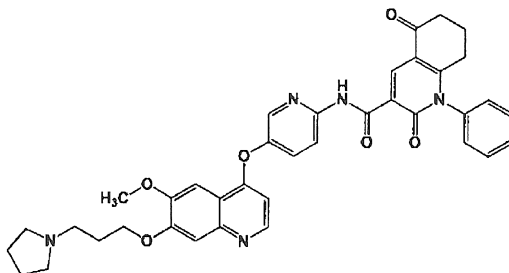
¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,34, 2,07-2,15, 2,56-2,64, 3,28, 4,01, 4,43, 6,45, 7,25, 7,43, 7,53-7,67, 8,21, 8,48, 8,51, 9,33, 11,93.

Ví dụ 38(2): N-[5-({6-metoxi-7-[3-(1-piperidinyl)propoxy]-4-quinolinyloxy}-2-pyridinyl)-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: R_f 0,28 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,42, 1,52-1,64, 2,08-2,15, 2,38-2,45, 2,50-2,63, 4,02, 4,24, 6,42, 7,21-7,28, 7,42, 7,51, 7,55-7,66, 8,21, 8,47, 8,49, 9,32, 11,92.

Ví dụ 38(3): N-[5-({6-metoxi-7-[3-(1-pirolidinyl)propoxy]-4-quinolinyloxy}-2-pyridinyl)-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



TLC: Rf 0,25 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,79, 2,15, 2,56, 2,67, 4,02, 4,27, 6,42, 7,25, 7,42, 7,51, 7,53-7,65, 8,21, 8,47, 8,49, 9,32, 11,92.

Ví dụ 38(4): N-[5-({6-metoxý-7-[3-(1-piperaziny)propoxy]-4-quinoliny]oxy)-2-pyridiny]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,20 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,10, 2,55, 2,71, 3,15, 4,01, 4,26, 6,44, 7,26, 7,42, 7,51-7,67, 8,21, 8,49, 9,31, 11,92.

Ví dụ 38(5): N-(5-{[7-(2-butyn-1-yloxy)-6-metoxý-4-quinoliny]oxy}-2-pyridiny)-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,56 (etyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,86, 2,00-2,21, 2,48-2,74, 4,04, 4,90, 6,45, 7,22-7,31, 7,50-7,68, 8,22, 8,45-8,54, 9,33, 11,94.

Ví dụ 38(6): N-[5-({6-metoxý-7-[3-(metylsulfonyl)propoxy]-4-quinoliny]oxy)-2-pyridiny]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,16 (etyl axetat : metanol = 10:1, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,02-2,19, 2,40-2,68, 2,99, 3,29-3,40, 4,02, 4,32, 6,45, 7,22-7,29, 7,40, 7,49-7,69, 8,22, 8,44-8,55, 9,33, 11,94.

Ví dụ 38(7): N-[5-({6-metoxý-7-[3-(4-metyl-1-piperaziny)propoxy]-4-quinoliny]oxy)-2-pyridiny]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,20 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,13, 2,29, 2,48-2,65, 4,02, 4,25, 6,42, 7,21-7,28, 7,42, 7,51, 7,52-7,67, 8,21, 8,47, 8,49, 9,32, 11,92.

Ví dụ 39: N-[5-({7-[(3-metyl-2-buten-1-yl)oxy]-4-quinoliny]oxy)-2-pyridiny]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

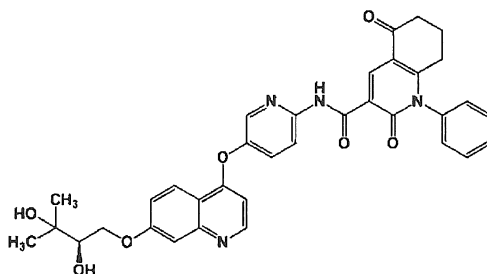
Dưới môi trường khí agon, bổ sung xesi cacbonat (94 mg) và 1-bromo-3-metyl-2-buten (140 mg) vào dung dịch DMF (15mL) của hợp chất được

tạo ra ở ví dụ 16 (100 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bể (-10°C) trong khoảng 2 giờ. Dung dịch chứa nước amoni clorua được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, được làm khô qua natri sulphat khan, và cô đặc, tiếp theo tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 1:4, NH silica) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (55 mg).

TLC: R_f 0,30 (etyl axetat, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,79, 1,82, 2,08-2,17, 2,46-2,63, 4,67, 5,57, 6,39, 7,23-7,26, 7,46, 7,48-7,65, 8,18, 8,22, 8,45, 8,49, 9,29, 11,90.

Ví dụ 40: N-{5-[(7-{[(2R)-2,3-dihydroxy-3-metylbutyl]oxy}-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Dưới môi trường khí agon, bổ sung rượu tert-buthyl (0,5mL), nước (0,5mL), AD-mix- β (50 mg), và metan sulfonamit (7 mg) vào dung dịch diclometan (0,5mL) của hợp chất được tạo ra ở ví dụ 39 (20 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 6 giờ. Dung dịch chứa nước natri thiosulphat được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp theo chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, được làm khô qua natri sulphat khan, và cô đặc, tiếp theo tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat, NH silica) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (3 mg).

TLC: R_f 0,10 (etyl axetat, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,32, 1,36, 2,11, 2,37, 2,60, 2,87, 3,92, 4,20, 4,32, 6,42, 7,23, 7,43, 7,53-7,66, 8,20, 8,23, 8,48, 8,60, 9,32, 11,93.

Các ví dụ 40(1) đến 40(6)

Các hợp chất ví dụ sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 39 → ví dụ 40, sử dụng hợp chất tương ứng thay cho hợp chất được tạo ra ở ví dụ 16, 1-bromo-3-metyl-2-buten, và AD-mix-β hoặc AD-mix-α.

Ví dụ 40(1): N-{5-[(7-[(2S)-2,3-dihydroxy-3-metylbutyl]oxy}-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolin carboxamit

TLC: Rf 0,41 (etyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,32, 1,36, 1,99-2,19, 2,50-2,68, 3,04, 3,15-3,23, 3,74-3,90, 4,01, 4,21-4,33, 4,37-4,48, 6,45, 7,24-7,29, 7,42, 7,54, 7,54-7,69, 8,18-8,23, 8,46-8,52, 9,32, 11,93.

Ví dụ 40(2): N-{5-[(7-[(2R)-2,3-dihydroxy-3-metylbutyl]oxy}-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolin carboxamit

TLC: Rf 0,48 (diclometan : metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,28-1,32, 2,07-2,15, 2,56-2,64, 2,90-3,40, 3,85, 4,01, 4,27, 4,43, 6,45, 7,25-7,29, 7,42, 7,53-7,66, 8,21, 8,48, 8,50, 9,32, 11,93.

Ví dụ 40(3): N-{5-[(7-[(2S)-2,3-dihydroxy-3-metylbutyl]oxy}-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-1-(2,2-dimetylpropyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,41 (etyl axetat : metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,06, 1,33, 1,37, 2,11-2,33, 2,55-2,71, 3,04, 3,06-3,15, 3,16-3,24, 3,79-3,91, 4,03, 4,21-4,33, 4,39-4,48, 6,46, 7,43, 7,53-7,61, 8,27-8,33, 8,48-8,56, 9,22, 12,18.

Ví dụ 40(4): N-{5-[(7-[(2R)-2,3-dihydroxy-3-metylbutyl]oxy}-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy}-1-(2,2-dimetylpropyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,45 (diclometan : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,06, 1,33-1,37, 2,18-2,26, 2,63, 3,00-3,20, 3,87, 4,02, 4,28, 4,44, 6,46, 7,43, 7,55-7,60, 8,30, 8,49-8,55, 9,21, 12,18.

Ví dụ 40(5): N-{5-[(7-[(2R)-2,3-dihydroxy-3-metylbutyl]oxy}-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2',5'-dioxo-1'-phenyl-2',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro[xycyclopropan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamit

TLC: Rf 0,49 (diclometan : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,37-0,40, 0,53-0,56, 1,32-1,36, 2,41, 2,48, 2,98, 3,19, 3,85, 4,01, 4,27, 4,43, 6,46, 7,21-7,24, 7,42, 7,54-7,65, 8,22, 8,49-8,52, 9,36, 11,94.

Ví dụ 40(6): N-{5-[(7-[(2S)-2,3-dihydroxy-3-metylbutyl]oxy}-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-1-(3-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,56 (etyl axetat : metanol = 10:1, DNH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,32, 1,36, 2,05-2,22, 2,53-2,71, 2,98-3,09, 3,11-3,26, 3,77-3,92, 4,01, 4,20-4,30, 4,39-4,47, 6,45, 7,00-7,13, 7,28-7,36, 7,42, 7,51-7,69, 8,23, 8,45-8,54, 9,32, 11,86.

Ví dụ 41: bis(2-metyl-2-propanyl)(5-{[7-benzyloxy]-6-metoxi-4-quinolinyloxy}-2-pyridinyl)imidodicacbonat

Hòa tan 5-{[7-(benzyloxy)-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinamin (1,6g) trong 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2-(1H)-pyrimidinon dung dịch (15mL) của di-tert-butyl dicacbonat (số đăng ký CAS:24424-99-5) (3,95mL). Bổ sung trietyl amin (9,37mL) và DMAP (52 mg) vào dung dịch tạo ra, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 5 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với dung dịch được trộn hexan: etyl axetat (1:3), và được rửa với nước. Sau đó, lớp hữu cơ được cô đặc, và lọc bằng sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 4:1 $\rightarrow$ 0:1 $\rightarrow$ etyl axetat :metanol = 50:1 $\rightarrow$ 20:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (2,4g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,51 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,49, 4,04, 5,33, 6,45, 7,30-7,43, 7,44-7,62, 8,41, 8,50.

Ví dụ 42: bis(2-metyl-2-propanyl){5-[(7-hydroxy-6-metoxi-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyloxy]imidodicacbonat

Dưới môi trường khí agon, bổ sung etyl axetat (10mL) và etanol (30mL) và được hòa tan trong hợp chất được tạo ra ở ví dụ 41 (1,4g). Paladi hydroxit (20 wt%, 420 mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy dưới môi trường khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 5 giờ. Paladi hydroxit được loại bỏ qua Celite, và phần đã lọc được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,2g).

TLC: Rf 0,49 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,50, 4,08, 6,44, 7,36, 7,46-7,60, 8,42, 8,53.

Ví dụ 43: bis(2-metyl-2-propanyl)[5-({6-metoxi-7-[(3-metyl-3-buten-1-yl)oxy]-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyloxy]imidodicacbonat

Bổ sung 3-metyl-3-buten-1-ol (231mg), N,N,N',N'-tetrametyl azodicarboxamit (TMAD) (462 mg), và tri-n-butylphosphin (544 mg) vào THF huyền phù (20mL) của hợp chất được tạo ra ở ví dụ 42 (500 mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 3 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và cô đặc bằng cách loại bỏ các chất không hòa tan. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 3:2 $\rightarrow$ 0:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (570 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,52 (hexan : etyl axetat = 3:7);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,49, 1,86, 2,68, 4,03, 4,33, 4,76-4,99, 6,46, 7,35, 7,45, 7,50, 7,55, 8,42, 8,52.

Ví dụ 44: bis(2-metyl-2-propanyl){5-[{7-[(3S)-3,4-dihydroxy-3-metylbutoxy]-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy]imidodicacbonat

Bổ sung và hòa tan diclometan : t-butanol : nước = 1:1:1 (1,5mL) vào trong hợp chất được tạo ra ở ví dụ 43 (170 mg), AD-mix- β (431 mg) và metan sulfonamit

(58 mg) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và được rửa với nước. Lớp hữu cơ được thu gom và lọc by sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 4:1 $\rightarrow$ 0:1 $\rightarrow$ etyl axetat : metanol = 9:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (152 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,54 (etyl axetat : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,29, 1,50, 2,06-2,17, 2,19-2,36, 2,90-3,32, 3,45-3,65, 4,02, 4,28-4,51, 6,48, 7,36, 7,45, 7,51, 7,56, 8,42, 8,52.

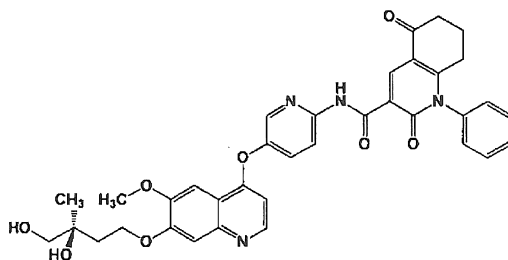
Ví dụ 45: 4-(4-{4-[(6-amino-3-pyridinyl)oxy]-6-metoxi-7-quinolinyl}oxy)-(2S)-2-metyl-1,2-butandiol

Trifloxit axetic (2mL) được bổ sung vào dung dịch diclometan (5mL) của hợp chất được tạo ra ở ví dụ 44 (152 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và chịu đẳng phí với toluen hai lần. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (NH silica, etyl axetat : metanol = 9:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (100 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,35 (diclometan : metanol = 9:1, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,28, 2,01-2,15, 2,17-2,34, 2,74-2,94, 3,08-3,23, 3,44-3,66, 4,03, 4,26-4,46, 4,52, 6,43, 6,61, 7,31, 7,41, 7,56, 8,03, 8,48.

Ví dụ 46: N-{5-[(7-{[(3S)-3,4-dihydroxy-3-metylbutyl]oxy}-6-metoxi-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng

cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 45 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4.

TLC: 0,43 (diclometan : metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,28, 2,05-2,30, 2,56-2,64, 2,70-3,30, 3,48-3,60, 4,02, 4,31-4,45, 6,45, 7,25-7,28, 7,33, 7,43-7,67, 8,21, 8,48-8,51, 9,32, 11,93.

Các ví dụ từ 46(1) đến 46(3)

Các hợp chất ví dụ sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 46, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 45, hoặc hợp chất được tạo ra bằng cách đưa hợp chất được tạo ra ở ví dụ 43 vào tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 44 → ví dụ 45 sử dụng AD-mix-α thay cho AD-mix-β, và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4 hoặc dẫn xuất axit carboxylic tương ứng thay cho nó.

Ví dụ 46(1): N-{5-[(7-{[(3R)-3,4-dihydroxy-3-metylbutyl]oxy}-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolin carboxamit

TLC: 0,40 (etyl axetat :metanol = 10:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,28, 1,97-2,17, 2,18-2,35, 2,52-2,69, 2,74-2,89, 3,13, 3,40-3,69, 4,02, 4,23-4,52, 6,45, 7,20-7,30, 7,42, 7,53, 7,54-7,70, 8,21, 8,45-8,52, 9,32, 11,93.

Ví dụ 46(2): N-{5-[(7-{[(3S)-3,4-dihydroxy-3-metylbutyl]oxy}-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy]-2',5'-dioxo-1'-phenyl-2',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro [xyclopropan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamit

TLC: 0,45 (diclometan : metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 0,37-0,41, 0,53-0,56, 1,28, 2,05-2,30, 2,42, 2,48, 2,70-3,30, 3,48-3,60, 4,02, 4,31-4,45, 6,45, 7,21-7,24, 7,42, 7,48-7,65, 8,21, 8,48-8,51, 9,36, 11,93.

Ví dụ 46(3): N-{5-[(7-{[(3R)-3,4-dihydroxy-3-metylbutyl]oxy}-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyloxy]-2',5'-dioxo-1'-phenyl-2',5',6',8'-tetrahydro-1'H-spiro

[xyclopropan-1,7'-quinolin]-3'-carboxamit

TLC: 0,50 (etyl axetat : metanol = 10:1, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,33-0,43, 0,50-0,61, 1,28, 1,98-2,14, 2,16-2,33, 2,42, 2,48, 2,73-2,91, 3,08-3,18, 3,42-3,68, 4,02, 4,23-4,51, 6,46, 7,19-7,25, 7,42, 7,54, 7,55-7,66, 8,22, 8,46-8,54, 9,36, 11,94.

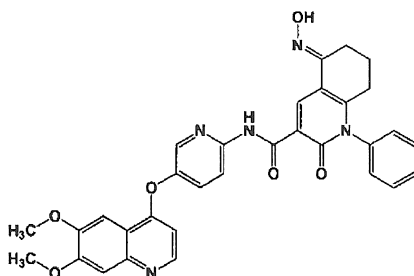
Ví dụ 47: axit (5E)-5-(hydroxyimino)-4-metyl-2-oxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolin carboxylic

Dung dịch pyridin (1,0mL) của hợp chất được tạo ra ở ví dụ 4 (142 mg) và hydroxylamin hydroclorua (208 mg) được làm nóng và hồi lưu trong khoảng 1 giờ. Dung dịch được làm mát tới nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat và được rửa với 1 mol/L axit clohydric. Lớp hữu cơ thu được được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (151 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,42 (diclometan : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 1,63-1,81, 2,26-2,36, 2,60, 7,38-7,46, 7,51-7,68, 8,90, 11,30, 14,03.

Ví dụ 48: N-{(5E)-5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-5-(hydroxyimino)-2-oxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 47 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 2.

TLC: 0,15 (etyl axetat, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,77-1,94, 2,38, 2,77, 4,05, 6,46, 7,20-7,25, 7,43, 7,50-7,65, 7,99-8,07, 8,22, 8,48, 8,52, 9,33, 12,23.

Ví dụ 48(1): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-(5E)-5-(methoxyimino)-2-oxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 48, sử dụng dẫn xuất axit carboxylic tương ứng thay cho hợp chất được tạo ra ở ví dụ 47 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 2.

TLC: 0,18 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,74-1,92, 2,29-2,40, 2,62-2,75, 4,00, 4,05, 6,45, 7,20-7,28, 7,42, 7,50-7,66, 8,20-8,24, 8,46-8,52, 9,36, 12,26.

Ví dụ 49: 7-(benzyloxy)-4-(2-flo-4-nitrophenoxy)-6-methoxyquinolin

Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 24, sử dụng 7-benzyloxy-6-methoxy-quinolin-4-ol thay cho 6,7-dimethoxy quinolin-4-ol.

TLC: Rf 0,76 (hexan : etyl axetat = 1:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 4,03, 5,34, 6,54, 7,28-7,43, 7,45, 7,47-7,55, 8,10-8,15, 8,19, 8,56.

Ví dụ 50: 4-(2-flo-4-nitrophenoxy)-6-methoxy-7-quinolinol hydrobromat

Bổ sung 5,1 mol/L axit bromhydric - axit axetic dung dịch (10mL) vào hợp chất được tạo ra ở ví dụ 49 (1,6g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 5 giờ. MTBE (50mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và dung dịch tạo ra được khuấy. Phát sinh các kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,5g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 4,14, 7,05, 7,43, 7,76-7,85, 7,86, 8,30-8,38, 8,39-8,46, 8,69.

Ví dụ 51: 4-(2-flo-4-nitrophenoxy)-6-methoxy-7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]quinolin

Bổ sung xesi cacbonat (4,0g) và 4-(3-clopropyl)morpholin (517 mg) vào dung dịch DMF (9,8mL) của hợp chất được tạo ra ở ví dụ 50 (1,0g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong khoảng 16 giờ. Hỗn hợp dung dịch được pha loãng với etyl axetat, và được rửa với nước. Lớp nước được chiết với etyl axetat hai lần. Lớp hữu cơ hỗn hợp được làm khô qua natri sulphat khan và cô đặc. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (NH silica, hexan : etyl axetat = 1:1 → 0:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (600 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,50 (etyl axetat, NH silica);

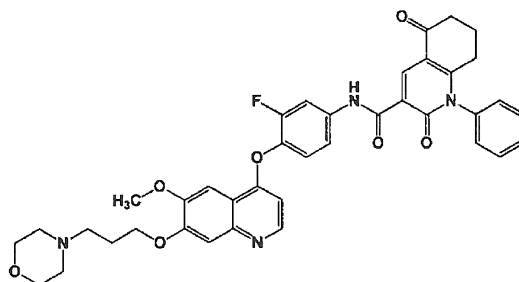
¹H-NMR (DMSO-d₆): δ 1,90-2,07, 2,32-2,43, 3,25-3,35, 3,48-3,64, 3,92, 4,21, 6,77, 7,45, 7,55-7,67, 8,14-8,25, 8,41-8,50, 8,56.

Ví dụ 52: 3-flo-4-{(6-metoxi-7-(3-morpholinopropoxy)quinolin-4-yl)oxy}anilin

Dưới môi trường khí agon, hợp chất được tạo ra ở ví dụ 51 (300 mg) được hòa tan trong etyl axetat : etanol = 1:1 (30mL), và paladi hydroxit (20 % trọng lượng, 99 mg) được bổ sung vào dung dịch, và môi trường khí argon được thế bằng môi trường khí hydro. Sau khi dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 8 giờ, dung dịch phản ứng được lọc qua Celite, và phần đã lọc được cô đặc để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (240 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,03-2,23, 2,43-2,53, 2,57, 3,66-3,77, 3,86, 4,03, 4,26, 6,40, 6,45-6,61, 7,03, 7,42, 7,58, 8,46.

Ví dụ 53: N-[3-flo-4-({6-metoxi-7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-quinolinyloxy}phenyl)-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng

cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 52 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 2.

TLC: Rf 0,71 (etyl axetat : metanol = 10:1, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ 1,88-2,07, 2,34-2,41, 2,41-2,46, 2,51-2,57, 3,31-3,37, 3,52-3,64, 3,94, 4,20, 6,42-6,49, 7,39, 7,40-7,53, 7,54-7,71, 8,04, 8,46, 8,95, 11,64.

Ví dụ 54: metyl 2-oxo-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[b]pyridin-3-carboxylat

Hòa tan 2-oxo-1,5,6,7-tetrahydro-xyclopenta[b]pyridin-3-axit carboxylic (số đăng ký CAS: 115122-63-9) (200 mg) trong metanol (20mL) ở nhiệt độ trong phòng, và cô đặc axit sulfuric (0,006mL) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bể (70°C) trong khoảng 4 giờ. Dung dịch được giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, và dung dịch chứa nước natri hydro bicacbonat và diclometan được bổ sung vào đó, và dung dịch được tách. Lớp hữu cơ được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, và sau đó được làm khô qua natri sulphat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (155 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,21 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,13-2,20, 2,80-2,84, 2,97-3,03, 3,91, 8,10.

Ví dụ 55: metyl 2-oxo-1-phenyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[b]pyridin-3-carboxylat

Hợp chất được tạo ra ở ví dụ 54 (140 mg) được hòa tan trong diclometan (7mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung axit phenylboronic (220 mg), đồng axetat (263 mg), và pyridin (0,234mL) vào dung dịch, và dung dịch được khuấy trong khoảng 20 giờ. Dung dịch được lọc qua phễu lọc thủy tinh, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 8:2 $\rightarrow$ etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (131 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,51 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,02-2,12, 2,53-2,58, 2,83-2,88, 3,88, 7,20-7,23, 7,44-7,53, 8,21.

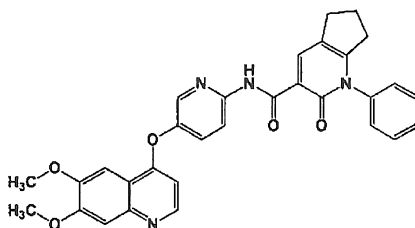
Ví dụ 56: axit 2-oxo-1-phenyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[b]pyridin-3-carboxylic

Hợp chất được tạo ra ở ví dụ 55 (120 mg) được hòa tan trong metanol (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch chứa nước natri hydroxit 2 mol/L (0,891mL) vào dung dịch, và dung dịch được khuấy trong khoảng 1 giờ. Bổ sung axit clohydric 2N (0,891mL) và etyl axetat vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được tách. Lớp hữu cơ được rửa sạch với dung dịch muối bão hòa, sau đó được làm khô qua natri sulphat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (109 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,64 (etyl axetat);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,09-2,19, 2,63-2,68, 2,92-2,97, 7,25-7,30, 7,52-7,62, 8,51, 14,24.

Ví dụ 57: N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2-oxo-1-phenyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[b]pyridin-3-carboxamid



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 56 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 2.

TLC: R_f 0,65 (etyl axetat : metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6): δ 2,03-2,13, 2,60-2,65, 2,92-2,97, 3,97, 3,99, 6,58, 7,45, 7,47-7,52, 7,57, 7,58-7,68, 7,86-7,90, 8,38, 8,48, 8,53, 8,60, 12,58.

Các ví dụ từ 57(1) đến 57(2)

Mỗi hợp chất ví dụ có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 55 → ví dụ 56 → ví dụ 57, sử dụng dẫn xuất tương ứng thay cho hợp chất được tạo ra ở ví dụ 54 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 2.

Ví dụ 57(1): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2-oxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,63 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,71-1,83, 2,20-2,29, 2,68-2,76, 4,05, 6,44, 7,19-7,24, 7,42, 7,46-7,62, 8,21, 8,44-8,50, 12,51.

Ví dụ 57(2): N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-2,5,6,7-tetrahydro-1H-xyclopenta[b]piperidin-3-carboxamit

TLC: Rf 0,63 (etyl axetat :metanol = 9:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,68-2,81, 4,05, 6,45, 7,35, 7,43, 7,53, 7,55-7,68, 8,24, 8,49, 8,51, 9,03, 11,91.

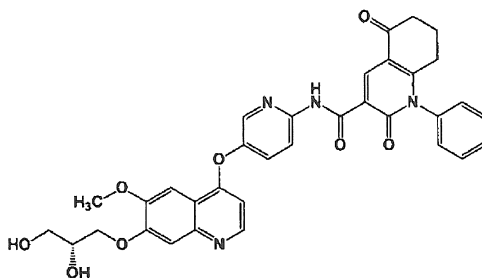
Ví dụ 58: N-{5-[(7-{[(4S)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}-6-methoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 17, sử dụng hợp chất thu được bằng cách đưa hợp chất được tạo ra ở ví dụ 37 vào tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 11 → ví dụ 12 → ví dụ 13 → ví dụ 14 → ví dụ 15 → ví dụ 16, và (S)-(2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)metanol.

TLC: Rf 0,60 (etyl axetat, NH silica);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,42, 1,50, 2,11, 2,60, 4,01, 4,14-4,29, 4,64, 6,44, 7,42, 7,52-7,65, 8,21, 8,47, 8,50, 9,32, 11,92.

Ví dụ 59: N-{5-[(7-{[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}-6-methoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất được tạo ra ở ví dụ 58 (35 mg) được hòa tan trong THF (1mL) ở nhiệt độ trong phòng. Metanol (1mL) và axit p-toluensulfonic monohydrat (3,0 mg) được bổ sung vào dung dịch, và hỗn hợp được khuấy nhiệt độ trong phòng trong khoảng 16 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và được rửa với nước và dung dịch chứa nước natri hydro cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulphat khan, và sau đó cô đặc. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký silica gel (etyl axetat : metanol = 100:0 → 70:30) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (32 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: Rf 0,55 (etyl axetat : metanol = 5:1, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,11, 2,56-2,64, 3,89, 4,02, 4,21-4,36, 6,45, 7,25-7,28, 7,44, 7,53-7,66, 8,21, 8,48-8,51, 9,32, 11,93.

Các ví dụ từ 59(1) đến 59(3)

Các hợp chất ví dụ sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 59, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 58 hoặc hợp chất tương ứng thay cho nó.

Ví dụ 59(1): N-{5-[(7-{[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}-6-metoxo-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

TLC: Rf 0,55 (etyl axetat : metanol = 5:1, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,11, 2,56-2,64, 3,90, 4,02, 4,21-4,36, 6,44, 7,24-7,29, 7,44, 7,52-7,66, 8,22, 8,48-8,51, 9,33, 11,94.

Ví dụ 59(2): N-{5-[(7-{[(2S)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}-6-metoxo-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-1-(2,2-dimethylpropyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinc

arboxamit

TLC: Rf 0,35 (etyl axetat, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,06, 2,22, 2,63, 3,09, 3,89, 4,02, 4,22, 4,34, 6,44, 7,43, 7,55, 7,58, 8,30, 8,52, 8,54, 9,21, 12,18.

Ví dụ 59(3): N-{5-[(7-{[(2R)-2,3-dihydroxypropyl]oxy}-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-1-(2,2-dimetylpropyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinc
arboxamit

TLC: Rf 0,35 (etyl axetat, NH silica);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,06, 2,22, 2,63, 3,09, 3,89, 4,02, 4,22, 4,34, 6,44, 7,43, 7,55, 7,58, 8,30, 8,52, 8,54, 9,21, 12,18.

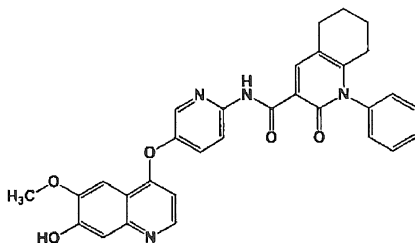
Ví dụ 60: 5-hydroxy-N-{5-[(7-hydroxy-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2-oxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit

Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 11 $\rightarrow$ ví dụ 12 $\rightarrow$ ví dụ 13 $\rightarrow$ ví dụ 14 $\rightarrow$ ví dụ 15 $\rightarrow$ ví dụ 16, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 37.

TLC: Rf 0,26 (diclometan : metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,62-1,93, 2,27, 4,08, 4,85, 6,42, 7,23, 7,52-7,62, 8,21, 8,46, 8,51, 8,80, 12,37.

Ví dụ 61: N-{5-[(7-hydroxy-6-metoxi-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2-oxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit



Hợp chất được tạo ra ở ví dụ 60 (300 mg) được hòa tan trong diclometan (5mL). Bổ sung liên tục triethylsilan (127 mg), và trifloaxit axetic (0,081mL) vào dung

dịch. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 22 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và được rửa với nước và dung dịch chứa nước natri hydro cacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulphat khan, và sau đó cô đặc. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký silica gel (hexan : etyl axetat = 30:70 $\rightarrow$ 0:100) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (183 mg) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

TLC: R_f 0,77 (etyl axetat :metanol = 5:1);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 1,75, 2,23, 2,72, 4,08, 6,42, 7,22, 7,51-7,60, 8,21, 8,44-8,51, 8,49, 12,51.

Ví dụ 62: 4-metyl-7,8-dihydro-2H-cromen-2,5(6H)-dione

Đặt vào bình hình cà loại 200mL etyl axetoaxetat (số đăng ký CAS:141-97-9) (17,40g), 1,3-xyclohexandion (số đăng ký CAS:504-02-9) (10,00g), DMAP (0,22g), và pyridin (30mL), và khuấy ở nhiệt độ bể (140°C) trong khoảng 1 ngày. Sau đó hỗn hợp được giữ để làm mát đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (4,50g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,81 phút);

¹H-NMR (CDCl₃): δ 2,11, 2,48, 2,57, 2,87, 5,99.

Ví dụ 63: 3-bromo-4-metyl-7,8-dihydro-2H-cromen-2,5(6H)-dion

Bổ sung vào bình hình cà loại 100mL N-bromosuccinimit (số đăng ký CAS: 128-08-5) (2,00g) vào dung dịch DMF (40mL) của hợp chất được tạo ra ở ví dụ 62, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 ngày. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 9:1) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,16g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,76 phút);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,12, 2,59, 2,69, 2,87.

Ví dụ 64: 3-bromo-4-metyl-1-phenyl-7,8-dihydro-2,5(1H,6H)-quinolindion

Đặt vào bình hình cà loại 30mL hợp chất được tạo ra ở ví dụ 63 (1,15g) và anilin (1,25g). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bể (70°C) trong khoảng 20 giờ. Bổ sung axit clohydric 1 mol/L vào dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng lần lượt liên tiếp được chiết với etyl axetat, được rửa với nước và dung dịch muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulphat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 7:3) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (1,31g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 1,12 phút);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,96, 2,43, 2,54, 2,79, 7,16-7,20, 7,49-7,58.

Ví dụ 65: metyl 4-metyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolin carboxylat

Đặt vào bình hình cà loại 200mL hợp chất được tạo ra ở ví dụ 64 (1,11g), kali axetat (0,66g), DMF (11mL), và metanol (11mL), và, sau khi loại khí, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II)diclorua diclometan phức (1:1) [$\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$] (0,27g). Sau việc thay thế với cacbon monoxit được thực hiện, khuấy ở nhiệt độ bể (70°C) được thực hiện for 17 giờ. Bổ sung axit clohydric 1 mol/L vào dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng theo thứ tự được chiết với etyl axetat, được rửa với nước và dung dịch muối bão hòa, và được làm khô qua natri sulphat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được tinh chế bằng cách sắc ký cột silica gel (hexan : etyl axetat = 7:3) để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,51g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,75 phút);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,97, 2,48, 2,53, 2,56, 3,89, 7,17-7,20, 7,48-7,56.

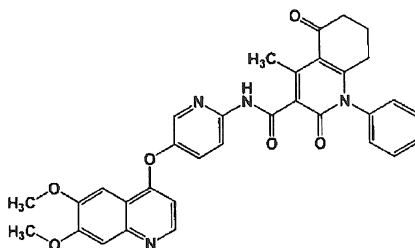
Ví dụ 66: axit 4-metyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydroquinolin-3-carboxylic

Hợp chất được tạo ra ở ví dụ 65 (1,85g) và 5 mol/L axit clohydric (19mL) được đặt vào bình hình cà loại 50mL. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ bể (50°C) trong khoảng 26 giờ. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, và phần dung môi đã lọc được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần dư tạo ra được rửa sạch theo dạng huyền phù đặc với metanol và etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề (0,89g) có các trị số tính chất vật lý sau đây.

(LC-MS/ELSD): (thời gian lưu: 0,66 phút);

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 1,97, 2,54, 2,63, 7,29-7,32, 7,54-7,63.

Ví dụ 67: N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-4-methyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid



Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 5, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 66 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 2.

TLC: R_f 0,62 (diclometan :metanol = 9:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,01, 2,53, 2,58, 2,86, 4,05, 6,42, 7,22, 7,42, 7,49-7,61, 8,20, 8,45, 8,50, 9,73.

Ví dụ 67 (1): N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy]phenyl}-4-methyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid

Hợp chất nêu ở tiêu đề có các trị số tính chất vật lý sau đây thu được bằng cách tiến hành có mục đích giống nhau như ở ví dụ 67, sử dụng hợp chất được tạo ra ở ví dụ 66 và hợp chất được tạo ra ở ví dụ 22.

TLC: R_f 0,48 (etyl axetat :metanol = 19:1);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,01, 2,52, 2,59, 2,93, 4,04, 6,45, 7,14, 7,23, 7,41, 7,55-7,68, 7,72, 8,47, 9,79.

Ví dụ thử nghiệm

Các ví dụ sinh học được mô tả dưới đây. Dựa vào các phương pháp thử nghiệm này, hiệu quả của hợp chất theo sáng chế đã được kiểm nghiệm.

Ví dụ sinh học 1: đo hoạt tính ức chế Axl (thử nghiệm in vitro)

Hoạt tính ức chế enzyme Axl được đo bằng cách sử dụng hệ thống LanthaScreen (nhãn hiệu đã được đăng ký) (Invitrogen) dựa vào hướng dẫn kèm theo. Sử dụng các chất phản ứng được thể hiện dưới đây.

Dung dịch đệm phản ứng: dung dịch chứa HEPES 50 mmol/L (pH7,5), Brij35 0,01%, MgCl_2 10 mmol/L và EGTA 1 mmol/L được điều chế bằng cách sử dụng nước cất.

Dung dịch chất thử: dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm có nồng độ gấp 5 lần so với nồng độ cuối được điều chế bằng cách pha loãng gấp 20 lần dung dịch DMSO của hợp chất thử nghiệm của mỗi nồng độ với dung dịch đệm phản ứng.

Dung dịch Enzym: dung dịch chứa enzym Axl 400 ng/mL được điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm phản ứng.

Dung dịch môi: dung dịch chứa ATP 45 $\mu\text{mol/L}$ và Fluorescein-Poly GT 500 nmmol/L (Invitrogen) được điều chế bằng cách sử dụng dung dịch đệm phản ứng.

Dung dịch môi: dung dịch chứa EDTA 20 mM và PY20 4 nM (Invitrogen) được điều chế bằng cách sử dụng Dilution B (Invitrogen).

Dung dịch DMSO 10 mmol/L của hợp chất thử nghiệm được phân tán vào đĩa có 96 giếng (Nunc), và, hơn nữa, dải pha loãng gấp 3 lần được điều chế sử dụng DMSO. Trong mỗi giếng của đĩa có 96 giếng cho phép đo, 5 μL mỗi dung dịch đệm phản ứng chứa DMSO được bổ sung vào nhóm trống và nhóm môi trường, và 5 μL của dung dịch chất thử được bổ sung vào nhóm chất thử nghiệm, tương ứng. Tiếp theo đó, 10 μL /giếng của dung dịch đệm phản ứng được bổ sung vào Nhóm trống, và mỗi 10 μL /giếng của enzym dung dịch được bổ sung vào nhóm môi trường và nhóm hợp

chất thử nghiệm, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 10 phút. Sau khi kết thúc khuấy, 10 μL mỗi dung dịch môi được bổ sung vào mỗi giếng, tiếp theo khuấy ở nhiệt độ trong phòng với ánh sáng được che chắn trong khoảng 1 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, 25 μL của mỗi dung dịch môi được bổ sung vào mỗi giếng, và để lắng ở nhiệt độ trong phòng với ánh sáng được che chắn trong khoảng 30 phút. Sau khi để lắng, cường độ huỳnh quang tại 520 nm và 495 nm tại thời điểm bức xạ với ánh sáng kích thích 340 nm được đo bằng cách sử dụng Analyst GT (Molecular Devices). Sự photophoryl hóa của cơ chất nhân tạo được xác định số lượng bằng sự chuyển năng lượng huỳnh quang kiểu cộng hưởng phân giải theo thời gian (TR-FRET). Tỷ lệ TR-FRET được tính bằng cách chia tín hiệu huỳnh quang 520 nm cho tín hiệu huỳnh quang 495 nm cho mỗi giếng, và tỷ lệ ức chế (%) trong nhóm hợp chất thử nghiệm được tính dựa vào công thức toán học sau đây.

Công thức toán học 1

$$\text{Tỷ lệ ức chế (\%)} = [1 - (\text{tỷ lệ TR-FRET của nhóm hợp chất thử nghiệm} - A) / (B - A)] \times 100$$

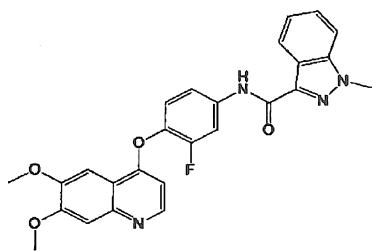
A: trị số trung bình của các tỷ lệ TR-FRET của nhóm trống

B: trị số trung bình của các tỷ lệ TR-FRET của nhóm môi trường

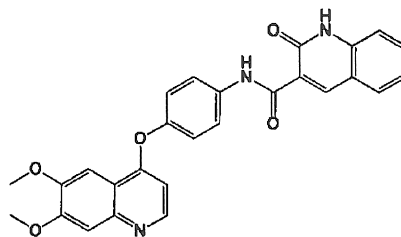
Các trị số của 50% tỷ lệ ức chế (các trị số IC₅₀) của hợp chất thử nghiệm được tính từ biểu đồ ức chế dựa vào tỷ lệ ức chế của các hợp chất thử nghiệm trong mỗi nồng độ.

Kết quả là, theo các hợp chất sáng chế, các trị số IC₅₀ của hợp chất của, ví dụ, các ví dụ 5, 5(1), 5(6), 17(2), và 23(2) là 0,0022 μM , 0,0056 μM , 0,0043 μM , 0,0044 μM , và 0,0011 μM , tương ứng.

Theo cách khác, như các hợp chất so sánh, đo hoạt tính ức chế Axl của mỗi hợp chất ở ví dụ 8 được mô tả trong Tài liệu patent 1 (Hợp chất so sánh A) và hợp chất 2 của ví dụ 3 được mô tả trong Tài liệu patent 3 (hợp chất so sánh B), có cấu tạo sau đây,. Trong cả hai trường hợp, trị số IC₅₀ lớn hơn 10 μM .



Hợp chất so sánh A



Hợp chất so sánh B

Ví dụ sinh học 2: Đo tốc độ ngăn cản sự sinh trưởng bằng cách sử dụng dòng tế bào tiền B của chuột (Ba/F3 Axl) biểu hiện ổn định Axl

Pha chế dung dịch DMSO 0,1 mmol/L của hợp chất thử nghiệm vào đĩa có 96 giếng, và điều chế dãy pha loãng gấp 3 lần sử dụng DMSO. Các dung dịch DMSO của các hợp chất thử nghiệm, có các nồng độ khác nhau, được pha loãng thêm gấp 500 lần với môi trường RPMI1640 (chứa 10% HI-FBS, 1% penixilin) và điều chế dung dịch được pha loãng của hợp chất thử nghiệm có nồng độ gấp 500 lần so với nồng độ cuối. Trong mỗi giếng của đĩa có 96 giếng (BD Biosciences) cho phép đo, 50 μ L môi trường RPMI được bổ sung vào nhóm trống, 50 μ L môi trường RPMI chứa 0,2% DMSO được bổ sung vào nhóm môi trường, và 50 μ L dung dịch được pha loãng của hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào nhóm hợp chất thử nghiệm, tương ứng. Ba/F3 Axl được pha loãng với môi trường để có mật độ 2×10^5 tế bào/mL để điều chế huyền phù tế bào. Trong mỗi giếng của đĩa có 96 giếng cho phép đo, 50 μ L môi trường RPMI được bổ sung vào nhóm trống, và 50 μ L huyền phù tế bào được bổ sung vào nhóm môi trường và nhóm hợp chất thử nghiệm, tương ứng, và các nhóm được để lắng ở nhiệt độ 37°C tại CO₂ 5% trong khoảng 48 giờ. Sau khi để lắng, Đơn vị ánh sáng tương đối (RLU) được đo bằng cách sử dụng CELLTITER-GLO (nhãn hiệu đã được đăng ký) LUMINESCENT CELL VIABILITY ASSAY (Promega). Phép đo được thực hiện theo hướng dẫn kèm theo. Bổ sung vào mỗi giếng, 100 μ L dung dịch phát sáng. Đĩa được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 3 phút và sau đó để lắng ở nhiệt độ trong phòng với ánh sáng được che chắn trong khoảng 10 phút, và RLU được đo bằng cách

sử dụng Microplate Reader (SpectraMax M5e, Molecular Devices). Các trị số trung bình của RLU của Nhóm trống và nhóm môi trường được tính tương ứng, và tốc độ ngăn cản sự sinh trưởng của nhóm hợp chất thử nghiệm được tính.

Công thức toán học 2

Tốc độ ngăn cản sự sinh trưởng (%) =

$$\{1 - (\text{RLU của nhóm hợp chất thử nghiệm} - A) / (B - A)\} \times 100$$

A: trung bình trị số của RLU của Nhóm trống

B: trung bình trị số của RLU của nhóm môi trường

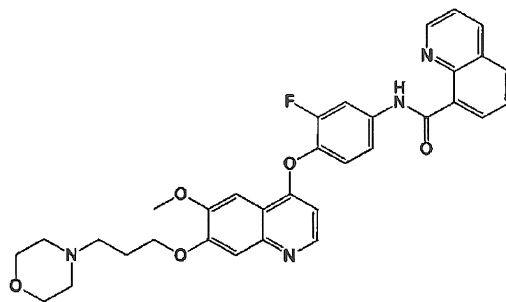
Trị số của tỷ lệ ức chế 50% (trị số IC50) của hợp chất thử nghiệm được tính từ biểu đồ ức chế dựa vào tỷ lệ ức chế trong mỗi nồng độ của hợp chất thử nghiệm.

Kết quả là, theo các hợp chất theo sáng chế, các trị số IC50 của các hợp chất của, ví dụ, các ví dụ 5, 5(1), 5(6), 17(2), và 23(2) là 0,0007 μM , 0,0008 μM , 0,0078 μM , 0,0012 μM , và 0,0012 μM , tương ứng.

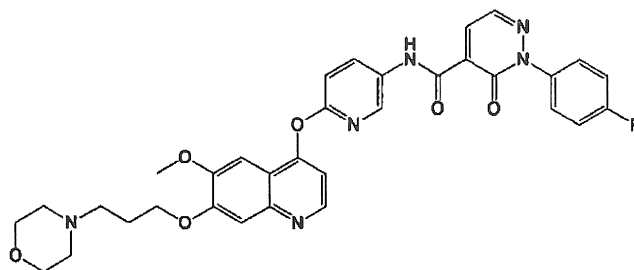
Theo cách khác, các trị số IC50 của các hợp chất so sánh A và B, là 0,62 μM và >10 μM , tương ứng.

Ví dụ sinh học 3: Đánh giá độ chọn lọc kinaza (thí nghiệm trong ống nghiệm)

Tương tự như ví dụ sinh học 1, đo các trị số của tỷ lệ ức chế 50% (trị số IC50) đối với các kinaza khác nhau (KDR, DDR1, FLT4, và ROS) của hợp chất thử nghiệm. Hoạt tính ức chế chọn lọc Axl của hợp chất thử nghiệm đối với các kinaza, ví dụ, KDR, được tính dựa vào tỷ lệ được đề cập ở trên của các trị số IC50. Các trị số được tính được thể hiện trong Bảng 1 sau đây. Để làm hợp chất thử nghiệm, đối với hợp chất theo sáng chế, các hợp chất của các ví dụ 5, 5(1), 17(2), và 23(2) được sử dụng, và đối với các hợp chất so sánh, hợp chất của ví dụ 5 (hợp chất so sánh C) và hợp chất của ví dụ 92 (hợp chất so sánh D) được mô tả trong Tài liệu patent 5 có cấu trúc sau đây được sử dụng.



Hợp chất so sánh C



Hợp chất so sánh D

Bảng 1

	KDR [IC50] / Ax1 [IC50]
Ví dụ 5	Khoảng 900 lần
Ví dụ 5(1)	Khoảng 1800 lần
Ví dụ 17(2)	Khoảng 650 lần
Ví dụ 23(2)	Khoảng 520 lần
Hợp chất so sánh C	Khoảng 0,2 lần
Hợp chất so sánh D	Khoảng 28 lần

Các kết quả được thể hiện rằng hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế chọn lọc Ax1 trên KDR so với các hợp chất so sánh. KDR là kinaza cũng được gọi là thụ thể của yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu 2 (Thụ thể của VEGF 2). Nó được biết đến rằng sự ức chế của KDR có thể gây ra tác dụng phụ của việc huyết áp tăng (Hypertension, tập 39, trang 1095-1100, 2002). Do đó, nó đề xuất các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất ưu việt có khả năng tránh tác dụng phụ, mà là vấn đề trong

các hợp chất so sánh, ví dụ, chúng tăng huyết áp. Hơn nữa, nó cũng được đề xuất rằng 3 kiểu khác của kinaza (DDR1, FLT4, và ROS) có thể gây ra tác dụng phụ để tránh được, từ kiểu hình của chuột KO hoặc chuột biến đổi gen. Rõ ràng là hợp chất theo sáng chế có chọn lọc ưu việt đối với các kinaza đặc hiệu và do đó có khả năng tránh tác dụng phụ.

Ví dụ sinh học 4: Phép đo hoạt tính ức chế của enzym chuyển hóa thuốc (tác dụng ức chế CYP2C8 ở người)

Phản ứng được thực hiện trong đĩa có 384 giếng. Đối với chất đối chứng dương (CYP2C8: quercetin), điều chế dung dịch, mà đã điều chỉnh với DMSO để có nồng độ cao hơn 300 lần so với nồng độ cuối (CYP2C8: 22,5 và 225 $\mu\text{mol/L}$) và được pha loãng gấp 75 lần so với nước cất chứa 2,7% axetonitril, (CYP2C8: 0,3 và 3 $\mu\text{mol/L}$). Các hợp chất thử nghiệm được điều chế để có nồng độ 0,3 và 3 $\mu\text{mol/L}$ với DMSO, và sau đó được pha loãng gấp 75 lần với nước cất chứa 2,7% axetonitril để được 4 và 40 $\mu\text{mol/L}$. Sau đó, dung dịch hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng sự bổ sung chất đệm kali phosphat (pH 7,4), magie clorua (5 mol/L), chất nền (CYP2C8: Luciferin-ME, 150 $\mu\text{mol/L}$), và CYP2C8 vi lập thể gan biểu hiện kiểu E.coli (Cypex, 30 pmol/L) (các trị số về số lượng là các nồng độ cuối). Phản ứng được mở đầu bằng cách bổ sung 8 μL hỗn hợp phản ứng này, 4 μL hợp chất thử nghiệm và dung dịch đối chứng dương mà đã điều chế như được mô tả ở trên, và 4 μL dung dịch hệ thống sản xuất NADPH (5,2 mM NADP, 13,2 mM glucoza-6-phosphat, 1,6 U/mL glucoza-6-phosphat dehydroaza) và việc ủ được thực hiện ở nhiệt độ 37°C trong khoảng 30 phút. Sau đó, 16 μL dung dịch luxiferaza được bổ sung để dừng phản ứng và cho phép luciferin phát ra ánh sáng, và đo cường độ phát sáng của dung dịch phản ứng. Tỷ lệ ức chế là tốc độ giảm (tỷ lệ ức chế) của cường độ phát sáng khi so sánh với sự kiểm soát trong đó phản ứng được thực hiện bằng sự bổ sung của DMSO thay cho dung dịch hợp chất thử nghiệm. Tỷ lệ ức chế được tính theo công thức toán học sau đây.

Công thức toán học 3

Tỷ lệ ức chế (%) = $100 - \{(\text{cường độ phát sáng của hợp chất thử nghiệm} - \text{cường độ phát sáng mẫu}) / (\text{cường độ phát sáng kiểm soát} - \text{cường độ phát sáng mẫu}) \times 100\}$

Trị số IC₅₀ được xác định là < 1 μM khi tỷ lệ ức chế tại 1 μmol/L ít hơn 50%; và > 10 μM khi tỷ lệ ức chế tại 10 μmol/L không ít hơn 50%. Vùng nằm giữa các vùng được đề cập ở trên (không ít hơn 50% tại 1 μmol/L và không ít hơn 50% tại 10 μmol/L) được tính sử dụng công thức toán học sau đây:

Công thức toán học 4

$$IC_{50} = (50-b) / a$$

trong đó a và b là độ nghiêng và phần mặt phẳng của đường hồi quy tuyến tính: $y = ax + b$ mà đi qua 2 điểm: nồng độ và tỷ lệ ức chế tại 1 μmol/L và nồng độ và tỷ lệ ức chế tại 10 μmol/L.

Các trị số IC₅₀ của các hợp chất so sánh và các hợp chất theo sáng chế được đo sử dụng phương pháp đo được nêu trên.

Kết quả là, trị số IC₅₀ của CYP2C8 là 2,6 μM đối với hợp chất so sánh E (ví dụ 133 được mô tả trong Tài liệu patent 4). Theo cách khác, đối với hợp chất theo sáng chế, các trị số IC₅₀ của CYP2C8 là >10 μM theo các hợp chất của, ví dụ, các ví dụ 5, 5(1), 17(2), và 23(2). Do đó, đã thể hiện rằng hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế CYP ít hơn đối với hợp chất so sánh.

Ví dụ bào chế

Ví dụ bào chế 1

Các thành phần chỉ ra dưới đây được pha trộn bằng phương pháp tiêu chuẩn, tiếp theo đưa hỗn hợp vào các viên nén để thu được 10,000 viên nén mỗi viên chứa 10 mg thành phần hoạt chất.

· N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid ... 100 g

· canxi carboxymetyl xenluloza (chất phân hủy) ... 20 g

- magie stearat (chất bôi trơn) ... 10 g
- xenluloza vi tinh thể ... 870 g

Ví dụ bào chế 2

Các thành phần chỉ ra dưới đây được pha trộn bằng phương pháp tiêu chuẩn, được lọc qua bộ lọc loại bỏ bụi, được rót đầy các ống thuốc tiêm sao cho mỗi ống thuốc tiêm chứa 5mL, và được tiệt trùng bằng nhiệt trong nồi hấp để thu được 10,000 ống thuốc tiêm mỗi ống chứa 20 mg thành phần hoạt chất.

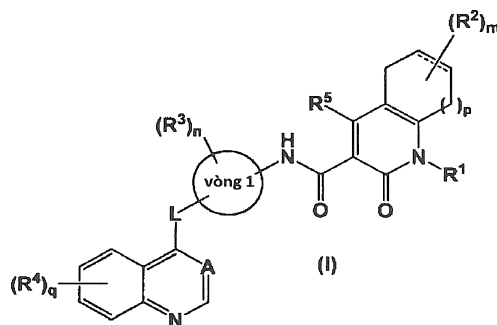
- N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyl)oxy]-2-pyridinyl}-7,7-dimethyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamid ... 200g
- mannitol ... 20g
- nước cất ... 50L

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế Axl mạnh, và do đó, là hữu dụng để điều trị bệnh liên quan đến Axl, ví dụ, bệnh ung thư, bệnh thận, bệnh do hệ thống miễn dịch, và bệnh do hệ tuần hoàn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I):



trong đó: R^1 là (1) nhóm alkyl C1–8 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^{11} , (2) vòng cacbon C3–7 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^{12} , hoặc (3) dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 5 R^{13} , trong đó khi nhóm alkyl C1–8 là R^1 là nhóm alkyl mạch nhánh, nhóm alkyl C1–3 được phân nhánh từ cùng nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, tùy ý tạo thành vòng cacbon C3–7 no,

R^2 là (1) nhóm alkyl C1–4, (2) nguyên tử halogen, (3) nhóm haloalkyl C1–4, (4) nhóm oxo, (5) nhóm $-OR^{21}$, hoặc (6) nhóm $=NR^{22}$,

R^3 là (1) nhóm alkyl C1–4, (2) nguyên tử halogen, hoặc (3) nhóm haloalkyl C1–4,

R^4 là (1) nhóm alkoxy C1–4, (2) nhóm haloalkyl C1–4, (3) nhóm $-OR^{41}$, (4) nhóm alkyl C1–4, (5) nhóm alkenyloxy C2–4, hoặc (6) nhóm alkynyloxy C2–4,

R^5 là (1) nguyên tử hydro, (2) nhóm alkyl C1–4, (3) nguyên tử halogen, (4) nhóm haloalkyl C1–4, hoặc (5) nhóm $-OR^{21}$,

R^{11} là (1) nhóm $-OR^{101}$, (2) nhóm $SO_2 R^{10}$, (3) nhóm $NR^{103} R^{104}$, hoặc (4) vòng cacbon C3–7 tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen,

R^{12} là (1) nhóm alkyl C1–8 tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl, hoặc (2) nguyên tử halogen,

R^{13} là (1) nhóm alkyl C1–8 tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl, hoặc (2) nguyên tử halogen,

R^{21} là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

R^{22} là (1) nhóm hydroxyl, hoặc (2) nhóm alkoxy C1–4,

R^{41} là

(1) nguyên tử hydro;

(2) nhóm alkyl C1–8 được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (a) nhóm vòng có từ 5 đến 7 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 từ 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkyl C1–4, (ii) nhóm haloalkyl C1–4, và (iii) nguyên tử halogen, (b) $NR^{401}R^{402}$, (c) nhóm hydroxyl, và (d) nhóm SO_2R^{403} ;

(3) nhóm alkenyl C2–8 được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (a) nhóm vòng có từ 5 đến 7 phần tử tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkyl C1–4, (ii) nhóm haloalkyl C1–4, và (iii) nguyên tử halogen, (b) $NR^{401}R^{402}$, (c) nhóm hydroxyl, và (d) nhóm SO_2R^{403} ; hoặc

(4) nhóm alkynyl C2–8 được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (a) nhóm vòng có từ 5 đến 7 phần tử tùy ý được thế bằng từ 1 đến 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm (i) nhóm alkyl C1–4, (ii) nhóm haloalkyl C1–4, và (iii) nguyên tử halogen, (b) $NR^{401}R^{402}$, (c) nhóm hydroxyl, và (d) nhóm SO_2R^{403} ,

R^{101} là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

R^{102} là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

mỗi R^{103} và R^{104} độc lập là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

mỗi R^{401} và R^{402} độc lập là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

R^{403} là (1) nguyên tử hydro, hoặc (2) nhóm alkyl C1–4,

A là (1) CH, hoặc (2) nguyên tử nitơ,

L là (1) -O-, (2) -NH-, (3) -C(O)-, (4) -CR⁶R⁷-, (5) -S-, (6) -S(O)-, hoặc (7) -S(O)₂-,

mỗi R⁶ và R⁷ độc lập là (1) nguyên tử hydro, (2) nguyên tử halogen, (3) nhóm

alkyl C1–4, (4) nhóm hydroxyl, hoặc (5) NH_2 ,

vòng 1 là benzen hoặc pyridin,

----- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi,

m là số nguyên từ 0 đến 5,

n là số nguyên từ 0 đến 5,

p là số nguyên từ 0 đến 2,

q là số nguyên từ 0 đến 4,

khi m bằng 2 hoặc lớn hơn, nhiều R^2 có thể giống nhau hoặc khác nhau, và khi 2 R^2 là nhóm alkyl C1–3 và nguyên tử cacbon giống nhau, R^2 , cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, có thể tạo thành vòng cacbon C3–7 no,

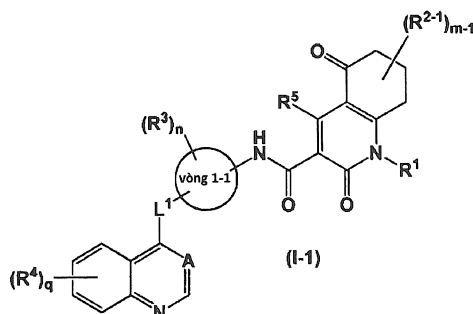
khi n là 2 hoặc lớn hơn, nhiều R^3 có thể giống nhau hoặc khác nhau, và

khi q là 2 hoặc lớn hơn, nhiều R^4 có thể giống nhau hoặc khác nhau, muối của chúng, solvat của chúng, hoặc N-oxit của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó m là một hoặc lớn hơn, và một R^2 cần thiết là nhóm OXO.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó L là (1) -O-, (2) -NH-, hoặc (3) -C(O)-.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức chung (I-1):



trong đó: R^{2-1} là (1) nhóm alkyl C1–4, (2) nguyên tử halogen, (3) nhóm haloalkyl C1–4, (4) nhóm $-\text{OR}^{21}$, hoặc (5) nhóm $=\text{NR}^{22}$,

m-1 là số nguyên từ 0 đến 4,

L^1 là (1) -O-, (2) -NH-, hoặc (3) -C(O)-,

vòng 1-1 là benzen hoặc pyridin,

khi m-1 là 2 hoặc lớn hơn, nhiều R^{2-1} có thể giống nhau hoặc khác nhau, và khi 2 R^{2-1} là nhóm alkyl C1-3 và ở trên cùng nguyên tử cacbon, R^{2-1} , cùng với nguyên tử cacbon được gắn vào đó, có thể tạo thành vòng cacbon C3-7 no, và

các ký hiệu khác là như được xác định theo điểm 1.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất này là:

- (1) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (2) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-7,7-dimetyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (3) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(2,2-dimetylpropyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (4) N-[5-({7-[3-(4-morpholinyloxy)-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (5) N-{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-3-flophenyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (6) N-{4-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)phenyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (7) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(4-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (8) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(3-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (9) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(2-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (10) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,
- (11) N-{5-[(6,7-dimetoxy-4-quinazolinyloxy)-2-pyridinyl]-1-(4-flophenyl)-

2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(12) N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-1-[(2S)-1-hydroxy-3-methyl-2-butanyl]-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(13) N-{4-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy)-3-flophenyl]}-1-(3-flophenyl)-2,5-dioxo-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(14) N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-6,6-dimethyl-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(15) N-[5-(6-methoxy-7-[3-(4-morpholinyl)propoxy]-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit,

(16) N-(5-{[7-(3-hydroxy-3-methylbutoxy)-6-methoxy-4-quinolinyloxy]-2-pyridinyl})-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit, hoặc

(17) N-[5-(6-methoxy-7-[3-(1-pirolidinyl)propoxy]-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit.

6. Hợp chất N-{5-[(6,7-dimethoxy-4-quinolinyloxy)-2-pyridinyl]}-2,5-dioxo-1-phenyl-1,2,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolincarboxamit hoặc muối của nó.

7. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I) theo điểm 1, muối của chúng, solvat của chúng, hoặc N-oxit của chúng.