



(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)



1-0029707

(51)⁸ C07D 491/048; C07D 498/04; A61K 31/436; A61K 31/437; A61K 31/4375; A61K 31/44; A61K 31/4427; A61K 31/444; A61K 31/47; A61K 31/4704; A61K 31/4709; A61K 31/517; A61K 31/536; A61K 31/538; A61P 31/14; C07D 213/36; C07D 213/68; C07D 221/04; C07D 401/04; C07D 413/04; C07D 471/04; C07D 491/052; C07D 491/20; A61K 31/435; A61K 31/4355

(21) 1-2017-03746

(22) 24/02/2016

(86) PCT/US2016/019393 24/02/2016

(87) WO 2016/138158 01/09/2016

(30) 62/120,671 25/02/2015 US; 62/200,483 03/08/2015 US

(45) 25/10/2021 403

(43) 25/01/2018 358A

(73) ALIOS BIOPHARMA, INC. (US)

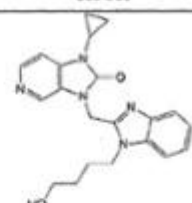
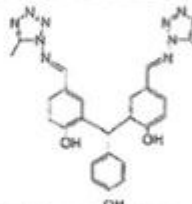
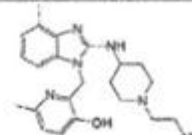
260 E. Grand Avenue, 2nd Floor, South San Francisco, CA 94080, United States of America

(72) WANG, Guangyi (US); BEIGELMAN, Leonid (US); TRUONG, Anh (US); STEIN, Karin, Ann (US).

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

(54) HỢP CHẤT KHÁNG VIRUT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất kháng virus, dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất kháng virus, để sử dụng trong điều chế thuốc nhằm làm giảm nhẹ và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virus paramyxovirus bằng một hoặc nhiều hợp chất có cấu tạo từ các phân tử nhỏ. Các ví dụ về nhiễm virus paramyxovirus bao gồm bệnh nhiễm trùng do virus hợp bào hô hấp người (RSV) gây ra.

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
BMS-433771	1-(cyclopropyl-3-[[1-(4-hydroxybutyl)benzimidazol-2-yl)methyl]imidazo[4,5-c]pyridine-2-yl	
VP-14637 (VDY-637)	5,5'-bis[1-((5-amino-1H-tetrazol-4-yl)methyl)-2,4'-methylenebisphenol	
JHU-2408068	2-[[2-[[1-(2-aminoethyl)-4-piperidinyl]amino]-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl]-6-methyl-3-pyridinol	

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến các lĩnh vực hóa học, hóa sinh và dược. Cụ thể hơn, sáng chế bộc lộ các hợp chất kháng virus mới, cùng với các dược phẩm và các phương pháp tổng hợp các hợp chất và dược phẩm này. Sáng chế cũng bộc lộ các phương pháp làm giảm nhẹ và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virus paramyxovirus bằng một hoặc nhiều hợp chất có cấu tạo từ các phân tử nhỏ.

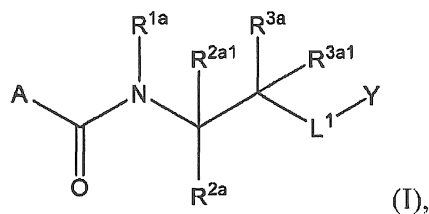
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các bệnh nhiễm virus đường hô hấp, bao gồm các bệnh nhiễm virus đường hô hấp trên và dưới, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu cho hàng triệu người mỗi năm. Các bệnh nhiễm virus đường hô hấp trên liên quan đến mũi, xoang, cổ họng và/hoặc thanh quản. Các bệnh nhiễm virus đường hô hấp dưới liên quan đến hệ hô hấp bên dưới dây thanh quản, bao gồm khí quản, phế quản chính và phổi. Virus hợp bào hô hấp người (RSV) là nguyên nhân phổ biến gây nhiễm trùng đường hô hấp. Có tới 60% trẻ sơ sinh bị nhiễm RSV trong năm đầu tiên của cuộc đời. Trẻ em và người trưởng thành cũng bị nhiễm RSV, trong đó thường biểu hiện là nhiễm trùng đường hô hấp dưới với khả năng có các biến chứng của bệnh viêm phế quản. Các nhiễm trùng RSV có thể đặc biệt nghiêm trọng ở các bệnh nhân là trẻ nhỏ và người lớn tuổi. RSV là virus ARN sợi đơn đối mã được phân loại trong họ Paramyxoviridae, bao gồm các virus gây bệnh Newcastle (bệnh gà rù), virus parainfluenza, virus gây bệnh quai bị, sởi, và virus gây bệnh sởi trên chó.

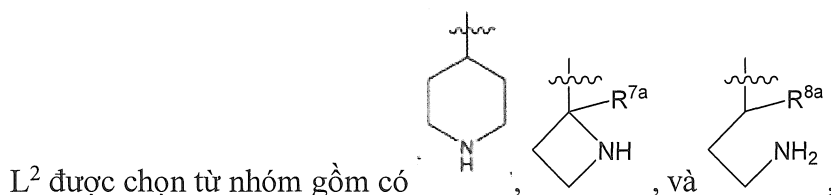
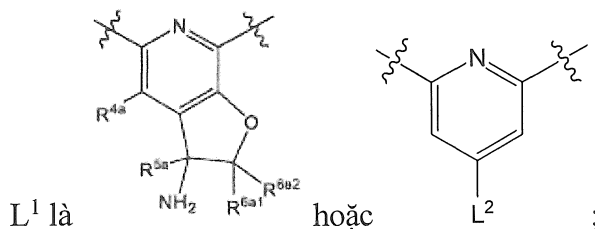
Bất kỳ thảo luận nào của các tài liệu tình trạng kỹ thuật sáng chế trong suốt bản mô tả này không được coi là sự thừa nhận rằng tài liệu tình trạng kỹ thuật trước đó đã được biết đến rộng rãi hoặc là tạo thành một phần của kiến thức chung trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I), có cấu trúc:



hoặc muối được dụng của chúng,
trong đó:



A được chọn từ nhóm gồm có xycloalkyl được thế tùy ý, xycloalkenyl được thế tùy ý, aryl được thế tùy ý, heteroaryl được thế tùy ý và heteroxyclyl được thế tùy ý;

Y được chọn từ nhóm gồm có aryl được thế tùy ý, heteroaryl được thế tùy ý và heteroxyclyl được thế tùy ý;

R^{1a} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl không được thế;

R^{2a} và R^{2a1} , một cách độc lập, đều là hydro hoặc C_{1-4} alkyl không được thế;

R^{3a} và R^{3a1} , một cách độc lập, đều là hydroxy, CHF_2 , hoặc CF_3 ;

R^{4a} được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen, hydroxy, C_{1-8} alkyl được thế tùy ý, C_{1-8} alkoxy được thế tùy ý và haloalkyl;

R^{5a} là C_{1-6} alkyl không được thế hoặc $-(CH_2)_{1-4}OH$;

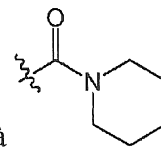
mỗi R^{6a1} , mỗi R^{6a2} , được chọn độc lập từ nhóm gồm có hydro, halogen, C_{1-6} alkyl không được thế và hydroxy; và

R^{7a} và R^{8a} , một cách độc lập, đều là C_{1-6} alkyl không được thế;

trong đó, khi A là phenyl, A được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: C_{1-4} alkyl không được thế, C_{1-4} alkyl được thế, xycloalkyl,

hydroxy, C₁₋₄ alkoxy được thế, C₁₋₄ alkoxy không được thế, halogen, haloalkyl, haloalkoxy được thế tùy ý, nitro, amino, amin được thế một lần, amin được thế hai lần, -O-amidơ, sulfenyl, alkoxyalkyl, aryl được thế tùy ý, heteroaryl đơn vòng được thế tùy ý, heteroxyclyl đơn vòng được thế tùy ý, aryl(C₁₋₄ alkyl) được thế tùy ý, heteroaryl(C₁₋₄ alkyl) đơn vòng được thế tùy ý, heteroxyclyl(C₁₋₄ alkyl) đơn vòng được thế tùy ý, hydroxyalkyl và aminoalkyl, và trong đó C₁₋₄ alkoxy được thế được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, hydroxy, C₁₋₄ alkyl, xyano, amino, amin được thế một lần, amin được thế hai lần, sulfonamidocarbonyl, hydroxamidin, C-amidơ, axyl, C-cacboxy, O-cacboxy, sulfonyl, S-sulfonamidơ, axit amin liên kết với O và este cacbonat;

trong đó, khi Y được thế, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều R^B được chọn độc lập từ nhóm gồm có: xyano, halogen, C₁₋₄ alkyl không được thế, C₂₋₄ alkenyl không được thế, C₂₋₄ alkynyl không được thế, aryl được thế tùy ý, heteroaryl 5 hay 6 cạnh được thế tùy ý, heteroxyclyl 5 hay 6 cạnh được thế tùy ý, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, alkoxyalkyl, C₁₋₄ haloalkyl, haloalkoxy, axyl không được thế, -C-cacboxy được thế tùy ý, -C-amidơ được thế tùy ý, sulfonyl,



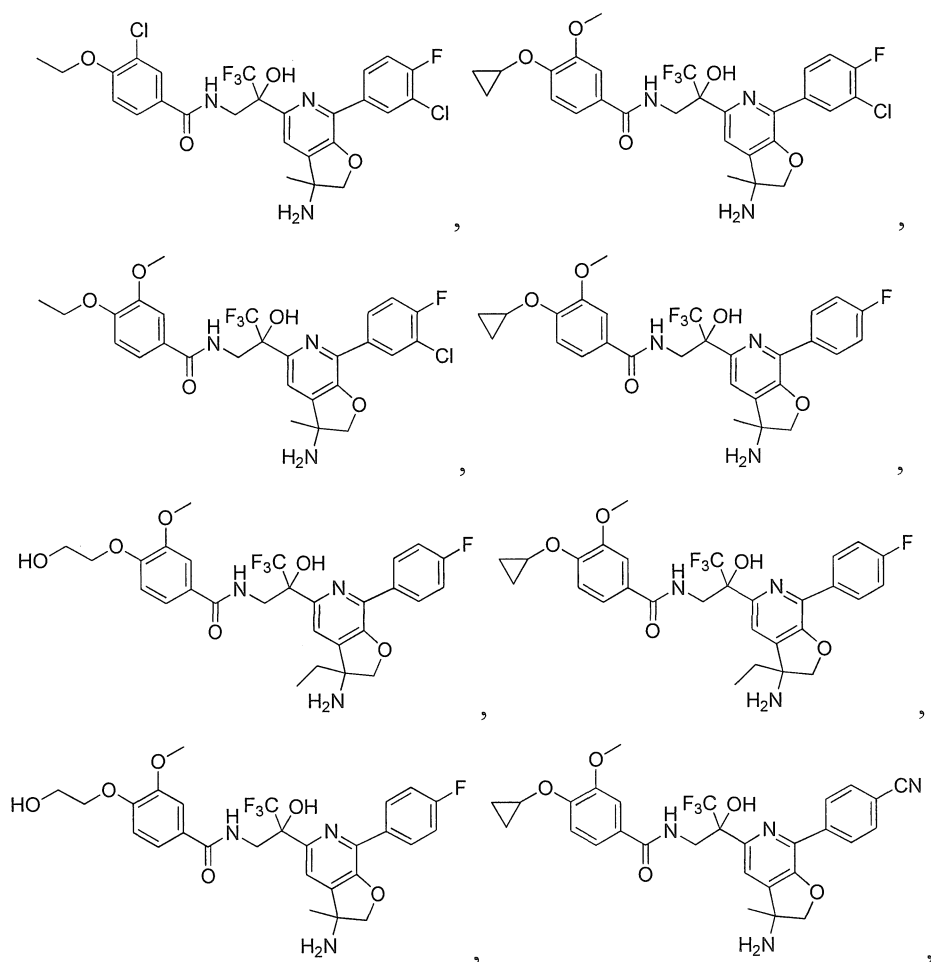
cabonyl, amino, amin được thế một lần, amin được thế hai lần và

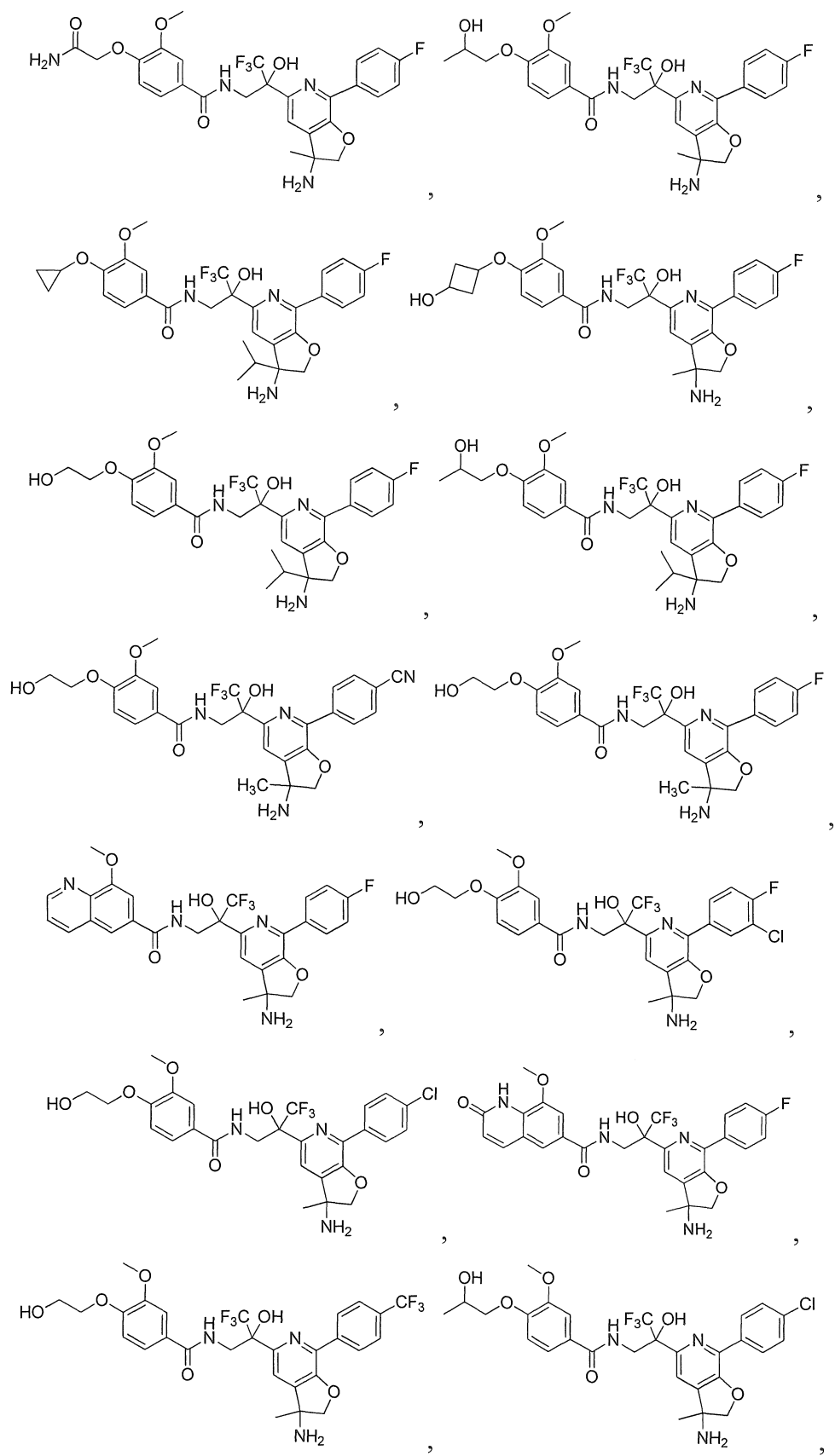
trong đó, khi nhóm được thế, trừ khi có quy định khác đi, nhóm được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, axylalkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, aminoalkyl, axit amin, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl), heteroxyclyl(alkyl), hydroxyalkyl, axyl, xyano, halogen, thiocarbonyl, O-cacbamyl, N-cacbamyl, O-thiocacbamyl, N-thiocacbamyl, C-amidơ, N-amidơ, S-sulfonamidơ, Nsulfonamidơ, C-cacboxy, O-cacboxy, isoxyanato, thioxyanato, isothioxyanato, azidơ, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamidơ, amino, nhóm amin được thế một lần và nhóm amin được thế hai lần,

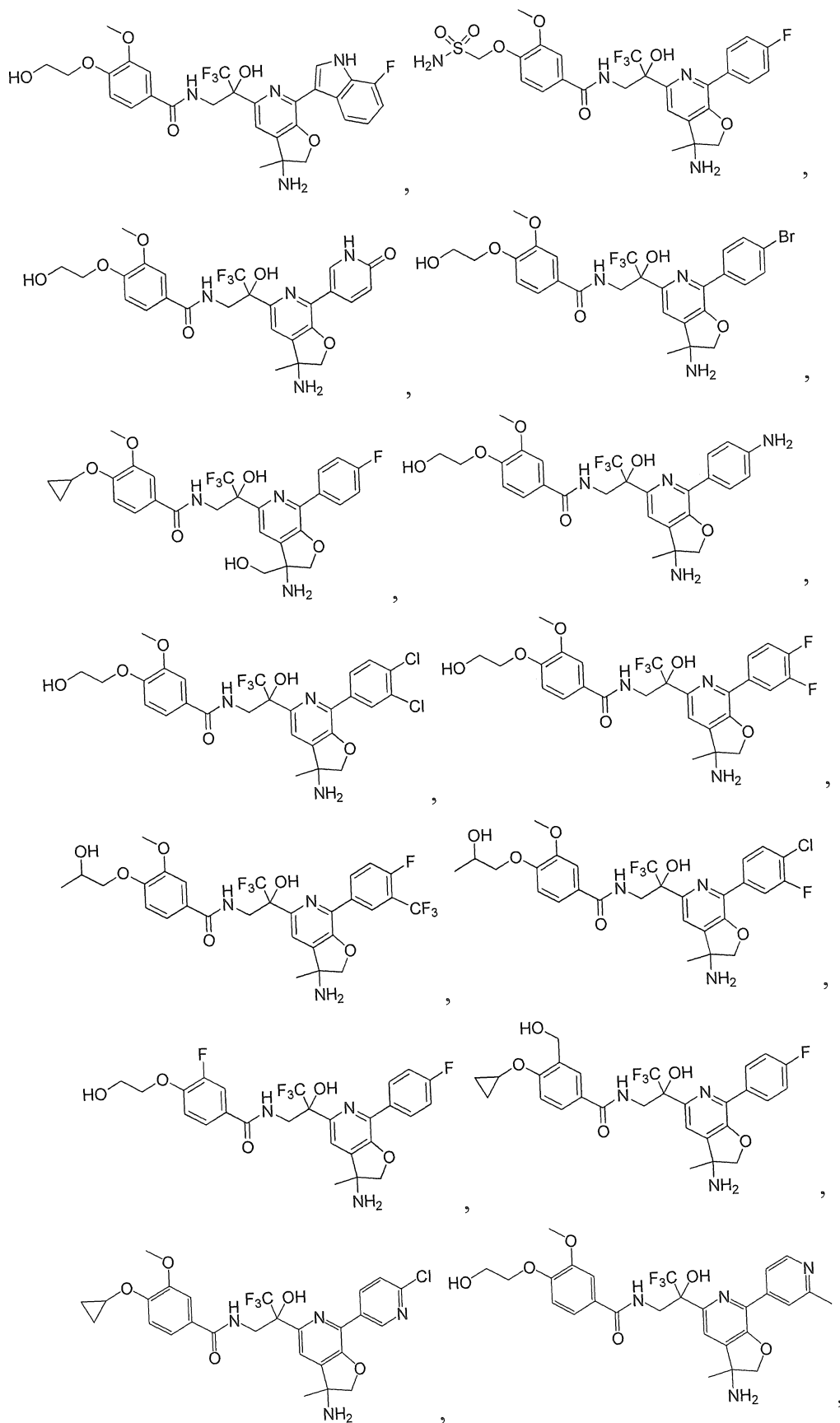
trong đó, mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl), heteroxyclyl(alkyl),

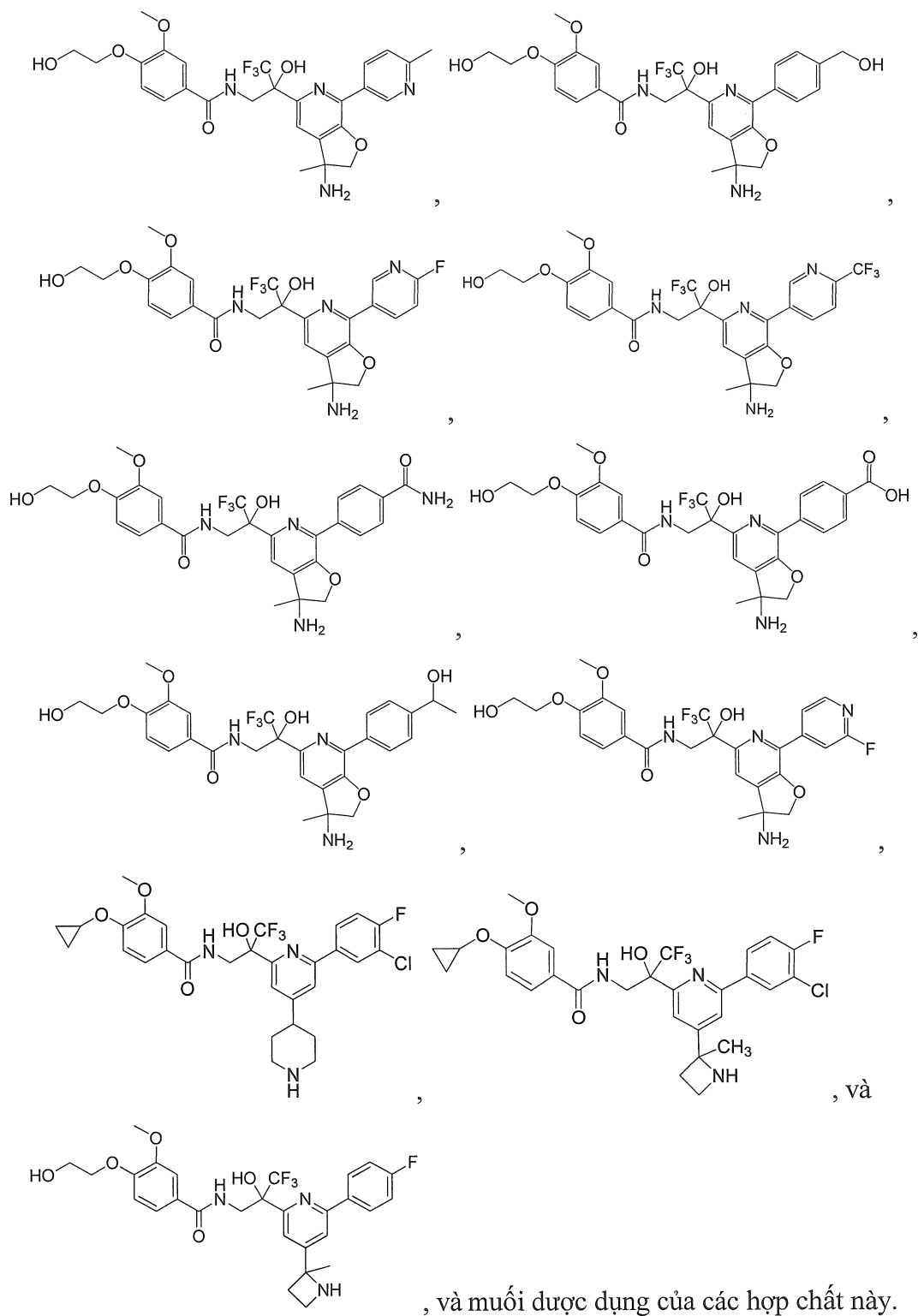
hydroxyalkyl, axyl, thiocarbonyl, O-cacbamyl, N-cacbamyl, O-thiocacbamyl, N-thiocacbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-cacboxy, O-cacboxy, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, và haloalkoxy đã nêu độc lập được thể hoặc không được thể bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, axylalkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, aminoalkyl, axit amin, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl), heteroxyclyl(alkyl), hydroxyalkyl, axyl, xyano, halogen, thiocarbonyl, O-cacbamyl, N-cacbamyl, O-thiocacbamyl, N-thiocacbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-cacboxy, O-cacboxy, isoxyanato, thioxyanato, isothioxyanato, azido, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, amino, nhóm amin được thể một lần và nhóm amin được thể hai lần;

miễn là hợp chất có công thức (I) không phải là hợp chất bất kỳ trong nhóm gồm có:









Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo khía cạnh thứ nhất, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang, chất pha loãng, tá được dụng hoặc kết hợp của chúng.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế mô tả việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo khía cạnh thứ nhất, hoặc muối được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để làm giảm nhẹ hoặc điều trị bệnh nhiễm vi rút paramyxovirus.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế mô tả việc sử dụng lượng hữu hiệu hợp chất theo khía cạnh thứ nhất, hoặc muối được dụng của nó, trong sản xuất thuốc để ức chế sự sao chép vi rút paramyxovirus.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế mô tả phương pháp làm nhẹ và/hoặc điều trị bệnh nhiễm vi rút paramyxovirus, bao gồm bước cho đối tượng nhiễm vi rút paramyxovirus dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo khía cạnh thứ nhất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ hai, tùy ý còn bao gồm bước dụng một hoặc nhiều tác nhân kháng vi rút khác.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế mô tả phương pháp ức chế sự sao chế vi rút paramyxovirus, bao gồm bước cho tế bào nhiễm vi rút paramyxovirus tiếp xúc với lượng hữu hiệu hợp chất theo khía cạnh thứ nhất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm theo khía cạnh thứ hai, tùy ý còn bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với một hoặc nhiều tác nhân kháng vi rút khác.

Trừ khi ngữ cảnh của sáng chế yêu cầu rõ ràng theo cách khác, trong suốt bản mô tả này, các từ “bao gồm”, “đang bao gồm”, và các từ tương tự cần được hiểu theo nghĩa bao hàm trái ngược với nghĩa loại trừ hoặc toàn bộ; có nghĩa là, theo nghĩa “bao gồm, nhưng không giới hạn”.

Một số phương án được đề xuất ở đây liên quan đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Một số phương án được bộc lộ trong bản mô tả này đề cập đến các phương pháp làm giảm nhẹ và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virus paramyxovirus, các phương pháp này có thể bao gồm bước cho đối tượng đang bị nhiễm virus paramyxovirus sử dụng một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó. Các phương án khác được bộc lộ trong bản mô tả này đề cập đến việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất được phẩm nhằm làm giảm nhẹ và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virus paramyxovirus. Các phương án khác nữa được bộc lộ trong bản mô tả này đề cập đến các hợp chất có

công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng nhằm làm giảm nhẹ và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virus paramyxovirus. Các phương án khác nữa được bộc lộ trong bản mô tả này đề cập đến phương pháp làm giảm nhẹ và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virus paramyxovirus, phương pháp này có thể bao gồm bước cho tế bào bị nhiễm virus paramyxovirus tiếp xúc với một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó. Một số phương án được bộc lộ trong bản mô tả này đề cập đến phương pháp ức chế sự sao chép virus paramyxovirus, phương pháp này có thể bao gồm bước cho tế bào bị nhiễm virus paramyxovirus tiếp xúc với một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó. Ví dụ, bệnh nhiễm virus paramyxovirus có thể có nguyên nhân từ virus henipavirus, virus morbillivirus, virus respirovirus, virus rubulavirus, virus pneumovirus (bao gồm nhiễm trùng do virus hợp bào đường hô hấp), virus metapneumovirus, virus hendra virus, virus nipah virus, virus sởi, vi rút sendai, virus quai bị, virus parainfluenza người (HPIV-1, HPIV-2, HPIV-3 và HPIV-4) và/hoặc virus metapneumovirus.

Một số phương án được bộc lộ trong bản mô tả này đề cập đến phương pháp làm giảm nhẹ và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virus paramyxovirus, phương pháp này có thể bao gồm bước cho đối tượng đang bị nhiễm virus paramyxovirus sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó (ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó), hoặc được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân khác được mô tả trong bản mô tả này. Một số phương án được bộc lộ trong bản mô tả này đề cập đến phương pháp làm giảm nhẹ và/hoặc điều trị bệnh nhiễm virus paramyxovirus, phương pháp này có thể bao gồm bước cho tế bào bị nhiễm virus paramyxovirus tiếp xúc với một lượng hữu hiệu hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó (ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó), hoặc được phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân khác được mô tả trong bản mô tả này.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Hình 1 minh họa các ví dụ của các hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dung của nó trong các hợp chất bất kỳ nêu trên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Họ *Paramyxoviridae* là họ các virus ARN sợi đơn. Một số giống của họ *paramyxoviridae* bao gồm henipavirus, morbillivirus, respirovirus, rubulavirus, pneumovirus và metapneumovirus. Các virus này có thể được truyền từ người sang người bằng tiếp xúc trực tiếp hoặc tiếp xúc gần với các giọt nhỏ hoặc đồ vật bị nhiễm bệnh hô hấp. Các loài henipavirus bao gồm hendravirus và nipahvirus. Loài morbillivirus là virus gây bệnh sởi. Loài respirovirus bao gồm virus sendai và các virus parainfluenza người 1 và 3; và các loài rubulavirus bao gồm virus gây bệnh quai bị và các virus parainfluenza người 2 và 4; Loài metapneumovirus là virus metapneumovirus người.

Virus hợp bào hô hấp người (RSV), là loài virus pneumovirus, có thể gây nên nhiễm trùng đường hô hấp, và có thể liên quan đến các bệnh viêm phế quản và viêm phổi. Các biểu hiện nhiễm trùng RSV bao gồm ho, hắt hơi, chảy nước mũi, sốt, giảm khẩu vị, và thở khò khè. RSV là nguyên nhân phổ biến nhất gây bệnh viêm phế quản và viêm phổi ở trẻ em dưới một tuổi trên thế giới, và có thể là nguyên nhân gây bệnh viêm khí phế quản ở trẻ em lớn hơn và người trưởng thành. Tại Hoa Kỳ, khoảng 75.000 đến 125.000 trẻ sơ sinh phải nhập viện hàng năm vì RSV. Đối với người trưởng thành trên 65 tuổi, ước tính có 14.000 ca tử vong và 177.000 ca nhập viện do nguyên nhân là RSV.

Các tùy chọn điều trị cho người bị nhiễm trùng RSV hiện còn hạn chế. Các thuốc kháng sinh, thường được kê để điều trị nhiễm khuẩn, và các loại thuốc bán không cần kê đơn không có hiệu quả trong điều trị RSV. Trong những trường hợp nghiêm trọng, thuốc giãn khí quản dùng cho máy khí dung, như albuterol, có thể được kê để làm dịu các triệu chứng như thở khò khè. RespiGram® (RSV-IGIV, MedImmune, được chấp thuận cho trẻ em nguy cơ cao nhỏ hơn 24 tháng tuổi), Synagis® (palivizumab, MedImmune, được chấp thuận cho trẻ em nguy cơ cao nhỏ

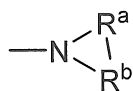
hơn 24 tháng tuổi), và Virzol® (ribavirin bằng sol khí, ICN pharmaceuticals) đã được chấp thuận để điều trị RSV.

Các triệu chứng của bệnh sởi bao gồm sốt, ho, chảy nước mũi, mắt đỏ và phát ban toàn thân. Một số cá nhân mắc bệnh sởi có thể phát triển viêm phổi, nhiễm trùng tai và viêm phế quản. Bệnh quai bị dẫn tới tình trạng sưng các tuyến nước bọt. Các triệu chứng của bệnh quai bị bao gồm sốt, mất cảm giác ngon miệng và mệt mỏi. Các cá nhân thường được chủng ngừa đối với bệnh sởi và quai bị bằng vắc xin MMR ba trong một (sởi, quai bị và rubella). Virus parainfluenza người bao gồm bốn loại kiểu huyết thanh, và có thể gây ra bệnh nhiễm virus đường hô hấp trên và dưới. Virus parainfluenza người 1 (HPIV-1) có thể liên quan đến bệnh tắc nghẽn thanh quản; virus parainfluenza người 3 (HPIV-3) có thể liên quan đến bệnh viêm phế quản và viêm phổi. Theo Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ (Centers of Disease Control and Prevention, CDC), hiện nay chưa có vắc xin kháng virus parainfluenza người.

Các định nghĩa

Trừ khi được quy định khác đi, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có cùng nghĩa thông thường theo hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Tất cả các bằng sáng chế, đơn xin cấp bằng sáng chế, các đơn xin cấp bằng sáng chế đã công bố và các ấn phẩm khác được đề cập đến trong bản mô tả này đều là thành phần cấu thành bản mô tả này một cách đầy đủ bằng viện dẫn, trừ khi có quy định khác. Trong trường hợp có nhiều định nghĩa cho thuật ngữ trong bản mô tả này, các định nghĩa trong bản mô tả này sẽ được sử dụng, trừ khi có quy định khác.

Trong bản mô tả này, (các) nhóm “R” bất kỳ, như các nhóm sau, nhưng không giới hạn trong các nhóm này, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, và R^A thể hiện các nhóm thế có thể được gắn với nguyên tử được chỉ định. Nhóm R có thể được thế hoặc không được thế. Nếu hai nhóm “R” được mô tả là “đi cùng nhau”, các nhóm R và các nguyên tử gắn với chúng có thể tạo xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl hoặc dị vòng. Ví dụ, nhưng không giới hạn, nếu R^a và R^b của nhóm NR^a R^b được biểu thị là “đi cùng nhau”, có nghĩa là chúng được liên kết cộng hóa trị với nhau để tạo vòng:



Ngoài ra, nếu hai nhóm “R” được mô tả là “đi cùng nhau” với (các) nguyên tử gắn với chúng để tạo vòng thay thế, các nhóm R không bị giới hạn trong các biến hoặc các nhóm thế đã được định nghĩa.

Khi nhóm được mô tả là “được thế tùy ý”, nhóm đó có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chỉ định. Tương tự, khi nhóm được mô tả là “không được thế hoặc được thế” nếu được thế, (các) nhóm thế có thể được chọn từ một hoặc nhiều nhóm thế được chỉ định. Nếu không có nhóm thế nào được chỉ định, có nghĩa là nhóm “được thế tùy ý” hoặc “được thế” có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn riêng một cách độc lập từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, axylalkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, aminoalkyl, axit amin, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl), heteroxyclyl(alkyl), hydroxyalkyl, axyl, xyano, halogen, thiocarbonyl, O-cacbamyl, N-cacbamyl, O-thiocacbamyl, N-thiocacbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-cacboxy, O-cacboxy, isoxyanato, thioxyanato, isothioxyanato, azido, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, amino, nhóm amino được thế một lần và nhóm amino được thế hai lần.

Trong bản mô tả này, “C_a đến C_b” trong đó “a” và “b” là các số nguyên chỉ số nguyên tử cacbon trong nhóm alkyl, alkenyl hoặc alkynyl, hoặc số nguyên tử cacbon trong vòng của nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroalixyclyl. Nghĩa là, alkyl, alkenyl, alkynyl, (các) vòng của xycloalkyl, (các) vòng của xycloalkenyl, (các) vòng của aryl, (các) vòng của heteroaryl hoặc (các) vòng của heteroalixyclyl có thể chứa từ “a” đến “b”, bao gồm cả a và b, nguyên tử cacbon. Theo đó, ví dụ nhóm “C₁ đến C₄ alkyl” chỉ tất cả nhóm alkyl có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, nghĩa là, CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- và (CH₃)₃C-. Nếu không có ký hiệu “a” và “b” cho nhóm alkyl,

alkenyl, alkynyl, xycloalkyl xycloalkenyl, aryl, heteroaryl hoặc heteroalixyclyl, khoảng rộng nhất được mô tả trong các định nghĩa này sẽ được giả định.

Trong bản mô tả này, “alkyl” chỉ mạch hydrocacbon là mạch thẳng hoặc mạch nhánh bao gồm nhóm hydrocacbon bão hòa hoàn toàn (không có liên kết kép hoặc liên kết ba). Nhóm alkyl có thể có 1 đến 20 nguyên tử cacbon (trong bản mô tả này, khi xuất hiện, khoảng số như “1 đến 20” chỉ từng số nguyên trong khoảng số đã cho; ví dụ, “1 đến 20 nguyên tử cacbon” có nghĩa là nhóm alkyl có thể gồm có 1 nguyên tử cacbon, 2 nguyên tử cacbon, 3 nguyên tử cacbon, v.v, lên đến và bao gồm 20 nguyên tử cacbon, mặc dù định nghĩa này cũng bao hàm cả việc thuật ngữ “alkyl” xuất hiện mà không có ký hiệu khoảng số). Nhóm alkyl cũng có thể là alkyl kích cỡ trung bình có 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl cũng có thể là alkyl nhỏ hơn có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl của các hợp chất có thể được ký hiệu là “C₁-C₄ alkyl” hoặc ký hiệu tương tự. Chỉ có mục đích ví dụ, “C₁-C₄ alkyl” biểu thị rằng có một đến bốn nguyên tử cacbon trong mạch alkyl, tức là mạch alkyl được chọn từ metyl, etyl, propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, và t-butyl. Các nhóm alkyl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn trong metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, pentyl và hexyl. Nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Trong bản mô tả này, “alkenyl” chỉ nhóm alkyl chứa trong mạch hydrocacbon là mạch thẳng hoặc mạch nhánh một hoặc nhiều liên kết kép. Các ví dụ về các nhóm alkenyl bao gồm alenyl, vinylmetyl và etenyl. Nhóm alkenyl có thể không được thế hoặc được thế.

Trong bản mô tả này, “alkynyl” chỉ nhóm alkyl chứa trong mạch hydrocacbon là mạch thẳng hoặc mạch nhánh một hoặc nhiều liên kết ba. Các ví dụ về các alkynyl bao gồm etynyl và propynyl. Nhóm alkynyl có thể không được thế hoặc được thế.

Trong bản mô tả này, “xycloalkyl” chỉ hệ vòng hydrocacbon đơn vòng hoặc đa vòng bão hòa hoàn toàn (không có liên kết kép hoặc liên kết ba). Khi được tạo thành từ hai hoặc nhiều hơn hai vòng, các vòng có thể liên kết với nhau bằng cách ngưng tụ. Các nhóm xycloalkyl có thể chứa 3 đến 10 nguyên tử trong (các) vòng hoặc 3 đến 8 nguyên tử trong (các) vòng. Nhóm xycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế. Các nhóm xycloalkyl điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn trong, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Trong bản mô tả này, “xycloalkenyl” chỉ hệ vòng hydrocacbon đơn vòng hoặc đa vòng chứa một hoặc nhiều liên kết kép trong ít nhất một vòng; mặc dù, nếu có nhiều hơn một, các liên kết kép không thể tạo thành hệ điện tử pi được phân bố hoàn toàn trong tất cả các vòng (nếu không nhóm sẽ là “aryl”, như được định nghĩa trong bản mô tả này). Các nhóm xycloalkenyl có thể chứa 3 đến 10 nguyên tử trong (các) vòng hoặc 3 đến 8 nguyên tử trong (các) vòng. Khi được tạo thành từ hai hoặc nhiều hơn hai vòng, các vòng có thể kết nối với nhau bằng cách ngưng tụ. Nhóm xycloalkenyl có thể không được thế hoặc được thế.

Trong bản mô tả này, “aryl” chỉ các hệ vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng (tất cả là cacbon) (bao gồm hệ vòng ngưng tụ trong đó hai vòng cacbon cùng chung liên kết hóa học) có hệ điện tử pi được phân bố hoàn toàn trong tất cả các vòng. Số nguyên tử cacbon trong nhóm aryl có thể khác nhau. Ví dụ, nhóm aryl có thể là nhóm C₆-C₁₄ aryl, nhóm C₆-C₁₀ aryl, hoặc nhóm C₆ aryl. Các ví dụ về nhóm aryl bao gồm, nhưng không giới hạn trong benzen, naphthalen và azulen. Nhóm aryl có thể được thế hoặc không được thế.

Trong bản mô tả này, “heteroaryl” chỉ hệ vòng thơm đơn vòng hoặc đa vòng (hệ vòng có hệ điện tử pi được phân bố hoàn toàn) chứa một, hai, ba hoặc nhiều hơn ba nguyên tử khác loại, nghĩa là, nguyên tử không phải cacbon, bao gồm nhưng không giới hạn trong nitơ, oxy và lưu huỳnh. Số nguyên tử cacbon trong (các) vòng của nhóm heteroaryl có thể khác nhau. Ví dụ, nhóm heteroaryl có thể chứa 4 đến 14 nguyên tử trong (các) vòng, 5 đến 10 nguyên tử trong (các) vòng hoặc 5 đến 6 nguyên tử trong (các) vòng. Ngoài ra, thuật ngữ “heteroaryl” bao gồm các hệ vòng ngưng tụ trong đó hai vòng, như ít nhất một vòng aryl và ít nhất một vòng heteroaryl, hoặc ít nhất hai vòng heteroaryl, cùng chung ít nhất một liên kết hóa học. Các ví dụ và các vòng heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn trong các nhóm được mô tả trong bản mô tả này và các nhóm sau: furan, furazan, thiophen, benzothiophen, phtalazin, pyrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, thiazol, 1,2,3-thiadiazol, 1,2,4-thiadiazol, benzothiazol, imidazol, benzimidazol, indol, indazol, pyrazol, benzopyrazol, isoxazol, benzoisoxazol, isothiazol, triazol, benzotriazol, thiadiazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, purin, pteridin, quinolin, isoquinolin, quinazolin, quinoxalin, xinolin và triazin. Nhóm heteroaryl có thể được thế hoặc không được thế.

Trong bản mô tả này, “heteroxyclyl” hoặc “heteroalixyclyl” chỉ hệ vòng đơn vòng, hai vòng và ba vòng có ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, đến 18 cạnh vòng trong đó các nguyên tử cacbon cùng với 1 đến 5 nguyên tử khác loại tạo thành hệ vòng đã nêu. Dị vòng có thể tùy chọn chứa một hoặc nhiều liên kết chưa bão hòa có vị trí sao cho hệ điện tử pi được phân bố hoàn toàn không xuất hiện trong toàn bộ tất cả các vòng. (Các) nguyên tử khác loại là nguyên tử không phải cacbon, bao gồm nhưng không giới hạn trong nitơ, oxy và lưu huỳnh. Dị vòng có thể còn chứa một hoặc nhiều nhóm chức cacbonyl hoặc thiocarbonyl, từ đó còn được định nghĩa là bao gồm các hệ oxo và các hệ thio như các lactam, lacton, imit vòng, thioimit vòng và các cacbammat vòng. Khi được tạo thành từ hai hoặc nhiều hơn hai vòng, các vòng có thể liên kết với nhau bằng cách ngưng tụ. Ngoài ra, nitơ bất kỳ trong heteroxyclyl có thể được tạo thành bậc bốn. Nhóm heteroxyclyl hoặc heteroalixyclic có thể không được thế hoặc được thế. Các ví dụ và các nhóm “heteroxyclyl” hoặc “heteroalixyclyl” này bao gồm, nhưng không giới hạn trong các nhóm được mô tả trong bản mô tả này và các nhóm sau: 1,3-đioxin, 1,3-đioxan, 1,4-đioxan, 1,2-đioxolan, 1,3-đioxolan, 1,4-đioxolan, 1,3-oxathian, 1,4-oxathiin, 1,3-oxathiolan, 1,3-đithiole, 1,3-đithiolan, 1,4-oxathian, tetrahydro-1,4-thiazin, 1,3-thiazinan, 2H-1,2-oxazin, maleimit, suxinimit, axit barbituric, axit thiobarbituric, đioxopiperazin, hydantoin, dihydrouacil, trioxan, hexahydro-1,3,5-triazin, imidazolin, imidazolidin, isoxazolin, isoxazolidin, oxazolin, oxazolidin, oxazolidinon, thiazolin, thiazolidin, morpholin, oxiran, piperidin *N*-Oxit, piperidin, piperazin, pyrrolidin, pyrolidon, pyrolidion, 4-piperidon, pyrazolin, pyrazolidin, 2-oxopyrrolidin, tetrahydropyran, 4H-pyran, tetrahydrothiopyran, thiamorpholin, thiamorpholin sulfoxit, thiamorpholin sulfon, và các chất tương tự dung hợp benzo của chúng (ví dụ, benzimidazolidinon, tetrahydroquinolin, và 3,4-metylendioxyphenyl).

Trong bản mô tả này, “aralkyl” và “aryl(alkyl)” chỉ nhóm aryl được liên kết, dưới dạng nhóm thế, thông qua nhóm alkylen thấp hơn. Nhóm alkylen và aryl thấp hơn của aralkyl có thể được thế hoặc không được thế. Các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn trong benzyl, 2-phenylalkyl, 3-phenylalkyl và naphtylalkyl.

Trong bản mô tả này, “heteroaralkyl” và “heteroaryl(alkyl)” chỉ nhóm heteroaryl được liên kết, dưới dạng nhóm thế, thông qua nhóm alkylen thấp hơn. Nhóm alkylen và heteroaryl thấp hơn của heteroaralkyl có thể được thế hoặc không

được thế. Các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn trong 2-thienylalkyl, 3-thienylalkyl, furylalkyl, thienylalkyl, pyrolylalkyl, pyridylalkyl, isoxazolylalkyl, imidazolylalkyl và các chất tương tự dung hợp benzo của chúng.

Trong bản mô tả này, “heteroalixyclyl(alkyl)” và “heteroxyclyl(alkyl)” chỉ nhóm dị vòng hoặc heteroalixyclylic được liên kết, dưới dạng nhóm thế, thông qua nhóm alkylen thấp hơn. Nhóm alkylen và heteroxyclyl thấp hơn của heteroalixyclyl(alkyl) có thể được thế hoặc không được thế. Các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn trong tetrahydro-2H-pyran-4-yl(metyl), piperidin-4-yl(etyl), piperidin-4-yl(propyl), tetrahydro-2H-thiopyran-4-yl(metyl), và 1,3-thiazinan-4-yl(metyl).

“Các nhóm alkylen thấp hơn” là các nhóm liên kết $-CH_2-$ mạch thẳng, tạo các nhóm để kết nối với các đoạn phân tử bằng các nguyên tử cacbon đầu của chúng. Các ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn trong metylen ($-CH_2-$), etylen ($-CH_2CH_2-$), propylene ($-CH_2CH_2CH_2-$), và butylene ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Nhóm alkylen thấp hơn có thể được thế bằng cách thay thế một hoặc nhiều hydro của nhóm alkylen thấp hơn bằng (các) nhóm thế liệt kê dưới đây theo định nghĩa “được thế”.

Trong bản mô tả này, “alkoxy” chỉ công thức $-OR$ trong đó R là alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl) được định nghĩa trong bản mô tả này. Danh sách không giới hạn của các alkoxy là metoxy, etoxy, n-propoxy, 1-metyletoxy (isopropoxy), n-butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, phenoxy và benzoxy. Alkoxy có thể được thế hoặc không được thế.

Trong bản mô tả này, “axyl” chỉ hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl) được liên kết, dưới dạng các nhóm thế, qua nhóm cacbonyl. Các ví dụ bao gồm formyl, axetyl, propanoyl, benzoyl và acryl. Axyl có thể được thế hoặc không được thế.

Trong bản mô tả này, “axylalkyl” chỉ axyl được liên kết, dưới dạng nhóm thế, thông qua nhóm alkylen thấp hơn. Các ví dụ bao gồm aryl-C(=O)-(CH₂)_n- và heteroaryl-C(=O)-(CH₂)_n-, trong đó n là số nguyên trong khoảng từ 1 đến 6.

Trong bản mô tả này, “alkoxyalkyl” chỉ nhóm alkoxy được liên kết, dưới dạng nhóm thế, thông qua nhóm alkylen thấp hơn. Các ví dụ bao gồm C_{1-4} alkyl-O- $(CH_2)_n$ -, trong đó n là số nguyên trong khoảng từ 1 đến 6.

Trong bản mô tả này, “aminoalkyl” chỉ nhóm amino được thế tùy chọn, dưới dạng nhóm thế, thông qua nhóm alkylen thấp hơn. Các ví dụ bao gồm $H_2N(CH_2)_n$ -, trong đó n là số nguyên trong khoảng từ 1 đến 6.

Trong bản mô tả này, “hydroxyalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nhóm hydroxy. Các nhóm hydroxyalkyl ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn trong, 2-hydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, 2-hydroxypropyl, và 2,2-di-hydroxyetyl. Hydroxyalkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Trong bản mô tả này, “haloalkyl” chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng halogen (ví dụ, mono-haloalkyl, di-haloalkyl và tri-haloalkyl). Các nhóm này bao gồm nhưng không giới hạn trong clometyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, clo-floalkyl, clo-difloalkyl và 2-floisobutyl. Haloalkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Trong bản mô tả này, “haloalkoxy” chỉ nhóm alkoxy trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng halogen (ví dụ, mono-haloalkoxy, di-haloalkoxy và tri-haloalkoxy). Các nhóm này bao gồm nhưng không giới hạn trong clometoxy, flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, clo-floalkyl, clo-difloalkoxy và 2-floisobutoxy. Haloalkoxy có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “sulfenyl” chỉ nhóm “-SR” trong đó R có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl). Sulfenyl có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “sulfinyl” chỉ nhóm “-S(=O)-R” trong đó R có thể là các nhóm như trong định nghĩa sulfenyl. Sulfinyl có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “sulfonyl” chỉ nhóm “-SO₂R” trong đó R có thể là các nhóm như trong định nghĩa sulfenyl. Sulfonyl có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “O-cacboxy” chỉ nhóm “RC(=O)O-” trong đó R có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl,

xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl), như được định nghĩa trong bản mô tả này. O-cacboxy có thể được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “este” và “C-cacboxy” chỉ nhóm “-C(=O)OR” trong đó R có thể là các nhóm như trong định nghĩa O-cacboxy. Este và O-cacboxy có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “thiocacbonyl” chỉ nhóm “-C(=S)R” trong đó R có thể là các nhóm như trong định nghĩa O-cacboxy. Thiocacbonyl có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “trihalometansulfonyl” chỉ nhóm “X₃CSO₂-” trong đó mỗi X đều là halogen.

Nhóm “trihalometansulfonamido” chỉ nhóm “X₃CS(O)₂N(R_A)-” trong đó mỗi X là halogen, và R_A là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl).

Thuật ngữ “amino”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm -NH₂.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “hydroxy” chỉ nhóm -OH.

Nhóm “xyano” chỉ nhóm “-CN”.

Thuật ngữ “azido”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm -N₃.

Nhóm “isoxyanato” chỉ nhóm “-NCO”.

Nhóm “thioxyanato” chỉ nhóm “-CNS”.

Nhóm “isothioxyanato” chỉ nhóm “-NCS”.

Nhóm “cacbonyl” chỉ nhóm C=O.

Nhóm “S-sulfonamido” chỉ nhóm “-SO₂N(R_AR_B)” trong đó R_A và R_B, một cách độc lập, có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl). S-sulfonamido có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “N-sulfonamido” chỉ nhóm “RSO₂N(R_A)-” trong đó R và R_A, một cách độc lập, có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl). N-sulfonamido có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “O-cacbamyl” chỉ nhóm “ $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ ” trong đó R_A và R_B , một cách độc lập, có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl). O-cacbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “N-cacbamyl” chỉ nhóm “ $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ ” trong đó R và R_A , một cách độc lập, có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl). N-cacbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “O-thiocacbamyl” chỉ nhóm “ $-\text{OC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ ” trong đó R_A và R_B , một cách độc lập, có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl). O-thiocacbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “N-thiocacbamyl” chỉ nhóm “ $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ ” trong đó R và R_A , một cách độc lập, có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl). N-thiocacbamyl có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “C-amido” chỉ nhóm “ $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ ” trong đó R_A và R_B , một cách độc lập, có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl). C-amido có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “N-amido” chỉ nhóm “ $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ ” trong đó R và R_A , một cách độc lập, có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl). N-amido có thể được thế hoặc không được thế.

Nhóm “ure” chỉ nhóm “ $\text{N}(\text{R})-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ ” trong đó R có thể là hydro hoặc alkyl, và R_A và R_B , một cách độc lập, có thể là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, xycloalkyl(alkyl), aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl) hoặc heteroxyclyl(alkyl). Ure có thể được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “nguyên tử halogen” hoặc “halogen” trong bản mô tả này có nghĩa là một trong nhiều nguyên tử bên phóng xạ của cột 7 trong Bảng hệ thống tuần hoàn các nguyên tố hóa học, như flo, clo, brom và iot.

Trong bản mô tả này, “-----” biểu thị các liên kết đơn hoặc liên kết kép, trừ khi được quy định khác.

Thuật ngữ “interferon” được sử dụng trong bản mô tả là thuật ngữ thông dụng, được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rõ. Một số loại interferon được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết rõ, như các interferon loại 1, interferon loại 2 và interferon loại 3. Danh sách các ví dụ không giới hạn bao gồm: alpha-interferon, beta-interferon, delta-interferon, gamma interferon, lambda interferon, omega-interferon, tau-interferon, x-interferon, interferon liên ứng và asialo-interferon. Interferon có thể được tiếp hợp với PEG. Các ví dụ về các interferon loại 1 bao gồm interferon alpha 1A, interferon alpha 1B, interferon alpha 2A, interferon alpha 2B, interferon alpha 2a tiếp hợp với PEG (PEGASYS, Roche), interferon alpha 2a tái tổ hợp (ROFERON, Roche), interferon alpha 2b hít (AERX, Aradigm), interferon alpha 2b tiếp hợp với PEG (ALBUFERON, Human Genome Sciences/Novartis, PEGINTRON, Schering), interferon alpha 2b tái tổ hợp (INTRON A, Schering), interferon alpha 2b tiếp hợp với PEG (PEG-INTRON, Schering, VIRAFERONPEG, Schering), interferon beta-1a (REBIF, Serono, Inc. and Pfizer), interferon alpha liên ứng (INFERGEN, Valeant Pharmaceutical). Các ví dụ về các interferon loại 2 bao gồm interferon gamma 1, interferon gamma 2 và interferon gamma tiếp hợp với PEG; và các ví dụ về các interferon loại 3 bao gồm interferon lambda 1, interferon lambda 2 và interferon lambda 3.

Trong trường hợp số nhóm thế không được xác định (ví dụ haloalkyl), sẽ có thể có một hay nhiều nhóm thế có mặt. Ví dụ “haloalkyl” có thể bao gồm một hay nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ khác, “C₁-C₃ alkoxyphenyl” có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm alkoxy giống nhau hoặc khác nhau chứa một, hai hoặc ba nguyên tử.

Trong bản mô tả này, các chữ viết tắt cho các nhóm bảo vệ, axit amin và các hợp chất khác, trừ khi được quy định khác, đều tuân thủ theo cách sử dụng phổ biến của chúng, theo các chữ viết tắt được công nhận, hoặc tuân thủ theo Ủy ban IUPACIUB về Danh pháp hoá sinh (IUPACIUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature) (Xem, Biochem (Hóa sinh). 11:942-944 (1972)).

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “axit amin” chỉ axit amin bất kỳ (cả axit amin chuẩn và không chuẩn), bao gồm, nhưng không giới hạn trong, các axit α -amino, các axit β -amin, các axit γ -amin và các axit δ -amin. Các ví dụ về các axit amin phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn trong, alanin, asparagin, aspartate, xystein, glutamat, glutamin, glyxin, prolin, serin, tyrosin, arginine histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, threonin, tryptophan và valin. Các ví dụ bổ sung về các axit amin phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn trong, ornithin, hypusin, axit 2-aminoisobutyric, dehydroalanin, axit gamma-aminobutyric, citrullin, beta-alanin, alpha-etyl-glyxin, alpha-propyl-glyxin và norleuxin. Trong bản mô tả này, “axit amin” cũng bao gồm các axit amin trong đó nhóm axit cacboxylic mạch chính đã chuyển hóa thành nhóm este.

Các thuật ngữ “nhóm bảo vệ” và “các nhóm bảo vệ” trong bản mô tả này chỉ nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử bất kỳ được thêm vào phân tử để ngăn không cho các nhóm hiện hữu trong phân tử tham gia vào các phản ứng hóa học không mong muốn. Các ví dụ về các gốc của nhóm bảo vệ được mô tả trong T. W. Greene và P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (Các nhóm bảo vệ trong tổng hợp hữu cơ), ấn bản lần thứ ba, John Wiley & Sons, 1999, và trong J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* (Các nhóm bảo vệ trong hóa học hữu cơ) Plenum Press, 1973, cả hai tài liệu đều được hợp nhất vào bản mô tả này một cách đầy đủ bằng viện dẫn với mục đích giới hạn là bộc lộ các nhóm bảo vệ phù hợp. Gốc của nhóm bảo vệ có thể được chọn sao cho chúng có tính bền trong một số điều kiện phản ứng nhất định và dễ dàng bị loại bỏ trong một giai đoạn thuận tiện bằng phương pháp đã biết trong ngành. Danh sách không giới hạn của các nhóm bảo vệ bao gồm benzyl; benzyl được thế; alkylcacbonyl và alkoxycarbonyl (ví dụ, t-butoxycarbonyl (BOC), axetyl, hoặc isobutyryl); arylalkylcacbonyl và arylalkoxycarbonyl (ví dụ, benzyloxycarbonyl); ete metylic được thế (ví dụ ete metoxymetylic); ete etyl được thế; ete benzyl được thế; ete tetrahydropyranyl; silyl (ví dụ, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, t-butylđimetylsilyl, tri-*iso*-propylsilyloxymetyl, [2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl hoặc t-butylđiphenylsilyl); este (ví dụ este benzoat); cacbonat (ví dụ metoxymetylcacbonat); sulfonat (ví dụ tosylat hoặc mesylat); ketal không vòng (ví dụ đimetyl axetal); ketal vòng (ví dụ, 1,3-đioxan, 1,3-đioxolan, và các nhóm được mô tả trong bản mô tả này); axetal

không vòng; axetal vòng (ví dụ, các nhóm được mô tả trong bản mô tả này); hemiaxetal không vòng; hemiaxetal vòng; đithioketal vòng (ví dụ, 1,3-đithian hoặc 1,3-đithiolan); orthoeste (ví dụ, các nhóm được mô tả trong bản mô tả này) và các nhóm triarylmetyl (ví dụ, trityl; monometoxytrityl (MMTr); 4,4'-đimetoxytrityl (DMTr); 4,4',4"-trimetoxytrityl (TMTr); các nhóm được mô tả trong bản mô tả này).

Thuật ngữ “muối được dụng” chỉ muối của một hợp chất không gây ra sự kích thích đáng kể cho sinh vật sử dụng nó và không phá huỷ hoạt tính sinh học và tính chất của hợp chất. Trong một số phương án, muối là muối cộng axit của hợp chất. Có thể thu được các muối được bằng cách cho hợp chất phản ứng với các axit vô cơ như axit hydrohalic (ví dụ, axit clohydric hoặc axit bromhydric), axit sulfuric, axit nitric và axit phosphoric. Có thể thu được các muối được bằng cách cho hợp chất phản ứng với các axit hữu cơ như axit sulfonic hoặc cacboxylic béo hoặc thơm, ví dụ axit formic, axetic, succinic, lactic, malic, tartaric, citric, ascorbic, nicotinic, metansulfonic, etansulfonic, p-toluensulfonic, salixylic hoặc naphthalensulfonic. Có thể thu được các muối được bằng cách cho hợp chất phản ứng với bazơ để tạo muối như muối nhôm, muối kim loại kiềm, như muối natri hoặc muối kali, muối kim loại kiềm thổ như các muối canxi hoặc magie, muối của các bazơ hữu cơ như đixyclohexylamin, N-metyl-D-glucamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, C₁-C₇ alkylamin, xyclohexylamin, trietanolamin, etylendi-amin, và các muối với axit amin như arginin và lysin.

Các thuật ngữ và các cụm từ trong đơn xin cấp bằng sáng chế này, và các biến thể của chúng, cụ thể trong các điểm yêu cầu bảo hộ, trừ khi được quy định khác, phải được hiểu theo nghĩa mở rộng chứ không phải nghĩa hạn chế. Với các ví dụ như ở phần trên, thuật ngữ ‘bao gồm’ phải được hiểu là ‘bao gồm, không giới hạn’, ‘bao gồm nhưng không giới hạn trong’ v.v; thuật ngữ ‘bao gồm’ trong bản mô tả này đồng nghĩa với ‘gồm có’, ‘chứa’ hoặc ‘đặc trưng bởi’ và có nghĩa bao hàm hoặc mở rộng và không loại trừ các nguyên tố hoặc các bước phương pháp bổ sung không được nêu; thuật ngữ ‘có’ phải được hiểu là ‘có ít nhất’; thuật ngữ ‘bao gồm’ phải được hiểu là ‘bao gồm nhưng không giới hạn trong’; thuật ngữ ‘ví dụ’ được sử dụng để cung cấp các trường hợp ví dụ của đối tượng đang được trình bày, không phải là danh sách loại trừ hoặc hạn chế của nó; và việc sử dụng các thuật ngữ như ‘tốt nhất là’, ‘ưu tiên’, ‘mong muốn’ hoặc ‘có thể mong muốn’ và các từ có ý nghĩa tương tự

không nên hiểu là nhằm biểu thị một số đặc tính là trọng yếu, cần thiết hoặc thậm chí quan trọng đối với cấu trúc hoặc chức năng, mà việc sử dụng này chỉ có ý làm nổi bật các đặc tính bổ sung hoặc thay thế có thể được sử dụng hoặc không được sử dụng trong phương án cụ thể. Ngoài ra, thuật ngữ “bao gồm” phải được hiểu là đồng nghĩa với cụm từ “có ít nhất” hoặc “bao gồm ít nhất”. Khi được sử dụng trong ngữ cảnh về một quy trình, thuật ngữ “bao gồm” có nghĩa là quy trình bao gồm ít nhất các bước được nêu, nhưng có thể bao gồm các bước bổ sung. Khi được sử dụng trong ngữ cảnh về một hợp chất, chế phẩm hoặc thiết bị, thuật ngữ “bao gồm” có nghĩa là hợp chất, chế phẩm hoặc thiết bị bao gồm ít nhất các đặc tính hoặc bộ phận được nêu, nhưng có thể bao gồm các đặc tính hoặc bộ phận bổ sung. Tương tự, nhóm các đối tượng liên kết với từ liên kết “và” không yêu cầu từng đối tượng và mọi đối tượng trong các đối tượng này có mặt trong nhóm, mà nên hiểu là “và/hoặc” trừ khi được quy định khác. Tương tự, nhóm các đối tượng liên kết với từ liên kết “hoặc” không yêu cầu các đối tượng loại trừ lẫn nhau trong nhóm đó, mà nên hiểu là “và/hoặc” trừ khi được quy định khác.

Với việc sử dụng các thuật ngữ về căn bản là số nhiều và/hoặc số ít bất kỳ trong bản mô tả này, các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể hiểu là số nhiều cũng có nghĩa là số ít và/hoặc số ít cũng có nghĩa là số nhiều, sao cho phù hợp ngữ cảnh và/hoặc ứng dụng. Để dễ hiểu hơn, các hoán vị số ít/số nhiều khác nhau có thể được trình bày rõ trong bản mô tả này. Mạo từ bất định “một chiếc” hoặc “một cái” không loại trừ số nhiều. Một bộ xử lý hoặc bộ phận khác có thể hoàn thành được các chức năng của một vài hạng mục được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ. Việc một số biện pháp nhất định được nêu trong các điểm yêu cầu bảo hộ phụ thuộc khác nhau không có nghĩa là không được sử dụng kết hợp các biện pháp này nhằm mang lại lợi ích. Không nên hiểu các ký hiệu chỉ dẫn bất kỳ trong các điểm yêu cầu bảo hộ là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Cần hiểu rằng, trong hợp chất bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, nếu hóa học lập thể tuyệt đối không được chỉ rõ, thì từng tâm, một cách độc lập, có thể có cấu hình R- hoặc S- hoặc hỗn hợp của chúng. Theo đó, các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể là tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh, hỗn hợp triệt quang, tinh

khuyết về mặt đồng phân không đối quang, được làm giàu về mặt đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp đồng phân lập thể. Ngoài ra, cần hiểu rằng, trong hợp chất bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có một hoặc nhiều liên kết kép tạo các chất đồng phân hình học có thể được xác định là E hoặc Z, mỗi liên kết kép có thể, một cách độc lập, là E hoặc Z, hoặc hỗn hợp của chúng.

Tương tự, cần hiểu rằng, trong hợp chất bất kỳ được mô tả, dự kiến là có bao gồm tất cả các dạng đồng phân.

Cần hiểu rằng trong trường hợp các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có hóa trị chưa đầy đủ thì hóa trị được lấp đầy bằng các hydro hoặc đồng vị của nó, ví dụ, hydro-1 (proti) và hydro-2 (đeteri).

Cần hiểu rằng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được gắn nhãn đồng vị. Sự thay thế bằng các đồng vị như đeteri có thể mang đến những ưu thế điều trị nhất định do sự ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ như các yêu cầu về liều lượng đã được giảm xuống hoặc tăng thời gian bán thải *trong cơ thể sống*. Mỗi nguyên tố hóa học được thể hiện trong cấu trúc hợp chất có thể bao gồm đồng vị bất kỳ của nguyên tố đã nêu. Ví dụ, trong cấu trúc hợp chất nguyên tử hydro có thể được bộc lộ rõ ràng hay được hiểu là có mặt trong hợp chất. Tại vị trí bất kỳ của hợp chất mà nguyên tử hydro có thể có mặt, nguyên tử hydro có thể là đồng vị bất kỳ của hydro, bao gồm nhưng không giới hạn trong hydro-1 (proti) và hydro-2 (đeteri). Theo đó, ở đây, các tham chiếu đến hợp chất bao gồm tất cả các dạng đồng vị có thể có trừ khi ngữ cảnh quy định khác.

Cần hiểu rằng các phương pháp và hỗn hợp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm dạng tinh thể (còn được gọi là đa hình, bao gồm các cấu trúc tinh thể xếp chặt khác nhau của cùng thành phần nguyên tố của hợp chất), các pha vô định hình, muối, solvat, và hydrat. Trong một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này tồn tại dưới dạng solvat hóa với các dung môi được dụng như nước, etanol v.v. Trong các phương án khác, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này tồn tại dưới dạng không solvat. Các solvat chứa một lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ dung môi, và có thể được tạo trong quá trình tinh thể hóa bằng các dung môi được dụng như nước, etanol v.v. Hydrat được tạo khi dung môi là nước hoặc alcolat được tạo khi dung môi là rượu. Ngoài ra, các hợp chất được cung cấp trong bản mô tả này

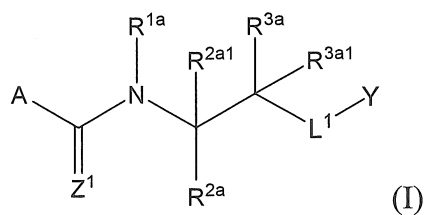
có thể tồn tại dưới dạng solvat hóa hoặc dạng không solvat. Nhìn chung, các dạng solvat hóa được coi là tương đương với dạng không solvat vì các mục đích của các hợp chất và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Trong trường hợp các khoảng giá trị được cung cấp, cần hiểu rằng giới hạn trên và giới hạn dưới, và mỗi giá trị ở giữa giới hạn trên và giới hạn dưới của khoảng giá trị đều được bao gồm trong các phương án.

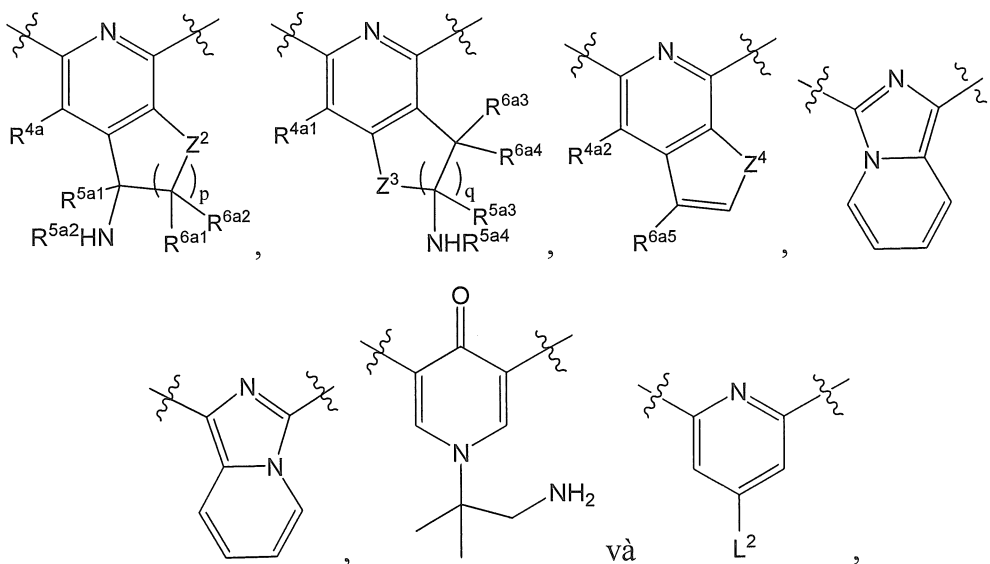
Các hợp chất

Công thức (I)

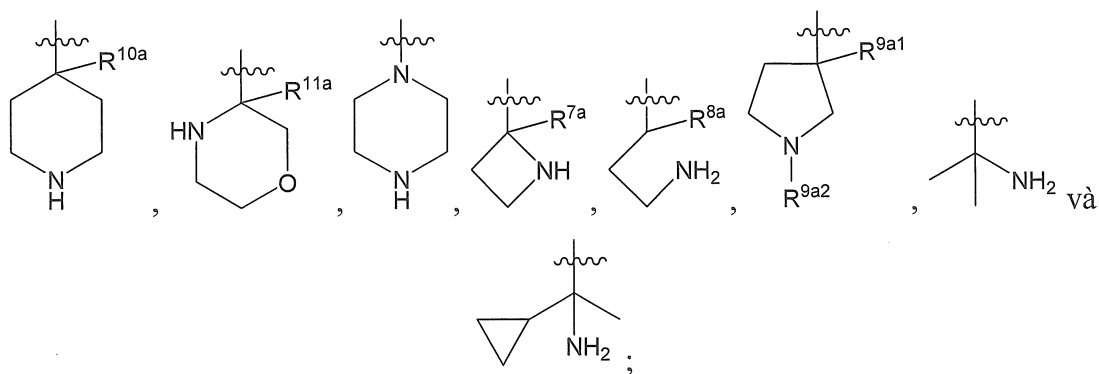
Một số phương án được bộc lộ trong bản mô tả này đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có cấu trúc:



trong đó: L^1 có thể là

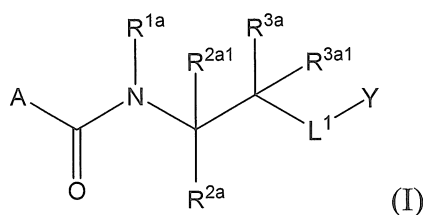


L^2 có thể được chọn từ

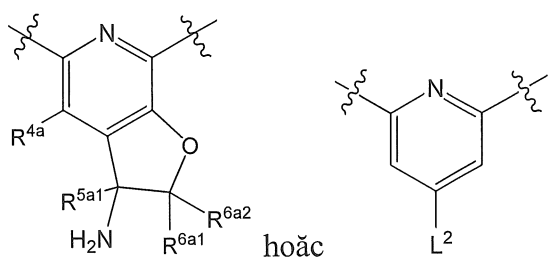


A có thể được chọn từ xycloalkyl được thế tùy ý, xycloalkenyl được thế tùy ý, aryl được thế tùy ý, heteroaryl được thế tùy ý và heteroxyclyl được thế tùy ý; Y có thể được chọn từ aryl được thế tùy ý, heteroaryl được thế tùy ý và heteroxyclyl được thế tùy ý; R^{1a} có thể là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl không được thế; R^{2a} và R^{2a1} có thể, một cách độc lập, đều là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl không được thế; R^{3a} và R^{3a1} có thể, một cách độc lập, đều là hydroxy, CHF₂, CF₃ hoặc NH₂; R^{4a}, R^{4a1} và R^{4a2} có thể được chọn độc lập từ hydro, halogen, hydroxy, C₁₋₈ alkyl được thế tùy ý, C₁₋₈ alkoxy được thế tùy ý và haloalkyl; R^{5a1} và R^{5a3} có thể, một cách độc lập, là C₁₋₆ alkyl không được thế, C₃₋₆ xycloalkyl không được thế hoặc -(CH₂)₁₋₄OH; R^{5a2} và R^{5a4} có thể, một cách độc lập, là hydro, hydroxy, C₁₋₆ alkyl không được thế, heteroxyclyl đơn vòng được thế tùy ý, -C(=O)R^{5a5}, -C-amido không được thế, -C(=NH)-C₁₋₆ alkyl không được thế; hoặc R^{5a1} và R^{5a2} có thể cùng với các nguyên tử gắn với chúng tạo vòng có 4 đến 6 cạnh được thế tùy ý; R^{5a3} và R^{5a4} có thể cùng với các nguyên tử gắn với chúng tạo vòng có 4 đến 6 cạnh được thế tùy ý; R^{5a5} có thể là C₁₋₄ alkyl không được thế; mỗi R^{6a1}, mỗi R^{6a2}, mỗi R^{6a3} và mỗi R^{6a4} có thể được chọn độc lập từ hydro, halogen, C₁₋₆ alkyl không được thế và hydroxy; R^{6a5} có thể được chọn từ halogen, C₁₋₆ alkyl không được thế và hydroxy; R^{7a} và R^{8a} có thể, một cách độc lập, đều là C₁₋₆ alkyl không được thế; R^{9a1}, R^{9a2}, R^{10a} và R^{11a} có thể, một cách độc lập, là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl không được thế; Z¹ có thể là O (oxy) hoặc S (lưu huỳnh); Z² có thể là O (oxy), NR^Z hoặc CR^{Z1}R^{Z2}; Z³ có thể là O (oxy), NR^{Z3} hoặc CR^{Z4}R^{Z5}; Z⁴ có thể là O (oxy), NR^{Z6} hoặc CR^{Z7}R^{Z8}; R^Z, R^{Z1}, R^{Z2}, R^{Z3}, R^{Z4}, R^{Z5}, R^{Z6}, R^{Z7} và R^{Z8} có thể, một cách độc lập, là hydro hoặc C₁₋₄ alkyl không được thế; và p và q có thể, một cách độc lập, bằng 1 hoặc 2.

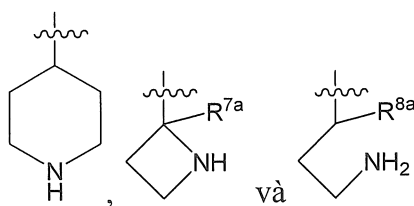
Một số phương án được bộc lộ trong bản mô tả này đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có cấu trúc:



trong đó: L^1 có thể là



L^2 có thể là



được chọn; A có thể được chọn từ xycloalkyl được thể tùy ý, xycloalkenyl được thể tùy ý, aryl được thể tùy ý, heteroaryl được thể tùy ý và heteroxyclyl được thể tùy ý; Y có thể được chọn từ aryl được thể tùy ý, heteroaryl được thể tùy ý và heteroxyclyl được thể tùy ý; R^{1a} có thể là hydro hoặc C_{1-4} alkyl không được thể; R^{2a} và R^{2a1} có thể, một cách độc lập, đều là hydro hoặc C_{1-4} alkyl không được thể; R^{3a} và R^{3a1} có thể, một cách độc lập, đều là hydroxy, CHF_2 hoặc CF_3 ; R^{4a} có thể được chọn từ hydro, halogen, hydroxy, C_{1-8} alkyl được thể tùy ý, C_{1-8} alkoxy được thể tùy ý và haloalkyl; R^{5a1} có thể là C_{1-6} alkyl không được thể hoặc $-(CH_2)_{1-4}OH$; R^{6a1} và R^{6a2} có thể đều được chọn độc lập từ hydro,

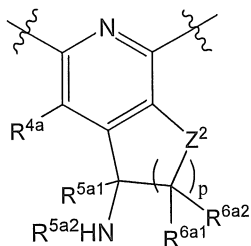
halogen, C₁₋₆ alkyl không được thế và hydroxy; và R^{7a} và R^{8a} có thể, một cách độc lập, đều là C₁₋₆ alkyl không được thế.

Trong một số phương án, R^{1a} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{1a} có thể là C₁₋₄ alkyl không được thế. Ví dụ, R^{1a} có thể là methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl hoặc tert-butyl.

Trong một số phương án, cả R^{2a} và R^{2a1} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{2a} có thể là hydro và R^{2a1} có thể là C₁₋₄ alkyl không được thế. Trong các phương án khác nữa, R^{2a} và R^{2a1} đều có thể là C₁₋₄ alkyl không được thế.

Trong một số phương án, R^{3a} có thể là hydroxy và R^{3a1} có thể là CF₃. Trong các phương án khác, R^{3a} có thể là hydroxy và R^{3a1} có thể là CHF₂. Trong các phương án khác nữa, R^{3a} có thể là hydroxy và R^{3a1} có thể là NH₂. Trong một số phương án, cacbon mà R^{3a} và R^{3a1} gắn vào có thể là tâm không đối xứng. Khi cacbon mà R^{3a} và R^{3a1} gắn vào là tâm không đối xứng, trong một số phương án, cacbon có thể có cấu hình (R)-. Trong các phương án khác, cacbon mà R^{3a} và R^{3a1} gắn vào có thể cấu hình (S)-.

Trong một số phương án, L¹ có thể là



Các nhóm thế khác nhau có thể có mặt tại vị trí được chỉ báo bằng R^{4a}. Trong một số phương án, R^{4a} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{4a} có thể là halogen (như flo, clo, bromo, hoặc iodo). Trong các phương án khác, R^{4a} có thể là hydroxy. Trong các phương án khác nữa, R^{4a} có thể là C₁₋₈ alkyl được thế tùy ý. Trong một số phương án, R^{4a} có thể là C₁₋₈ alkyl không được thế hoặc C₁₋₄ alkyl không được thế. Trong các phương án khác, R^{4a} có thể là C₁₋₈ alkyl được thế hoặc C₁₋₄ alkyl được thế. Trong một số phương án, R^{4a} có thể là C₁₋₈ alkoxy được thế tùy ý. Trong một số phương án, R^{4a} có thể là C₁₋₈ alkoxy không được thế. Trong các phương án khác, R^{4a} có thể là C₁₋₈ alkoxy

được thế. Các ví dụ về các nhóm alkoxy phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn trong metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, tert-butoxy, pentoxy (mạch thẳng hoặc mạch nhánh) và hexoxy (mạch thẳng hoặc mạch nhánh). Trong các phương án khác, R^{4a} có thể là haloalkyl, ví dụ, CF_3 , CHF_2 , $-(CH_2)_{1-4}CF_3$ và $-(CH_2)_{1-4}CHF_2$.

Các nhóm thế khác nhau cũng có thể có mặt tại vòng thấp hơn của vòng có hai vòng có công thức (I). Trong một số phương án, R^{5a1} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế. Các ví dụ bao gồm metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl (mạch thẳng hoặc mạch nhánh) và hexyl (mạch thẳng hoặc mạch nhánh). Trong một số phương án, R^{5a1} có thể là metyl. Trong các phương án khác, R^{5a1} có thể là C_{3-6} xycloalkyl không được thế. Ví dụ, R^{5a1} có thể là một trong các xycloalkyl không được thế sau: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Trong các phương án khác, R^{5a1} có thể là $-(CH_2)_{1-4}OH$. Ví dụ, R^{5a1} có thể là $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$.

Trong một số phương án, R^{5a2} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{5a2} có thể là hydroxy. Trong các phương án khác, R^{5a2} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế. Trong các phương án khác nữa, R^{5a2} có thể là heteroxyclyl đơn vòng được thế tùy ý. Ví dụ, R^{5a2} có thể là heteroxyclyl đơn vòng 3-6 cạnh được thế tùy ý. Trong một số phương án, R^{5a2} có thể là heteroxyclyl đơn vòng 3-6 cạnh không được thế. Trong một số phương án, R^{5a2} có thể là $-C(=O)R^{5a5}$, trong đó R^{5a5} có thể là C_{1-4} alkyl không được thế (như metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl và tert-butyl). Trong các phương án khác, R^{5a2} có thể là C-amido không được thế. Ví dụ về C-amido không được thế phù hợp là $-C(=O)NH_2$. Trong các phương án khác, R^{5a2} có thể là $-C(=NH)-C_{1-6}$ alkyl không được thế. Các C_{1-6} alkyl phù hợp được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án, R^{5a2} có thể là $-C(=NH)CH_3$.

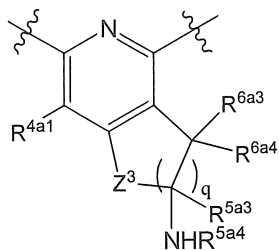
Trong một số phương án, R^{5a1} và R^{5a2} đều có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{5a1} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a2} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{5a1} có thể là C_{3-6} xycloalkyl không được thế và R^{5a2} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{5a1} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a2} có thể là hydroxy. Trong một số phương án, R^{5a1} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a2} có thể là $-C(=O)R^{5a5}$. Trong các phương án khác, R^{5a1} và R^{5a2} đều có thể là C_{1-6}

alkyl không được thế. Trong các phương án khác, R^{5a1} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a2} có thể là heteroxyclyl đơn vòng 3-6 cạnh được thế tùy ý. Trong các phương án khác, R^{5a1} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a2} có thể là -C-amido không được thế. Trong một số phương án, R^{5a1} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a2} có thể là -C(=NH)- C_{1-6} alkyl không được thế.

Trong một số phương án, p có thể bằng 1, và vòng thấp hơn có thể là vòng có năm cạnh. Trong các phương án khác, p có thể bằng 2, và vòng thấp hơn có thể là vòng có sáu cạnh. Trong một số phương án, R^{6a1} và R^{6a2} có thể giống nhau. Trong các phương án khác, R^{6a1} và R^{6a2} có thể khác nhau. Trong một số phương án, một nhóm trong R^{6a1} và R^{6a2} có thể là hydro và nhóm còn lại trong R^{6a1} và R^{6a2} có thể là halogen, C_{1-6} alkyl không được thế hoặc hydroxy. Trong một số phương án, một nhóm trong R^{6a1} và R^{6a2} có thể là hydro và nhóm còn lại trong R^{6a1} và R^{6a2} có thể là halogen. Trong các phương án khác, một nhóm trong R^{6a1} và R^{6a2} có thể là hydro và nhóm còn lại trong R^{6a1} và R^{6a2} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế, như các nhóm trong bản mô tả này. Trong các phương án khác, một nhóm trong R^{6a1} và R^{6a2} có thể là hydro và nhóm còn lại trong R^{6a1} và R^{6a2} có thể là hydroxy. Trong một số phương án, R^{6a1} và R^{6a2} đều có thể là hydro.

Trong một số phương án, Z^2 có thể là O (oxy). Trong các phương án khác, Z^2 có thể là NR^Z . Khi Z^2 là NR^Z , Z^2 có thể là NH. Hoặc, NR^Z có thể là N (C_{1-4} alkyl không được thế). Các ví dụ về các nhóm C_{1-4} alkyl không được thế được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án, NR^Z có thể là $N(CH_3)$. Trong các phương án khác, Z^2 có thể là $CR^{Z1}R^{Z2}$, trong đó R^{Z1} và R^{Z2} có thể, một cách độc lập, là hydro hoặc C_{1-4} alkyl không được thế. Trong một số phương án, R^{Z1} và R^{Z2} đều có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{Z1} và R^{Z2} đều có thể là C_{1-4} alkyl không được thế. Trong các phương án khác, R^{Z1} có thể là hydro và R^{Z2} có thể là C_{1-4} alkyl không được thế.

Trong các phương án khác, L^1 có thể là



Trong một số phương án, R^{5a3} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế. Các ví dụ bao gồm methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl (mạch thẳng hoặc mạch nhánh) và hexyl (mạch thẳng hoặc mạch nhánh). Trong một số phương án, R^{5a3} có thể là methyl. Trong các phương án khác, R^{5a3} có thể là C_{3-6} xycloalkyl không được thế. Ví dụ, R^{5a3} có thể là một trong các xycloalkyl không được thế sau: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl. Trong các phương án khác, R^{5a3} có thể là $-(CH_2)_{1-4}OH$. Ví dụ, R^{5a3} có thể là $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$ hoặc $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$.

Trong một số phương án, R^{5a4} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{5a4} có thể là hydroxy. Trong các phương án khác, R^{5a4} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế. Trong các phương án khác nữa, R^{5a4} có thể là heteroxyclyl đơn vòng được thế tùy ý. Ví dụ, R^{5a4} có thể là heteroxyclyl đơn vòng 3-6 cạnh được thế tùy ý. Trong một số phương án, R^{5a4} có thể là heteroxyclyl đơn vòng 3-6 cạnh không được thế. Trong một số phương án, R^{5a4} có thể là $-C(=O)R^{5a5}$, trong đó R^{5a5} có thể là C_{1-4} alkyl không được thế (như methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl và tert-butyl). Trong các phương án khác, R^{5a4} có thể là -C-amido không được thế. Ví dụ về -C-amido không được thế phù hợp là $-C(=O)NH_2$. Trong các phương án khác, R^{5a4} có thể là $-C(=NH)-C_{1-6}$ alkyl không được thế. Các C_{1-6} alkyl phù hợp được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án, R^{5a4} có thể là $-C(=NH)CH_3$.

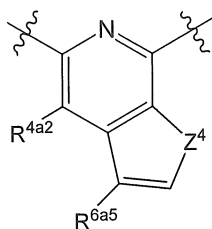
Trong một số phương án, R^{5a3} và R^{5a4} đều có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{5a3} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a4} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{5a3} có thể là C_{3-6} xycloalkyl không được thế và R^{5a4} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{5a3} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a4} có thể là hydroxy. Trong một số phương án, R^{5a3} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a4} có thể là $-C(=O)R^{5a5}$. Trong các phương án khác, R^{5a3} và R^{5a4} đều có thể là C_{1-6}

alkyl không được thế. Trong các phương án khác, R^{5a3} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a4} có thể là heteroxyclyl đơn vòng 3-6 cạnh được thế tùy ý. Trong các phương án khác, R^{5a3} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a4} có thể là -C-amido không được thế. Trong một số phương án, R^{5a3} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{5a4} có thể là -C(=NH)- C_{1-6} alkyl không được thế.

Trong một số phương án, q có thể bằng 1, và vòng thấp hơn có thể là vòng có năm cạnh. Trong các phương án khác, q có thể bằng 2, và vòng thấp hơn có thể là vòng có sáu cạnh. Trong một số phương án, R^{6a3} và R^{6a4} có thể giống nhau. Trong các phương án khác, R^{6a3} và R^{6a4} có thể khác nhau. Trong một số phương án, một nhóm trong R^{6a3} và R^{6a4} có thể là hydro và nhóm còn lại trong R^{6a3} và R^{6a4} có thể là halogen, C_{1-6} alkyl không được thế hoặc hydroxy. Trong một số phương án, một trong hai nhóm R^{6a3} và R^{6a4} có thể là hydro và nhóm còn lại trong R^{6a3} và R^{6a4} có thể là halogen. Trong các phương án khác, một trong hai nhóm R^{6a3} và R^{6a4} có thể là hydro và nhóm còn lại trong R^{6a3} và R^{6a4} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế, như các nhóm trong bản mô tả này. Trong các phương án khác, một trong hai nhóm R^{6a3} và R^{6a4} có thể là hydro và nhóm còn lại trong R^{6a3} và R^{6a4} có thể là hydroxy. Trong một số phương án, R^{6a3} và R^{6a4} đều có thể là hydro.

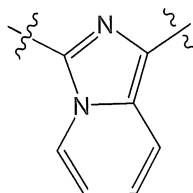
Trong một số phương án, Z^3 có thể là O (oxy). Trong các phương án khác, Z^3 có thể là NR^{Z3} . Khi Z^3 là NR^{Z3} , Z^3 có thể là NH. Hoặc, NR^{Z3} có thể là N (C_{1-4} alkyl không được thế). Các ví dụ về các nhóm C_{1-4} alkyl không được thế được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án, NR^{Z3} có thể là $N(CH_3)$. Trong các phương án khác, Z^3 có thể là $CR^{Z4}R^{Z5}$, trong đó R^{Z4} và R^{Z5} có thể, một cách độc lập, là hydro hoặc C_{1-4} alkyl không được thế. Trong một số phương án, R^{Z4} và R^{Z5} đều có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{Z4} và R^{Z5} đều có thể là C_{1-4} alkyl không được thế. Trong các phương án khác, R^{Z4} có thể là hydro và R^{Z5} có thể là C_{1-4} alkyl không được thế.

Trong các phương án khác, L^1 có thể là

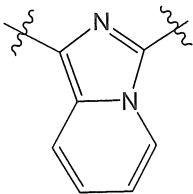


Trong một số phương án, R^{4a2} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{4a2} có thể là halogen. Trong các phương án khác, R^{4a2} có thể là hydroxy. Trong các phương án khác nữa, R^{4a2} có thể là C_{1-8} alkyl được thể tùy ý, như các nhóm trong bản mô tả này. Trong một số phương án, R^{4a2} có thể là C_{1-8} alkoxy được thể tùy ý. Trong các phương án khác, R^{4a2} có thể là haloalkyl, ví dụ, CF_3 . Trong một số phương án, R^{6a5} có thể là halogen. Trong các phương án khác, R^{6a5} có thể là C_{1-6} alkyl không được thể. Các C_{1-6} alkyl không được thể phù hợp được mô tả trong bản mô tả này. Trong các phương án khác, R^{6a5} có thể là hydroxy. Trong một số phương án, Z^4 có thể là O. Trong một số phương án, Z^4 có thể là NR^{Z6} , ví dụ, NH hoặc $N(C_{1-4}$ alkyl không được thể). Trong các phương án khác, Z^4 có thể là $CR^{Z7}R^{Z8}$. Khi Z^4 là $CR^{Z7}R^{Z8}$, mỗi R^{Z7} và R^{Z8} có thể là hydro. Hoặc, khi Z^4 là $CR^{Z7}R^{Z8}$, ít nhất một trong hai nhóm R^{Z7} và R^{Z8} có thể là C_{1-6} alkyl không được thể. Trong một số phương án, một trong hai nhóm R^{Z7} và R^{Z8} có thể là C_{1-6} alkyl không được thể, và nhóm còn lại trong R^{Z7} và R^{Z8} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{Z7} và R^{Z8} đều có thể là hydro.

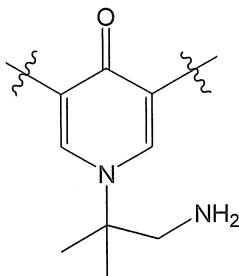
Trong một số phương án, L^1 có thể là



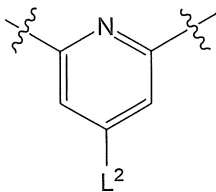
Trong các phương án khác, L^1 có thể là



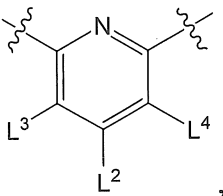
Trong các phương án khác, L^1 có thể là



Trong một số phương án, L^1 có thể là

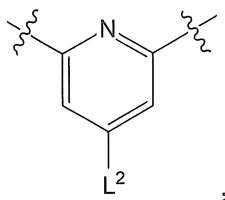


Ngoài L^2 , vòng pyridinyl có thể không còn được thế (như được minh họa) hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, như các nhóm thế được liệt kê theo thuật ngữ “được thế”. Khi có hai hoặc nhiều nhóm thế, các nhóm thế có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ, L^1 có thể là

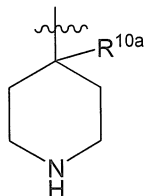


trong đó L^3 và L^4 có thể được chọn độc lập từ hydro, halogen, hydroxy, C_{1-8} alkyl được thế tùy ý, C_{2-8} alkenyl được thế tùy ý, C_{2-8} alkynyl được thế tùy ý, C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý, aryl được thế tùy ý, heteroaryl được thế tùy ý, heteroxyclyl được thế tùy ý, hydroxyalkyl được thế tùy ý, C_{1-8} alkoxy được thế tùy ý, alkoxyalkyl được thế tùy ý, amino, amino được thế một lần, amino được thế hai lần, halo(C_{1-8} alkyl), haloalkyl, O-amido được thế tùy ý và C-cacboxy được thế tùy ý. Trong một số phương án, L^3 và L^4 có thể đều là hydro.

Khi L^1 là

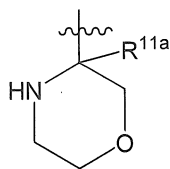


trong một số phương án, L^2 có thể là



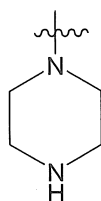
Trong một số phương án, piperđinyl có thể không được thế (trong đó R^{10a} là hydro). Trong các phương án khác, vòng piperđinyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ các nhóm thế được liệt kê theo thuật ngữ “được thế”. Ví dụ, trong một số phương án, R^{10a} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế (như methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, pentyl (mạch thẳng hoặc mạch nhánh) hoặc hexyl (mạch thẳng hoặc mạch nhánh)).

Trong các phương án khác, L^2 có thể là



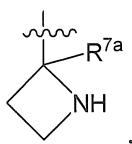
Trong một số phương án, vòng morpholinyl có thể không được thế khi R^{11a} là hydro. Trong các phương án khác, vòng morpholinyl có thể được thế, ví dụ, bằng một hoặc nhiều nhóm thế bao gồm các nhóm thế được liệt kê theo thuật ngữ “được thế”. Trong một số phương án, R^{11a} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế. Các ví dụ về các C_{1-6} alkyl phù hợp được mô tả trong bản mô tả này.

Trong các phương án khác, L^2 có thể là



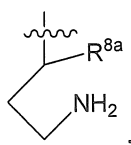
Vòng piperazinyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế bao gồm các nhóm thế được liệt kê theo thuật ngữ “được thế”.

Trong các phương án khác, L^2 có thể là



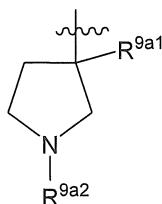
trong đó R^{7a} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế. Các C_{1-6} alkyl không được thế phù hợp được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án, R^{7a} có thể là C_{1-4} alkyl không được thế. Trong một số phương án, R^{7a} có thể là methyl. Vòng bốn cạnh của L^2 có thể không được thế (như được minh họa) hoặc được thế. Khi được thế, một hoặc nhiều nhóm thế có thể có mặt, và các nhóm thế có thể bao gồm các nhóm thế được liệt kê theo thuật ngữ “được thế”.

Trong một số phương án, L^2 có thể là



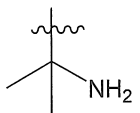
trong đó R^{8a} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế. Các ví dụ về các C_{1-6} alkyl không được thế được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án, R^{8a} có thể là C_{1-4} alkyl không được thế. Trong một số phương án, R^{8a} có thể là metyl. Mạch alkylen giữa vòng pyridinyl và nhóm NH_2 của L^2 có thể còn được thế hoặc không được thế, như được minh họa. Một hoặc nhiều nhóm thế có thể có mặt tại mạch alkylen khi được thế. Các ví dụ về các nhóm thế phù hợp có thể có mặt bao gồm các nhóm thế được liệt kê theo thuật ngữ “được thế”.

Trong các phương án khác, L^2 có thể là

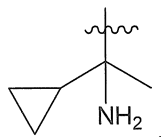


Trong một số phương án, R^{9a1} và R^{9a2} đều có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{9a1} có thể là hydro và R^{9a2} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế. Trong các phương án khác, R^{9a1} có thể là C_{1-6} alkyl không được thế và R^{9a2} có thể là hydro. Trong các phương án khác, R^{9a1} và R^{9a2} đều có thể là C_{1-6} alkyl không được thế. Các ví dụ về các nhóm C_{1-6} alkyl không được thế phù hợp được mô tả trong bản mô tả này.

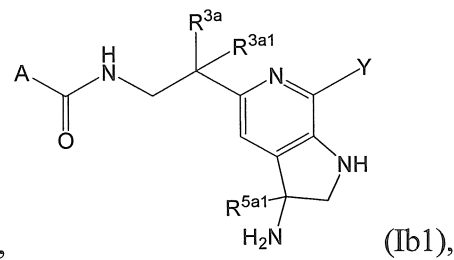
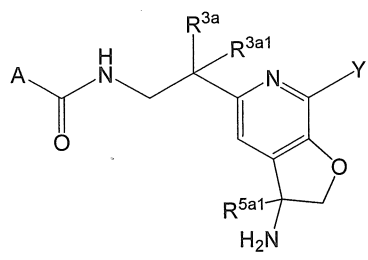
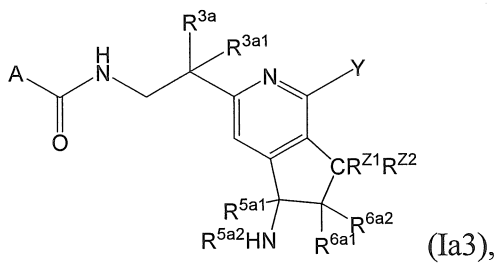
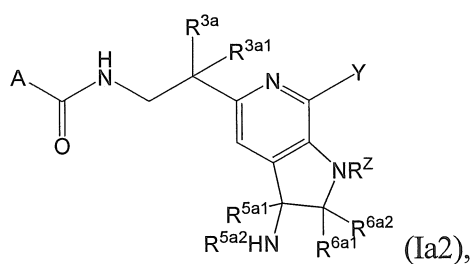
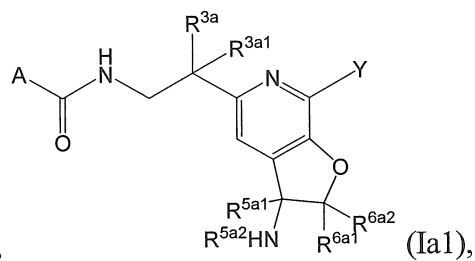
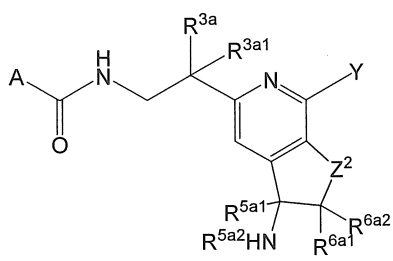
Trong các phương án khác, L^2 có thể là

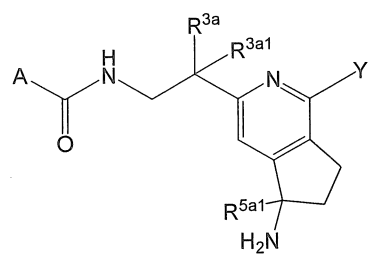


Trong các phương án khác, L^2 có thể là

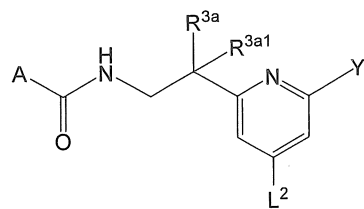


Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có cấu trúc được chọn từ công thức (Ia), công thức (Ia1), công thức (Ia2), công thức (Ia3), công thức (Ib), công thức (Ib1), công thức (Ib2), công thức (Ic), công thức (Id), công thức (Ie), công thức (If), công thức (Ig), công thức (Ig1), công thức (Ig2), công thức (Ig3), công thức (Ig4), công thức (Ig5), công thức (Ig6), công thức (Ih), công thức (Ij), công thức (Ik), công thức (Il), công thức (Im), công thức (In), công thức (In1), công thức (In2), công thức (In3), công thức (Io), công thức (Io1), công thức (Io2), công thức (Ip), công thức (Iq) và công thức (Ir):

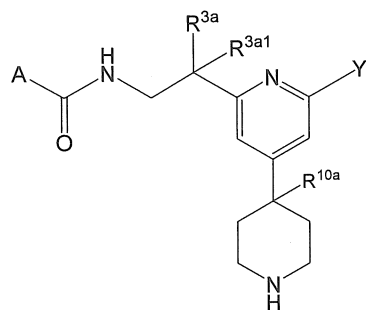




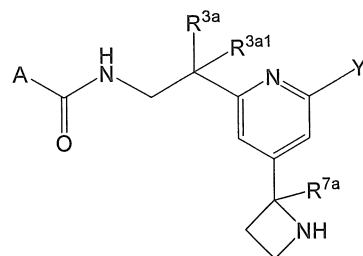
(Ib2),



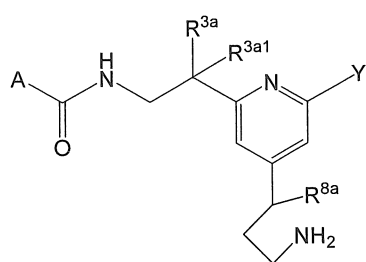
(Ic),



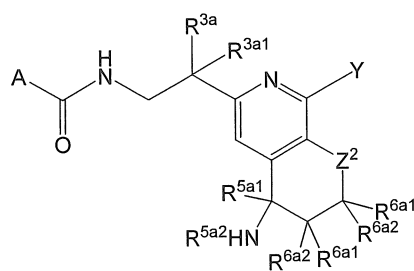
(Id),



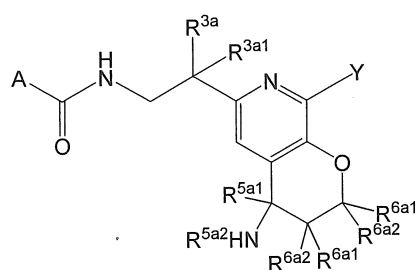
(Ie),



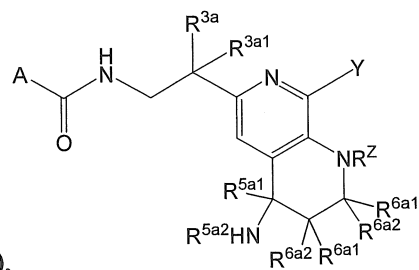
(If),



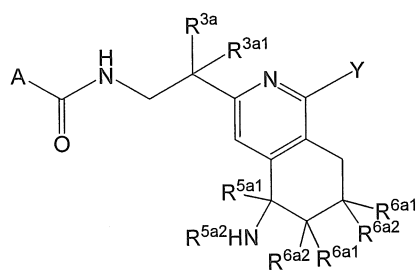
(Ig),



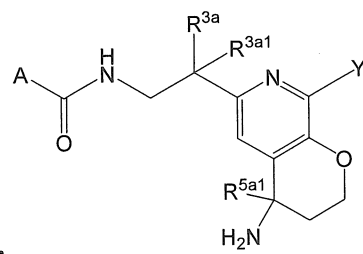
(Ig1),



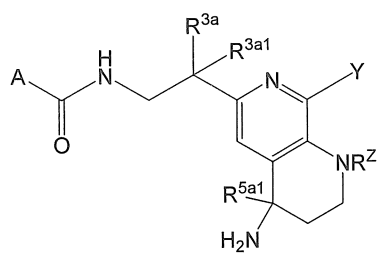
(Ig2),



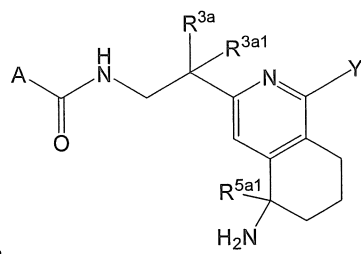
(Ig3),



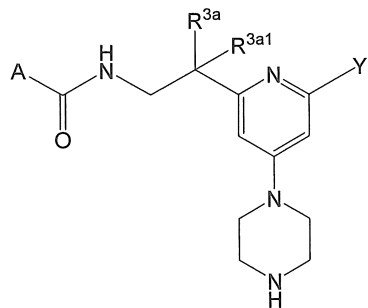
(Ig4),



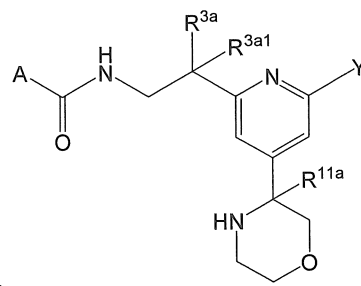
(Ig5),



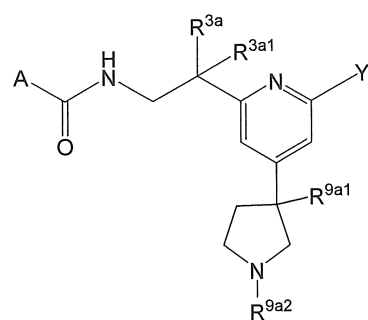
(Ig6),



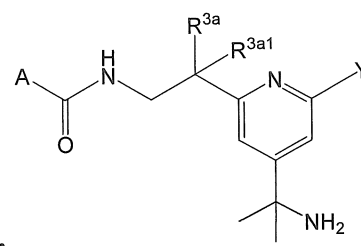
(Ih),



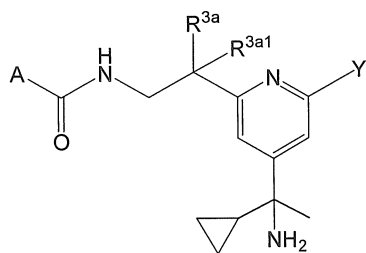
(Ij),



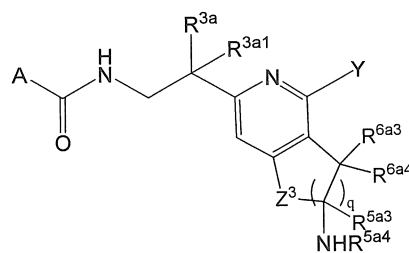
(Ik),



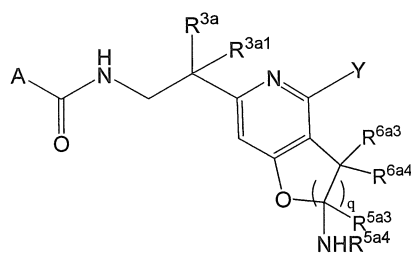
(Il),



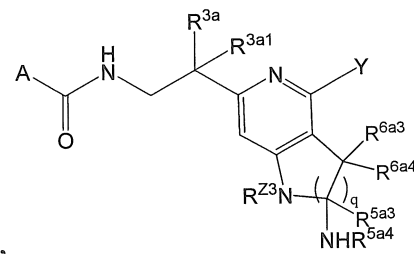
(Im),



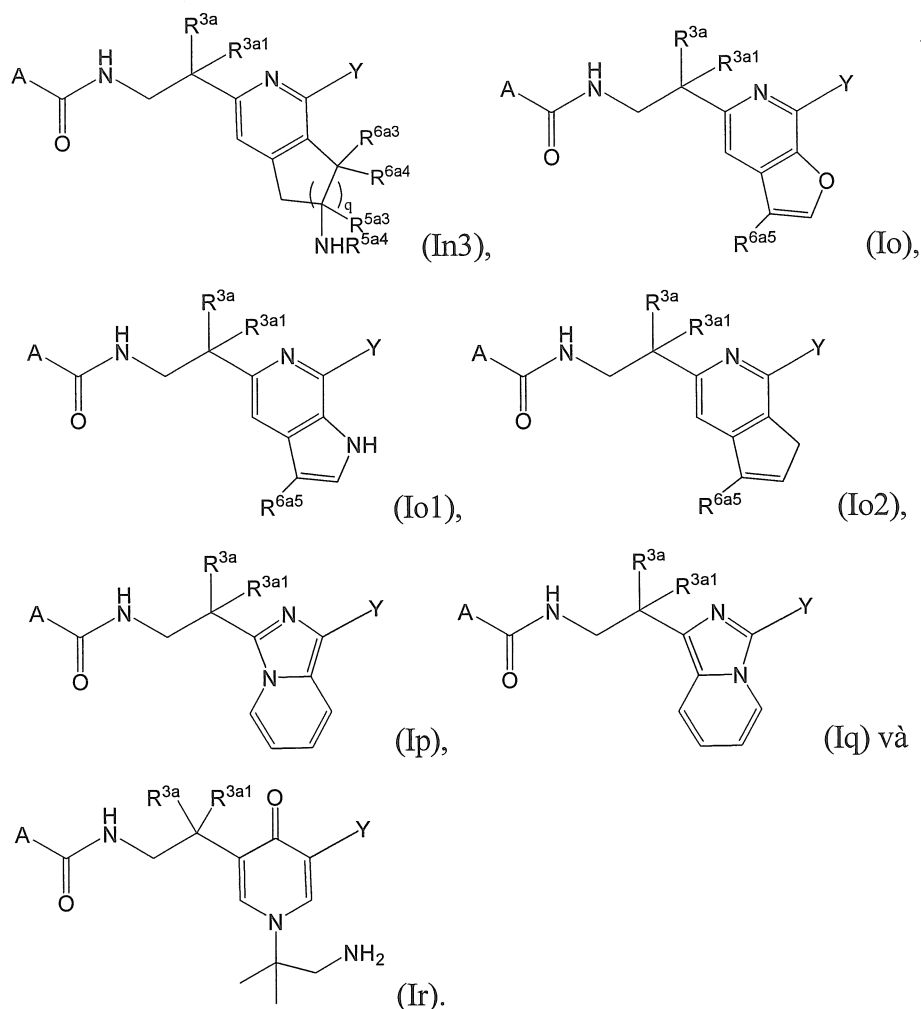
(In),



(In1),



(In2),

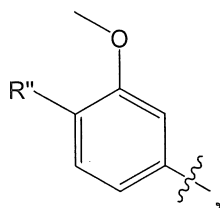


Trong một số phương án của đoạn này, R^{3a} có thể là hydroxy và R^{3a1} có thể là CF_3 . Trong một số phương án của đoạn này, Y có thể là phenyl được thế (ví dụ, a phenyl được thế ở vị trí para (vị trí 1 và 4, đối diện với cacbon bậc nhất của vòng)). Trong một số phương án của đoạn này, A có thể là phenyl được thế. Trong một số phương án của đoạn này, A có thể là heteroaryl được thế. Trong một số phương án của đoạn này, A có thể là heterocyclyl được thế.

Trong một số phương án, A có thể được thế. Trong các phương án khác, A có thể không được thế. Khi A được thế, (các) nhóm thế có thể bao gồm các nhóm thế được liệt kê là “được thế” cùng với các nhóm thế được mô tả trong bản mô tả này.

Trong một số phương án, A có thể là aryl được thế tùy ý. Ví dụ, A có thể là phenyl được thế tùy ý. Trong một số phương án, A có thể là phenyl được thế ở vị trí para, phenyl được thế ở vị trí meta (vị trí 1 và 3) hoặc phenyl được thế ở vị trí ortho (vị trí 1 và 2, liền

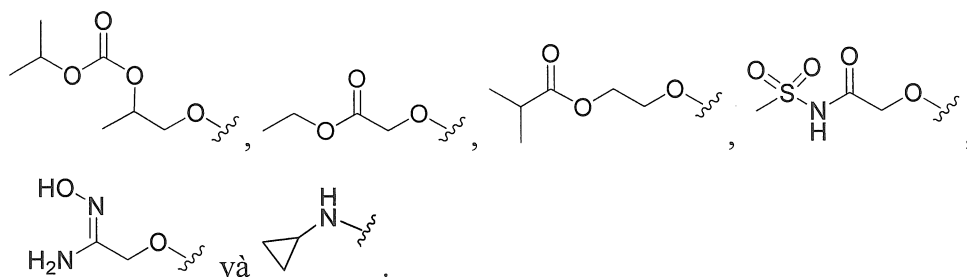
kề hoặc kế bên cacbon bậc nhất của vòng). Trong một số phương án, A có thể là phenyl được thế hai lần. Ví dụ, A có thể là phenyl được thế ở vị trí 3,4, như



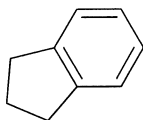
trong đó “R” có thể là nhóm thế từ danh sách các nhóm thế được liệt kê là “được thế” cùng với các nhóm thế được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án, A có thể là phenyl được thế, nó được thế bằng 3 nhóm thế nữa. Trong các phương án khác, A có thể là phenyl không được thế. Trong một số phương án, A có thể là naphthyl được thế tùy ý.

Trong một số phương án và không giới hạn, A có thể là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ C₁₋₄ alkyl không được thế, C₁₋₄ alkyl được thế tùy ý, xycloalkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy được thế tùy ý, C₁₋₄ alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy được thế tùy ý, nitro, amino, amino được thế một lần, amino được thế hai lần, -O-amido, sulfenyl, alkyoxyalkyl, aryl được thế tùy ý (ví dụ, phenyl được thế tùy ý), heteroaryl đơn vòng được thế tùy ý, heterocyclyl đơn vòng được thế tùy ý, aryl(C₁₋₄ alkyl) được thế tùy ý, heteroaryl(C₁₋₄ alkyl) đơn vòng được thế tùy ý, heterocyclyl(C₁₋₄ alkyl) đơn vòng được thế tùy ý, hydroxyalkyl và aminoalkyl. Trong một số phương án, C₁₋₄ alkoxy được thế tùy ý có thể còn được thế, ví dụ, còn được thế bằng nhóm thế được chọn từ C₁₋₄ alkyl, halo, hydroxy, C-cacboxy, C-amido, amino, mono-alkyl amin, di-alkyl amin và axit amin. Trong một số phương án, haloalkoxy được thế tùy ý có thể còn được thế, ví dụ, còn được thế bằng C₁₋₄ alkoxy. Trong một số phương án, heteroaryl được thế tùy ý có thể còn được thế, ví dụ, còn được thế bằng C₁₋₄ alkyl.

Các ví dụ về các nhóm thế phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn trong methyl, ethyl, propyl, butyl, hydroxy, metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, t-butoxy, phenoxy, bromo, clo, flo, triflometyl, diflometoxy, triflometoxy, xyano, N,N-di-metyl-amin, N,N-di-etyl-amin, N-metyl-N-etyl-amin, N-metyl-amino, N-etyl-amino, amino, N-amido, N-sulfonamido, alkylthio, phenyl được thế tùy ý, imidazol được



Trong một số phương án, A có thể là xycloalkyl được thể tùy ý. Các ví dụ về các xycloalkyl được thể tùy ý phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn trong xyclohexyl được thể tùy ý và xycloheptyl được thể tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là xycloalkenyl được thể tùy ý, ví dụ, xyclohexenyl được thể tùy ý. Trong một số phương án, A có thể là xycloalkenyl hai vòng được thể tùy ý, như

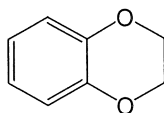


Trong một số phương án, A có thể là heteroaryl đơn vòng được thể tùy ý. Trong một số phương án, A có thể là heteroaryl đơn vòng 5 cạnh được thể tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là heteroaryl đơn vòng 6 cạnh được thể tùy ý. Trong một số phương án, A có thể là heteroaryl hai vòng được thể tùy ý.

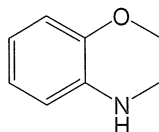
Trong một số phương án, heteroaryl được thể tùy ý có thể được chọn từ imidazol được thể tùy ý, indol được thể tùy ý, thiazol được thể tùy ý, furan được thể tùy ý, thiophen được thể tùy ý, pyrol được thể tùy ý, pyridin được thể tùy ý, pyrimidin được thể tùy ý, pyrazin được thể tùy ý, pyrazol được thể tùy ý, quinolon được thể tùy ý, imidazol được thể tùy ý, oxazol được thể tùy ý, isoxazol được thể tùy ý, benzoimidazol được thể tùy ý, benzooxazol được thể tùy ý, benzothiazol được thể tùy ý và imidazo[1,2-a]pyrimidin được thể tùy ý. Trong một số phương án, A có thể là thiophen được thể tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là thiazol được thể tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là pyridin được thể tùy ý. Trong các phương án khác nữa, A có thể là pyrimidin được thể tùy ý. Trong một số phương án, A có thể là pyrazin được thể tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là imidazol được thể tùy ý. Trong các

phương án khác, A có thể là benzoimidazol được thể tùy ý, benzooxazol được thể tùy ý hoặc benzothiazol được thể tùy ý. Trong các phương án khác nữa, A có thể là indol được thể tùy ý. Trong một số phương án, A có thể là pyrazol được thể tùy ý.

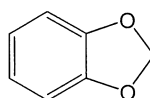
Trong các phương án khác, A có thể là heteroxyclyl được thể tùy ý, ví dụ, heteroxyclyl đơn vòng được thể tùy ý hoặc heteroxyclyl hai vòng được thể tùy ý. Trong một số phương án, A có thể là



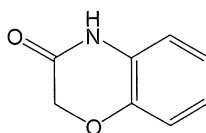
được thể tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là



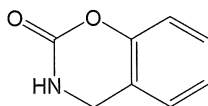
được thể tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là



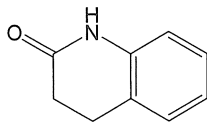
được thể tùy ý. Trong các phương án khác nữa, A có thể là



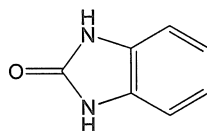
được thể tùy ý. Trong một số phương án, A có thể là



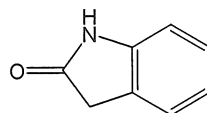
được thể tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là



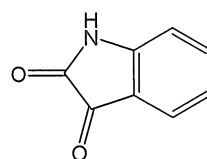
được thể tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là



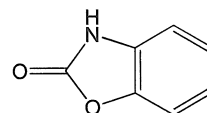
được thể tùy ý. Trong các phương án khác nữa, A có thể là



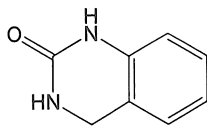
được thể tùy ý. Trong một số phương án, A có thể là



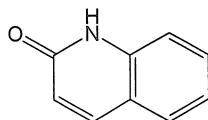
được thể tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là



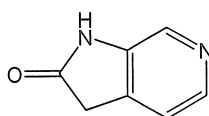
được thể tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là



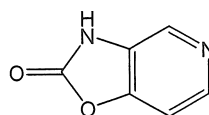
được thế tùy ý. Trong các phương án khác nữa, A có thể là



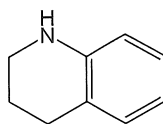
được thế tùy ý. Trong một số phương án, A có thể là



được thế tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là



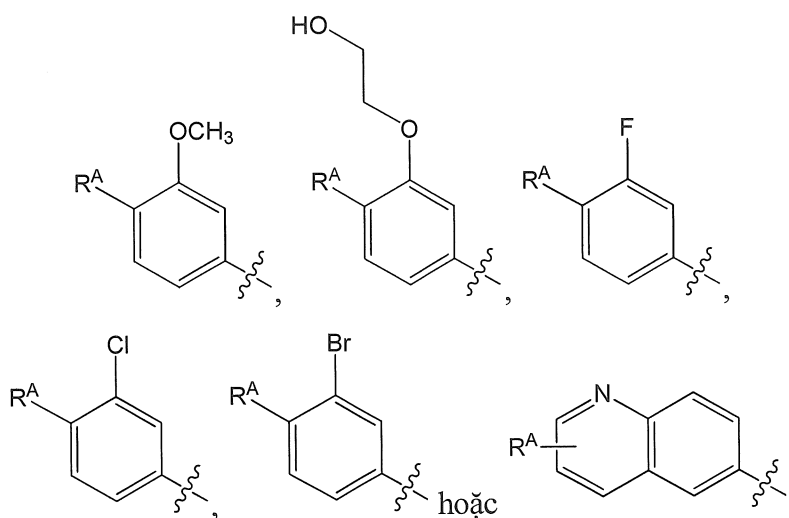
được thế tùy ý. Trong các phương án khác, A có thể là



được thế tùy ý. Trong các gốc được minh họa ở phần trên cho A, các gốc có thể được gắn vào cacbon của nhóm $C(=Z^1)$ có công thức (I) tại nguyên tử cacbon bất kỳ của A. Ngoài ra, hydro bất kỳ trong gốc A có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được liệt kê theo thuật ngữ “được thế”.

Trong một số phương án, A có thể được thế bằng một hoặc nhiều R^A . Trong một số phương án, có thể chỉ có một R^A . Trong một số phương án, có thể có hai R^A .

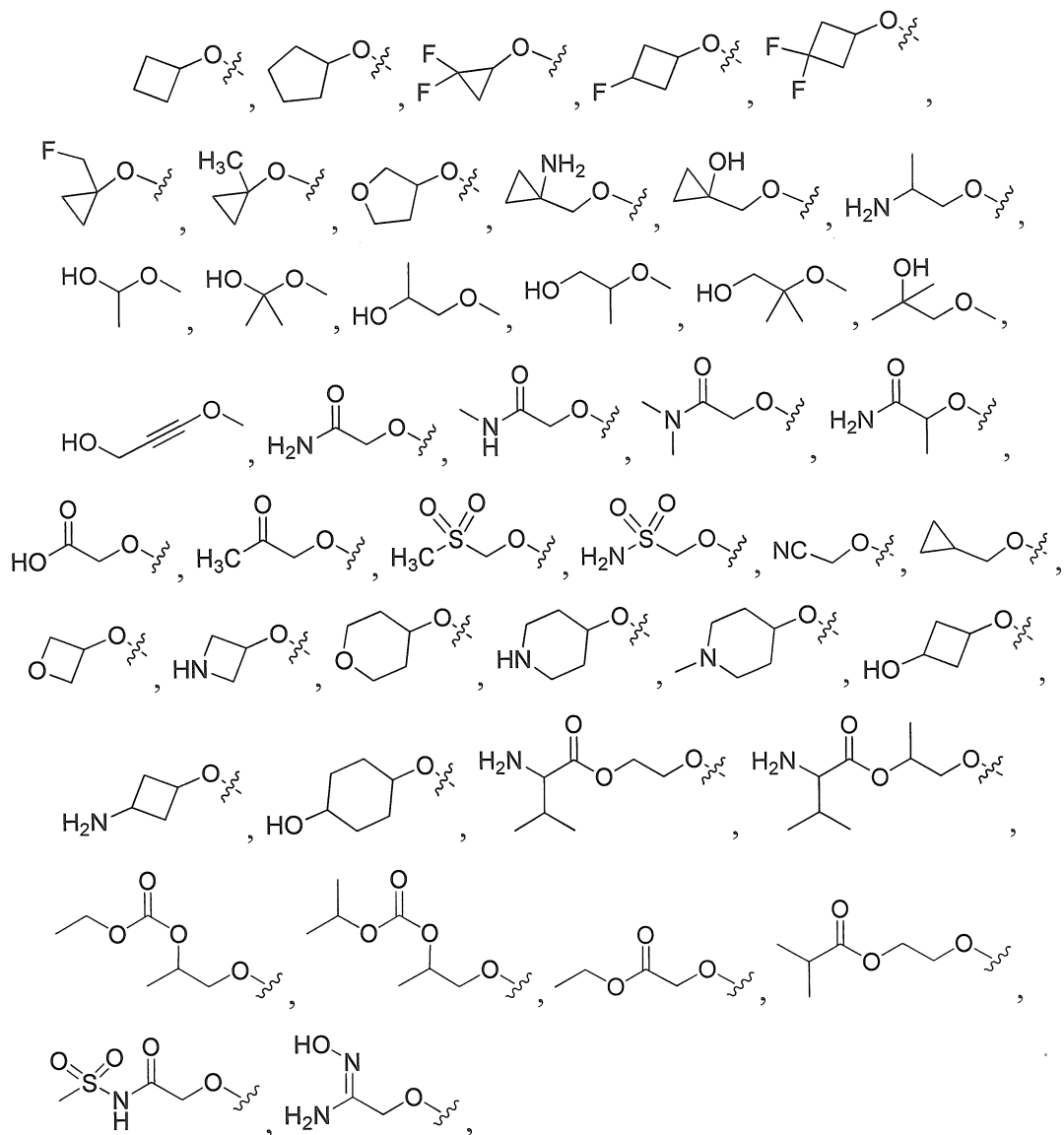
Trong một số phương án, có thể có ba R^A . Trong một số phương án, có thể có bốn hoặc nhiều hơn bốn R^A . Khi có hai hoặc nhiều R^A , hai hoặc nhiều R^A có thể giống nhau hoặc hai hoặc nhiều R^A có thể khác nhau. Trong một số phương án, ít nhất hai R^A có thể giống nhau. Trong một số phương án, ít nhất hai R^A có thể khác nhau. Trong một số phương án, tất cả R^A có thể giống nhau. Trong các phương án khác, tất cả R^A có thể khác nhau. Trong một số phương án, A có thể có một trong các cấu trúc sau:



Trong một số phương án, mỗi R^A có thể đều được chọn độc lập từ C_{1-4} alkyl không được thế, C_{1-4} alkyl được thế tùy ý, xycloalkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý, C_{1-4} alkoxy, halogen, haloalkyl, haloalkoxy được thế tùy ý, nitro, amino, amino được thế một lần, amin được thế hai lần, sulfenyl, alkyoxyalkyl, aryl, heteroaryl đơn vòng, heterocyclyl đơn vòng và aminoalkyl. Trong một số phương án, C_{1-4} alkoxy được thế tùy ý có thể còn được thế, ví dụ, còn được thế bằng nhóm thế được chọn từ C_{1-4} alkyl, halo, hydroxy, C-cacboxy, C-amido, N-amido, amino, mono-alkyl amin, di-alkyl amin và axit amin. Trong một số phương án, haloalkoxy được thế tùy ý có thể còn được thế, ví dụ, còn được thế bằng C_{1-4} alkoxy. Trong một số phương án, heteroaryl được thế tùy ý có thể còn được thế, ví dụ, còn được thế bằng C_{1-4} alkyl.

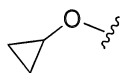
Trong một số phương án, mỗi R^A có thể đều là alkyl, như metyl, etyl, propyl (n-propyl và iso-propyl) và/hoặc butyl (n-butyl, iso-butyl và t-butyl).

Trong một số phương án, mỗi R^A có thể đều là alkoxy được thể tùy ý, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy (n-propoxy và iso-propoxy), butoxy (n-butoxy, iso-butoxy và t-butoxy), phenoxy, -O(CH₂)₂-NH₂, -O(CH₂)₂-NH(CH₃), -O(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)₂-4OH,



-O(CH₂)₂OCH₃, -O(CH₂)₀₋₂-morpholinyl được thể tùy ý, -O(CH₂)₀₋₂-triazol được thể tùy ý, -O(CH₂)₀₋₂-imidazol được thể tùy ý, -O(CH₂)₀₋₂-xyclopentanon được thể tùy ý, -O(CH₂)₀₋₂ pyrrolidinon được thể tùy ý, -O(CH₂)₀₋₂-pyrazol được thể tùy ý, -O(CH₂)₀₋

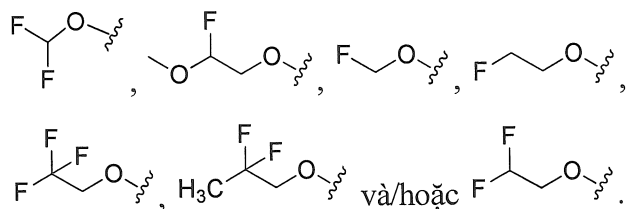
2-tetrahydrofuran được thế tùy ý, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -pyrrolidinon được thế tùy ý, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -tetrazol được thế tùy ý, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-2}$ -tetrazolon được thế tùy ý và/hoặc



Trong một số phương án, R^A có thể là C_{1-6} alkoxy được thế, nhóm này được thế bằng một trong các nhóm sau: halo, hydroxy, C_{1-4} alkyl, xyano, amino, amino được thế một lần, amino được thế hai lần, sulfonamidocarbonyl, hydroxamidin, C-amido, axyl, C-cacboxy, O-cacboxy, sulfonyl, S-sulfonamido, axit amin liên kết với O và este cacbonat.

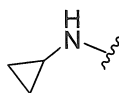
Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là haloalkyl, ví dụ, triflometyl.

Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là haloalkoxy được thế tùy ý, ví dụ, điflometoxy, triflometoxy,



Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là halogen, ví dụ, clo, brom và/hoặc flo.

Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là amino, amin được thế một lần hoặc amin được thế hai lần, Ví dụ, R^A có thể là N,N-đi-metyl-amin, N,N-đi-etyl-amin, N-metyl-N-etyl-amin, N-metyl-amino, N-etyl-amino, amino,



và/hoặc $-\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$.

Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là hydroxy.

Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là alkylthio, ví dụ, ethylthio.

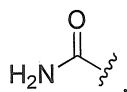
Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là aminoalkyl, như $-(CH_2)_{1-2}-NH(CH_3)$.

Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là alkoxyalkyl, ví dụ, $-CH_2-O-CH_3$.

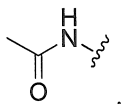
Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là aryl(C_{1-4} alkyl) được thế tùy ý. Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là heteroaryl(C_{1-4} alkyl) đơn vòng được thế tùy ý. Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là heterocyclyl(C_{1-4} alkyl) đơn vòng được thế tùy ý. Các ví dụ không giới hạn bao gồm $-(CH_2)_{1-2}$ -imidazol được thế tùy ý, $-(CH_2)_{1-2}$ -pyrrolidinon được thế tùy ý, $-(CH_2)_{1-2}$ -imidazolidinon được thế tùy ý.

Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là hydroxyalkyl, ví dụ, $-(CH_2)_{1-4}-OH$.

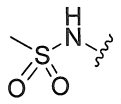
Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là $-O$ -amido, ví dụ,



Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là $-N$ -amido, ví dụ,



Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là $-N$ -sulfoamido, ví dụ,



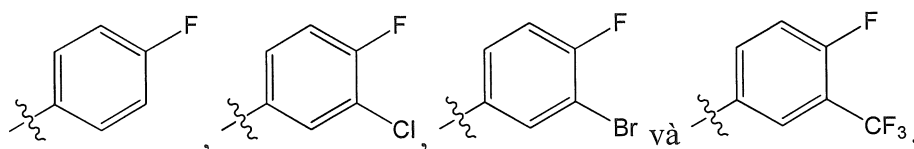
Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là aminoalkyl, ví dụ $-CH_2-NH_2$ và/hoặc $-CH_2-N(CH_3)H$.

Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là aryl được thế tùy ý, ví dụ, phenyl được thế tùy ý.

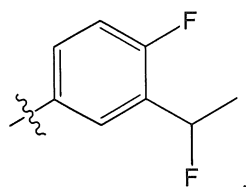
Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là heteroaryl đơn vòng được thế tùy ý, như imidazol được thế tùy ý, pyrazol được thế tùy ý, pyridinyl được thế tùy ý, pyrimidin được thế tùy ý, pyrazin được thế tùy ý và/hoặc 1,2,4-oxadiazol được thế tùy ý.

Trong một số phương án, mỗi R^A có thể là heterocyclyl đơn vòng được thế tùy ý, ví dụ pyrrolidinyl được thế tùy ý, pyrazol được thế tùy ý, piperidinyl được thế tùy ý, morpholinyl được thế tùy ý, và/hoặc pyrrolidinon được thế tùy ý.

Trong một số phương án, Y có thể là aryl được thế tùy ý. Trong một số phương án, Y có thể là phenyl được thế ở vị trí para, phenyl được thế ở vị trí meta (vị trí 1 và 3) hoặc phenyl được thế ở vị trí ortho (vị trí 1 và 2, liền kề hoặc kế bên cacbon bậc nhất của vòng). Trong một số phương án, Y có thể là phenyl được thế một lần, như phenyl được thế bằng mono-halo. Trong một số phương án, Y có thể là phenyl được thế hai lần, như phenyl được thế bằng di-halo. Ví dụ, phenyl được thế bằng mono-halo và phenyl được thế bằng di-halo bao gồm, nhưng không giới hạn trong



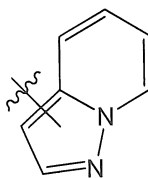
Trong một số phương án, Y có thể là phenyl được thế hai lần có cấu trúc



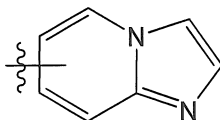
Trong một số phương án, Y có thể là phenyl được thế, và nó được thế bằng 3 nhóm thế nữa. Trong các phương án khác, Y có thể là phenyl không được thế. Trong một số phương án, Y có thể là naphtyl được thế. Trong các phương án khác, Y có thể là naphtyl không được thế.

Trong một số phương án, Y có thể là heteroaryl đơn vòng được thể tùy ý. Trong một số phương án, Y có thể được chọn từ imidazol được thể tùy ý, furan được thể tùy ý, thiophen được thể tùy ý, pyrol được thể tùy ý, pyrimidin được thể tùy ý, pyrazin được thể tùy ý, pyridin được thể tùy ý, pyrazol được thể tùy ý, oxazol được thể tùy ý và isoxazol được thể tùy ý. Trong một số phương án, Y có thể là heteroaryl đơn vòng được thể, bao gồm các nhóm được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án, Y có thể là heteroaryl đơn vòng không được thể, bao gồm các nhóm được mô tả trong bản mô tả này.

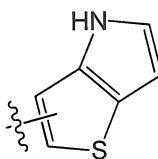
Trong một số phương án, Y có thể là heteroaryl hai vòng được thể tùy ý. Trong một số phương án, Y có thể được chọn từ benzothiophen được thể tùy ý, benzofuran được thể tùy ý, indol được thể tùy ý, quinolin được thể tùy ý, isoquinolin được thể tùy ý, benzooxazol được thể tùy ý, benzoisoxazol được thể tùy ý, benzoisothiazol được thể tùy ý, benzothiazol được thể tùy ý, benzoimidazol được thể tùy ý, benzotriazol được thể tùy ý, 1H-indazol được thể tùy ý và 2H-indazol được thể tùy ý. Trong một số phương án, Y có thể được chọn từ



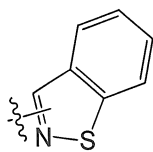
được thể tùy ý,



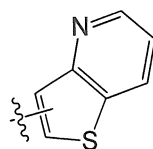
được thể tùy ý,



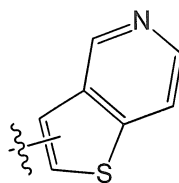
được thể tùy ý,



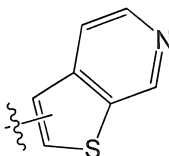
được thể tùy ý,



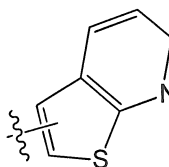
được thể tùy ý,



được thể tùy ý,

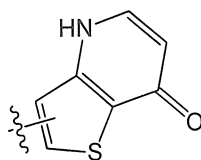


được thể tùy ý và

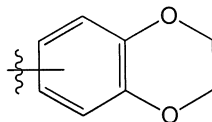


được thế tùy ý. Trong một số phương án, Y có thể là heteroaryl hai vòng được thế, bao gồm các nhóm được mô tả trong bản mô tả này. Trong một số phương án, Y có thể là heteroaryl hai vòng không được thế, bao gồm các nhóm được mô tả trong bản mô tả này.

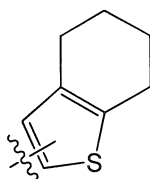
Trong một số phương án, Y có thể là heterocyclyl được thế tùy ý. Trong một số phương án, Y có thể là heterocyclyl đơn vòng được thế tùy ý, như pyridinon được thế tùy ý. Trong các phương án khác, Y có thể là heterocyclyl hai vòng được thế tùy ý. Ví dụ, Y có thể là



được thế tùy ý,



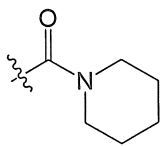
được thế tùy ý hoặc



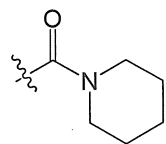
được thế tùy ý.

Khi Y được thế, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều R^B . Trong một số phương án, mỗi R^B có thể được chọn độc lập từ xyano, halogen, C_{1-4} alkyl được thế tùy ý, C_{2-4} alkenyl không được thế, C_{2-4} alkynyl không được thế, aryl được thế tùy ý, heteroaryl 5 hay 6 cạnh được thế tùy ý, heterocyclyl 5 hay 6 cạnh được thế tùy ý, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, alkoxyalkyl, C_{1-4} haloalkyl, haloalkoxy, axyl không được thế, –

C-cacboxy được thế tùy ý, –C-amido được thế tùy ý, sulfonyl, cacbonyl, amino, amin được thế một lần, amin được thế hai lần và



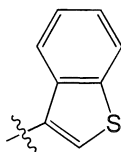
Trong một số phương án, khi Y là phenyl được thế tùy ý, phenyl có thể được thế 1, 2, 3 hoặc nhiều lần bằng xyano, halogen, C₁₋₄ alkyl được thế tùy ý, C₂₋₄ alkenyl không được thế, C₂₋₄ alkynyl không được thế, aryl được thế tùy ý, heteroaryl 5 hay 6 cạnh được thế tùy ý, heterocyclyl 5 hay 6 cạnh được thế tùy ý, C₁₋₄ alkoxy, C₁₋₄ haloalkyl (như CF₃, CHF₂), haloalkoxy (như OCF₃), axyl không được thế, –C-cacboxy được thế tùy ý, –C-amido được thế tùy ý, sulfonyl, amino, mono-C₁₋₄ alkyl amin, đi-C₁₋₄ alkyl amin và/hoặc



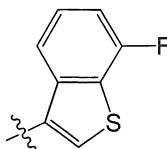
Trong các phương án khác, khi Y là heteroaryl đơn vòng được thế tùy ý, heteroaryl đơn vòng có thể được thế 1, 2, 3 hoặc nhiều lần bằng halo, C₁₋₄ alkyl được thế tùy ý, phenyl được thế tùy ý và/hoặc axyl không được thế. Trong các phương án khác, khi Y là heteroaryl hai vòng được thế tùy ý, heteroaryl hai vòng có thể được thế 1, 2, 3 hoặc nhiều lần bằng halo, C₁₋₄ alkyl được thế tùy ý, phenyl được thế tùy ý, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, axyl không được thế, cacbonyl, xyano, amino, mono-C₁₋₄ alkyl amin và/hoặc đi-C₁₋₄ alkyl amin.

Trong một số phương án, Y có thể là benzothiophen được thế tùy ý. Trong một số phương án, Y có thể là benzothiophen được thế. Trong các phương án khác, Y có thể là benzothiophen không được thế. Trong một số phương án, benzothiophen có thể được thế bằng một hoặc nhiều chất trong các chất sau: halogen (như flo, clo

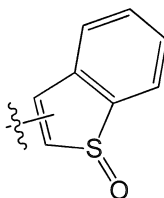
và/hoặc brom), cacbonyl, C₁₋₄ alkyl, hydroxy, C₁₋₄ alkoxy, NH₂ và/hoặc amin được thế một lần. Ví dụ, benzothiophen có thể là



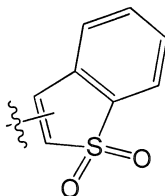
được thế tùy ý, như



được thế tùy ý,



được thế tùy ý và



được thế tùy ý.

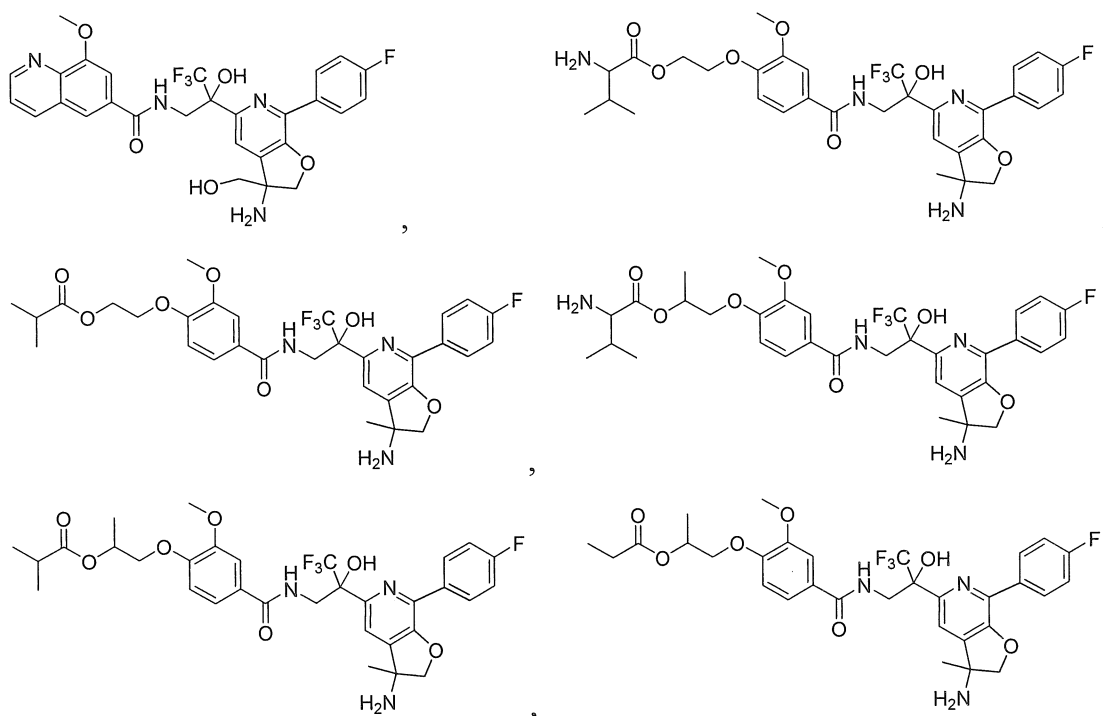
Trong một số phương án, Y có thể là benzofuran được thế tùy ý.

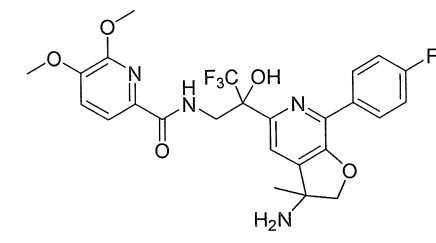
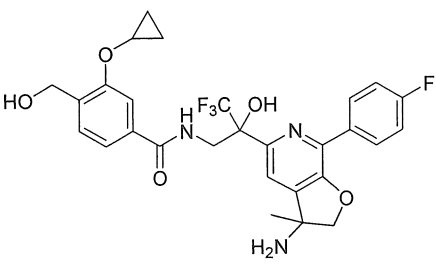
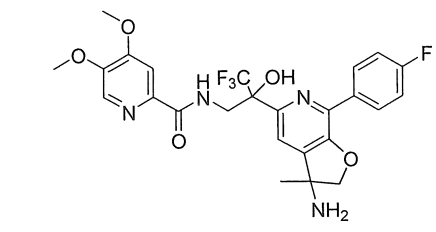
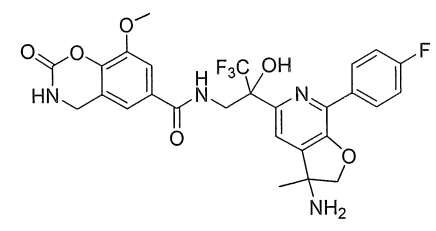
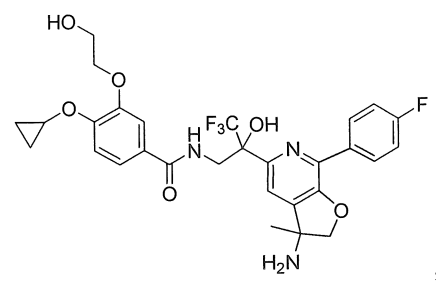
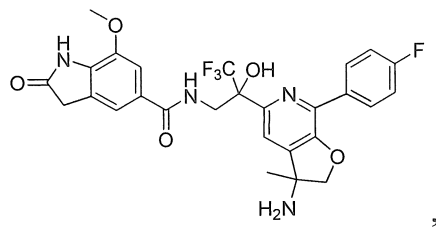
Trong một số phương án, Y có thể là indol được thế tùy ý. Trong một số phương án, Y có thể là indol được thế. Trong một số phương án, indol có thể được

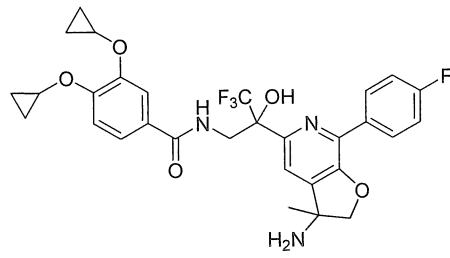
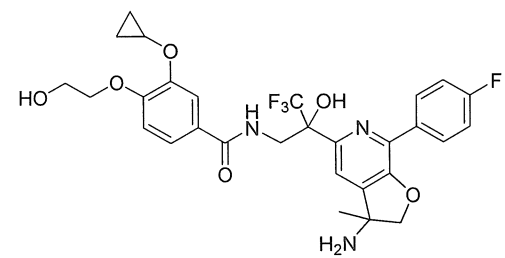
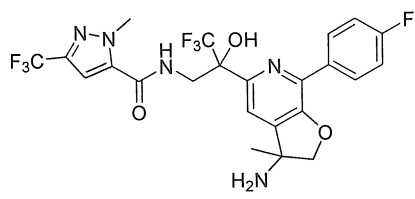
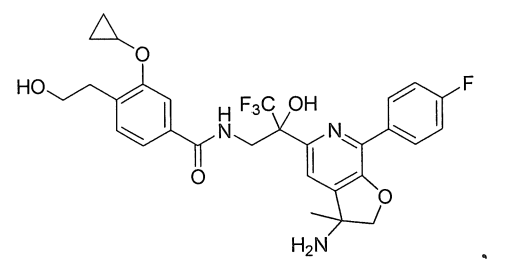
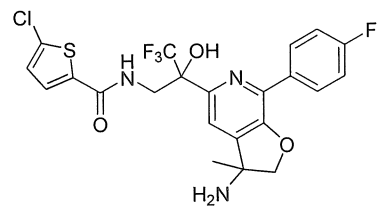
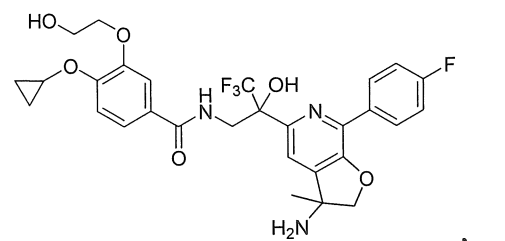
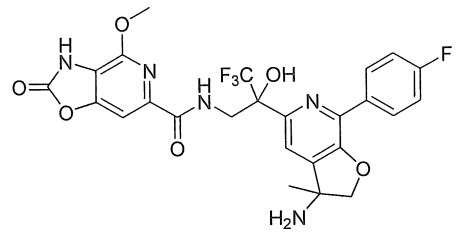
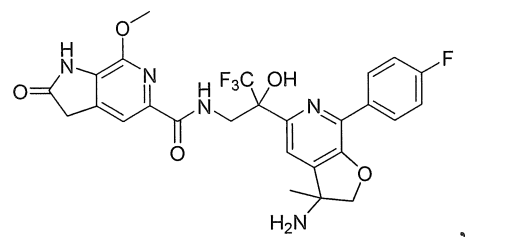
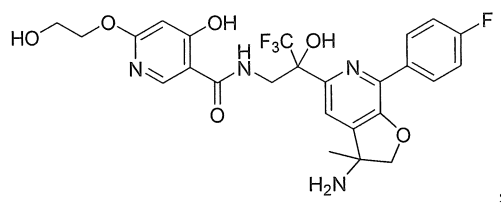
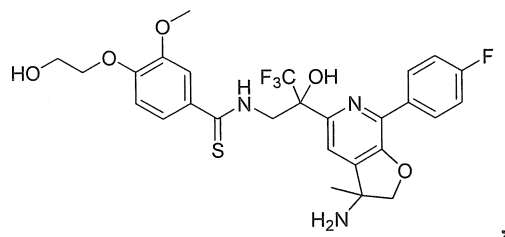
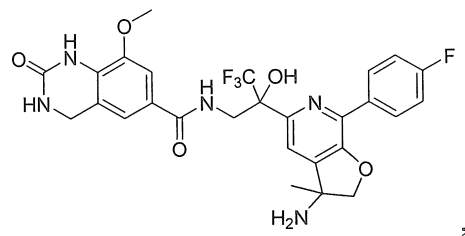
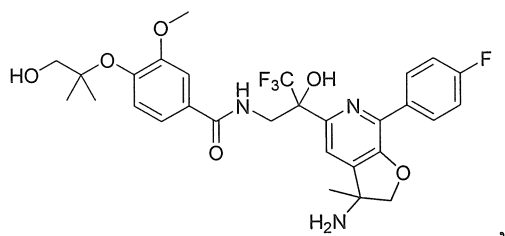
thế 1, 2, 3 hoặc nhiều lần bằng phenyl (được thế hoặc không được thế), C₁₋₄ alkyl và/hoặc halo. Trong các phương án khác, Y có thể là indol không được thế.

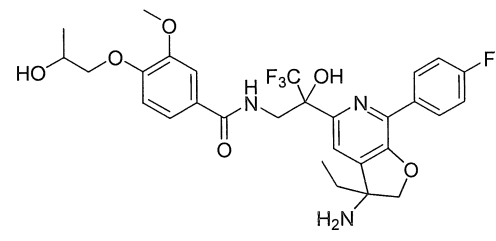
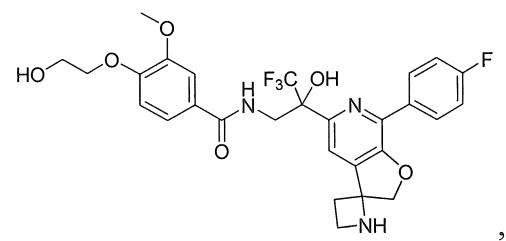
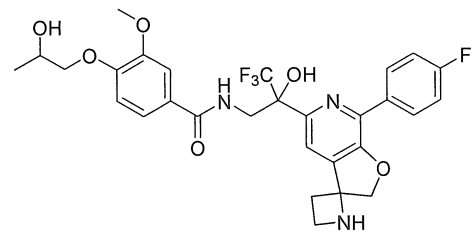
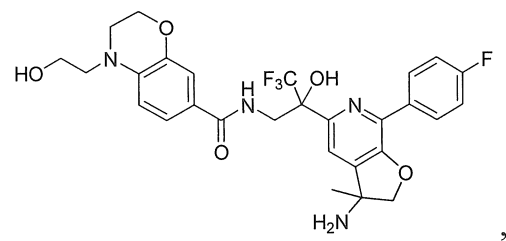
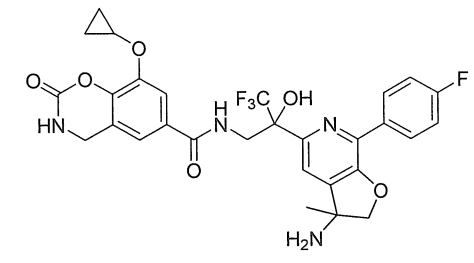
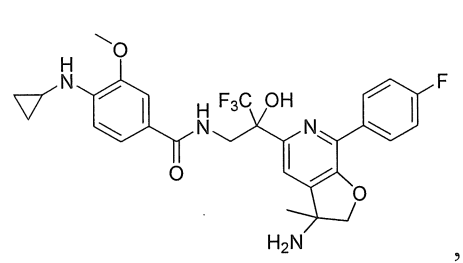
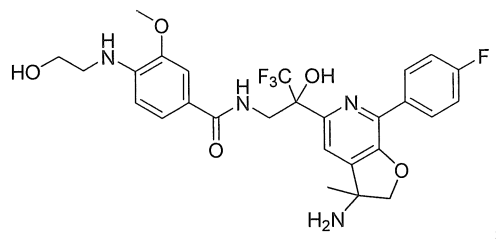
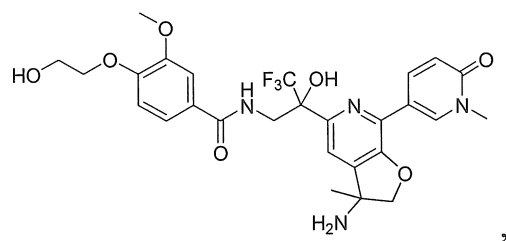
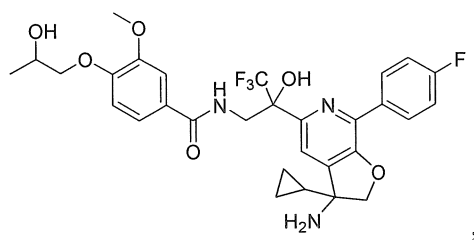
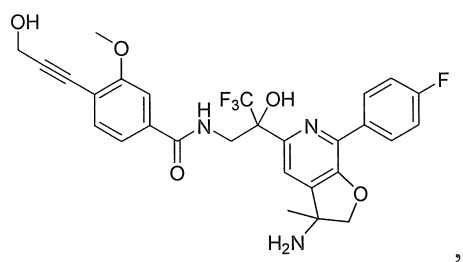
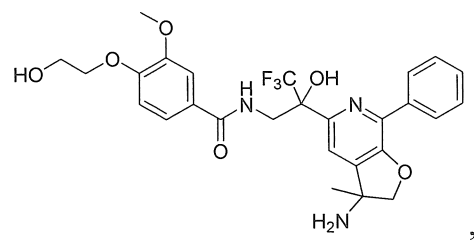
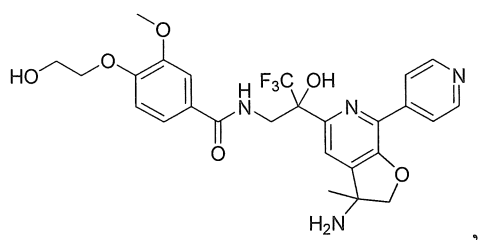
Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều C₁₋₄ alkyl không được thế. Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều hydroxy. Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều phenyl được thế tùy ý. Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều alkoxy. Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều axyl. Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều amino, amino được thế một lần, hoặc amino được thế hai lần. Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều haloalkyl. Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều haloalkoxy. Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều C-cacboxy. Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều C-amido. Trong một số phương án, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều hydroxyalkyl.

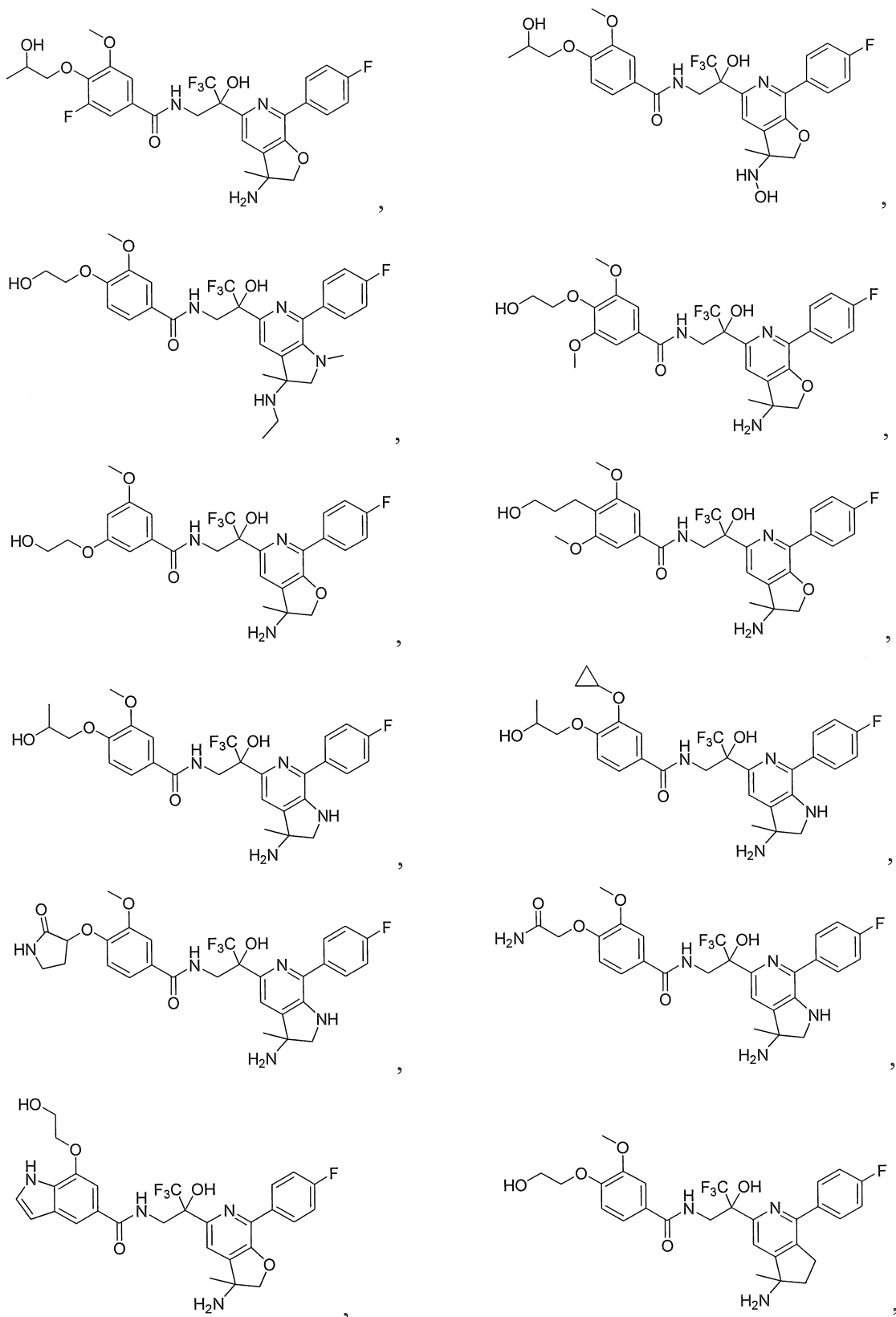
Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I) có thể được chọn từ các hợp chất sau:

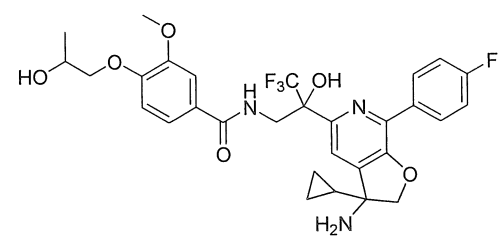
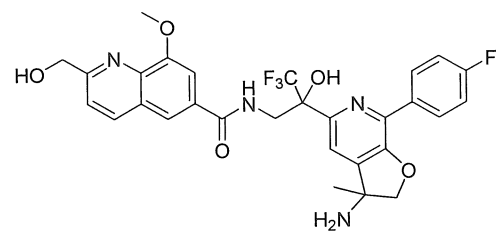
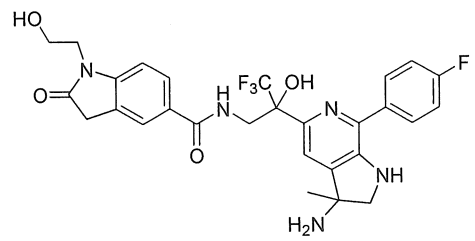
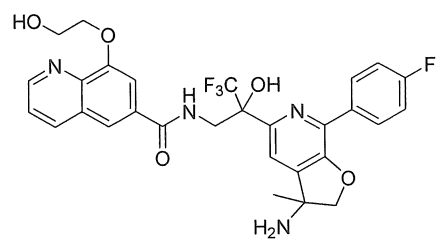
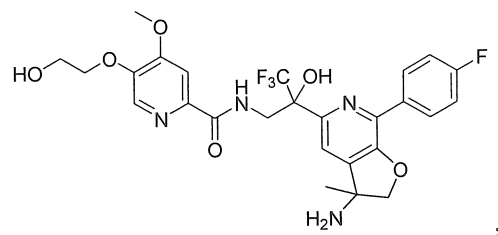
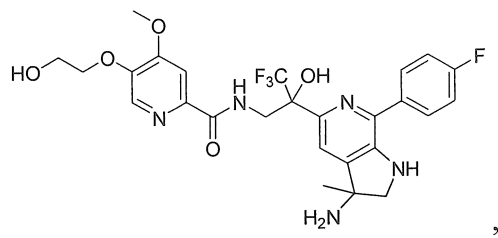


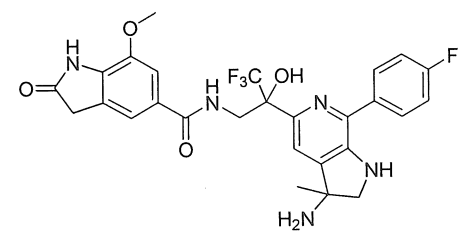
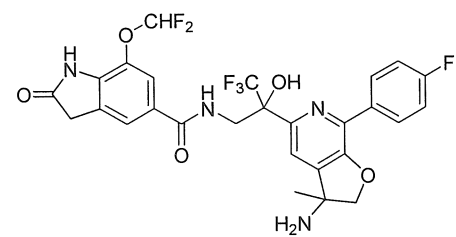
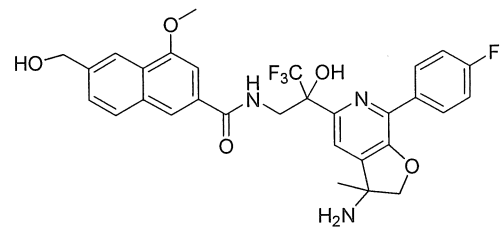
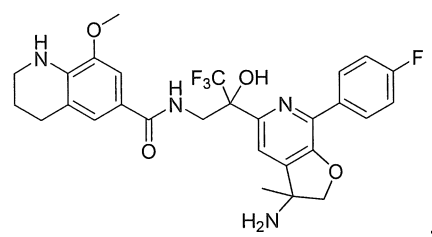
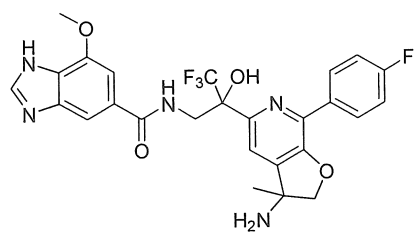
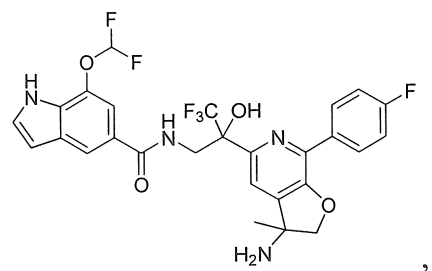
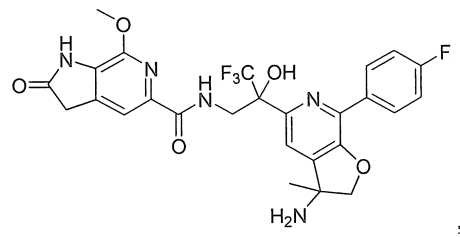
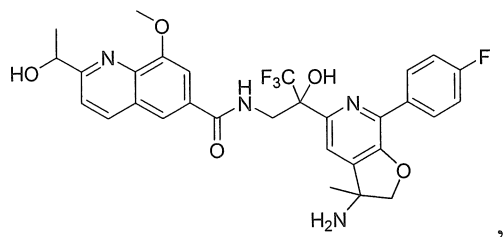
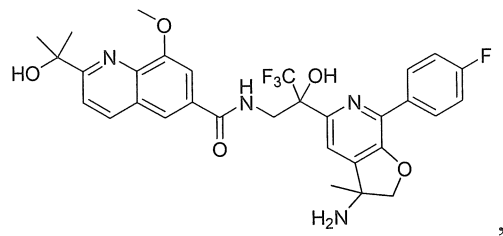
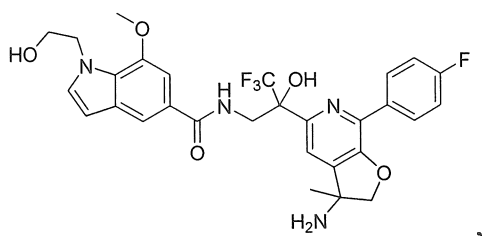


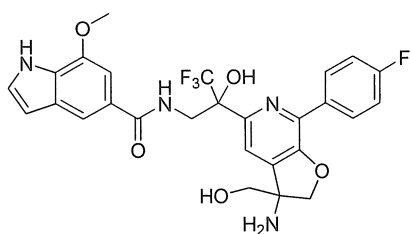




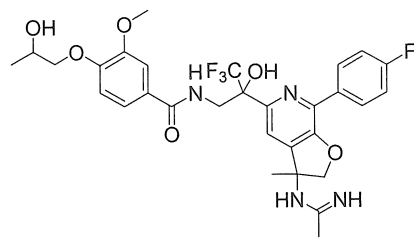




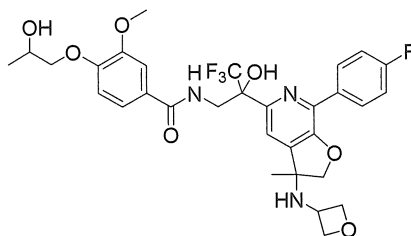




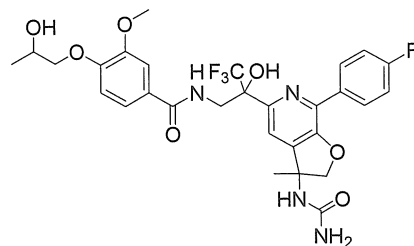
,



,



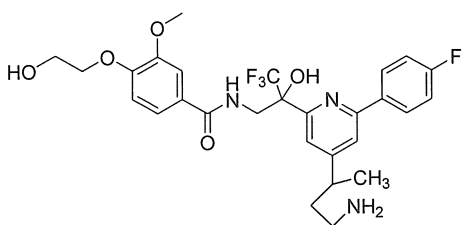
và



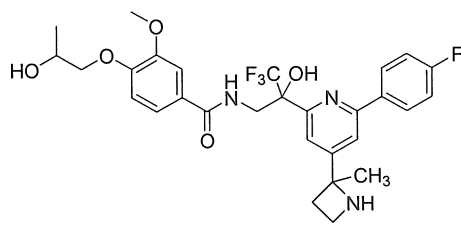
,

hoặc muối được dùng của các hợp chất này.

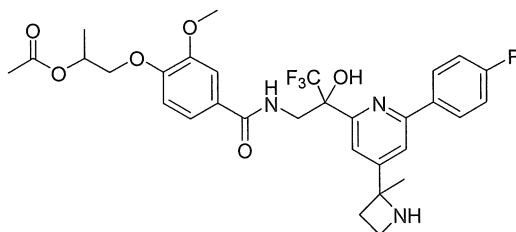
Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I) có thể được chọn từ các hợp chất sau:



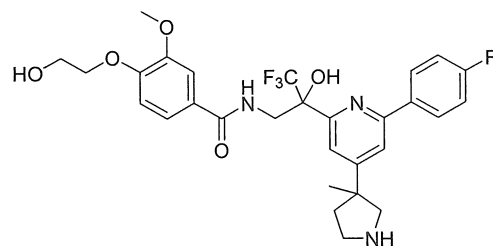
,



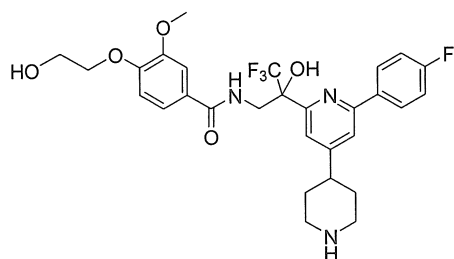
,



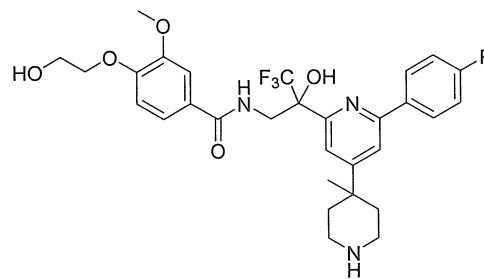
,



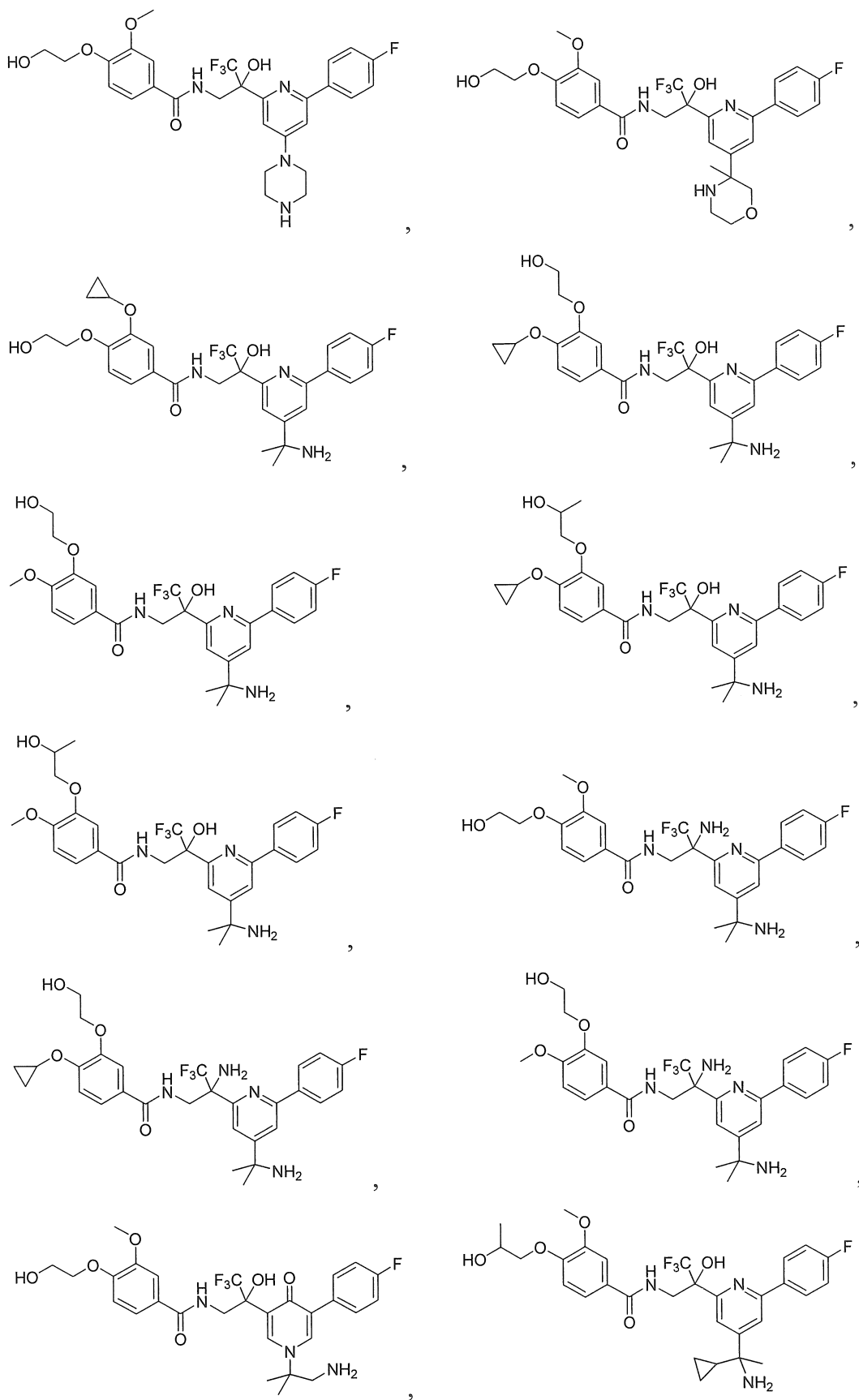
,

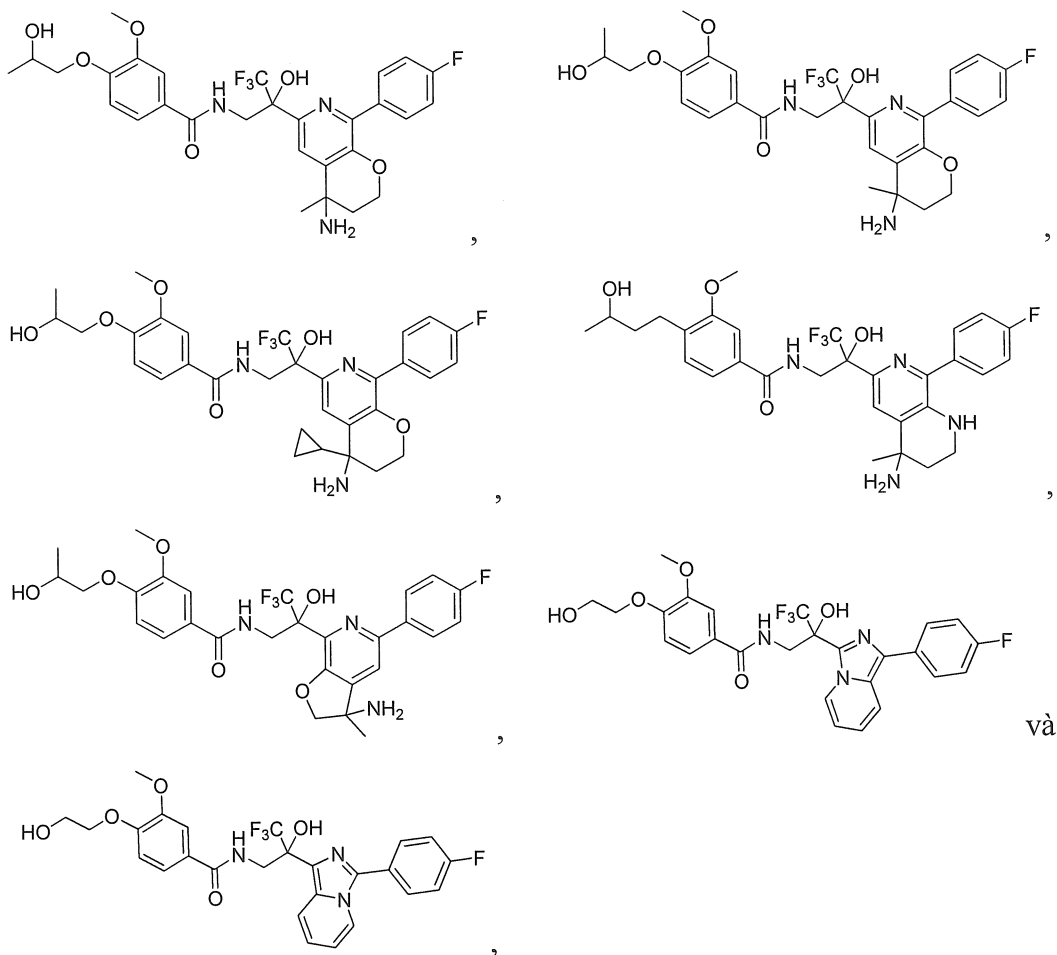


,



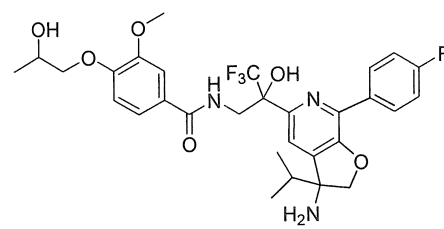
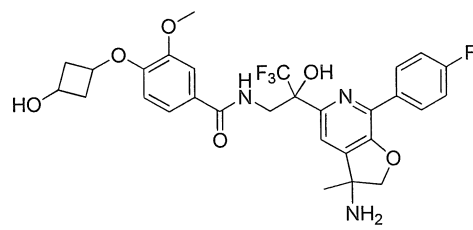
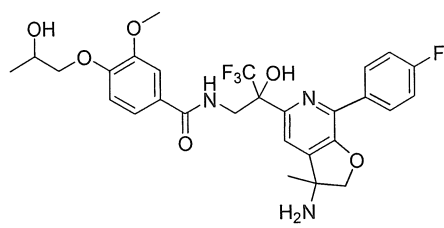
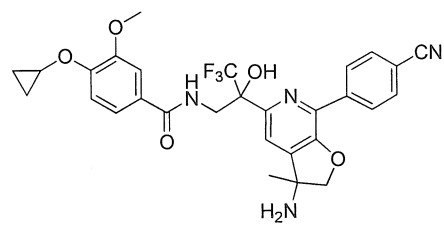
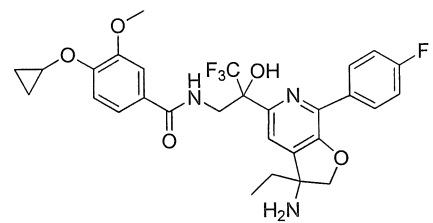
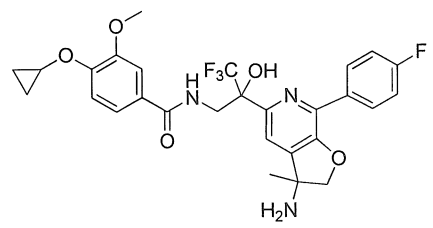
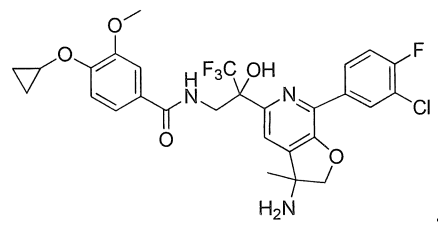
,



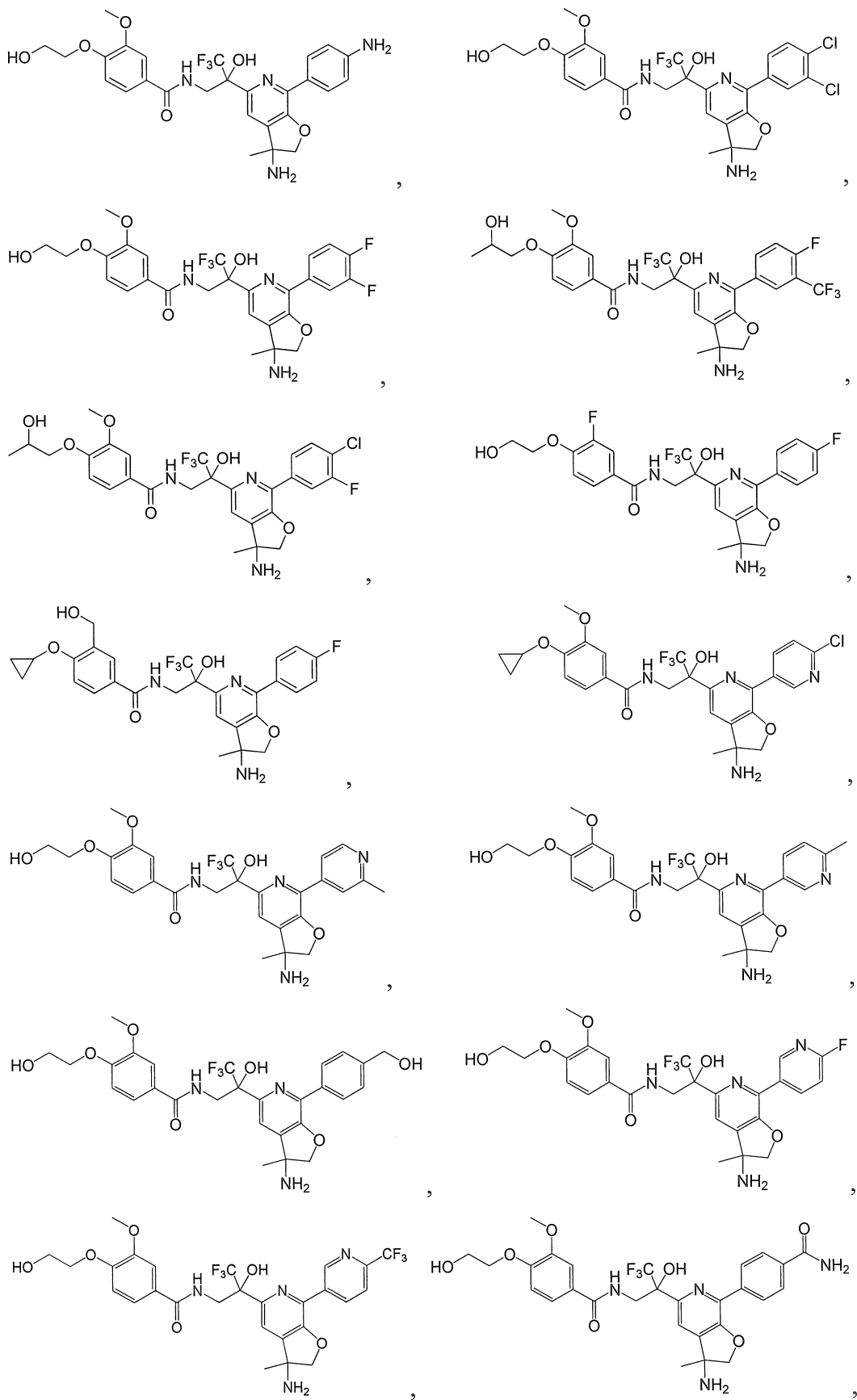


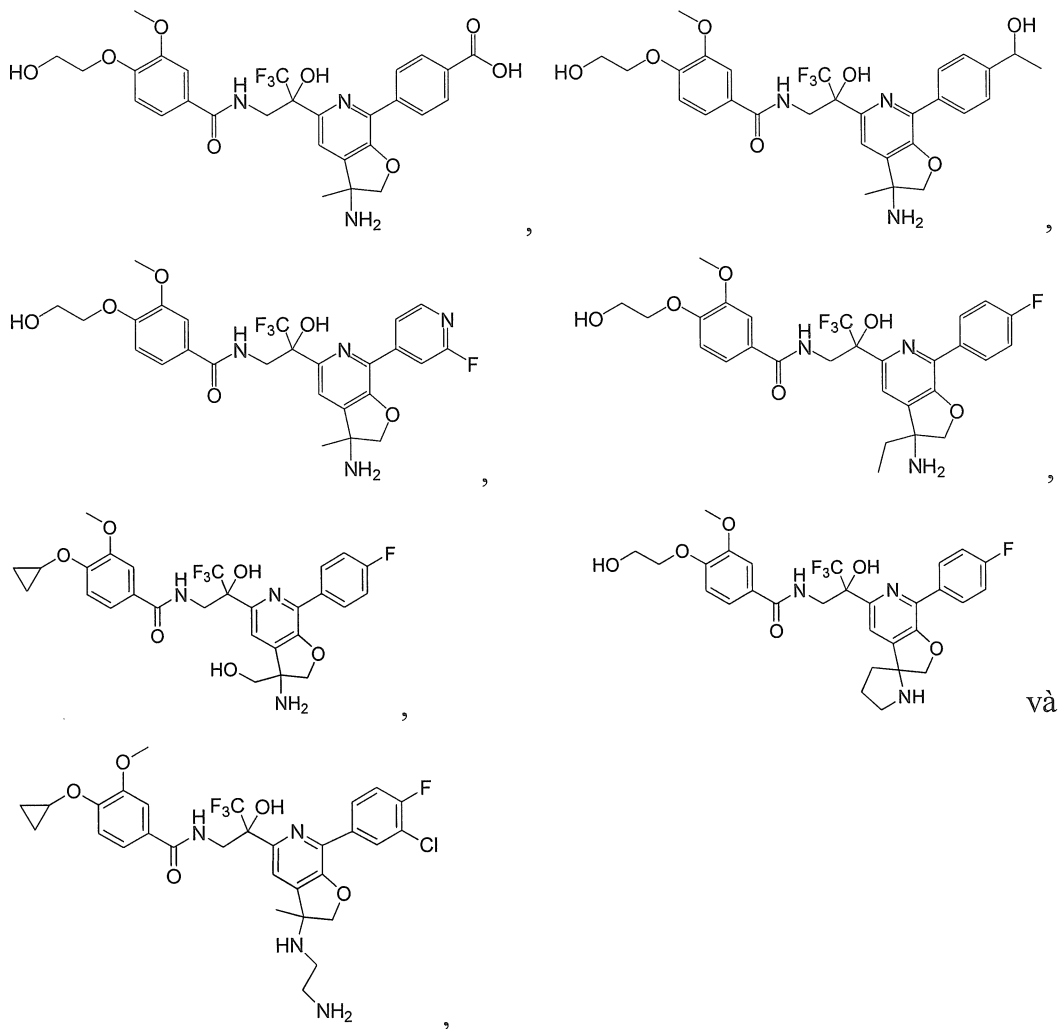
hoặc muối được dùng của các hợp chất này.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, không thể là hợp chất được cung cấp trong đơn PCT số công bố WO 2014/031784, công bố ngày 27/02/2014. Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, không thể là hợp chất được cung cấp trong đơn xin cấp bằng sáng chế Hoa Kỳ, số công bố WO 2015/0065504, công bố ngày 05/03/2015. Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, không được chọn từ:



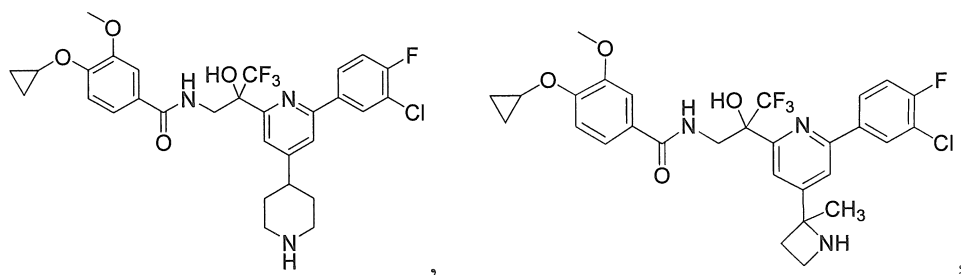


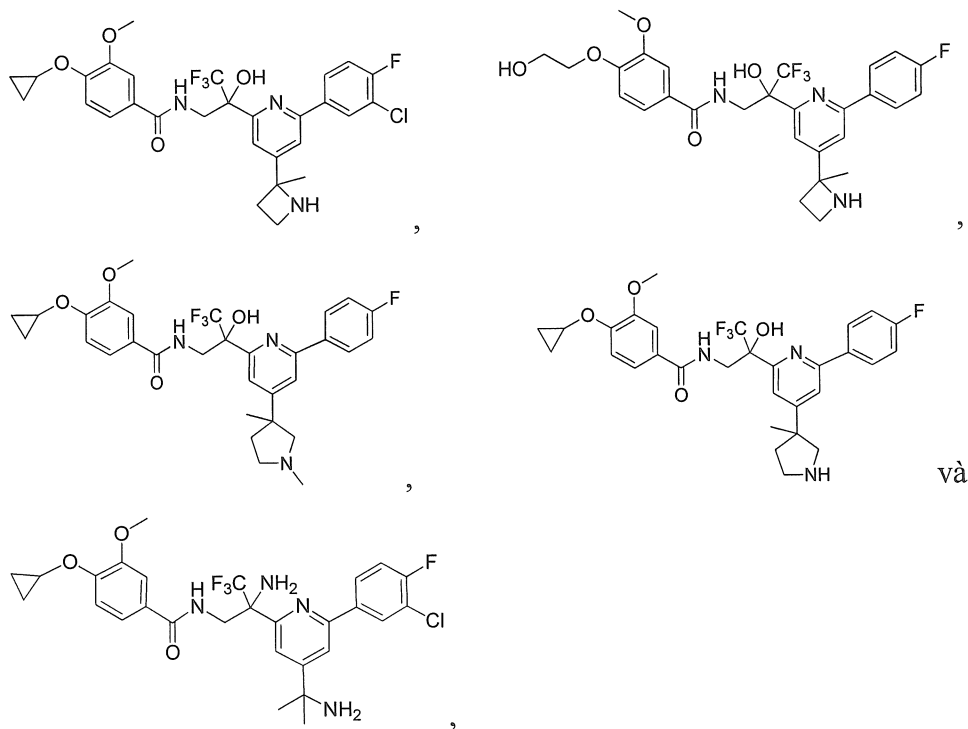




hoặc muối được dùng của các hợp chất này.

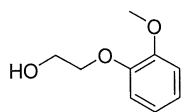
Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, không được chọn từ:



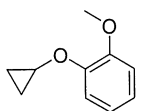


hoặc muối được dụng của các hợp chất này.

Trong một số phương án, A không thể là phenyl được thế một lần. Ví dụ, A không thể là phenyl được thế clo một lần, phenyl được thế flo một lần hoặc không thể là phenyl được thế hydroxyalkyl một lần. Trong một số phương án, A không thể là

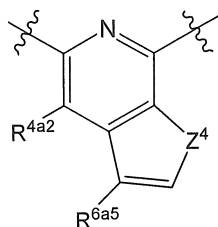


Trong một số phương án, A không thể là

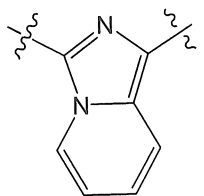


Trong một số phương án, Y không thể là phenyl được thế clo một lần, hoặc không thể là phenyl được thế brom một lần. Trong một số phương án, Y không thể là phenyl được thế alkyl (ví dụ, phenyl được thế C_{1-4} alkyl), phenyl được thế haloalkyl (ví dụ, phenyl được thế CF_3), phenyl được thế amino, phenyl được thế C-amido (như phenyl được thế –

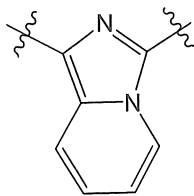
$C(=O)NH_2$), C-cacboxy phenyl (ví dụ, phenyl được thế $-C(=O)OH$) hoặc phenyl được thế hydroalkyl (như phenyl được thế $-CH(OH)CH_3$). Trong một số phương án, Y không thể là phenyl được thế hai lần. Ví dụ, Y không thể là phenyl được thế halogen hai lần. Trong một số phương án, Y không thể là heteroaryl được thế tùy ý (ví dụ, indol được thế tùy ý hoặc pyridin được thế tùy ý). Trong một số phương án, Y không thể là heteroaryl được thế một lần (ví dụ, heteroaryl được thế một lần, trong đó nhóm thế là C_{1-4} alkyl, amino, haloalkyl (như CF_3), C-amido (như $-C(=O)NH_2$), C-cacboxy (như $-C(=O)OH$) hoặc halogen). Trong các phương án khác, Y không thể là heteroxyclyl được thế tùy ý (như pyridin-2-on được thế tùy ý). Trong một số phương án, Y không thể là heteroxyclyl được thế một lần. Ví dụ, Y không thể là heteroaryl được thế một lần, trong đó nhóm thế là C_{1-4} alkyl, amino, haloalkyl (như CF_3), C-amido (như $-C(=O)NH_2$), C-cacboxy (như $-C(=O)OH$) hoặc halogen. Trong một số phương án, Z^2 không thể là O. Trong một số phương án, L^1 không thể là



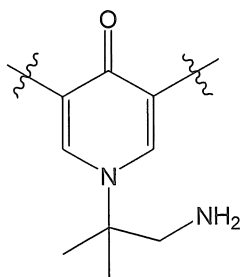
Trong một số phương án, L^1 không thể là



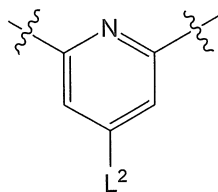
Trong một số phương án, L^1 không thể là



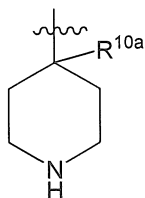
Trong một số phương án, L^1 không thể là



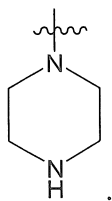
Trong một số phương án, L^1 không thể là



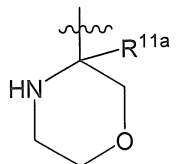
Trong một số phương án, L^2 không thể là



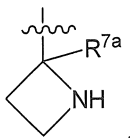
Trong một số phương án, L^2 không thể là



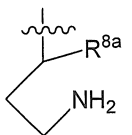
Trong một số phương án, L^2 không thể là



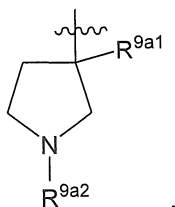
Trong một số phương án, L^2 không thể là



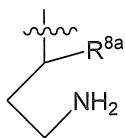
Trong một số phương án, L^2 không thể là



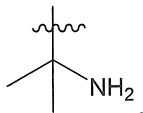
Trong một số phương án, L^2 không thể là



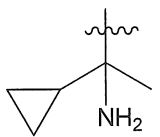
Trong một số phương án, L^2 không thể là



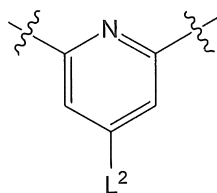
Trong một số phương án, L^2 không thể là



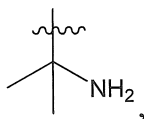
Trong một số phương án, L^2 không thể là



Trong một số phương án, khi L^1 là

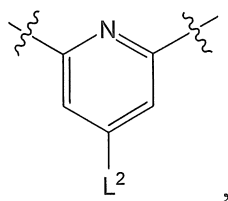


và L^2 là

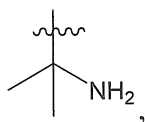


thì một nhóm trong R^{3a} và R^{3a1} là NH_2 , và nhóm còn lại trong R^{3a} và R^{3a1} là OH .

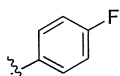
Trong một số phương án, khi L^1 là



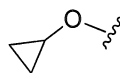
L^2 là



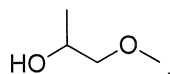
một nhóm trong R^{3a} và R^{3a1} là CF_3 , và nhóm còn lại trong R^{3a} và R^{3a1} là OH, thì Y là



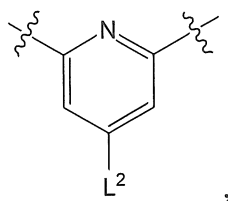
và A là phenyl được thế hai lần trong đó một nhóm thế là



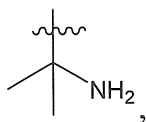
và nhóm thế còn lại là $-O-(CH_2)_{2-4}OH$ hoặc



Trong một số phương án, khi L^1 là



L^2 là



thì một nhóm trong R^{3a} và R^{3a1} không thể là CF_3 , và nhóm còn lại trong R^{3a} và R^{3a1} không thể là OH . Trong một số phương án, R^{9a1} không thể là hydro. Trong một số phương án, R^{9a2} không thể là hydro. Trong một số phương án, R^{10a} không thể là hydro. Trong một số phương án, R^{11a} không thể là hydro.

Dược phẩm

Một số các phương án được mô tả trong bản mô tả này đề cập đến dược phẩm, có thể bao gồm lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) và chất mang, chất pha loãng, tá dược được dụng hoặc kết hợp của chúng.

Thuật ngữ “dược phẩm” chỉ hỗn hợp của một hoặc nhiều hợp chất được bọc lộ trong bản mô tả này với các thành phần hóa học khác, như các chất pha loãng hoặc chất mang. Dược phẩm hỗ trợ việc sử dụng hợp chất cho sinh vật. Có thể thu được các dược phẩm bằng cách cho hợp chất phản ứng với các axit vô cơ hoặc axit hữu cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, và axit salixylic. Nhìn chung, các dược phẩm sẽ được điều chỉnh theo đường sử dụng dự kiến cụ thể.

Thuật ngữ “được chấp nhận về mặt sinh lý học” định nghĩa chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược là các chất không phá huỷ hoạt tính sinh học và tính chất của hợp chất và không gây tổn hại hoặc tổn thương cho động vật mà chế phẩm được dự kiến đưa vào.

Trong bản mô tả này, “chất mang” chỉ hợp chất hỗ trợ việc hợp nhất hợp chất vào các tế bào hoặc các mô. Ví dụ, nhưng không giới hạn, dimetyl sulfoxit (DMSO) là một chất mang được sử dụng phổ biến giúp hỗ trợ việc hấp thu các hợp chất vào các tế bào hoặc các mô của đối tượng.

Trong bản mô tả này, “chất pha loãng” chỉ một thành phần trong dược phẩm thiếu hoạt tính dược lý học đáng kể nhưng có thể cần thiết hoặc được mong muốn về

mặt được. Ví dụ, chất pha loãng có thể được sử dụng để tăng khối lượng của được phẩm có hoạt tính hiệu lực nhưng có khối lượng quá nhỏ để sản xuất và/hoặc sử dụng. Nó có thể là chất lỏng để hòa tan được phẩm sẽ được sử dụng bằng cách tiêm, ăn hoặc hít. Dạng phổ biến của chất pha loãng trong ngành là dung dịch chứa nước đệm như, nhưng không giới hạn trong, dung dịch muối đẳng trương đệm phosphat mô phỏng độ pH và tính đẳng trương của máu người.

Trong bản mô tả này, “tá được” chỉ chất trợ cần thiết được thêm vào được phẩm để cung cấp, một cách không giới hạn, khối lượng, độ đặc, độ ổn định, khả năng liên kết, sự bôi trơn, khả năng phân rã v.v. cho chế phẩm. “Chất pha loãng” là một loại tá được.

Các được phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng cho bệnh nhân về căn bản là con người, hoặc được sử dụng trong các được phẩm trong đó chúng được trộn với các thành phần hoạt tính khác, như trong trị liệu kết hợp, hoặc chất mang, chất pha loãng, tá được hoặc kết hợp của chúng. Công thức điều chế chuẩn phụ thuộc vào đường sử dụng được chọn. Các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết các kỹ thuật điều chế và sử dụng các chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này.

Các được phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sản xuất theo phương pháp đã biết, ví dụ, bằng các quy trình thông thường như trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, tán bột, nhũ hóa, tạo bao vi nang, đóng gói viên nang hoặc tạo viên. Ngoài ra, các thành phần hoạt tính được cho theo một lượng hữu hiệu để đạt được mục đích dự kiến. Nhiều hợp chất được sử dụng trong các hỗn hợp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được cung cấp dưới dạng các muối có các ion trái dấu cùng điện tích (counterion) tương thích về được lý.

Trong ngành có nhiều kỹ thuật sử dụng hợp chất bao gồm, nhưng không giới hạn trong, đường dùng bằng miệng, trực tràng, phổi, tại chỗ, sol khí, đường dùng ngoài đường tiêu hóa và tiêm, bao gồm, tiêm trong cơ, dưới da, trong tĩnh mạch, tiêm tĩnh mạch, nội tủy mạc, trực tiếp trong não thất, trong màng bụng, trong mũi và trong mắt.

Người ta có thể sử dụng hợp chất một cách cục bộ hơn là toàn thân, ví dụ, bằng cách tiêm hoặc đặt hóa chất trực tiếp vào vùng bị ảnh hưởng, thường trong chế

phẩm có tác dụng kéo dài. Ngoài ra, người ta có thể sử dụng hợp chất theo hệ thống truyền thuốc đích, ví dụ, trong hạt mỡ được bao bằng kháng thể đặc hiệu mô. Các hạt mỡ sẽ được nhắm đích đến và được cơ quan trong cơ thể hấp thu chọn lọc. Ví dụ, có thể ưu tiên phương pháp truyền thuốc trong mũi hoặc phổi để nhắm đích là bệnh nhiễm trùng đường hô hấp.

Các chế phẩm có thể, nếu muốn, được trình bày theo gói hoặc dụng cụ phân tán có thể chứa một hoặc nhiều dạng bào chế đơn vị chứa thành phần hoạt tính. Gói có thể, ví dụ, bao gồm màng kim loại hoặc nhựa, như ví. Gói hoặc dụng cụ phân tán có thể được đi kèm với hướng dẫn sử dụng. Gói hoặc dụng cụ phân tán có thể được đi kèm với chỉ dẫn liên quan đến dụng cụ chứa theo mẫu quy định của cơ quan chính quyền quản lý việc sản xuất, sử dụng hoặc bán dược phẩm, chỉ dẫn này thể hiện sự chấp thuận của cơ quan về dạng thuốc sử dụng cho người hoặc động vật. Chỉ dẫn này, ví dụ, có thể là nhãn được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (U.S Food and Drug Administration) chấp thuận đối với các loại thuốc kê đơn, hoặc tờ hướng dẫn sử dụng sản phẩm đính kèm được chấp thuận. Các chế phẩm có thể bao gồm hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, có công thức điều chế theo chất mang dược dụng tương thích, có thể được bào chế, được đóng gói trong dụng cụ chứa phù hợp, được dán nhãn để sử dụng trong điều trị tình trạng được chỉ định.

Phương pháp sử dụng

Một số phương án được mô tả trong bản mô tả này đề cập đến phương pháp làm giảm nhẹ, điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm virus paramyxovirus, phương pháp này có thể bao gồm bước cho sử dụng một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó).

Một số phương án được mô tả trong bản mô tả này đề cập đến phương pháp ức chế sự sao chép virus paramyxovirus, phương pháp này có thể bao gồm bước cho tế bào bị nhiễm virus tiếp xúc với một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, và/hoặc dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó).

Một số phương án được mô tả trong bản mô tả này đề cập đến phương pháp tiếp xúc với tế bào bị nhiễm virus paramyxovirus, bao gồm bước cho tế bào bị nhiễm virus tiếp xúc với một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó).

Trong một số phương án, nhiễm paramyxovirus là nhiễm virus hợp bào hô hấp người.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh nhiễm virus hợp bào hô hấp. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh nhiễm virus hợp bào hô hấp. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế sự sao chép virus hợp bào hô hấp. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế phức polymeraza RSV. Trong một số phương án, RSV có thể là RSV A. Trong một số phương án, RSV có thể là RSV B.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh nhiễm virus Hendra và/hoặc bệnh nhiễm virus Nipah. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu

một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh nhiễm virus Hendra và/hoặc bệnh nhiễm virus Nipah. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế sự sao chép virus Hendra và/hoặc virus Nipah. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế phức polymeraza virus Hendra và/hoặc phức polymeraza virus Nipah.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh sởi. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh sởi. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế sự sao chép virus sởi. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế phức polymeraza sởi.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ

bệnh quai bị. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh quai bị. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế sự sao chép virus quai bị. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế phức polymeraza quai bị.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh nhiễm virus sendai. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh nhiễm virus sendai. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế sự sao chép virus sendai. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế phức polymeraza virus sendai.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng

của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh nhiễm virus HPIV-1 và/hoặc bệnh nhiễm virus HPIV-3. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh nhiễm virus HPIV-1 và/hoặc bệnh nhiễm virus HPIV-3. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế sự sao chép virus HPIV-1 và/hoặc virus HPIV-3. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế phức polymeraza virus HPIV-1 và/hoặc phức polymeraza virus HPIV-3.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh nhiễm virus HPIV-2 và/hoặc bệnh nhiễm virus HPIV-4. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh nhiễm virus HPIV-2 và/hoặc bệnh nhiễm virus HPIV-4. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế sự sao chép virus HPIV-2 và/hoặc virus HPIV-4. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế phức polymeraza virus HPIV-2 và/hoặc phức polymeraza virus HPIV-4.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh nhiễm virus metapneumovirus người. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh nhiễm virus metapneumovirus người. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế sự sao chép virus metapneumovirus người. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ức chế phức polymeraza virus metapneumovirus người.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh nhiễm virus đường hô hấp trên gây ra bởi virus được chọn từ henipavirus, morbillivirus, respirovirus, rubulavirus, pneumovirus, và metapneumovirus. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh nhiễm virus đường hô hấp dưới gây ra bởi virus được chọn từ henipavirus, morbillivirus, respirovirus, rubulavirus, pneumovirus, và metapneumovirus. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất

có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm trùng gây ra bởi virut được chọn từ henipavirus, morbillivirus, respirovirus, rubulavirus, pneumovirus, và metapneumovirus (như là các loại được mô tả trong bản mô tả này).

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh nhiễm virut đường hô hấp trên do nhiễm virut RSV, sởi, quai bị, nhiễm virut parainfluenza và/hoặc metapneumovirus. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh nhiễm virut đường hô hấp dưới do nhiễm virut RSV, sởi, quai bị, nhiễm virut parainfluenza và/hoặc metapneumovirus. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh nhiễm trùng do nhiễm virut RSV, sởi, quai bị, nhiễm virut parainfluenza và/hoặc metapneumovirus.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh viêm phế quản và/hoặc bệnh viêm khí phế quản do nhiễm virut RSV và/hoặc nhiễm virut parainfluenza người 3 (HPIV-3). Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh viêm phổi do nhiễm virut RSV và/hoặc nhiễm virut parainfluenza người 3 (HPIV-3). Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc

muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ bệnh tắc nghẽn thanh quản do nhiễm virus RSV và/hoặc nhiễm virus parainfluenza người 1 (HPIV-1).

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ tình trạng sốt, ho, chảy nước mũi, mắt đỏ, phát ban toàn thân, viêm phổi, nhiễm trùng tai và/hoặc viêm phế quản do bệnh sởi. Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ tình trạng sưng các tuyến nước bọt, sốt, mất cảm giác ngon miệng và/hoặc mệt mỏi do bệnh quai bị.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và/hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó) có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh nhiễm virus parainfluenza người. Trong một số phương án, bệnh nhiễm virus parainfluenza người có thể là bệnh nhiễm virus parainfluenza người 1 (HPIV-1). Trong các phương án khác, bệnh nhiễm virus parainfluenza người có thể là bệnh nhiễm virus parainfluenza người 2 (HPIV-2). Trong các phương án khác, bệnh nhiễm virus parainfluenza người có thể là bệnh nhiễm virus parainfluenza người 3 (HPIV-3). Trong các phương án khác, bệnh nhiễm virus parainfluenza người có thể là bệnh nhiễm virus parainfluenza người 4 (HPIV-4). Trong một số phương án, một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc làm giảm nhẹ một hoặc nhiều phân lớp của virus parainfluenza người. Ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng để điều trị virus HPIV-1 và/hoặc HPIV-3.

Một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng để điều trị, làm giảm nhẹ và/hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm virus paramyxovirus có thể là hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó được cung cấp trong phương án bất kỳ được mô tả trong các đoạn [0078]-[0148].

Trong bản mô tả này, “đối tượng” chỉ động vật là đối tượng được điều trị, được theo dõi hoặc thí nghiệm. “Động vật” bao gồm động vật có xương sống máu lạnh và máu nóng và các động vật không có xương sống như cá, động vật có vỏ, bò sát, và cụ thể là động vật có vú. “Động vật có vú”, không giới hạn, là chuột, chuột nhắt, thỏ, chuột lang, chó, mèo, cừu, dê, bò, ngựa, lợn, các loài linh trưởng như khỉ, tinh tinh, vượn người, và cụ thể là con người. Trong một số phương án, đối tượng là con người.

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ “ngăn ngừa” và “ngăn” có nghĩa là làm giảm hiệu suất sao chép virus và/hoặc ức chế sự sao chép virus ở mức lớn hơn trong đối tượng nhận được hợp chất so với đối tượng không nhận được hợp chất. Các ví dụ về các dạng ngăn ngừa bao gồm cho đối tượng đã bị phơi nhiễm hoặc có thể bị phơi nhiễm tác nhân gây nhiễm trùng, như virus paramyxovirus (ví dụ, RSV) sử dụng thuốc phòng ngừa.

Trong bản mô tả này, các thuật ngữ “trị bệnh”, “trị”, “điều trị”, “trị liệu” và “liệu pháp” không nhất thiết có nghĩa là đã chữa hoặc loại bỏ hoàn toàn bệnh hoặc tình trạng. Sự giảm nhẹ dấu hiệu hoặc triệu chứng không mong muốn bất kỳ của bệnh hoặc tình trạng ở mức độ bất kỳ có thể được coi là điều trị và/hoặc trị liệu. Ngoài ra, sự điều trị có thể bao gồm các tác dụng có thể làm xấu đi cảm giác tổng thể của đối tượng về tình trạng khỏe mạnh hoặc bề ngoài, và có thể có tác động tích cực đối với một hoặc nhiều triệu chứng hoặc phương diện của bệnh trong khi lại gây ảnh hưởng đến các phương diện khác của bệnh hoặc đến các hệ thống không liên quan có thể được coi là không mong muốn.

Thuật ngữ “lượng điều trị hữu hiệu” và “lượng hữu hiệu” được dùng để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất tạo ra đáp ứng sinh học hoặc dược học chỉ định. Ví dụ, lượng điều trị hữu hiệu của hóa chất có thể là lượng cần thiết để ngăn ngừa, điều trị, làm dịu bớt hoặc giảm nhẹ một hoặc nhiều triệu chứng hoặc tình trạng bệnh hoặc kéo dài thời gian sống sót của đối tượng đang được điều trị. Đáp ứng này có thể xảy ra trong mô, trong hệ

thống, động vật hoặc con người và bao gồm sự làm dịu bớt các dấu hiệu hoặc triệu chứng của bệnh đang được điều trị. Việc xác định lượng hữu hiệu là trong tầm khả năng của các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, theo sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này. Lượng điều trị hữu hiệu các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này dưới dạng liều sẽ phụ thuộc vào đường dùng, loại động vật, bao gồm con người, đang được điều trị, và các đặc trưng thể chất của động vật cụ thể đang xét tới. Liều có thể được tùy chỉnh để đạt được tác dụng mong muốn, nhưng sẽ phụ thuộc vào các yếu tố như cân nặng, chế độ ăn, thuốc dùng đồng thời và các yếu tố khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ biết.

Các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết các chỉ báo khác nhau để xác định tính hiệu quả của phương pháp điều trị bệnh nhiễm virus, như virus paramyxovirus. Ví dụ về các chỉ báo phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn trong sự sụt giảm trong tải lượng virus, giảm sao chép virus, giảm trong ARN virus, giảm thời gian để chuyển đảo huyết thanh (không phát hiện virus trong huyết thanh bệnh nhân), giảm trạng thái bệnh và tình trạng tử vong trong các kết quả lâm sàng, và/hoặc chỉ báo khác về đáp ứng bệnh.

Trong một số phương án, một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó là lượng hiệu quả trong việc làm giảm hàm lượng virus đến các mức hầu như không phát hiện được hoặc mức rất thấp, ví dụ, nhỏ hơn $1,7 \log_{10}$ đương lượng đơn vị tạo ổ hoại tử (PFUe)/mL, hoặc nhỏ hơn $0,3 \log_{10}$ đương lượng đơn vị tạo ổ hoại tử (PFUe)/mL. Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, có thể làm giảm tải lượng virus so với tải lượng virus trước khi sử dụng hỗn hợp (ví dụ, 60 giờ sau khi nhận liều ban đầu của hỗn hợp). Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng của nó, được mô tả trong bản mô tả này có thể giảm tải lượng virus xuống mức thấp hơn $1,7 \log_{10}$ (PFUe)/mL, hoặc thấp hơn $0,3 \log_{10}$ (PFUe)/mL. Trong một số phương án, hỗn hợp các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể đạt mức giảm hàm lượng virus trong huyết thanh của đối tượng trong khoảng giảm bằng khoảng 1,5-log đến khoảng 2,5-log, khoảng 3-log đến khoảng 4-log, hoặc lớn hơn khoảng 5-log so với tải lượng virus trước khi sử dụng hỗn hợp. Ví dụ, tải lượng virus được đo trước khi sử dụng hỗn hợp, và sau vài giờ sau khi nhận liều ban đầu của hỗn hợp (ví dụ, 60 giờ sau khi nhận liều ban đầu của hỗn hợp).

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể làm giảm sự sao chép virus paramyxovirus ở đối tượng ít nhất 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100 lần hoặc nhiều hơn so với các mức trước khi điều trị, như được xác định sau vài giờ sau khi nhận liều ban đầu của hỗn hợp (ví dụ, 60 giờ sau khi nhận liều ban đầu của hỗn hợp). Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được mô tả trong bản mô tả này có thể làm giảm sự sao chép virus paramyxovirus so với các mức trước khi điều trị, với mức giảm trong khoảng từ khoảng 2 đến khoảng 5 lần, khoảng 10 đến khoảng 20 lần, khoảng 15 đến khoảng 40 lần, hoặc khoảng 50 đến khoảng 100 lần. Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể làm giảm sự sao chép virus paramyxovirus với mức giảm nằm trong khoảng nhiều hơn 1 đến 1,5 log, 1,5 log đến 2 log, 2 log đến 2,5 log, 2,5 đến 3 log, 3 log đến 3,5 log hoặc 3,5 đến 4 log so với mức giảm virus paramyxovirus đạt được bằng cách sử dụng ribavirin (Virazole®), hoặc có thể đạt được mức giảm tương tự như sử dụng ribavirin (Virazole®) nhưng trong một khoảng thời gian ngắn hơn, ví dụ, trong một ngày, hai ngày, ba ngày bốn ngày, hoặc năm ngày, so với mức giảm đạt được sau 5 ngày điều trị bằng ribavirin (Virazole®).

Sau một khoảng thời gian, các tác nhân nhiễm trùng có thể phát triển tính kháng đối với một hoặc nhiều thuốc điều trị. Trong bản mô tả này, thuật ngữ “tính kháng” chỉ chủng virus thể hiện đáp ứng chậm, ít hơn và/hoặc đáp ứng bằng không đối với (các) thuốc điều trị. Ví dụ, sau khi điều trị bằng thuốc kháng virus, tải lượng virus của đối tượng bị nhiễm virus kháng thuốc có thể được giảm ở mức thấp hơn so với lượng giảm trong tải lượng virus thể hiện ở đối tượng bị nhiễm chủng không kháng thuốc. Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được cho đối tượng bị nhiễm virus RSV kháng một hoặc nhiều thuốc kháng RSV khác nhau (ví dụ, ribavirin) sử dụng. Trong một số phương án, sự phát triển chủng RSV kháng thuốc bị chậm lại khi các đối tượng được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, so với sự phát triển các chủng RSV kháng các loại thuốc RSV khác.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể làm giảm số phần trăm đối tượng phải chịu các biến chứng từ bệnh nhiễm virus RSV so với số phần trăm đối tượng phải chịu các biến chứng đang được điều

trị bằng ribavirin. Ví dụ, số đối tượng đang được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, phải chịu các biến chứng ít hơn 10%, 25%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% và 90% so với số đối tượng đang được điều trị bằng ribavirin.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc dược phẩm chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung. Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân đang được sử dụng theo chuẩn điều trị thông thường để điều trị RSV. Ví dụ, tác nhân bổ sung có thể có thể là ribavirin, palivizumab, và RSV-IGIV. Để điều trị RSV, các tác nhân kháng RSV bổ sung bao gồm nhưng không giới hạn trong kháng thể kháng RSV, chất ức chế protein dung hợp, chất ức chế protein N, chất ức chế polymeraza RSV, chất ức chế IMPDH, interferon và hợp chất khác ức chế virus RSV, hoặc muối được dụng của chất bất kỳ nêu trên. Bản mô tả này cung cấp danh sách các ví dụ về các tác nhân bổ sung.

các kháng thể kháng RSV	RSV-IGIV (RespiGam®) palivizumab (Synagis®, kháng thể đơn dòng IgG nhân hóa tổng hợp) motavizumab (MEDI-524, kháng thể đơn dòng nhân hóa)
-------------------------	---

các chất ức chế protein dung hợp	1-xyclopropyl-3-[[1-(4-hydroxybutyl)benzimidazol-2-yl]methyl]imidazo[4,5-c]pyridin-2-on (BMS-433771) Axit 4,4''-bis-{4,6-bis-[3-(bis-cacbamoylmethyl-sulfamoyl)-phenylamino]-(1,3,5)triazin-2-ylamino}-biphenyl-2,2''-disulfonic (RFI-641) Axit 4,4'-Bis[4,6-di[3-aminophenyl-N,N-bis(2-cacbamoyl-ethyl)-sulfonilimino]-1,3,5-triazin-2-ylamino]-biphenyl-2,2'-disulfonic, muối dinatri (CL387626) 2-[[2-[[1-(2-aminoethyl)-4-piperidinyl]amino]-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl]-6-methyl-3-pyridinol (JNJ-2408068) 2-[[6-[[[2-(3-Hydroxypropyl)-5-methylphenyl]amino]methyl]-2-[[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino]benzimidazol-1-yl]methyl]-6-methylpyridin-3-ol (TMC-353121) 5,5'-bis[1-(((5-amino-1H-tetrazolyl)imino)methyl)]2,2',4''-methylidynetrisphenol (VP-14637, MDT-637) N-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-N-methyl-3-(6-methyl-[1,2,4]triazolo[3,4-a]phthalazin-3-yl)benzensulfonamid (P13) 2-((2-((1-(2-aminoethyl)piperidin-4-yl)amino)-4-methyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)-6-methylpyridin-3-ol (R170591) 1,4-bis(3-methylpyridin-4-yl)-1,4-diazepan (C15) (R)-9b-(4-clophenyl)-1-(4-flobenzoyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[1',2':1,2]pyrolo[3,4-c]pyridin-5(9bH)-on (BTA9981) [2,2-bis(docosyloxy-oxymethyl)propyl-5-axetaoamido-3,5-dideoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natri-oxysulfonyl)-D-glycero-D-galacto-2-nonulopyranosid]onat (MBX-300) BTA-C286 N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-aminopyrrolidin-1-yl)-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperidin-1-cacbonyl)-4-clophenyl)metansulfonamid (GS-5806) nanobody (kháng thể đơn vùng) kháng RSV (ví dụ, ALX-0171 (nanobody hóa trị ba, Ablynx) chất ức chế dung hợp peptit (như peptit có trình tự DEFDAISQVNEKINQSLAFIRKSDELL (T-67) peptit có trình tự FDASISQVNEKINQSLAFIRKSDELLHNVNAGKST (T-118)
các chất ức chế protein N	(S)-1-(2-flophenyl)-3-(2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)ure (RSV-604) STP-92 (ARN can thiệp kích thước ngắn (siRNA) được truyền bằng hệ thống truyền dựa trên hạt nano, Sirnaomics) iKT-041 (Inhibikase)

các chất ức chế polymeraza RSV	6-{4-[(biphenyl-2-ylcarbonyl) amino]benzoyl}-N-xyclopropyl-5,6-đihydro-4H-thieno[3,2-d][1]benzazepin-2-cacboxamit (YM-53403) N-xyclopropyl-5-(4-(2-(pyrolidin-1-yl)benzamido)benzoyl)-5,6,7,10-tetrahydrobenzo[b]xyclopenta[d]azepin-9-cacboxamit 6-(4-(2-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)nicotinamido)benzoyl)-N-xyclopropyl-5,6-đihydro-4H-benzo[b]thieno[2,3-d]azepin-2-cacboxamit 4-amino-8-(3-{[2-(3,4-đimetoxyphenyl)etyl]amino}propyl)-6,6-đimetyl-2-(4-metyl-3-nitrophenyl)-1H-imidazo[4,5-h]-isoquinolin-7,9(6H,8H)-đion (Mã ĐK CAS 851658-10-1) 6-(4-(2-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)nicotinamido)benzoyl)-N-xyclopropyl-5,6-đihydro-4H-benzo[b]thieno[2,3-d]azepin-2-cacboxamit (AZ27) (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)-2-(clometyl)-4-flo-2-((isobutyryloxy)metyl)tetrahydrofuran-3-yl isobutyrat (2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)-2-(clometyl)-4-flo-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-yl isobutyrat 4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(clometyl)-3-flo-4-hydroxy-5-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-2-yl)pyrimidin-2(1H)-on ((2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)-2-(clometyl)-4-flo-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metyl triphosphat
các chất ức chế IMPDH	ribavirin 5-etylnyl-1-beta-D-ribofuranosylimidazol-4-cacboxamit (EICAR) 4-hydroxy-3-beta-D-ribofuranosylpyrazol-5-cacboxamit (pyrazofurin) 1-((2R,3R,4S,5R)-3,4-đihydroxy-5-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-2-yl)-1H-1,2,4-triazol-3-cacboximidamit (Taribavirin, viramidin) 1,3,4-thiadiazol-2-ylxyanamit (LY253963) tetrahydrofuran-3-yl-3-(3-(3-metoxy-4-(oxazol-5-yl)phenyl)ureido)benzylcacbamat (VX-497) axit (4E)-6-(4-Hydroxy-6-metoxy-7-metyl-3-oxo-1,3-đihydro-2-benzofuran-5-yl)-4-metylhex-4-enoic (axit mycophenolic) 2-morpholin-4-yletyl-(E)-6-(4-hydroxy-6-metoxy-7-metyl-3-oxo-1H-2-benzofuran-5-yl)-4-metylhex-4-enoat (Mycophenolate Mofetil)

Các interferon	Interferon loại 1 Interferon loại 2 Interferon loại 3 alpha-interferon (IFN- α) Interferon-alpha-2a tiếp hợp với PEG (PEGASYS®) Interferon-alpha-2b tiếp hợp với PEG (PEG-INTRON®) interferon alfacon-1 (INFERGEN®) beta-interferon (IFN- β) lambda-interferon (IFN- λ)
các hợp chất khác	oligonucleotit ARN sợi kép 5-metyl-N-[4-(triflometyl) phenyl]-isoxazol-4-cacboxamit (leflumomide) N-(2-clo-4-metylphenyl)-2-((1-(4-metoxyphephenyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)propanamit (JMN3-003) chế phẩm trong khí quản của CC10 người tái tổ hợp (CG-100) globulin miễn dịch người, hàm lượng cao (RI-001, ADMA Biologics Inc.) kháng thể đơn dòng không trung hòa kháng protein G (kháng thể đơn dòng 131-2G) ALN-RSV01 (tác nhân ARN can thiệp kích thước ngắn với trình tự mạch mã hóa (đầu 5 đến đầu 3') GGCUCUUAGCAAAGUCAAGdTdT (SỐ ID TRÌNH TỰ 3) và trình tự mạch đối mã (đầu 5 đến đầu 3') CUUGACUUUGCUAAGAGCCdTdT (SỐ ID TRÌNH TỰ 4) ALN-RSV02
	Medi-559 Medi-534 Medi-557

ALN-RSV01 và/hoặc ALN-RSV02 có thể tìm thấy trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số công bố 2009/0238772, nộp ngày 15/12/2008 (Alnylam Pharmaceuticals).

ALX-0171 được mô tả trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số công bố 2012/0128669, nộp ngày 7/6/2010.

T-67, SỐ ID TRÌNH TỰ: 1, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.623.741, nộp ngày 29/02/2000.

T-118, SỐ ID TRÌNH TỰ: 2, Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6.623.741, nộp ngày 29/02/2000.

Các ví dụ khác về các hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, bao gồm các hợp chất cung cấp trong WO 2013/186333, công bố ngày 19/12/2013; WO 2013/186332, công bố ngày 19/12/2013; WO 2013/186335, công bố ngày 19/12/2013; WO 2013/186334, công bố ngày

19/12/2013; WO 2012/080447, công bố ngày 21/06/2012; WO 2012/080449, công bố ngày 21/06/2012; WO 2012/080450, công bố ngày 21/06/2012; WO 2012/080451, công bố ngày 21/06/2012; WO 2012/080446, công bố ngày 21/06/2012; WO 2010/103306, công bố ngày 16/09/2010; WO 2012/068622, công bố ngày 31/05/2012; WO 2005/042530, công bố ngày 12/05/2005; WO 2006/136561, công bố ngày 28/12/2006; WO 2005/058869, công bố ngày 30/06/2005; U.S. 2013/0090328, công bố ngày 11/04/2013; WO 2014/009302, công bố ngày 16/01/2014; WO 2011/005842, công bố ngày 13/01/2011; U.S. 2013/0273037, công bố ngày 17/10/2013; U.S. 2013/0164280, công bố ngày 27/06/2013; U.S. 2014/0072554, công bố ngày 13/03/2014; WO 2014/031784, công bố ngày 27/02/2014 và WO 2015/026792, công bố ngày 26/02/2015, tất cả các tài liệu trên được hợp nhất vào bản mô tả này bằng viện dẫn.

Trong điều trị kết hợp, các tác nhân bổ sung có thể được sử dụng theo các lượng được chứng minh là có hiệu quả đối với các tác nhân bổ sung này. Các lượng này đã được biết rõ trong ngành; hoặc, chúng có thể được lấy từ các nghiên cứu sao chép virus hoặc tải lượng virus bằng cách sử dụng các thông số cho “lượng hữu hiệu” được nêu ở phần trên. Hoặc, lượng được sử dụng có thể ít hơn lượng đơn trị liệu hữu hiệu đối với các tác nhân bổ sung này. Ví dụ, lượng sử dụng có thể nằm trong khoảng bằng 90% đến 5% lượng này, ví dụ, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, hoặc 5%, hoặc các giá trị ở giữa các điểm giá trị này.

Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng cùng với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung trong một dược phẩm duy nhất. Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung dưới dạng hai hoặc nhiều dược phẩm riêng biệt. Ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng trong một dược phẩm, và ít nhất một trong các tác nhân bổ sung có thể được sử dụng trong dược phẩm thứ hai. Nếu có ít nhất hai loại tác nhân bổ sung, một hoặc nhiều tác nhân bổ sung có thể được chứa trong dược phẩm thứ nhất bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất một trong các tác nhân bổ sung còn lại có thể được chứa trong dược phẩm thứ hai.

Trình tự sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung có thể khác nhau. Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng trước tất cả các tác nhân bổ sung. Trong các phương án khác, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng trước ít nhất một tác nhân bổ sung. Trong các phương án khác, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung. Trong các phương án khác, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng sau khi sử dụng ít nhất một tác nhân bổ sung. Trong một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, có thể được sử dụng sau khi sử dụng tất cả các tác nhân bổ sung.

Lợi ích tiềm năng của việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả trong các đoạn [0187]-[0188]- (bao gồm bảng), bao gồm các muối được dụng và các tiền được (prodrug) của chúng, có thể là việc giảm được lượng yêu cầu của các hợp chất trong các đoạn [0187]-[0188] - (bao gồm bảng) (bao gồm các muối được dụng và các tiền được của chúng) hữu hiệu trong điều trị các tình trạng bệnh như được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, RSV), so với lượng yêu cầu để đạt được cùng kết quả điều trị khi sử dụng một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong các đoạn [0187]-[0188] - (bao gồm bảng), bao gồm các muối được dụng của chúng, mà không có hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó. Ví dụ, lượng hợp chất được mô tả trong các đoạn [0187]-[0188] - (bao gồm bảng), bao gồm muối được dụng và tiền được của chúng, có thể ít hơn so với lượng hợp chất trong các đoạn [0187]-[0188] - (bao gồm bảng), bao gồm muối được dụng và tiền được của chúng, cần để đạt được cùng mức giảm tải lượng virus khi được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu. Lợi ích khác của việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả trong các đoạn [0187]-[0188]- (bao gồm bảng), bao gồm các muối được dụng và các tiền được của chúng, là việc sử dụng hai hoặc nhiều hợp chất có các cơ chế tác động khác nhau có thể tạo lớp chắn cao hơn đối với sự phát triển chủng virus kháng thuốc so với lớp chắn khi hợp chất được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu.

Các lợi ích bổ sung của việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả trong các đoạn [0187]-[0188]- (bao gồm bảng), bao gồm các muối được dụng và các tiền được của chúng, là có thể có ít hoặc không có tính kháng chéo giữa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả trong các đoạn [0187]-[0188]- (bao gồm bảng) (bao gồm các muối được dụng và các tiền được của chúng); các đường loại thải khác nhau đối với hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả trong các đoạn [0187]-[0188]- (bao gồm bảng) (bao gồm các muối được dụng và các tiền được của chúng); có ít hoặc không có độc tính giữa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả trong các đoạn [0187]-[0188]- (bao gồm bảng) (bao gồm các muối được dụng và các tiền được của chúng); có ít hoặc không có tác dụng đáng kể lên sắc tố tế bào P450; và/hoặc có ít hoặc không có tương tác dược động học giữa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được mô tả trong các đoạn [0187]-[0188]- (bao gồm bảng) (bao gồm các muối được dụng và các tiền được của chúng);

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng, liều dùng hữu ích *trong cơ thể sống* sẽ được sử dụng và chế độ sử dụng cụ thể sẽ khác nhau tùy thuộc tuổi, cân nặng, mức trầm trọng của bệnh, loài động vật có vú được điều trị, hợp chất cụ thể được sử dụng, và mục đích sử dụng cụ thể của các hợp chất này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể xác định mức liều dùng hữu hiệu, là mức liều dùng cần thiết để đạt được kết quả mong muốn, bằng cách sử dụng các phương pháp thông dụng, ví dụ, thử nghiệm lâm sàng trên người và nghiên cứu *trong ống nghiệm*.

Liều dùng có thể nằm trong phạm vi rộng, tùy thuộc vào tác dụng mong muốn và chỉ định điều trị. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng hiểu là các liều thay thế có thể dựa trên và được tính trên diện tích bề mặt của bệnh nhân. Mặc dù liều dùng chính xác sẽ được xác định trên cơ sở *drug-by-drug* (từng thuốc), trong hầu hết các trường hợp, có thể thực hiện tổng quát hóa liên quan đến liều dùng. Chế độ liều lượng thuốc hàng ngày cho bệnh nhân là người trưởng thành có thể, ví dụ, là liều uống nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 3000 mg mỗi thành phần hoạt tính, tốt

hơn là từ 1 mg đến 700 mg, ví dụ 5 đến 200 mg. Liều dùng có thể là một liều duy nhất hoặc hai hoặc nhiều liều hơn được cho trong khoảng thời gian một hoặc nhiều ngày, theo nhu cầu của đối tượng. Trong một số phương án, các hợp chất có thể được sử dụng trong một khoảng thời gian điều trị liên tục, ví dụ trong một tuần hoặc hơn, hoặc trong vài tháng hoặc vài năm.

Trong các trường hợp trong đó liều dùng cho người của các hợp chất đã được thiết lập cho ít nhất một số tình trạng, có thể sử dụng các liều dùng tương tự, hoặc các liều nằm trong khoảng từ khoảng 0,1% đến 500%, tốt hơn là từ khoảng 25% đến 250% của liều dùng cho người đã được thiết lập. Trong trường hợp chưa thiết lập liều dùng cho người, như trường hợp các chế phẩm mới phát hiện, liều dùng cho người phù hợp có thể được tính dựa trên các giá trị ED_{50} hoặc ID_{50} , hoặc các giá trị được lấy từ các nghiên cứu *trong ống nghiệm* hoặc *trong cơ thể sống*, như được đánh giá bằng các nghiên cứu độc tính và nghiên cứu tính hiệu lực ở động vật.

Trong các trường hợp sử dụng muối được dùng, các liều có thể được tính dưới dạng bazơ tự do. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu, trong các trường hợp cụ thể, có thể cần sử dụng các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này theo lượng vượt quá, thậm chí vượt nhiều, khoảng liều lượng ưu tiên được cho ở trên để điều trị hiệu quả và tích cực các chứng bệnh hoặc nhiễm trùng nghiêm trọng.

Lượng và khoảng cách sử dụng của liều có thể được điều chỉnh theo từng cá nhân để tạo các nồng độ huyết tương của các gốc hoạt tính đủ để duy trì các tác dụng điều hòa, hoặc nồng độ hiệu quả tối thiểu (MEC). MEC sẽ khác nhau đối với từng hợp chất nhưng có thể được ước tính từ dữ liệu trong ống nghiệm. Các liều lượng cần thiết để đạt được MEC sẽ dựa vào đặc điểm của từng cá nhân và đường dùng. Tuy nhiên, có thể sử dụng các xét nghiệm HPLC hoặc sinh thử nghiệm để xác định các nồng độ huyết tương. Cũng có thể xác định các khoảng liều bằng cách sử dụng giá trị MEC. Các chế phẩm cần được sử dụng theo chế độ duy trì các nồng độ huyết tương lớn hơn giá trị MEC trong 10-90% thời gian, tốt hơn là trong khoảng 30-90% và tốt nhất là trong khoảng 50-90%. Trong trường hợp sử dụng tại chỗ hoặc hấp thu chọn lọc, nồng độ tại chỗ hiệu quả của thuốc có thể không liên quan đến nồng độ huyết tương.

Cần lưu ý rằng bác sĩ điều trị sẽ biết cách và khi nào kết thúc, gián đoạn hoặc điều chỉnh việc sử dụng do độc tố hoặc rối loạn chức năng của cơ quan trong cơ thể. Ngược lại, bác sĩ điều trị cũng sẽ biết cách điều chỉnh điều trị lên các mức cao hơn nếu đáp ứng lâm sàng không thỏa đáng (loại trừ độc tính). Lượng của liều dùng trong việc kiểm soát chứng rối loạn đang được đề cập sẽ khác nhau theo mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị và theo đường dùng. Mức độ nghiêm trọng của tình trạng có thể, ví dụ, được đánh giá theo từng phần bằng các phương pháp đánh giá tiên lượng tiêu chuẩn. Ngoài ra, liều lượng và có thể là tần suất liều lượng cũng sẽ khác nhau theo độ tuổi, cân nặng, và đáp ứng của từng bệnh nhân. Chương trình tương tự với chương trình trình bày ở phần trên có thể được sử dụng trong thú y.

Có thể đánh giá các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này về tính hiệu lực và độc tính bằng các phương pháp đã biết. Ví dụ, độc chất học của hợp chất cụ thể, hoặc tập con của các hợp chất, có chung các gốc hóa học nhất định, có thể được thiết lập bằng cách xác định *trong ống nghiệm* độc tính đối với dòng tế bào, như dòng tế bào động vật có vú, tốt nhất là dòng tế bào con người. Kết quả của các nghiên cứu này thường có tính dự báo về độc tính đối với các động vật, như động vật có vú, hoặc cụ thể hơn là con người. Hoặc, có thể xác định tính độc của các hợp chất cụ thể trong mẫu động vật, như chuột nhắt, chuột, thỏ, hoặc khỉ bằng các phương pháp đã biết. Có thể thiết lập tính hiệu lực của hợp chất cụ thể bằng một số phương pháp đã được công nhận, như các phương pháp *trong ống nghiệm*, mẫu động vật, hoặc thử nghiệm lâm sàng trên người. Khi chọn mẫu để xác định tính hiệu lực, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể được hướng dẫn chọn mẫu, liều lượng, đường dùng và/hoặc chế độ phù hợp.

Tổng hợp

Các hợp chất có công thức (I), và các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế theo nhiều cách khác nhau. Có thể thu được một số hợp chất có công thức (I) theo con đường thương mại và/hoặc điều chế chúng bằng các quy trình tổng hợp đã biết. Các phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (I), và một số ví dụ về các nguyên liệu ban đầu được sử dụng để tổng hợp các hợp chất có công thức (I) được trình bày và được mô tả trong bản mô tả này. Các phương pháp trình bày và

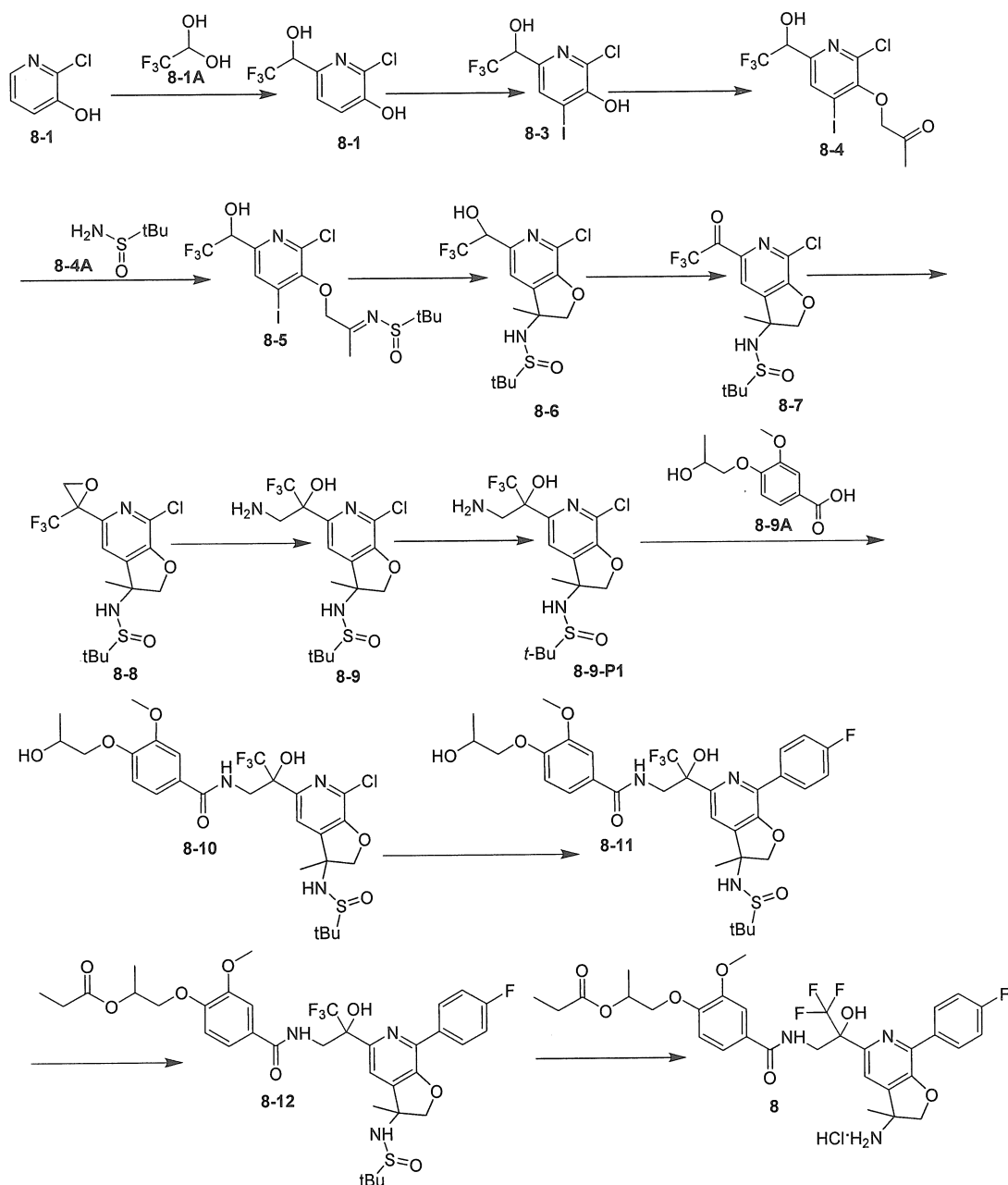
được mô tả trong bản mô tả này chỉ có mục đích minh họa và không có ý, hoặc không nên hiểu là chúng có ý giới hạn phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ theo cách bất kỳ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ có thể nhận diện được các phương án cải biến của các quy trình tổng hợp được bộc lộ và có thể tạo được các phương án thay thế dựa trên các phương án bộc lộ trong bản mô tả này; Tất cả các phương án cải biến và phương án thay thế đều nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án bổ sung được bộc lộ chi tiết hơn trong các ví dụ sau, các ví dụ này không có ý giới hạn phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ.

VÍ DỤ 1

Điều chế hợp chất 8



Nồi hấp có bề mặt bên trong bằng kim loại (2 L) được đổ 8-1 (200 g, 1,54 mol), 8-1A (538 g, 4,63 mol) và K_2CO_3 (427 g, 3,09 mol) trong H_2O (0,8 L). Nồi được đóng kín và gia nhiệt đến $120^\circ C$ trong 20 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng (RT), được pha loãng với nước (500 mL) và được axit hóa đến khi

đạt độ pH=3~4 bằng dung dịch HCl 6,0 M. Kết tủa màu trắng được tạo và thu bằng cách lọc. Chất rắn được làm khô trong chân không để tạo 8-2 dưới dạng chất rắn màu trắng (312 g, 89%).

Dung dịch đang khuấy 8-2 (300 g, 1,32 mol) và Na₂CO₃ (280 g, 2,64 mol) trong H₂O (2 L) được thêm I₂ (436 g, 1,72 mol) theo từng phần. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 48 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng LCMS. Sau khi 8-2 bị đốt cháy hết, dung dịch natri sulfit bão hòa (2 L) được sử dụng để dập tắt phản ứng. Hỗn hợp được axit hóa bằng dung dịch HCl 3,0 M và được pha loãng với EA (1 L). Pha hữu cơ được tách riêng và pha nước được tách chiết bằng EA (3 X 500 mL). Hỗn hợp các pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Kết tủa được hóa rắn để tạo 8-3 (416 g, 89,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Dung dịch 8-3 (397 g, 1,12 mol) và 1-clopropan-2-on (258 g, 2,8 mol) trong DMF (1,5 L) được bổ sung NaHCO₃ (282 g, 3,36 mmol) theo từng phần ở nhiệt độ phòng trong môi trường N₂. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 25 giờ. Sau khi 8-3 bị đốt cháy hết, chất rắn được lấy ra bằng cách lọc. Dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được rửa bằng DCM (1 L). Thu được chất rắn màu trắng bằng cách lọc, làm khô chất rắn trong chân không để tạo 8-4 (402 g, 87%).

Hỗn hợp gồm 8-4 (41 g, 100 mmol), 8-4A (cấu hình S-, 12,74 g, 105 mmol) và titan(IV) etoxit (48 g, 210 mmol) trong THF khan (160 mL) được gia nhiệt đến 80°C trong môi trường N₂ và đs:ssssuợc khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng TLC (DCM:EA=8:1). Sau khi 8-4 bị đốt cháy hết, hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Cặn được hòa tan trong EA (400 mL). Dung dịch được đổ vào NaHCO₃ (500 mL) chứa nước bão hòa và hỗn hợp được khuấy trong 2 phút. Hỗn hợp được lọc qua tấm celite, và bánh được rửa với EA (2 X 400 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được lấy ra trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10% EA trong DCM làm dung môi rửa giải để tạo 8-5 (~39 g, 76%) dưới dạng dầu màu vàng. 8-5 được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo.

Dung dịch EtMgBr (25,4 mL, 76,2 mmol, 3 M trong ete) trong THF khô (400 mL) được thêm *n*-BuLi (61 mL, 152,5 mmol, 2,5 M trong hexan), và hỗn hợp

được khuấy ở 0°C. Sau khi khuấy 10 phút, hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C. Dung dịch 8-5 (39 g, 76 mmol) trong THF khô (100 mL) được thêm vào từng giọt, và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng H₂O (100 mL) và được tách chiết với EA (2 X 400 mL). Hỗn hợp các pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: 0~10% EA trong DCM) để tạo 8-6 (17 g, 58%).

Dung dịch đang được khuấy 8-6 (6,8 g, 17,6 mmol) trong DCM (50 mL) được thêm thuốc thử Dess-Martin (8,95 g, 21,1 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong môi trường khí quyển N₂ trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch Na₂SO₃ chứa nước bão hòa và dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa. Sau 30 phút khuấy mạnh, các lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được tách chiết với EA (2 X 100 mL). Hỗn hợp các pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: 0~10% EA trong DCM) để tạo 8-7 (5,1 g, 75,4%).

Dung dịch *t*-BuOK (1,64 g, 14,58 mmol) trong CH₃CN (150 mL) được thêm Me₃SOI (3,21 g, 14,58 mmol). Hỗn hợp được loại khí và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch chứa ylide được lọc, và dung dịch lọc được xử lý bằng dung dịch 8-7 (5,1 g, 13,25 mmol, đã được loại khí từ trước) trong CH₃CN (150 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Các chất dễ bay hơi bị loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng DCM:EA=9:1 làm dung môi rửa giải để tạo 8-8 (3,2 g, 60,5%).

8-8 (3,2 g, 8,02 mmol) được hòa tan trong NH₃-MeOH (7,0 M, 80 mL). Dung dịch được khuấy ở 25°C trong 18 giờ. Các chất dễ bay hơi bị loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để tạo chất thô 8-9 (3,1 g, 93%). 8-9 (~100 g) được đưa đi thực hiện HPLC điều chế (điều kiện TFA). Dung dịch tách được được trung hòa bằng NaHCO₃, và được tách chiết với EA. Pha hữu cơ được cô đặc để tạo 8-9-P1 (~17 g, 17%).

Dung dịch 8-9A (0,8 g, 3,5 mmol) trong DMF (10,0 mL) được thêm HATU (1,35 g, 3,5 mmol) và DIEA (0,92 g, 7,1 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong

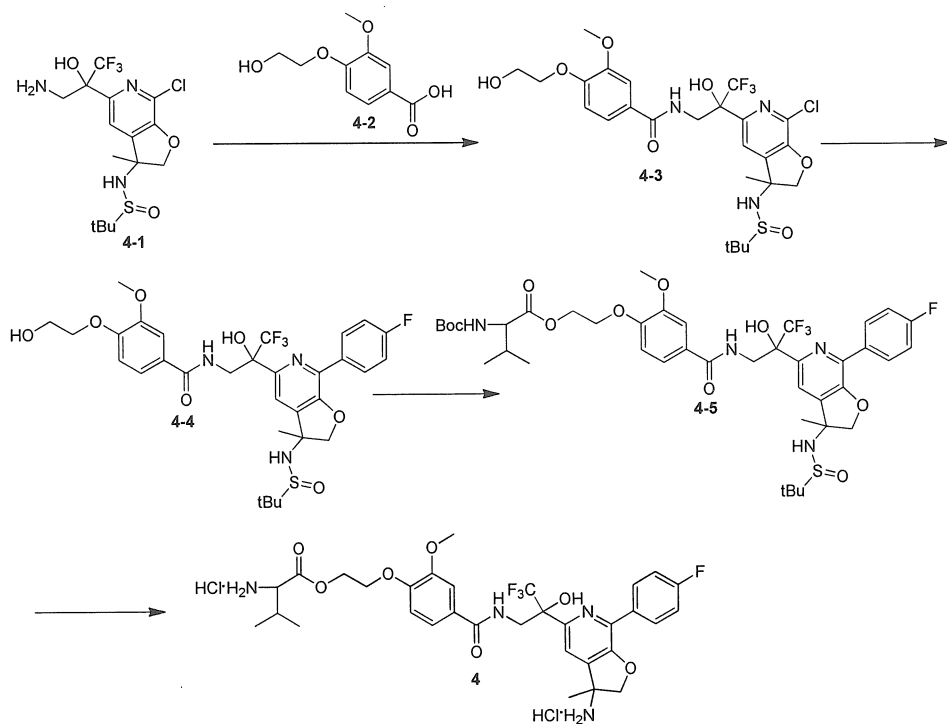
10 phút, và 8-9-P1 (1,47 g, 3,5 mmol) được thêm. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Vết LCMS cho biết 8-9-P1 đã bị đốt cháy hết. Hỗn hợp được phân bổ giữa nước (10 mL) và EA (30 mL). Pha hữu cơ được tách, được rửa với nước muối (2 x 10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10% EA trong DCM làm dung môi rửa giải để tạo 8-10 (2,10 g, 95,1%) dưới dạng dầu không màu. +ESI-MS: m/z 624,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Bình đáy tròn 100 mL được đổ hỗn hợp 8-10 (2,1 g, 3,36 mmol), axit 4-florophenyl-boronic (094 g, 672 mmol), Na_2CO_3 (107 g, 101 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,25 g, 0,35 μmol , 0,10 đương lượng) trong đioxan (13,0 mL) và H_2O (3 mL). Hỗn hợp được loại khí *3x) và được làm đầy lại bằng N_2 . Hỗn hợp được gia nhiệt đến 90°C qua đêm. Hỗn hợp được phân bổ giữa nước (20 mL) và EA (35 mL). Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối (2 X 10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10% EA trong DCM làm dung môi rửa giải THE để tạo 8-11 (1,95 g, 85%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. +ESI-MS: m/z 684,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 8-11 (500 mg, 731,0 μmol) và axit propionic (163 mg, 22 mmol) trong THF (20,0 mL) được thêm DCC (453 mg, 2,2 mmol) và DMAP (4,5 mg, 36,6 μmol) một lần ở 25°C . Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 4 giờ. Vết LCMS cho biết phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc đến khi khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~50% EA trong PE là dung môi rửa giải để tạo 8-12 (450 mg, 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. +ESI-MS: m/z 740,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

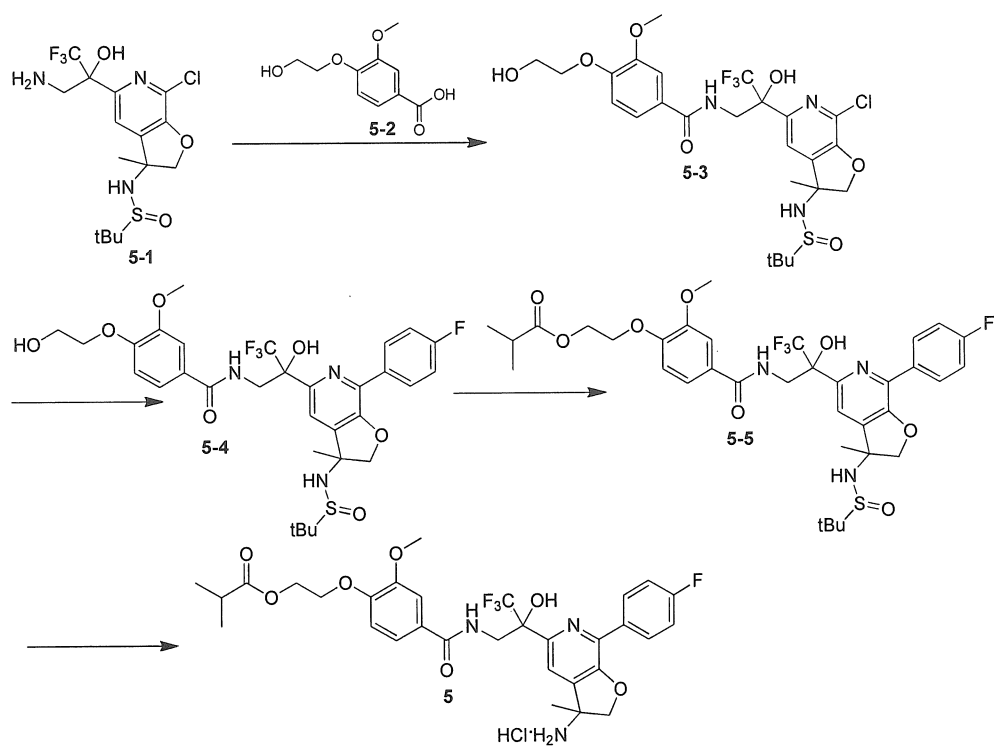
Dung dịch 8-12 (450 mg, 608 μmol) trong đioxan (5,0 mL) được thêm HCl/đioxan (4 M, 1 mL) từng giọt ở 25°C . Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Vết LCMS cho biết phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm đến khi khô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (HCOOH) và được làm đông khô để tạo chất rắn màu trắng. Chất rắn màu trắng được hòa tan trong CH_3CN (5,0 mL) và H_2O (20,0 mL). HCl (1 M, 0,6 mL) được thêm từng giọt kèm khuấy. Hỗn hợp được làm đông khô để tạo 8 (220 mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng. +ESI-MS: m/z 636,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 658,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$,

VÍ DỤ 2
Điều chế hợp chất 4



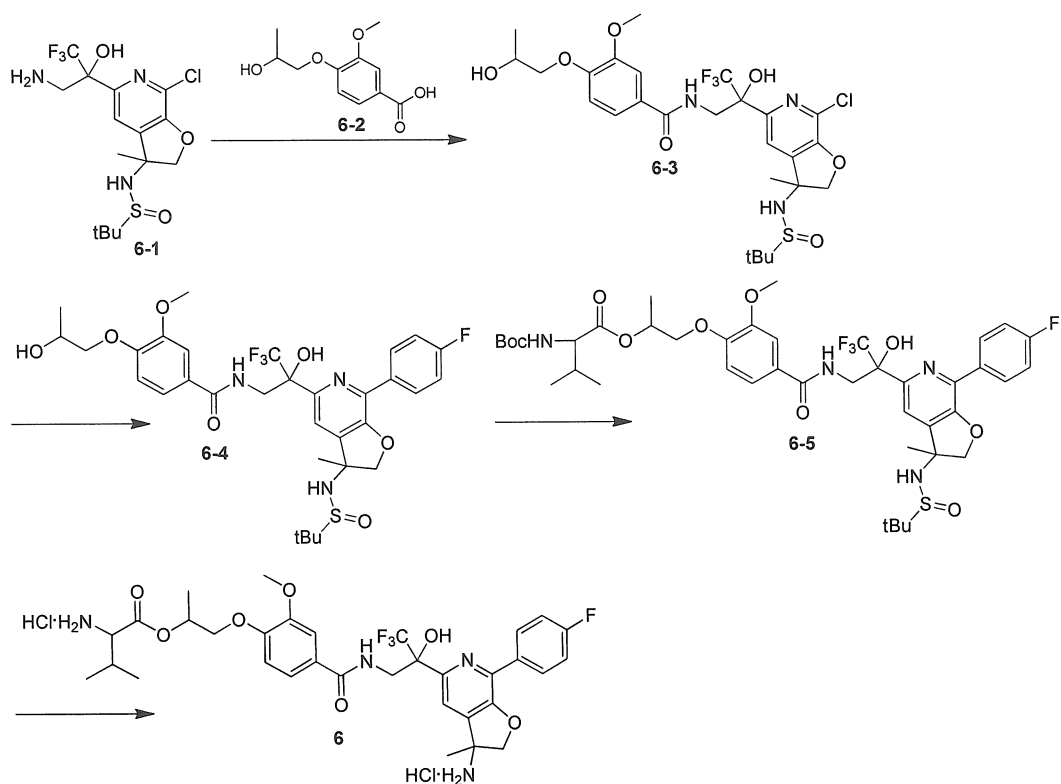
Hợp chất 4 (432 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các quy trình tương tự như các quy trình điều chế 8 từ 4-1 và 4-2. +ESI-MS: m/z 665,1 $[M+H]^+$; 687,2 $[M+Na]^+$.

VÍ DỤ 3
Điều chế hợp chất 5



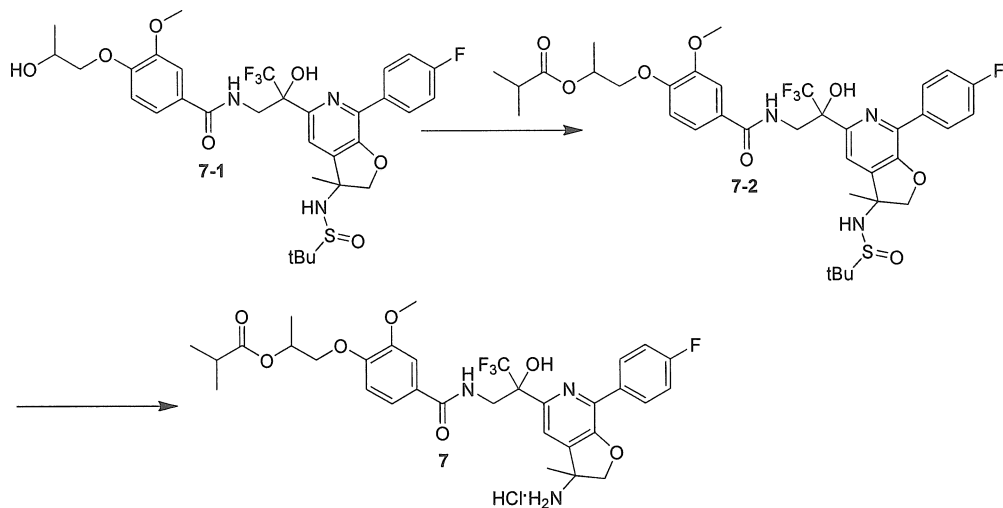
Hợp chất 5 (350 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các quy trình tương tự như các quy trình điều chế 8 từ 5-2 và 5-1. +ESI-MS: m/z 636,1[M+H]⁺; 658,2 [M+Na]⁺.

VÍ DỤ 4
Điều chế hợp chất 6



Hợp chất 6 (210 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các quy trình tương tự như các quy trình điều chế 8 từ 6-2 và 6-1. +ESI-MS: m/z 679,2 $[M+H]^+$.

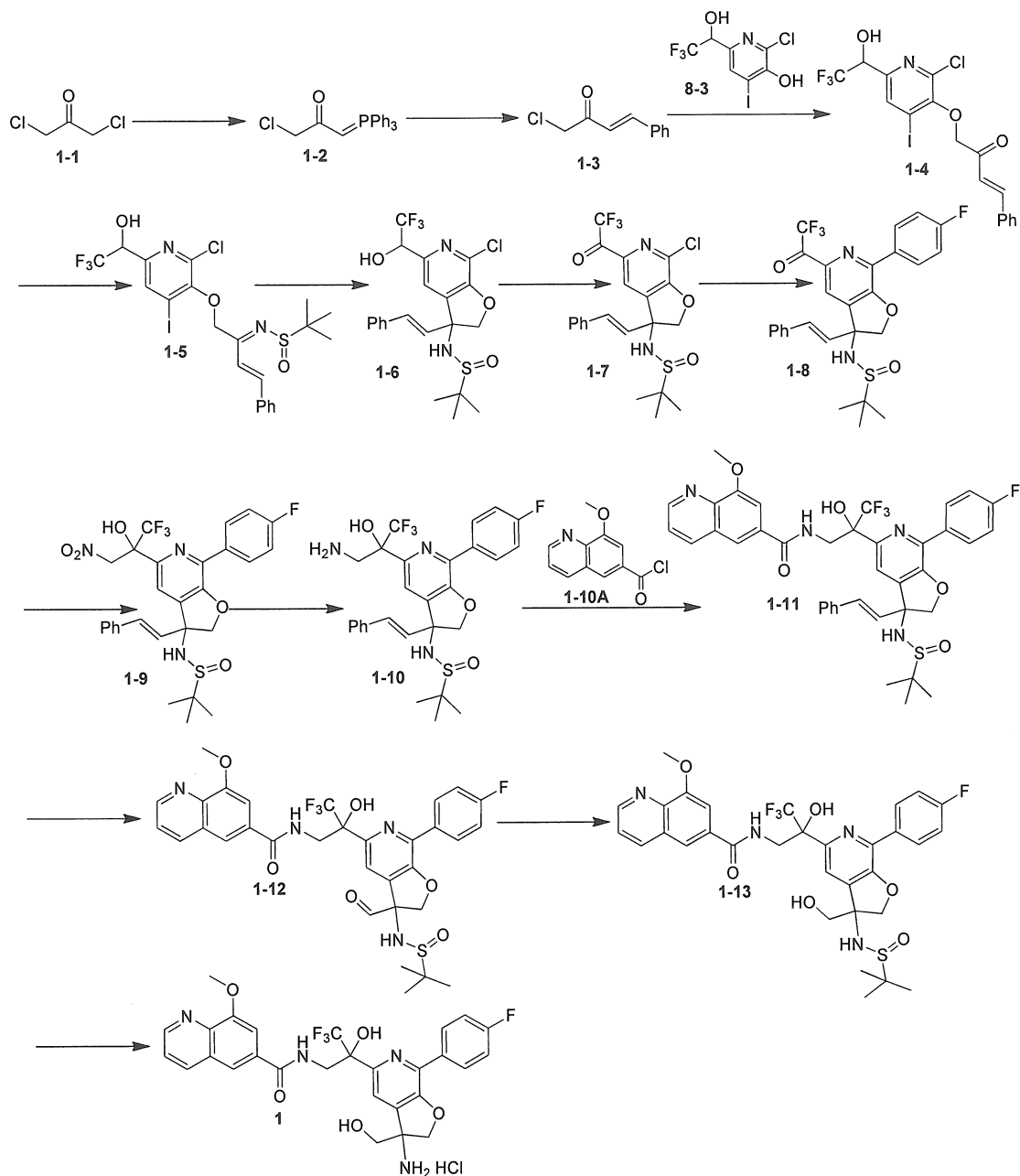
VÍ DỤ 5
Điều chế hợp chất 7



Hợp chất 7 (306 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các quy trình tương tự như các quy trình điều chế 8 từ 7-1 và axit isobutyl. +ESI-MS: m/z 650,1[M+H]⁺, 672,2 [M+Na]⁺.

VÍ DỤ 6

Điều chế hợp chất 1



1-3 được điều chế theo các quy trình được đề xuất trong Hénichart, J. và cộng sự, *Journal of Heterocyclic Chemistry* (Tạp chí Hóa học dị vòng) (1986) 23(5):1531-3.

Dung dịch 8-3 (16 g, 45,3 mmol) trong CH₃CN (150 mL) được thêm K₂CO₃ (12,5 g, 90,5 mmol) một lần. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, dung dịch 1-3 (9,8 g, 54,3 mmol) trong CH₃CN (10 mL) được thêm từ từ trong môi trường N₂. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 1 giờ nhúng trong dầu được gia nhiệt trước. TLC cho biết phản ứng đã hoàn thành. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn

hợp được đổ vào nước (150 mL) và được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp được tách chiết với EA (2 x 150 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 2~5% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 1-4 (10,9 g, 49%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

1-8 được điều chế từ 1-4 sử dụng các quy trình tương tự như các quy trình điều chế 8. Dung dịch 1-8 (5,1 g, 9,6 mmol) trong CH_3NO_2 (15 mL) được thêm TEA (2,0 mL) một lần ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 1-9 (2 g, 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng. +ESI-MS: m/z 593,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

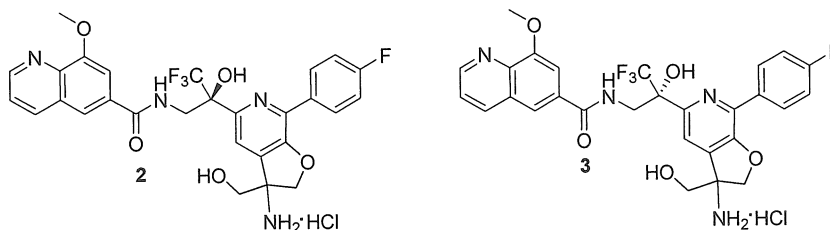
Dung dịch 1-9 (2,0 g, 3,4 mmol) trong EtOH (20 mL) và H_2O (10 mL) được thêm Fe (753 mg, 13,5 mmol) và NH_4Cl (721 mg, 13,5 mmol) một lần. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được đổ vào nước (20 mL) và được tách chiết với EA (3 X 20 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EA làm dung môi rửa giải để tạo 1-10 (950 mg, 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng. +ESI-MS: m/z 564,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 1-10A (349 mg, 1,7 mmol) trong THF (10 mL) được thêm DMF (0,5 mL) và SOCl_2 (2,1 g, 17,2 mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không để tạo chất thô 8-metoxiquinolin-6-cacbonyl clorua. Chất thô 8-metoxiquinolin-6-cacbonyl clorua được hòa tan trong DCM (12 mL), và 1-10 (950 mg, 1,7 mmol) và TEA (2,1 g, 20,6 mmol) được thêm ở 30°C . Hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 (40 mL) và được tách chiết với EA (3 X 60 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (2 X 20 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 50~100% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 1-11 (560 mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng. +ESI-MS: m/z 749,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 1-11 (500 mg, 0,67 mmol) trong axeton (20,0 mL) và H₂O (4,0 mL) được thêm NMO (94 mg, 0,8 mmol) một lần ở 30°C. OsO₄ (5,1 mg, 0,02 mmol) được thêm. Hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 20 phút, và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong THF (15 mL), và dung dịch được xử lý bằng NaIO₄ (286 mg, 1,3 mmol) một lần. Hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch Na₂SO₃ (50 mL) và được tách chiết với EA (3 X 50 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (2 X 50 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và cô đặc trong chân không đến khi khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EA làm dung môi rửa giải để tạo 1-12 (381 mg, 77,8%) dưới dạng dầu màu vàng. +ESI-MS: m/z 674,1 [M+H]⁺.

Dung dịch 1-12 (381 mg, 0,56 mmol) trong MeOH (10 mL) được thêm NaBH₄ (107 mg, 2,8 mmol) một lần ở 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Phản ứng bị dập tắt bằng nước (10 mL). Pha nước được tách chiết với EA (3 X 30 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (2 X 20 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và cô đặc trong chân không đến khi khô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng EA làm dung môi rửa giải để tạo 1-13 (347 mg, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng. +ESI-MS: m/z 677,0 [M+H]⁺.

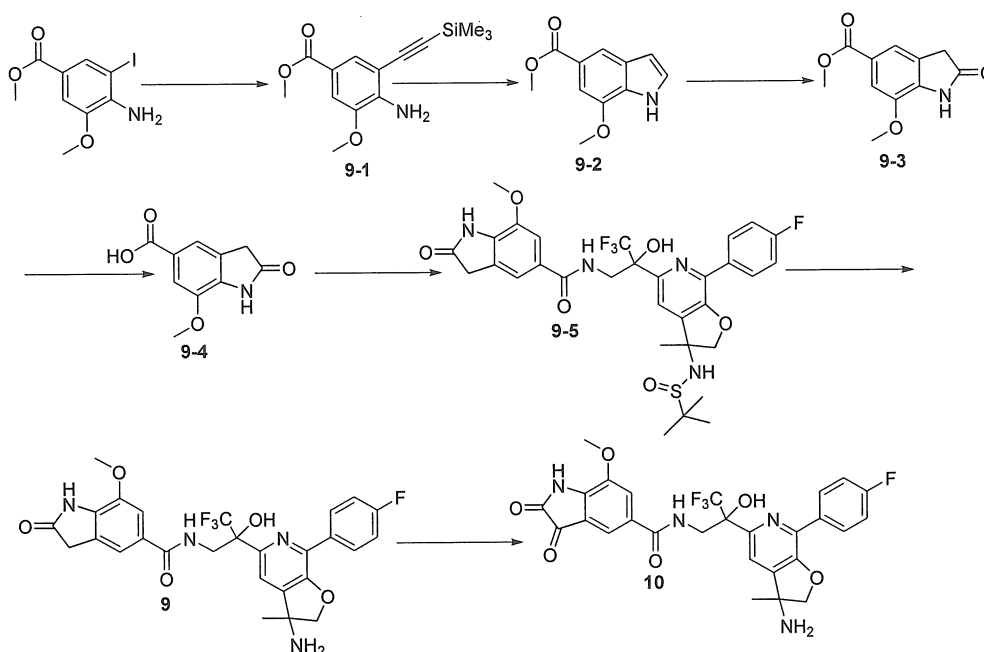
Dung dịch 1-13 (347 mg, 0,51 mmol) trong đioxan (15 mL) được thêm HCl/đioxan (4 M, 1 mL) một lần ở 30°C. Hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện trung hòa) để tạo hợp chất có dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn màu vàng được hòa tan trong CH₃CN (8 mL) và H₂O (10 mL). HCl (3 M, 0,4 mL) được thêm một lần ở 0°C kèm khuấy. Hợp chất được làm đông khô để tạo 1-3 (135 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. +ESI-MS: m/z 573,1 [M+H]⁺.



Hợp chất 1 (126 mg) được tách bằng SFC để tạo hai chất đồng phân. Hai chất đồng phân được hòa tan trong CH₃CN (5 mL), và sau đó thêm HCl 3 M. Dung dịch được làm đông khô để tạo 2 (40 mg, chất rắn màu trắng) và 3 (62 mg, chất rắn màu trắng). 2: +ESI-MS: m/z 573,1 [M+H]⁺; 3: +ESI-MS: m/z 573,1 [M+H]⁺. Các hợp chất 2 và 3 được trình bày bên trên có hóa học lập thể tương đối được phân bố tùy ý.

VÍ DỤ 7

Điều chế các hợp chất 9 và 10



Metyl 3-iodo-4-amino-5-metoxybenzoat (1,0 g, 3,25 mmol) được hòa tan trong triethylamin (6 mL). 1,1'-Bis(điphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II) (0,11 g, 0,16 mmol) và đồng clorua (16 mg, 0,16 mmol) được thêm, và hỗn hợp được làm mát đến 0°C. Trimethylsilylaxetylen (0,55 mL, 3,9 mmol) được thêm từng giọt. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, sau đó được hòa tan lại trong EA, được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô đặc. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (hexan:EA) để tạo 9-1 (0,27 g, 30%).

John-Phos AuMeCNBF₄ (120 mg, 0,15 mmol) được thêm vào 9-1 (0,21 g, 0,76 mmol) trong toluen (2 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp

được tinh chế bằng sắc ký silica gel (hexan:EA) để tạo 9-2 (57 mg, 27%). LC/MS: 206,05 [M+H]⁺.

Dung dịch lithi bromua (33 mg, 0,39 mmol) và brom (19 μ L, 0,38 mmol) trong axit axetic (0, 4 mL) được thêm từng giọt vào dung dịch 9-2 (24 mg, 0,12 mmol) trong EtOH (0,5 mL) và axit axetic (0,5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong tổng cộng 2 giờ. Kẽm (76 mg, 1,2 mmol) và axit axetic (0,5 mL) được thêm, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, sau đó được hòa tan lại trong EA. Lớp hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat và nước muối, được làm khô và được cô đặc. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EA) để tạo 9-3 (6 mg, 25%). LC/MS: 222,05 [M+H]⁺.

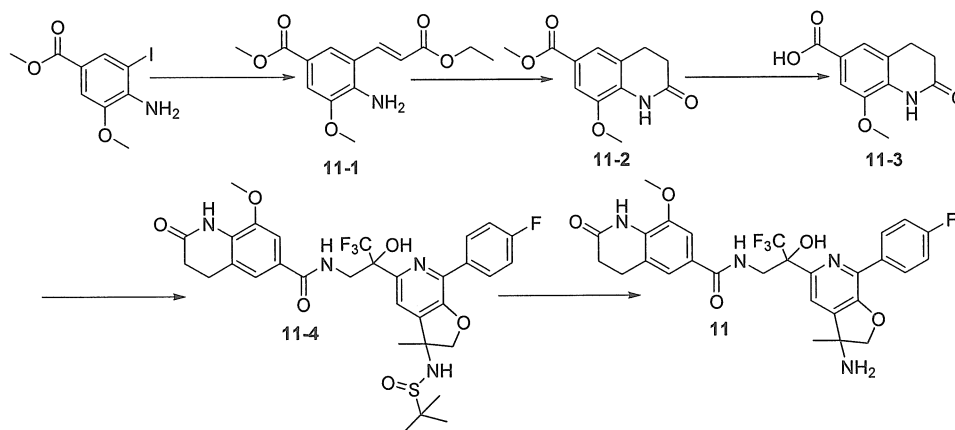
9-3 (30 mg, 0,13 mmol) được hòa tan trong HCl cô đặc (0, 5 mL) và HCl 4N trong dioxan (0,5 mL). Hỗn hợp gia nhiệt ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và hợp chất tạo thành 9-4 được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: 206,15 [M-H].

DIEA (20 μ L, 0,11 mmol) được thêm vào dung dịch N-(5-(3-amino-1,1,1-triflo-2-hydroxypropan-2-yl)-7-(4-flophenyl-3-metyl-2,3-dihiđrofuro[2,3-c]pyridin-3-yl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (13 mg, 0,027 mmol), 9-4 (0,13 mmol) và HATU (23 mg, 0,06 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng HPLC pha đảo để tạo 9-5 (12 mg, 70%). LCMS: 665,20 [M+H]⁺.

HCl (4N trong dioxan, 0,2 mL) được thêm vào dung dịch 9-5 (32 mg, 0,049 mmol) trong CH₂Cl₂ (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo 9. LC/MS: 561,15 [M+H]⁺. Khí 9 oxy hóa thành 10. LC/MS: 576,05 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 8

Điều chế hợp chất 11



Paladi axetat (73 mg, 0,22 mmol) được thêm vào dung dịch 3-iodo-4-amino-5-metoxibenzoat (1,0 g, 3,25 mmol), metyl acrylate (0,32 mL, 3,6 mmol), triphenylphosphin (0,7 g, 0,65 mmol), và trietylamin (0,9 mL, 6,5 mmol) trong CH_3CN (10 mL). Hỗn hợp được rửa bằng Ar và được gia nhiệt ở 80°C trong ống đóng kín trong 90 phút. Hỗn hợp được pha loãng bằng EA, và được rửa bằng HCl 1N và nước muối. Các lớp hữu cơ được làm khô và được cô đặc. Chất thô 11-1 được sắc ký (hexan:EA) để tạo 11-1 (0,52 g, 57%). LC/MS: 280,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

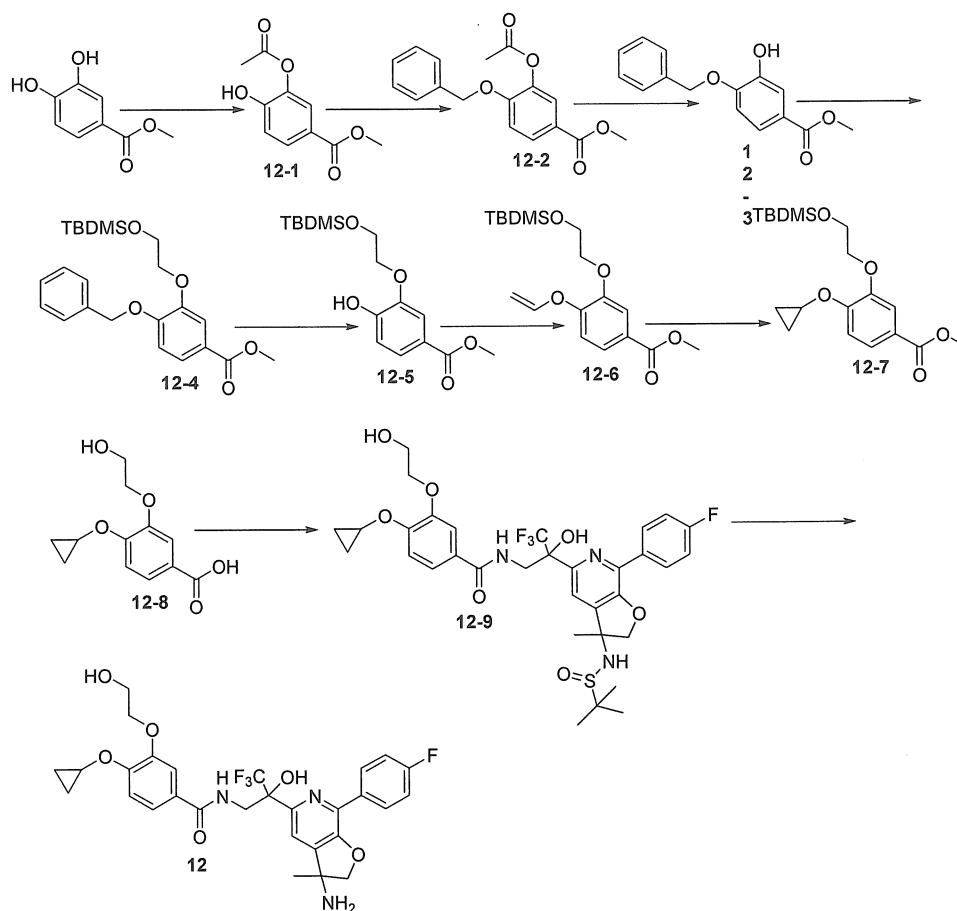
11-1 (0,52 g, 1,9 mmol) được hydro hóa trên 10% Pd/C (250 mg) trong axit axetic (5 m:) ở 414 kPa (60 psi) trong 2 giờ. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc, và dung môi được làm bay hơi để tạo chất thô 11-2, chất này được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EA) để tạo 11-2 (0,40 g, 89%). LC/MS: 236,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

NaOH 2N (4 mL, 8,0 mmol) được thêm vào dung dịch 11-2 (0,40 g, 1,7 mmol) trong MeOH (20 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1N, và 11-3 được tách chiết với EA. Lớp chiết xuất hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được cô đặc và 11-3 thu được được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

11-4 được điều chế sử dụng quy trình tương tự như quy trình điều chế 9-5. LC/MS: 665,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất 11 sử dụng quy trình tương tự như quy trình điều chế 9. LC/MS: 575,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 9

Điều chế hợp chất 12



Kali t-butoxit (210 mg, 1,9 mmol) được thêm vào este metylic của axit 3,4-đihydroxybenzoic (0,55 g, 3,3 mmol) trong DMF (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Anhydrit axetic (0,31 mL, 3,3 mmol) được thêm, và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Phản ứng được pha loãng với EA và được rửa bằng nước và nước muối. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EA) để tạo 12-1 (0,56 g, 78%).

Benzyl bromua (0,62 mL, 5,2 mmol) được thêm vào dung dịch 12-1 (91,1 g, 5,2 mmol) và kali cacbonat (1,1 g, 7,9 mmol) trong DMF (5 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA, và được rửa bằng nước và nước muối. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EA) để tạo 12-2 (1,26 g, 81%).

Kali cacbonat (16 mg, 0,12 mmol) được thêm vào dung dịch 12-2 (1,26 g, 4,2 mmol) trong MeOH (100 mL). Hỗn hợp gia nhiệt ở bình ngưng hồi lưu trong 30

phút và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc, và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EA) để tạo 12-3 (0,91 g, 88%).

Kali cacbonat (0,78 g, 5,7 mmol) được thêm vào dung dịch 12-3 (0,91 g, 3,7 mmol) và (2-bromoetoxy)(tert-butyl)dimethylsilan (0,87 mL, 4,0 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EA, và được rửa bằng nước và nước muối. Sản phẩm được sắc ký (hexan:EA) để tạo 12-4 (0,91 g, 57%).

12-4 (0,91 g, 2,2 mmol) được hydro hóa trên 10% Pd/C (93 mg) trong EtOH (10 mL). Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc, và sản phẩm thô được sắc ký (hexan:EA) để tạo 12-5 (0,50 g, 55%).

Đime 1,5-Xyclooctadien-iridium (I) clorua (12 mg, 0,018 mmol) và natri cacbonat (69 mg, 0,65 mmol) được trộn trước trong toluen (1,2 mL). 12-5 (0,60 g, 1,8 mmol) và vinyl axetat (0,33 mL, 3,6 mmol) được thêm. Hỗn hợp được rửa bằng Ar và sau đó được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EA) để tạo 12-6 (0,23 g, 35%).

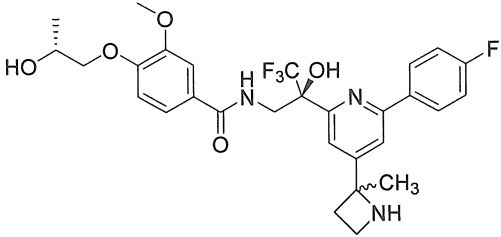
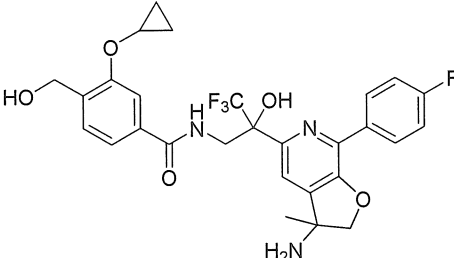
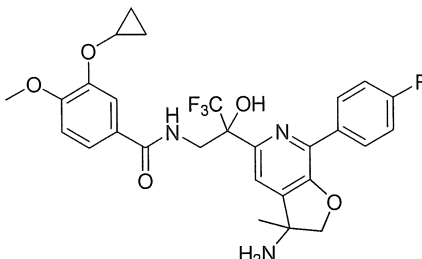
Diethylzinc (5,1 mL, 1 M trong hexan) được thêm từng giọt vào dung dịch 12-6 (0,23 g, 0,64 mmol) và diiodoetan (0,41 mL, 5,1 mmol) trong dicloetan (2 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng HCl 1N, và được tách chiết với diclometan. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EA) để tạo 12-7 (80 mg, 32%).

Hợp chất 12-8 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình điều chế 11-3. Hợp chất 12-9 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình điều chế 9-5. LC/MS: 696,25 [M+H]⁺. Hợp chất 12 được điều chế sử dụng quy trình tương tự như quy trình điều chế 10. LC/MS: 592,70 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 10

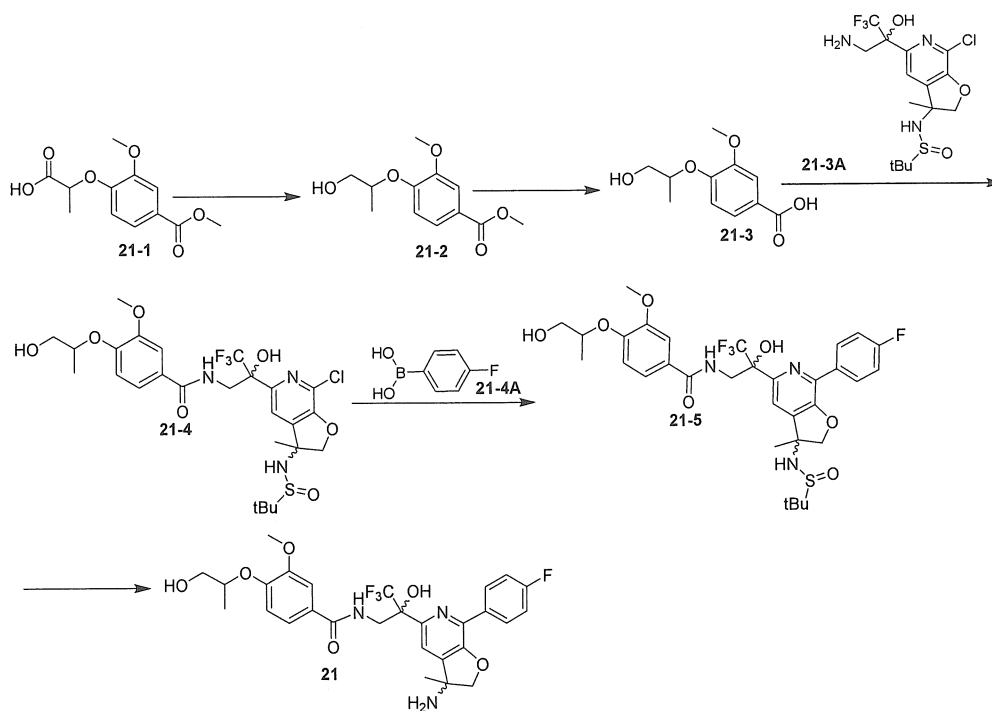
Các hợp chất sau được điều chế theo một hoặc nhiều phương pháp được cung cấp trong bản mô tả này.

Số	Cấu trúc	MS [M+1] ⁺
----	----------	-----------------------

Số	Cấu trúc	MS [M+1] ⁺
15		578,1
22		562,0
23		583,9 [M+1+Na] ⁺

*Hợp chất 15 là chất đồng phân có hóa học lập thể tương đối được phân bố tùy ý.

VÍ DỤ 11
Điều chế hợp chất 21



Hợp chất 21-1 được điều chế theo quy trình được cung cấp trong WO 2007/287730 A1, và hợp chất 21-3A có thể được điều chế theo quy trình được cung cấp trong WO 2016/26792 A1.

Dung dịch 21-1 (673 mg, 2,65 mmol) trong THF khan (15 mL) được thêm $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 M, 0,8 mL) từng giọt ở 0°C kèm khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng MeOH (2 mL), được axit hóa bằng HCl (2 M, 1 mL) và được tách chiết với EA (3 X 20 mL). Hỗn hợp các pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~10% EA trong PE để tạo 21-2 (351 mg, 55,1%). MS: m/z 240,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 21-2 (351 mg, 1,46 mmol) trong MeOH (4 mL) được thêm NaOH chứa nước (4 M, 2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 1 giờ. MeOH được cho bay hơi. Dung dịch chứa nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1 M đến khi đạt độ pH bằng 3~4 và được tách chiết với EA (3 X 10 L). Hỗn hợp các pha hữu cơ

cơ được rửa bằng nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc để tạo 21-3 (280 mg, 84,8%). MS: m/z 226,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

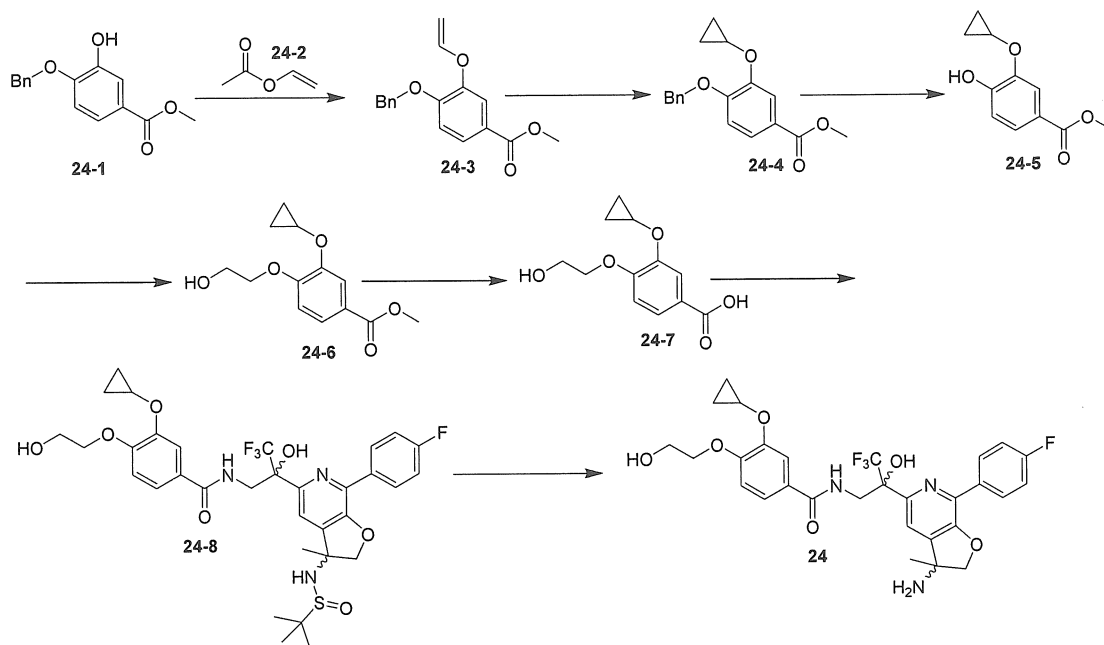
Dung dịch 21-3 (145 mg, 0,64 mmol) trong DMF (10 mL) được thêm HATU (244 mg, 0,64 mmol) và DIEA (204 mg, 1,58 mmol) kèm khuấy ở 25°C . Sau 10 phút, 21-3A (240 mg, 0,58 mmol) được thêm. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được phân bổ giữa nước (10 mL) và EA (30 mL). Pha hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối (2 X 10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 25~50% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 21-4 (332 mg, 92%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 623,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 21-4 (280 mg, 0,45 mmol), 21-4A (250 mg, 1,79 mmol) trong đioxan: H_2O (8 mL:2 mL) được thêm K_2CO_3 (124 mg, 0,9 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (33 mg, 0,045 mmol) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong môi trường vi sóng trong 50 phút. Phản ứng được pha loãng với EA (20 mL) và nước (10 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 3~8% MeOH trong DMC làm dung môi rửa giải để tạo 21-5 (51 mg, 16,7%). MS: m/z 684,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 21-5 (51 mg, 73 μmol) trong THF (1 mL) được thêm HCl/đioxan (4 M, 0,5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 10 phút, được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl) để tạo 21 (11 mg, 25,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 580,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 12

Điều chế hợp chất 24



Hợp chất 24-1 được điều chế theo quy trình tương tự được cung cấp trong Desroses và cộng sự, Organic Preparations and Procedures International (Các chế phẩm hữu cơ và các quy trình điều chế quốc tế) (2004) 36(5):445-452. Hợp chất 24-4 được điều chế theo quy trình tương tự dùng để điều chế 23 bắt đầu bằng 24-1 và 24-2.

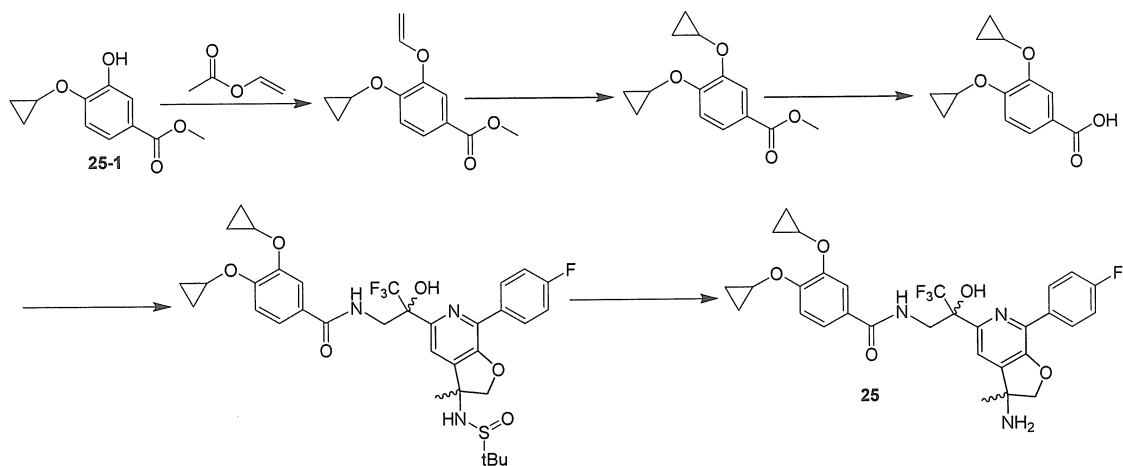
Dung dịch 24-4 (236 mg, 0,79 mol) trong DCM (5 mL) được thêm BBr_3 (238 mg, 0,95 mmol) ở -20°C , và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Dung dịch được đổ vào nước đá, và được tách chiết với EA (2 X 10 mL). Pha hữu cơ được cô đặc, và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 15~25% DCM trong PE để tạo 24-5 (122 mg, 74,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 209,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 24-5 (122 mg, 0,59 mmol) trong DMF (2 mL) được thêm NaH (24 mg, 0,59 mol) ở 0°C . Sau khi khuấy trong 0,5 giờ, 2-bromoethanol (146 mg, 1,18 mmol) được thêm, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được đổ vào nước (10 mL), và được tách chiết với EA (2 X 20 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô đặc để tạo 24-6 (150 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 253,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 24 (49 mg, chất rắn màu trắng) thu được từ 24-6 sử dụng quy trình tương tự dùng để điều chế 21. MS: m/z 614,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

VÍ DỤ 13

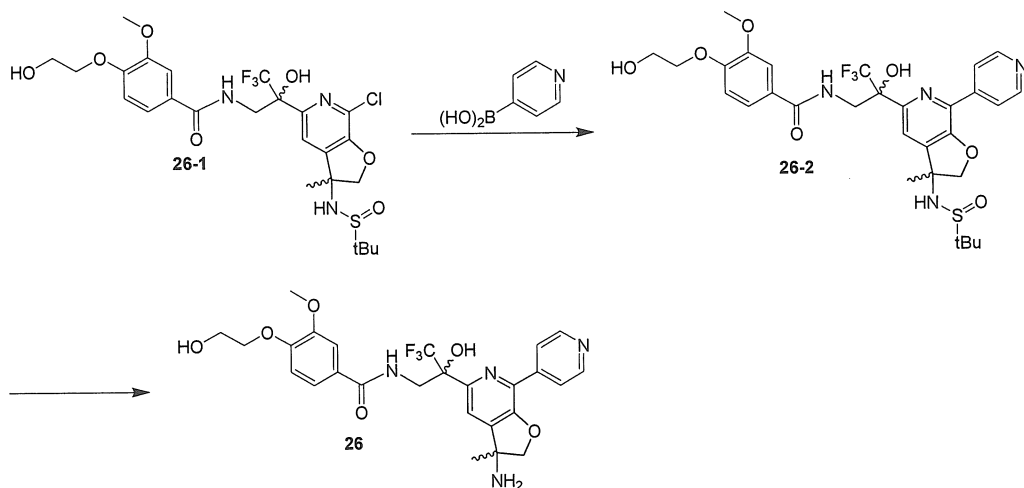
Điều chế hợp chất 25



Hợp chất 25 (5 mg, chất rắn màu trắng) thu được từ 25-1 sử dụng quy trình tương tự dùng để điều chế 23. MS: m/z 588,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 14

Điều chế hợp chất 26



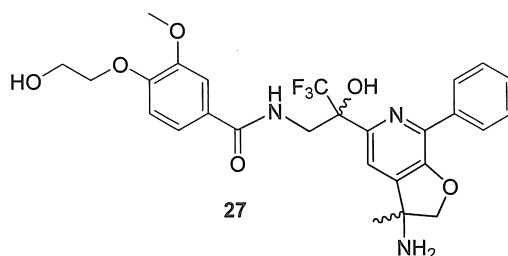
Hợp chất 26-1 được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong PCT số công bố WO 2015/26792 A1.

Hỗn hợp 26-1 (267 mg, 0,44 mmol), axit 4-pyridylboronic (108 mg, 0,88 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (32 mg, 0,044 mmol) và K₂CO₃ (242 mg, 1,75 mmol) trong đioxan (3,00 mL) và H₂O (1,00 mL) được gia nhiệt ở 130°C trong 1 giờ trong môi trường vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng với nước (10 mL) và được tách chiết với EA (2 X 10 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc để tạo 26-2 (250 mg, thô) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Dung dịch 26-2 (250 mg, 125 mmol) trong MeOH (5 mL) được thêm HCl/MeOH (4 M, 0,3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 10 phút và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl) để tạo 26 (98,7 mg, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 549,0 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 15

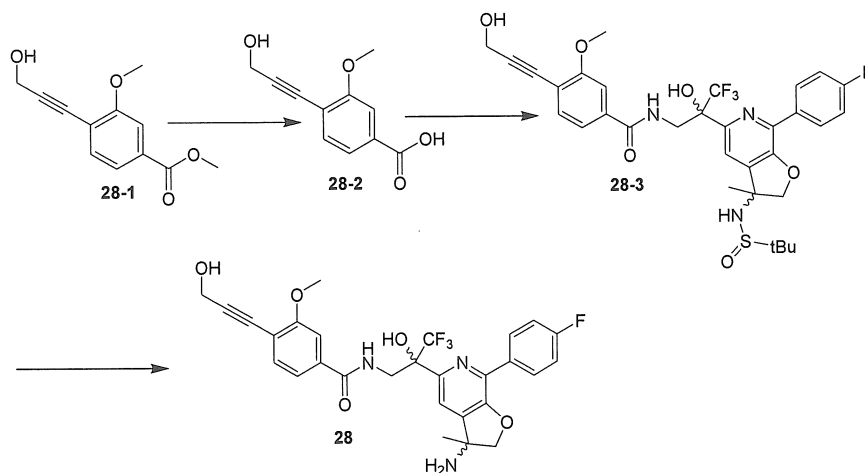
Điều chế hợp chất 27



Hợp chất 27 (23 mg, chất rắn màu vàng nhạt) thu được từ 26-2 sử dụng quy trình tương tự dùng để điều chế 26. MS: m/z 548,0 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 16

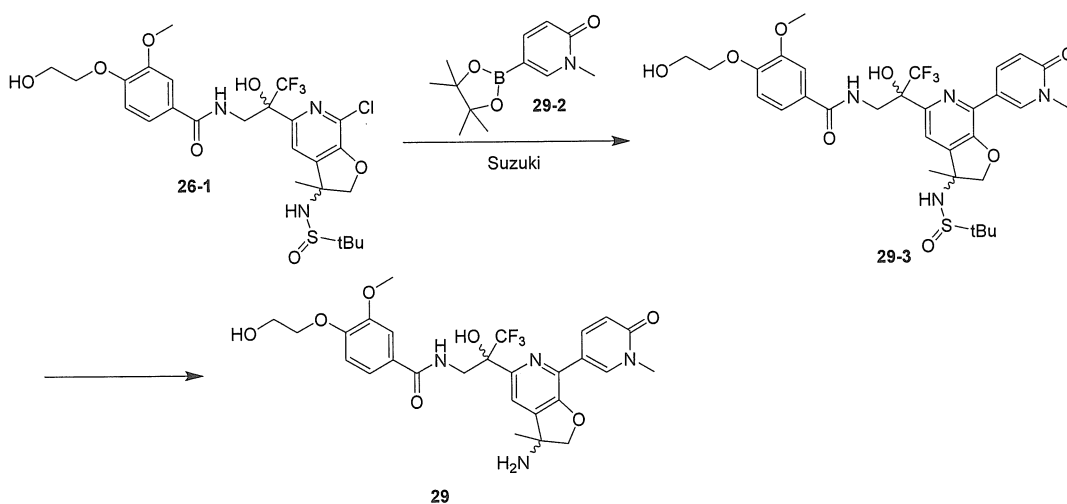
Điều chế hợp chất 28



Hợp chất 28-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong PCT số công bố WO 2015/26792 A1. Hợp chất 28 (68 mg, chất rắn màu trắng) thu được từ 28-1 sử dụng quy trình tương tự dùng để điều chế 21. m/z 560,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 17

Điều chế hợp chất 29

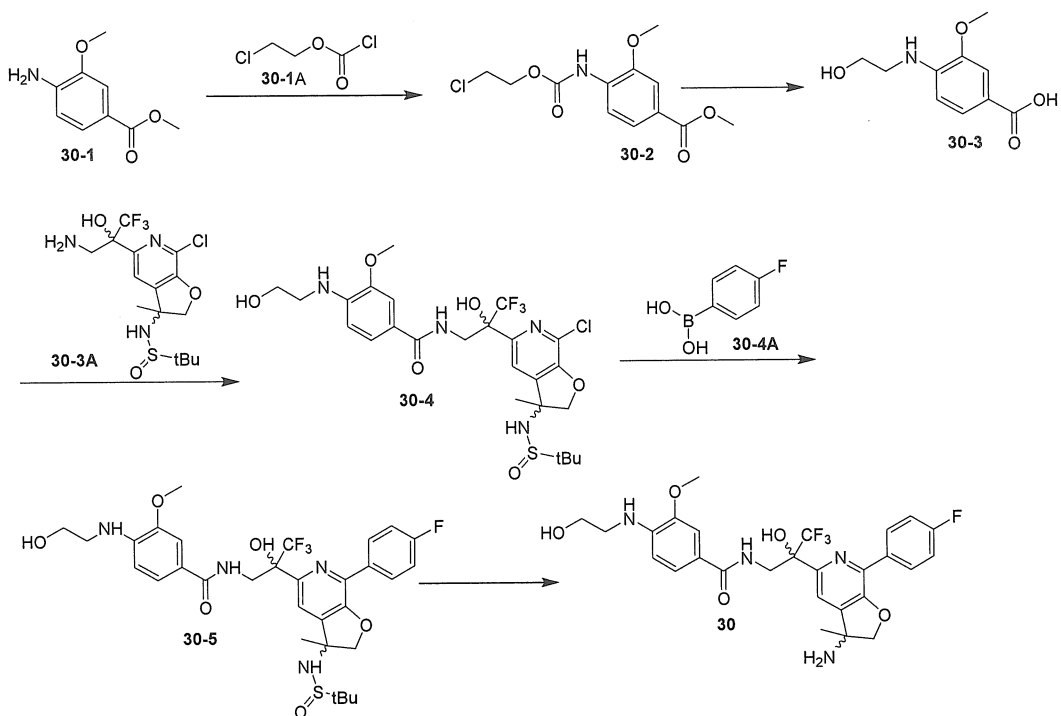


Hợp chất 29-2 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong Bằng sáng chế Hoa Kỳ số công bố 2015/111885 A1. Hợp chất 29 (108 mg,

chất rắn màu trắng) thu được từ 26-1 và 29-2 sử dụng quy trình tương tự dùng để điều chế 26. MS: m/z 579,0 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 18

Điều chế hợp chất 30



Hợp chất 30-3A được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong PCT số công bố WO 2015/26792 A1. Hỗn hợp 30-1 (350 mg, 1,93 mmol) và pyridin (458 mg, 5,79 mmol) trong DCM (5 mL) được thêm 30-1A (276 mg, 1,93 mmol) từng giọt ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước (10 mL) và EA (10 mL). Pha hữu cơ được phân lập, rửa với nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô đặc để tạo 30-2 (521 mg, thô) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 288,0 $[M+H]^+$.

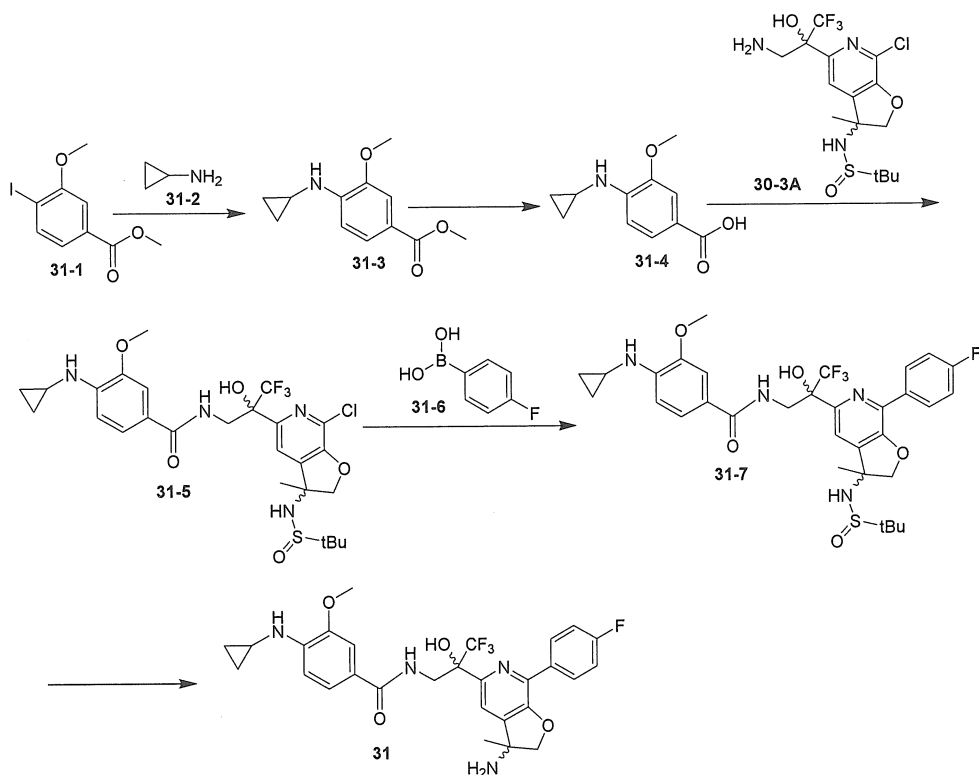
Dung dịch 30-2 (520 mg, thô) trong EtOH (10 mL) được bổ sung KOH (304 mg, 5,42 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 0,5 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được axit hóa đến khi đạt pH 3~4 bằng

HCl 3 M, và được cô đặc để tạo 30-3 (192 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: m/z 212,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất 30 (62 mg, chất rắn màu vàng) thu được từ 30-3 và 30-3A sử dụng quy trình tương tự dùng để điều chế 21. MS: m/z 565,1 $[M+H]^+$;

VÍ DỤ 19

Điều chế hợp chất 31

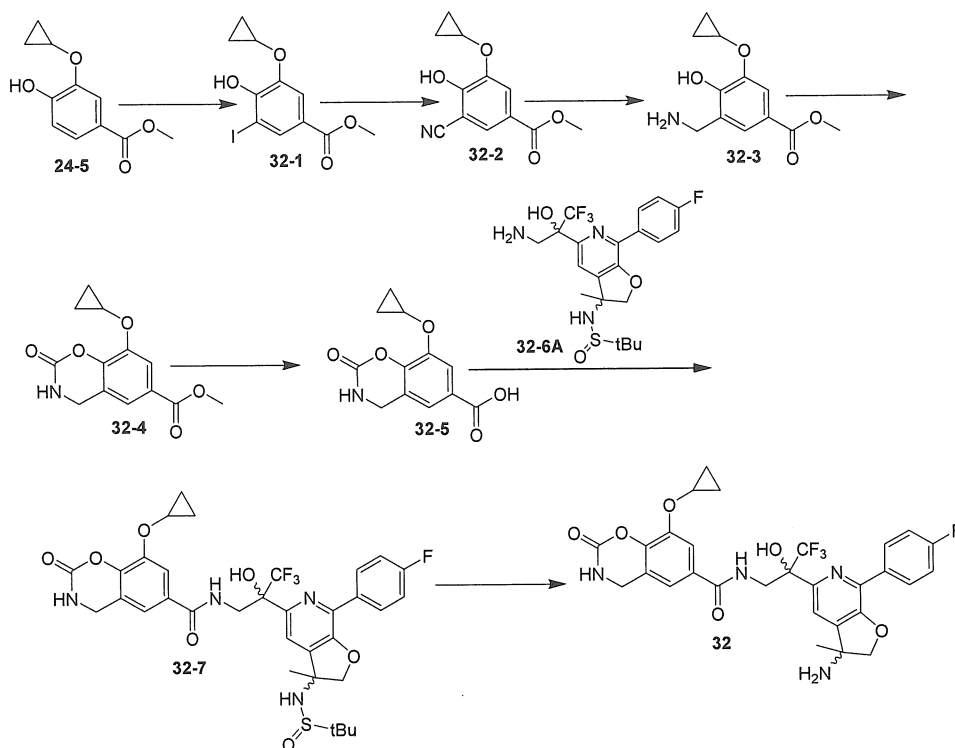


Hợp chất 31-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong PCT số công bố WO 2010/56722 A1. Hỗn hợp 31-1 (1,0 g, 3,42 mmol), 31-2 (293 mg, 5,13 mmol), Cs_2CO_3 (4,46 g, 13,68 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (326 mg, 0,68 mmol), và X-phos (313 mg, 0,34 mmol) trong DMF (15 mL) được khuấy ở 100°C trong 12 giờ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với H_2O (20 mL) và được tách chiết với EA (2 X 20 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10% EA trong PE để tạo 31-4 (251 mg, 33%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: m/z 221,9 $[M+H]^+$.

Hợp chất 31 (18 mg, chất rắn màu vàng) thu được từ 31-3 và 30-3A sử dụng quy trình tương tự dùng để điều chế 21. MS: m/z 561,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 20

Điều chế hợp chất 32



Hợp chất 32-6A được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong PCT số công bố WO 2015/26792 A1.

Hỗn hợp 24-5 (1,0 g, 4,8 mmol) và Na_2CO_3 (1,02 g, 9,6 mmol) trong DCM (20 mL) và H_2O (1 mL) được thêm I_2 (2,44 g, 9,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng Na_2SO_3 chứa nước (50 mL) và được tách chiết với EA (50 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng 0~25% EA trong PE để tạo 32-1 (920 mg, 57,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 334,9 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 32-1 (920 mg, 2,75 mmol) và CuCN (985 mg, 11,00 mmol) trong NMP (8 mL) được gia nhiệt đến 140°C và được khuấy trong 1 giờ trong môi trường vi sóng.

Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước (30 mL), và được tách chiết với EA (2 X 60 mL). Pha hữu cơ được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~100% EA trong PE để tạo 32-3 (618 mg, 96,7%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 233,9 $[M+H]^+$.

Dung dịch 32-2 (618 mg, 2,66 mmol) trong THF (5 mL) được thêm $BH_3.THF$ (1 M, 5,0 mL). Dung dịch được gia nhiệt đến $70^\circ C$ và được khuấy trong 0,5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước (30 mL) và được tách chiết với EA (3 X 30 mL). Pha hữu cơ được cô đặc để tạo 32-3 (432 mg, thô) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 237,9 $[M+H]^+$.

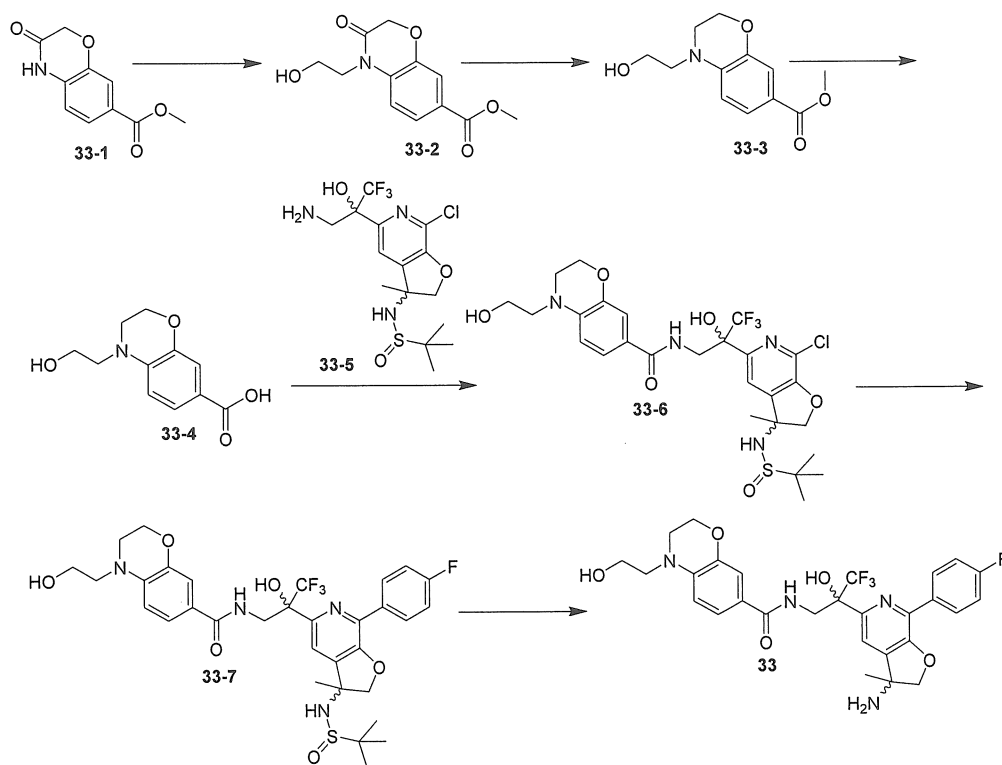
Dung dịch 32-3 (430 mg, thô) trong THF (10 mL) được bổ sung CDI (587 mg, 3,62 mmol). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng EA (20 mL) và nước (10 mL). Pha hữu cơ được cô lập và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô đặc và được tinh chế bằng TLC điều chế (EA) để tạo 32-4 (212 mg, 44,1%). MS: m/z 264,1 $[M+H]^+$.

Dung dịch 32-4 (50 mg, 0,19 mmol) trong HCl/đioxan (4 M, 1,0 mL) và HCl cô đặc (12 M, 1,0 mL) được gia nhiệt đến $100^\circ C$ và được khuấy trong 0,5 giờ. Dung dịch được làm mát đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước (10 mL) và được tách chiết với EA (2 X 20 mL). Pha hữu cơ được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện FA) để tạo 32-5 (31 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 250,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất 32 (6,4 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 32-5 và 32-6A. MS: m/z 603,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 21

Điều chế hợp chất 33



Hợp chất 33-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong Ramesh và cộng sự, Tetrahedron (2011) 67(6):1187-1192. Hợp chất 33-5 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp WO 2015/26792 A1.

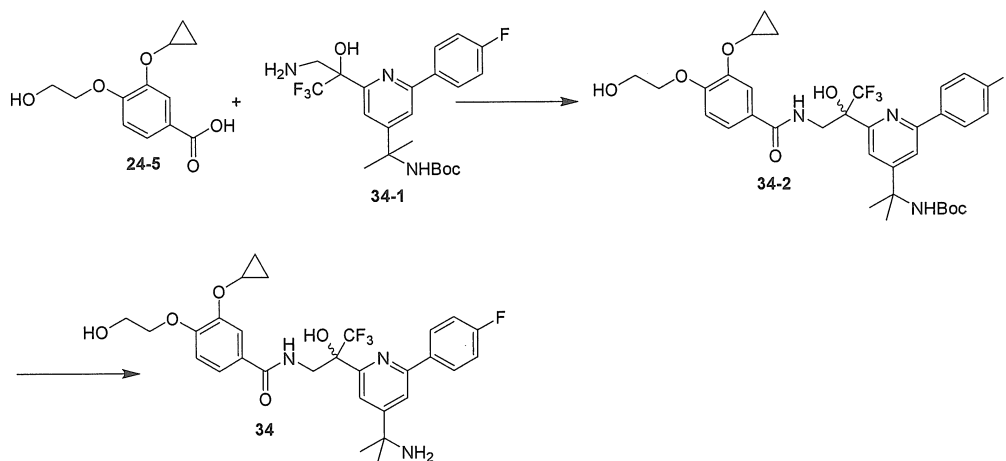
Dung dịch 33-1 (810 mg, 3,9 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung NaH (313 mg, 7,8 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 5 phút, 2-bromoetanol (489 mg, 3,9 mmol) được thêm, được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 0,5 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước (50 mL) và được tách chiết với EA (2 X 50 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc để tạo 33-2 (520 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: m/z 251,8 [M+H]⁺.

Dung dịch 33-2 (200 mg, thô) trong THF (1,0 mL) được thêm BH₃-THF (1 M, 2,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước (2 mL), và được tách chiết với EA (2 X 5 mL). Pha hữu cơ được cô đặc để tạo 33-3 (182 mg, thô) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 237,9 [M+H]⁺.

Hợp chất 33 (14 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 33-5 và 33-5. MS: m/z 577,0 $[M+H]^+$.

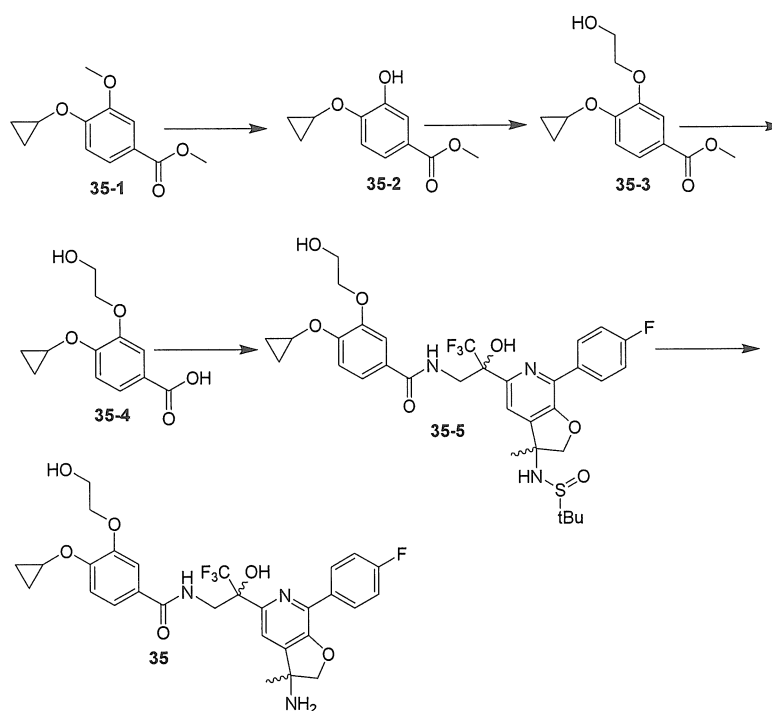
VÍ DỤ 22

Điều chế hợp chất 34



Hợp chất 34-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Hợp chất 34 (46 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 24-5 và 34-1. MS: m/z 578,0 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 23
Điều chế hợp chất 35



Hợp chất 35-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1.

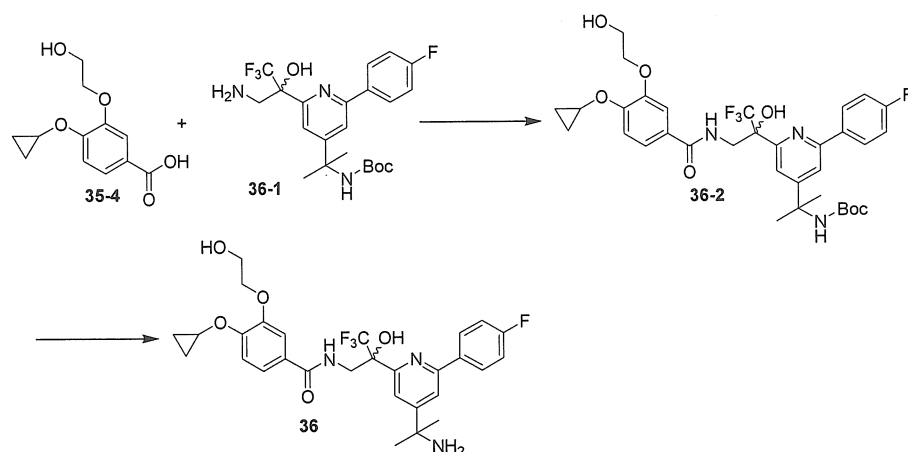
Dung dịch 35-1 (1,0 g, 4,5 mmol) trong CH_2Cl_2 (4 mL) được thêm BBr_3 (0,4 g, 1,57 mmol) kèm khuấy ở -78°C . Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ sau đó được làm ấm đến 10°C trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng Na_2CO_3 chứa nước, được tách chiết với EA (3 X 20 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~20% EA trong PE để tạo 35-2 (0,78 g, 83,2%).

Hỗn hợp 35-2 (0,4 g, 1,92 mmol), 2-bromoethanol (0,48 g, 3,84 mmol) và K_2CO_3 (0,8 g, 5,76 mmol) trong CH_3CN (4 mL) được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 12 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~20% EA trong PE để tạo 35-3 (412 mg, 85%).

Hợp chất 35 (31 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 35-3. MS: m/z 578,0 $[M+H]^+$. MS: m/z 592,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 24

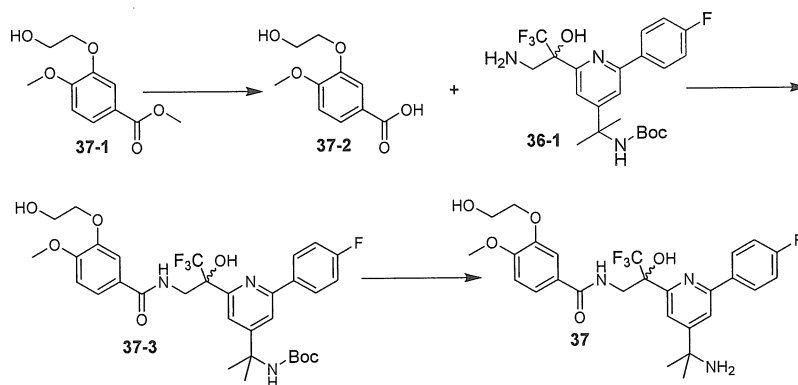
Điều chế hợp chất 36



Hợp chất 36-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Hợp chất 36 (77 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 35-4 và 36-1. MS: m/z 578,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 25

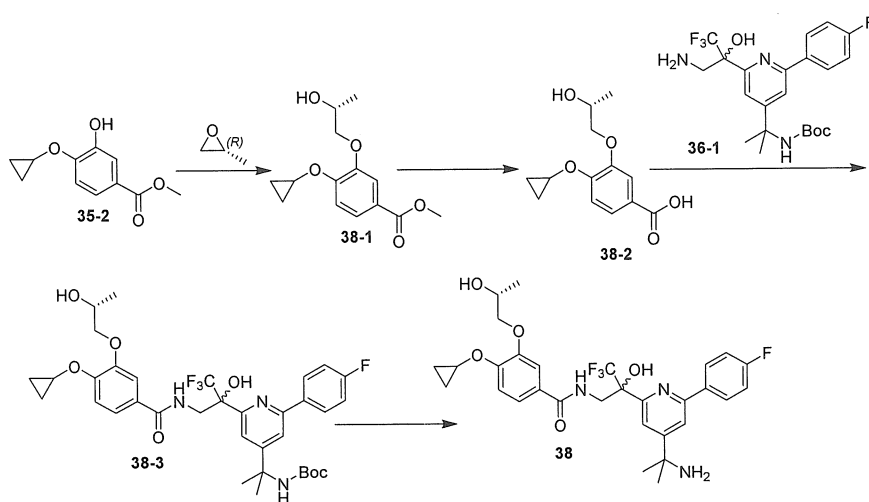
Điều chế hợp chất 37



Hợp chất 37-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong Uto và cộng sự, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters (2009) 19(15):4151-4158. Hợp chất 37 (42 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 36-1 và 37-1. MS: m/z 552,2 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 26

Điều chế hợp chất 38

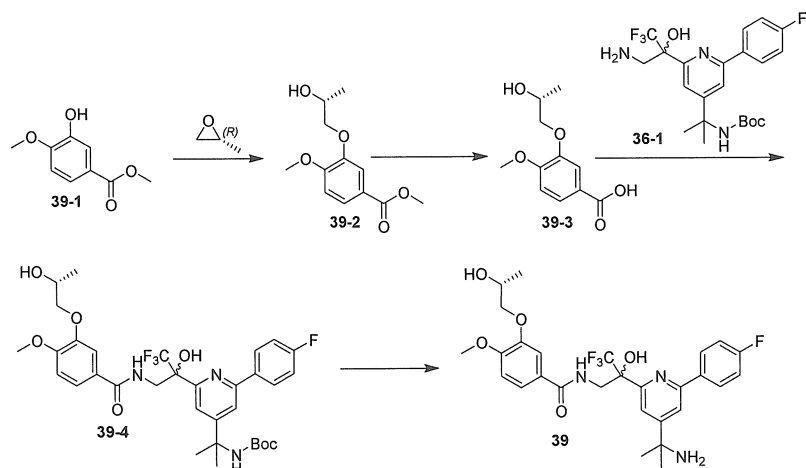


Hỗn hợp 35-2 (700 mg, 3,36 mmol), (2R)-2-metyloxiran (1,95 g, 33,6 mmol) và K_2CO_3 (550 mg, 4,0 mmol) trong axeton (10 mL) được gia nhiệt đến $80^\circ C$ trong ống đóng kín và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng và được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~10% EA trong PE để tạo 38-1 (813 mg, 90,7%) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 226,9 $[M+H]^+$.

Hợp chất 38 (39 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 38-1. MS: m/z 592,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 27

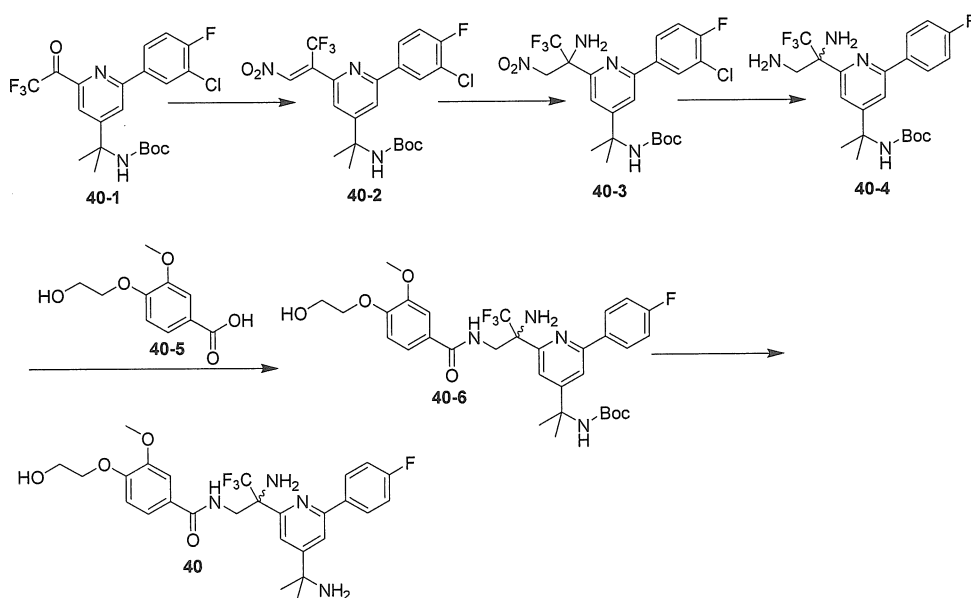
Điều chế hợp chất 39



Hợp chất 39-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Hợp chất 39 (68 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 39-1. MS: m/z 566,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 28

Điều chế hợp chất 40



Hợp chất 40-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1, và hợp chất 40-5 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2013/31784 A1.

Hỗn hợp 40-1 (821 mg, 1,78 mmol) và K_2CO_3 (542 mg, 3,92 mmol) trong CH_3NO_2 (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, được pha loãng bằng H_2O (20 mL) và được tách chiết với EA (2 X 10 mL). Các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô đặc. Cặn (815 mg, thô) và pyridin (370 mg, 4,68 mmol) được hòa tan trong toluen (10 mL) và được khuấy ở $0^\circ C$ trong 10 phút. $SOCl_2$ (0,28 mL 3,90 mmol) được thêm từ từ ở $0^\circ C$. Hỗn hợp được khuấy ở $0^\circ C$ trong 30 phút, được dập tắt bằng nước (20 mL), được tách chiết với EA (2 X 20 mL). Các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng ~20% EA trong PE để tạo 40-2 (721 mg, 73,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 503,9 $[M+H]^+$.

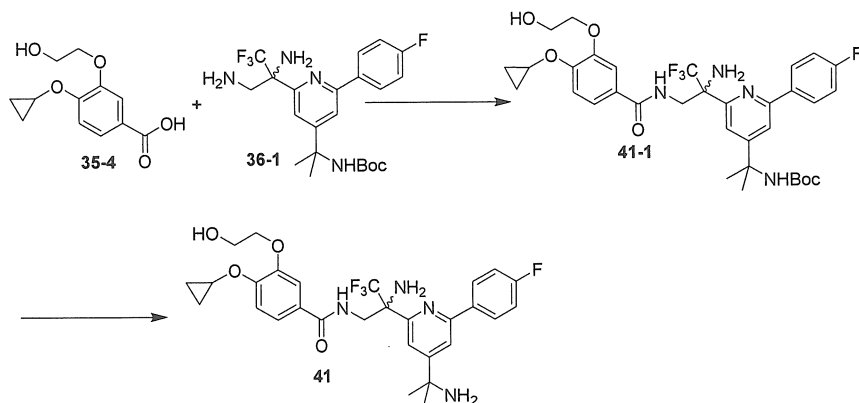
Hỗn hợp 40-2 (721 mg, 1,43 mmol) và nước amoniac (1 mL, 14 M) trong DMSO (6 mL) được khuấy ở $0^\circ C$ trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng H_2O (50 mL), và được tách chiết với EA (3 X 30 mL). Các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 20% EA trong PE để tạo 40-3 (651 mg, 87,4%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 521,1 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 40-3 (650 mg, 1,25 mmol) và Raney-Ni (0,2 g) trong MeOH (20 mL) được khuấy trong môi trường hydro (310 kPa (45 Psi)) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm celite và Pd/C (65 mg, 10%) được thêm. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro (310 kPa (45 Psi)) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua tấm Celite, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo 40-4 (382 mg 38,8%). MS: m/z 457,1 $[M+H]^+$.

Hợp chất 40 (29 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 40-4 và 40-5. MS: m/z 551,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 29

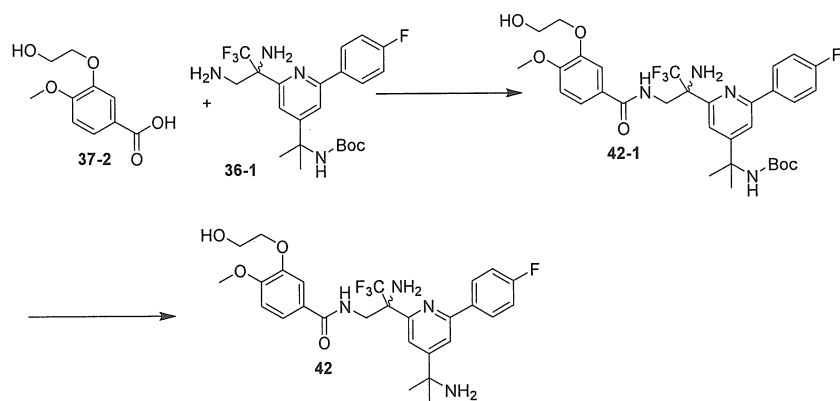
Điều chế hợp chất 41



Hợp chất 41 (23 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 35-4 và 36-1. MS: m/z 577,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 30

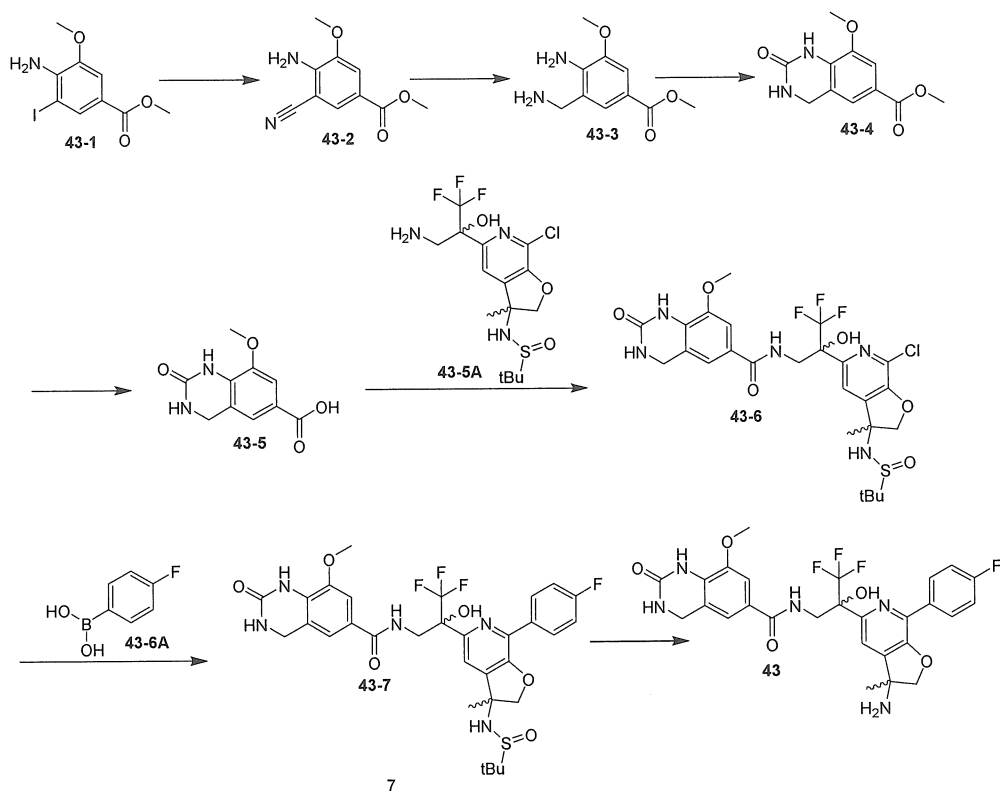
Điều chế hợp chất 42



Hợp chất 42 (39 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 37-2 và 36-1. MS: m/z 551,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 31

Điều chế hợp chất 43



7

Hợp chất 43-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong Ezquerria và cộng sự, Journal of Organic Chemistry (Tạp chí Hóa học hữu cơ) (1996) 61(17):5804-5812, và hợp chất 43-5A được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1.

Hỗn hợp 43-1 (2,5 g, 4,1 mmol), CuCN (1,46 g, 8,2 mmol) trong DMF (15 mL*2) được gia nhiệt đến 120°C và được khuấy trong 1 giờ trong môi trường chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp được đổ vào nước (50 mL) và được tách chiết với EA (2 X 50 mL). Pha hữu cơ được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~20% EA trong PE để tạo 43-2 (1,6 g, 95,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 206,9 [M+H]⁺.

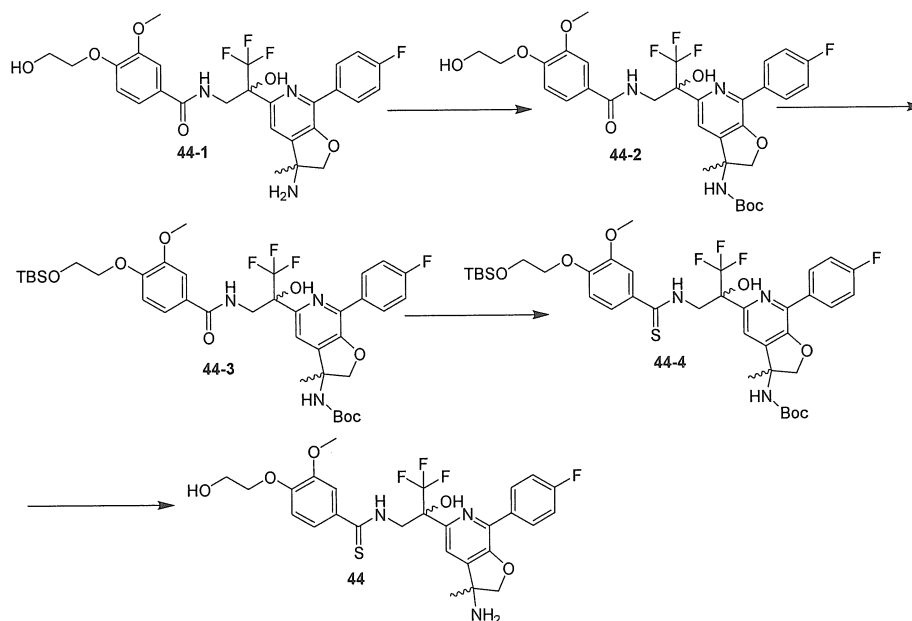
Hỗn hợp 43-2 (1,1 g, 5,3 mmol) trong BH₃-THF (1 M, 20 mL) được gia nhiệt đến 70°C và được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch được dập tắt bằng nước, được bazơ hóa bằng K₂CO₃ chứa nước đến khi đạt độ pH 11~12, và được tách chiết với EA (2 X 30 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc để tạo 43-3 (1,02 g, thô) dưới dạng dầu màu nâu. MS: m/z 193,9 [M-NH₂]⁺.

Dung dịch 43-3 (1,0 g, 4,7 mmol) trong THF (20 mL) được thêm CDI (1,6 g, 9,5 mmol) ở 20°C. Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp sau đó được đổ vào nước (50 mL), và được tách chiết với EA (2 X 40 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô đặc để tạo 43-4 (1,10 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 236,9 [M+H]⁺.

Hợp chất 43 (46 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 43-4. MS: m/z 575,3 [M+H]⁺, 598,1 [M+Na]⁺.

VÍ DỤ 32

Điều chế hợp chất 44



Dung dịch 44-1 (800 mg, 1,41 mmol), TEA (281 mg, 2,77 mmol) và Boc₂O (309 mg, 1,41 mmol) trong toluen (2 mL) được khuấy ở 110°C trong 2 giờ. Dung dịch được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 25% EA trong PE để tạo 44-2 (582 mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 665,9 [M+H]⁺.

Dung dịch 44-2 (580 mg, 0,87 mmol) và imidazol (118 mg, 1,74 mmol) trong DCM (20 mL) được thêm TBSCl (159 mg, 1,05 mmol, 1,21 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, được rửa với nước (20 mL) và được cô đặc. Cặn

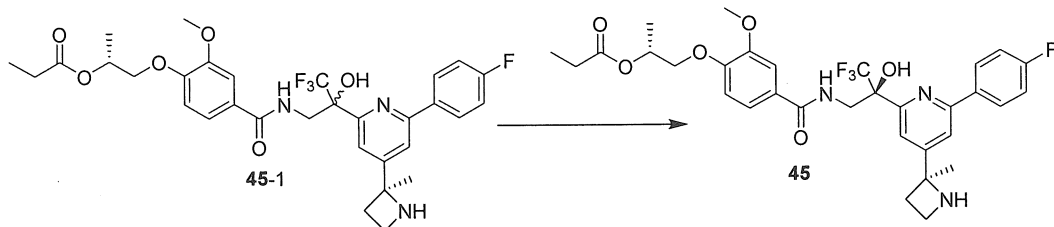
được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10% EA trong PE để tạo 44-3 (562 mg, 82,7%) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 780,1 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 44-3 (560 mg, 0,72 mmol) và thuốc thử Lawesson (290 mg, 0,72 mmol) trong toluen (3 mL) được gia nhiệt đến 110°C và được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch được dập tắt bằng H₂O (5 mL) và được tách chiết với EA (2 X 10 mL). Pha hữu cơ được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 15% EA trong PE để tạo 44-4 (121 mg, 21,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 796,2 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 44-4 (110 mg, 138 μ mol) trong HCl/MeOH (4 M, 5 mL) được khuấy ở 20°C trong 20 phút, được cô đặc và được tinh chế bằng HPLC điều chế (HCl) để tạo 44 (16 mg, 19,9%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 582,0 $[M+H]^+$, 604,0 $[M+Na]^+$.

VÍ DỤ 33

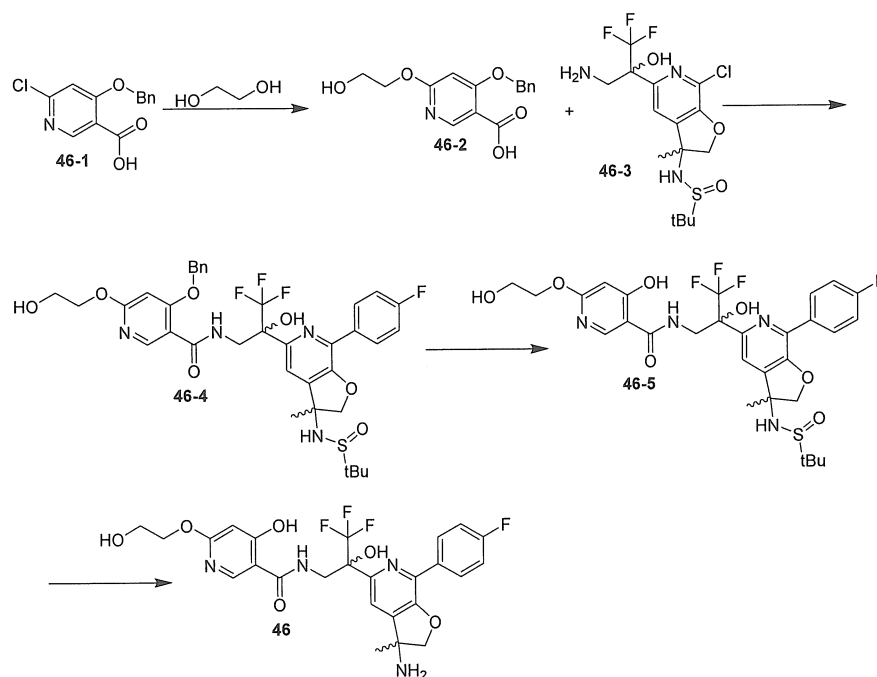
Điều chế hợp chất 45



Hợp chất 45 (226 mg) được tinh chế bằng SFC (Cột: Chiralpak AD-3 đường kính trong 150×4,6 mm, 3 μ m Pha động: A: CO₂ B:iso-propanol (0,05% DEA) Gradient: từ 5% đến 40% B trong 5,5 phút và giữ 40% trong 2 phút, sau đó 5% B trong 2,5 phút Lưu lượng: 2,5 mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C Bước sóng: 220 nm" "Cột: Chiralcel OJ-3 đường kính trong 150×4,6 mm, 3 μ m Pha động: A: CO₂ B:metanol (0,05% DEA) Gradient: từ 5% đến 40% B trong 5,5 phút và giữ 40% trong 2 phút, sau đó 5% B trong 2,5 phút Lưu lượng: 2,5 mL/phút Nhiệt độ cột: 35°C Bước sóng: 220 nm) để tạo 45 (180 mg, 79,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 634,1 $[M+H]^+$;

VÍ DỤ 34

Điều chế hợp chất 46



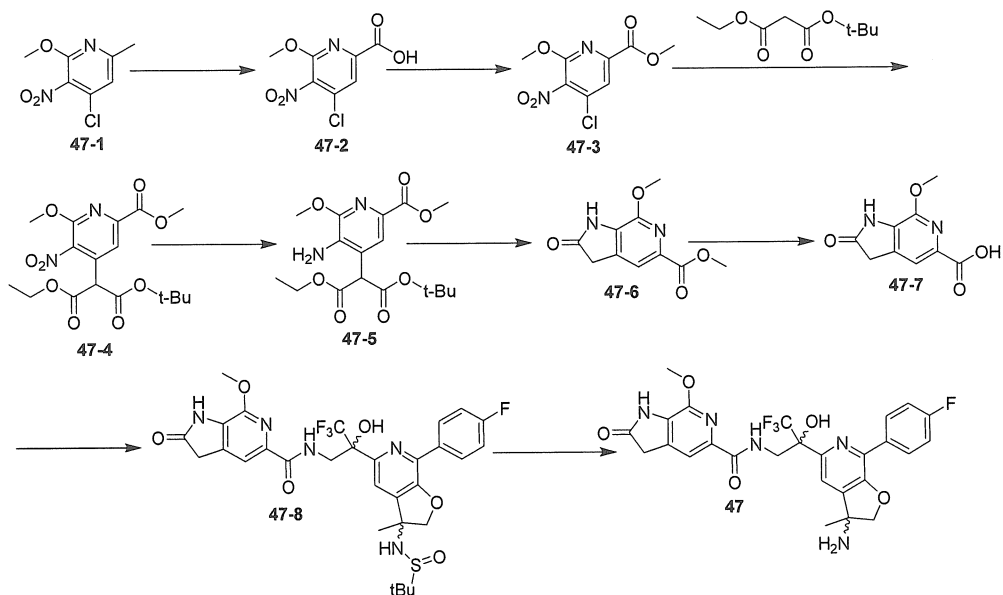
Hợp chất 46-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong Sakairi và cộng sự, Journal of Arzneimittel-Forschung/Drug Research (Tập chí Arzneimittel-Forschung/Nghiên cứu thuốc) (2012) 62(11):537-544, và hợp chất 46-3 được điều chế theo quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1.

Dung dịch 46-1 (1,0 g, 3,8 mmol) trong etylen glycol (20 mL) được thêm *t*-BuOK (1,3 g, 11,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 1 giờ trong môi trường chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp được đổ vào nước (50 mL) và được tách chiết với EA (3 X 20 mL). Pha hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc để tạo 46-2 (820 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: *m/z* 290,1 [M+H]⁺.

Hợp chất 46 (7,1 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 46-2 và 46-3. MS: *m/z* 575,1 [M+Na]⁺.

VÍ DỤ 35

Điều chế hợp chất 47



Hợp chất 47-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong Urban và cộng sự, Journal of Helvetica Chimica Acta (Tập chí Helvetica Chimica Acta) (1964) 47:363-379.

Dung dịch 47-1 (10,0 g, 49,4 mmol) trong H_2SO_4 (80 mL) được thêm CrO_3 (14,8 g, 148,1 mmol) theo từng phần nhỏ và giữ ở nhiệt độ bên trong thấp hơn 70°C . Sau khi thêm, hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Phản ứng được đổ vào nước đá/nước (200 mL). Huyền phù đặc được lọc, được rửa với nước (3 X 20 mL), và được làm khô trên Na_2SO_4 để tạo 47-2 (8,20 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 233,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 47-2 (8,1 g, 34,8 mmol) trong MeOH (90 mL) được thêm từ từ SOCl_2 (16,6 g, 139,3 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng nước (100 mL), được trung hòa đến khi đạt pH 7~8 sử dụng NaHCO_3 chứa nước và được tách chiết với EA (2 X 50 mL). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (2 X 10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo 47-3 (6,80 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 247,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 47-3 (1,0 g, 4,1 mmol), Cs_2CO_3 (4,0 g, 12,2 mmol) và este axit maleic (2,29 g, 12,2 mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (10 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EA (20 mL) và nước (30 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô

đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 3~15% EA trong PE để tạo 47-4 (1,2 g, 74,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 399,1 $[M+H]^+$.

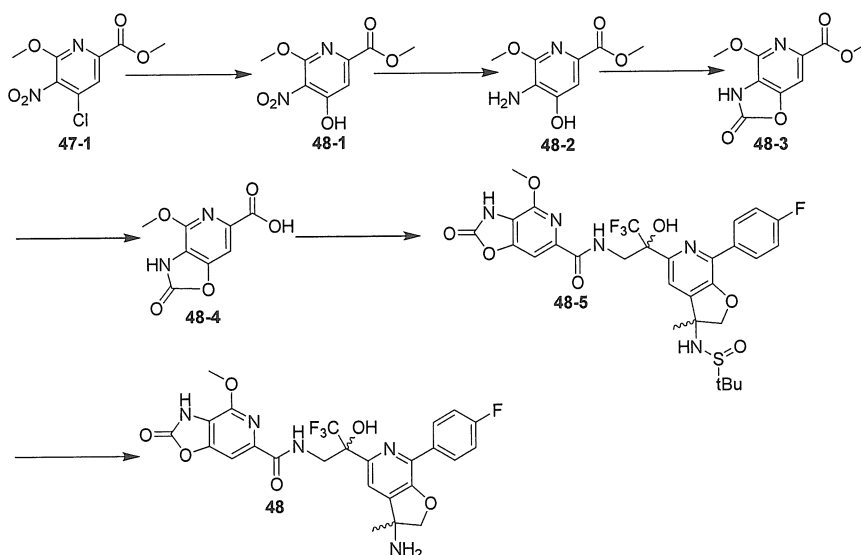
Hỗn hợp 47-4 (0,95 mg, 2,4 mmol) và Pd/C (20,0 mg) trong MeOH (10 mL) được khuấy trong môi trường H_2 (103 kPa (15 PSI)) ở 20°C trong 17 giờ. Hỗn hợp được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo 47-5 (0,87 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 369,0 $[M+H]^+$.

Dung dịch 47-5 (0,8 g, 2,2 mmol) trong MeOH (2 mL) được thêm HCl cô đặc (12 M, 0,78 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 30~100% EA trong PE để tạo 47-6 (172 mg, 33,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: m/z 222,9 $[M+H]^+$.

Hợp chất 47 (7,1 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 47-6. MS: m/z 561,9 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 36

Điều chế hợp chất 48



Hỗn hợp 47-1 (1,05 g, 4,26 mmol), CH_3COOK (2,09 g, 21,29 mmol) và H_2O (154 mg, 8,52 mmol) trong DMSO (10 mL) được gia nhiệt đến 90°C và được khuấy trong 1 giờ. TLC (PE:EA = 5:1) cho biết phản ứng đã hoàn thành. Phản ứng được pha loãng với nước (30 mL) và được tách chiết với EA (2 X 30 mL). Pha hữu cơ

được cô đặc, và căn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel sử dụng 6~20% EA trong PE để tạo 48-1 (0,91 g, 93,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: m/z 229,0 $[M+H]^+$.

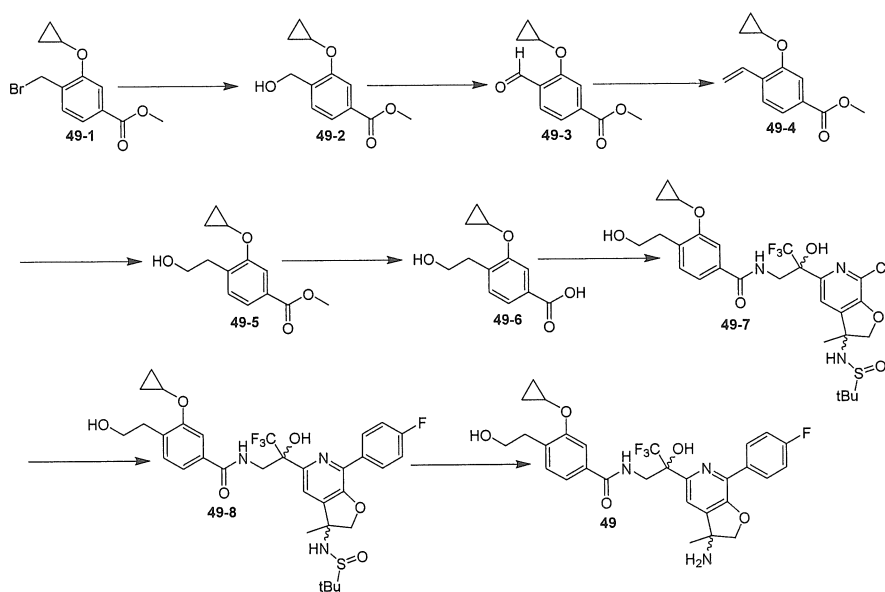
Hỗn hợp 48-1 (0,91 g, 4,0 mmol) và Pd/C (300 mg) trong CH₃OH (40 mL) được khuấy ở 25°C trong 12 giờ trong môi trường H₂ (345 kPa (50 Psi)). Hỗn hợp được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc. Căn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~30% EA trong PE để tạo 48-2 (0,52 g, 65,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: m/z 198,9 $[M+H]^+$.

Dung dịch 48-2 (0,5 g, 2,52 mmol) và CDI (0,49 g, 3,02 mmol) trong THF (15 mL) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. TLC (DCM:MeOH = 20:1) cho biết phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp được cô đặc để tạo chất thô 48-3 (720 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: m/z 224,8 $[M+H]^+$.

Hợp chất 48 (35 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 48-3. MS: m/z 564,0 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 37

Điều chế hợp chất 49



Hỗn hợp 49-1 (1,0 g, 3,5 mmol), CaCO_3 (1,05 g, 10,5 mmol) trong đioxan (10 mL) và H_2O (10 mL) được gia nhiệt ở 140°C trong môi trường vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được tách chiết với EA (2 X 20 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10% EA trong PE để tạo 49-2 (0,65 g, 83,5%).

Dung dịch 49-2 (650 mg, 2,9 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung Dess-Martin (1,36 g, 3,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 1 giờ, và phản ứng bị dập tắt bằng $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ chứa nước và được tách chiết với EA (2 X 20 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 3~10% EA trong PE để tạo 49-3 (612 mg, 98,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 221,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

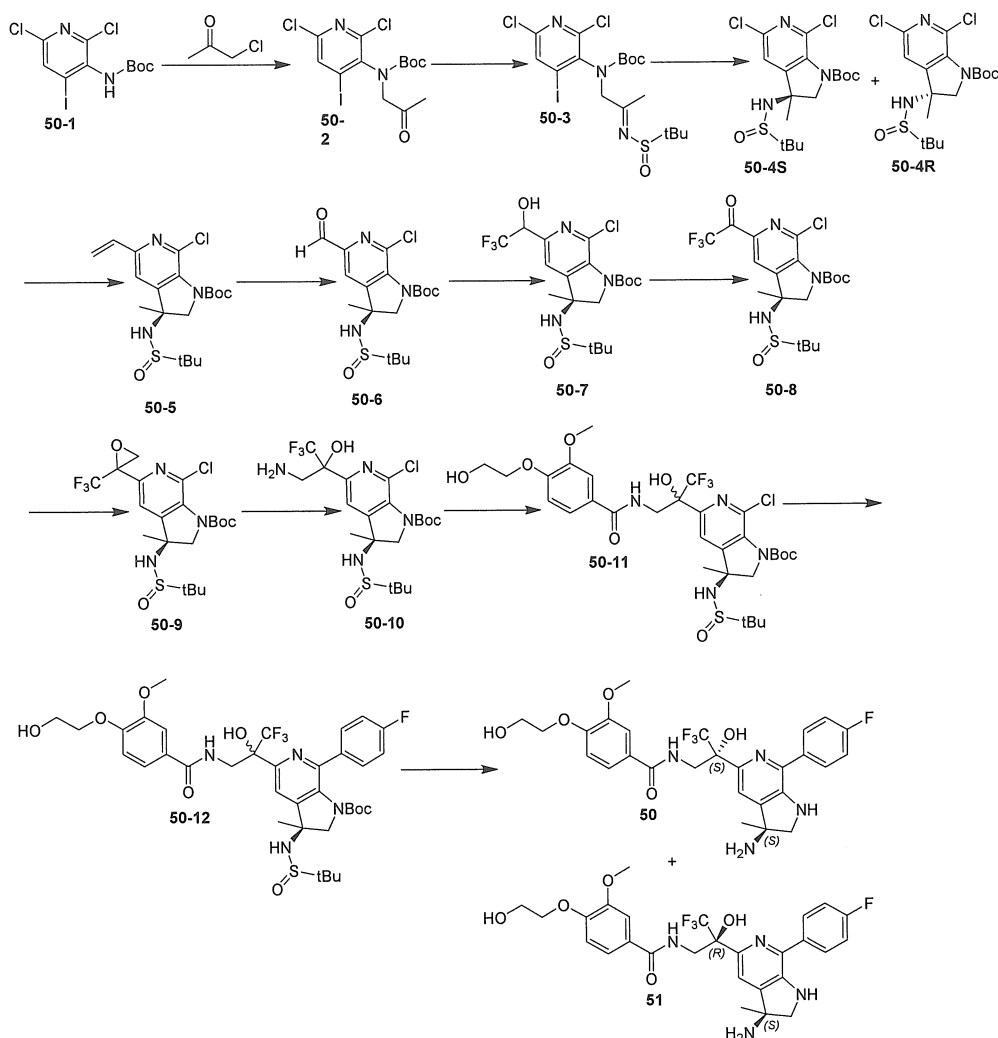
Dung dịch 49-3 (330 mg, 1,50 mmol) trong THF (15 mL) được thêm MeMgBr (3 M, 0,55 mL) từng giọt ở -78°C . Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 20 phút. Phản ứng bị dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước và được tách chiết với EA (2 X 20 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô đặc. Cặn và axit 4-methylbenzensulfonic (109 mg, 0,63 mmol) được hòa tan trong toluen (20 mL) và được gia nhiệt đến 110°C trong 1 giờ kèm khuấy. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 2~10% EA trong PE để tạo 49-4 (231 mg, 83%) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 219,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 49-4 (150 mg, 0,69 mmol) trong THF (5 mL) được thêm $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1 M, 6,9 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, sau đó thêm NaOH (1 M, 6,89 mL) và H_2O_2 (0,67 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và sau đó được pha loãng với EA (20 mL) và nước (10 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~20% EA trong PE để tạo 49-5 (52 mg, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 237,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 49 (65 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 49-5. MS: m/z 575,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 38

Điều chế các hợp chất 50 và 51



Hợp chất 50-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1.

Dung dịch 50-1 (7,50 g, 19,28 mmol) trong DMF (100 mL) được bổ sung NaH (848, mg, 21,21 mmol, độ tinh khiết 60%) và 1-clopropan-2-on (1,96 g, 21,2 mmol) ở nhiệt độ phòng kèm khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 1 giờ và được pha loãng với nước (500 mL). Kết tủa màu trắng được tạo, được lọc và rửa với nước (200 mL) và PE (100 mL). Chất rắn được làm khô trong chân không để tạo 50-2 (7,5 g, 87,4%). MS: m/z 445,1 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 50-2 (7,50 g, 16,85 mmol), R-2-metylpropan-2-sulfinamit (3,27 g, 26,96 mmol) và $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (11,53 g, 50,55 mmol) trong THF (60 mL) được khuấy ở 70°C trong 1 giờ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được hòa tan trong EA (100 mL). Dung dịch được đổ vào NaHCO_3 (50 mL) chứa nước bão hòa và được khuấy trong 2 phút. Hỗn hợp được lọc qua tấm celite, và bánh được rửa với EA (2 X 50 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng PE:EA = 10:1~1:1 để tạo 50-3 (7,3 g, 79%) dưới dạng dầu màu nâu. MS: m/z 548,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch EtMgBr (3 M, 4,6 mL) trong THF khô (50 mL) được bổ sung $n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 11 mL) ở -78°C kèm khuấy. Sau 10 phút, dung dịch 50-3 (7,5 g, 13,68 mmol) trong THF khô (20 mL) được bổ sung từng giọt, và phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung H_2O (10 mL) ở -78°C. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được tách chiết với EA (2 X 40 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~10% EA trong PE để tạo 50-4R (1,6 g, 27,7%) và 50-4S (1,4 g, 24,4%) dưới dạng các chất rắn màu vàng nhạt. MS: m/z 422,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 50-4S (1,4 g, 3,3 mmol), kali triflo(vinyl)boranuide (581 mg, 4,34 mmol), Na_2CO_3 (923 mg, 8,71 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116 mg, 0,1 mmol) trong EtOH (100 mL) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~20% EA trong PE để tạo 50-5 (1,3 g, 82,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 414,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Dung dịch 50-5 (1,2 g, 2,9 mmol) trong DCM (80 mL) được sục khí ozon ở -78°C trong 30 phút. Sau khi ozon dư được thổi bằng N_2 , Me_2S (720 mg, 11,6 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~20% EA trong PE để tạo 50-6 (1,01 g, 87,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 416,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Hỗn hợp 50-6 (1,0 g, 2,4 mmol) và TMSCF_3 (1,02 g, 7,2 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung từng giọt TBAF (1 M, 2,4 mL) ở -10°C. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, được phân bổ giữa EA (60 mL) và nước (60 mL). Nước được tách chiết với EA (2 X 10 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô

trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 2% MeOH trong DMC để tạo 50-7 (790 mg, 67,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 486,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Dung dịch 50-7 (790 mg, 1,63 mmol) trong DCM (6 mL) được bổ sung DMP (793 mg, 1,87 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng Na_2SO_3 chứa nước bão hòa và được tách chiết với EA (2 X 30 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~20% EA trong PE để tạo 50-8 (750 mg, 95,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 502,1 $[\text{M}+\text{H}_3\text{O}]^+$.

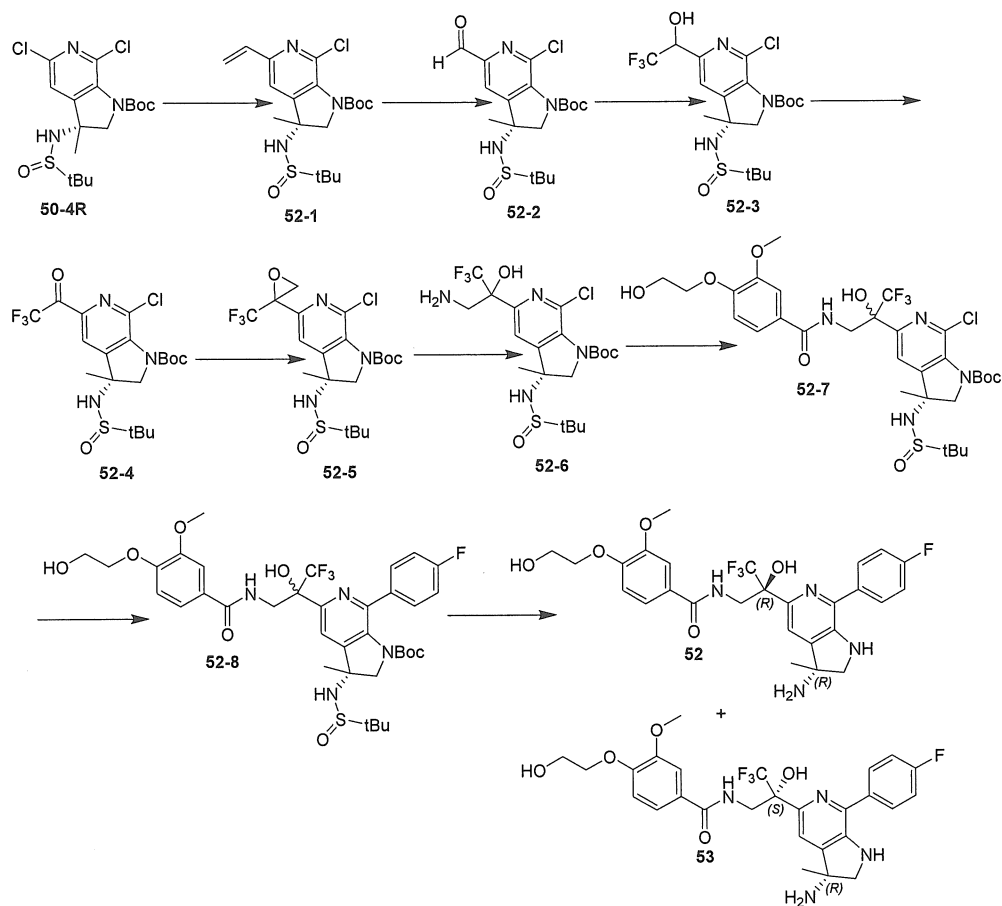
Dung dịch t-BuOK (217 mg, 1,94 mmol) trong CH_3CN (30 mL) được bổ sung Me_3SOI (375 mg, 1,71 mmol) một lần. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút, hỗn hợp được để yên một lúc. Chất lỏng sạch chứa ylide được đổ vào dung dịch 50-8 (750 mg, 1,55 mmol) trong CH_3CN (10 mL) đã được khử khí trước đó. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và sau đó được cô đặc để tạo cặn. Cặn được tinh chế thêm bằng sắc ký cột sử dụng 0~20% EA trong DCM để tạo 50-9 (310 mg, 40,2%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: m/z 498,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Hỗn hợp 50-9 (310 mg, 0,62 mmol) trong NH_3/MeOH (7 M, 30 mL) được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc để tạo 50-10 thô (322 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 515,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Các hợp chất 50 (55 mg, chất rắn màu trắng) và 51 (60 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 50-10, và bằng HPLC điều chế (điều kiện bazơ) để phân tách. Các hợp chất 50 và 51 được trình bày bên trên có hóa học lập thể tương đối được phân bổ tùy ý. 50: MS: m/z 565,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; 51: MS: m/z 565,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

VÍ DỤ 39

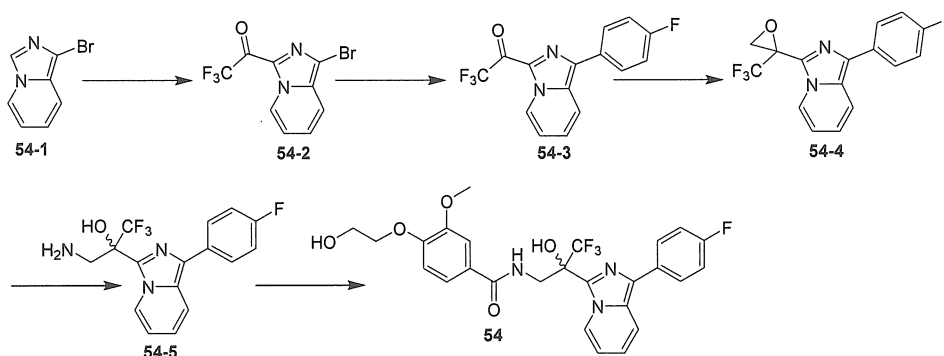
Điều chế các hợp chất 52 và 53



Các hợp chất 52 (31 mg, chất rắn màu trắng) và 53 (33 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 50 từ 50-4R, và bằng HPLC điều chế (điều kiện bazơ) để phân tách. Các hợp chất 52 và 53 được trình bày bên trên có hóa học lập thể tương đối được phân bổ tùy ý. 52: MS: m/z 565,1 [M+H]⁺; 53: MS: m/z 565,1 [M+H]⁺;

VÍ DỤ 40

Điều chế hợp chất 54



Hợp chất 54-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1.

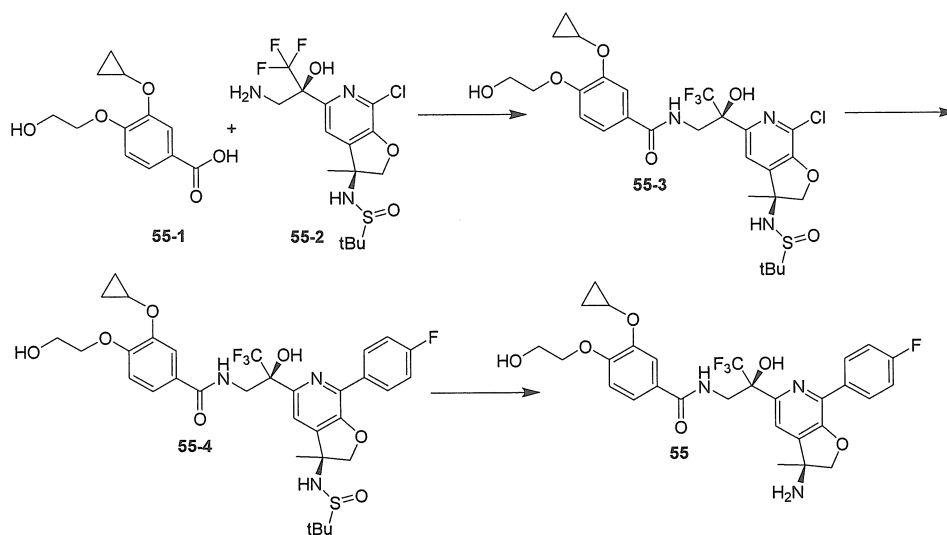
Dung dịch 54-1 (900 mg, 4,6 mmol) trong DMF (8 mL) được bổ sung TFAA (1,06 g, 5,0 mmol) ở 0°C. Dung dịch được làm ấm dần lên đến 25°C và được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp được đổ vào nước (30 mL), và kết tủa được thu thập. Kết tủa được làm khô để tạo 54-2 (1,1 g, 82,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 293,295 [M+H]⁺;

Hỗn hợp 54-2 (1,0 g, 3,4 mmol), axit 4-F-Phenylboronic (954 mg, 6,8 mmol), Cs₂CO₃ (1,67 g, 5,1 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (250 mg, 0,34 mmol) trong đioxan (10 mL) và H₂O (2 mL) được gia nhiệt đến 130°C trong môi trường vi sóng kèm khuấy trong 0,5 h. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với nước (50 mL) và EA (50 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10% EA trong PE để tạo 54-3 (721 mg, 68,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 308,8 [M+H]⁺;

Hợp chất 54 (66 mg, chất rắn màu vàng nhạt) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 50 từ 54-3. MS: m/z 533,9 [M+H]⁺;

VÍ DỤ 41

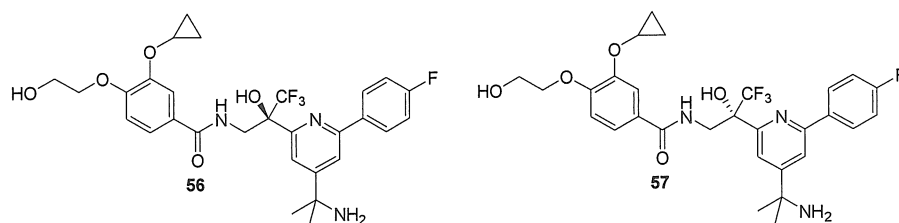
Điều chế hợp chất 55



Hợp chất 55-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Hợp chất 55 (46 mg, chất rắn màu vàng nhạt) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 55-1 và 55-2. MS: m/z 592,0 $[M+H]^+$;

VÍ DỤ 42

Điều chế các hợp chất 56 và 57

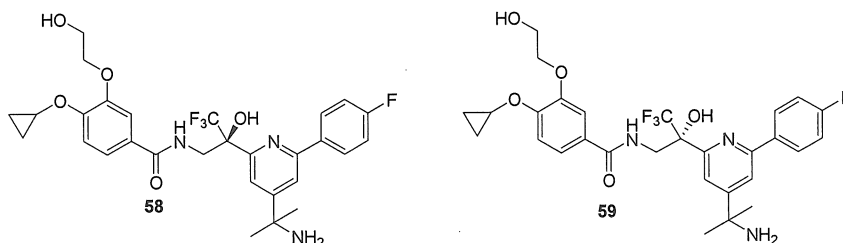


Hợp chất 34 (37 mg) được tách bằng SFC (Cột: Lux xenluloza-2 Đường kính trong 150×4,6 mm, 3 μ m; Pha động: A: CO₂ B: etanol (DEA 0,05%); Gradient: từ 5% đến 40% B trong 5,5 phút và giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% B trong 1,5 phút; Lưu

lượng: 2,5 mL/phút Nhiệt độ cột: 40°C) và HPLC để tạo 56 (13,1 mg) và 57 (13,2 mg). 56: MS: m/z 578,0 $[M+H]^+$; 57: MS: m/z 578,0 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 43

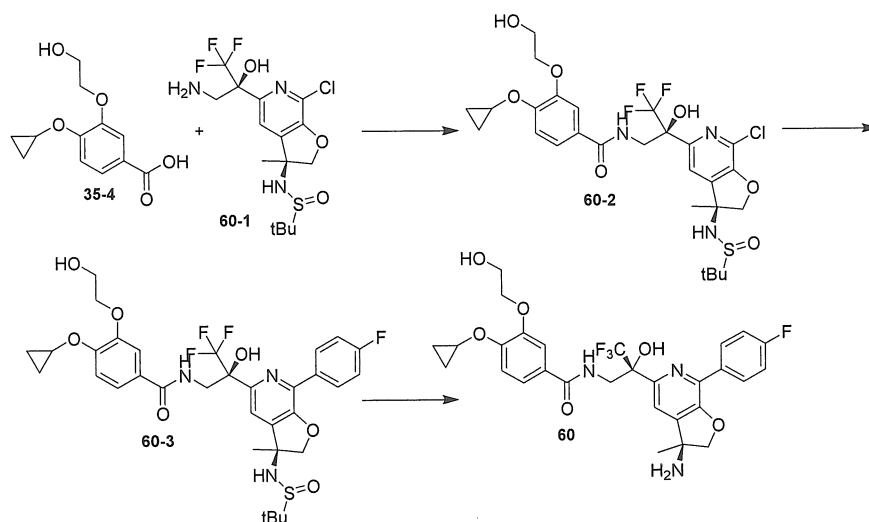
Điều chế các hợp chất 58 và 59



Hợp chất 36 (73 mg) được tách bằng SFC (Cột: Lux xenluloza-2 Đường kính trong 150×4,6 mm, 3 μ m; Pha động: A: CO₂ B: etanol (DEA 0,05%); Gradient: từ 5% đến 40% B trong 5,5 phút và giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% B trong 1,5 phút; Lưu lượng: 2,5 mL/phút Nhiệt độ cột: 40°C) và HPLC để tạo 58 (17,1 mg) và 59 (17,3 mg). 58: MS: m/z 578,1 $[M+H]^+$; 59: m/z 578,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 44

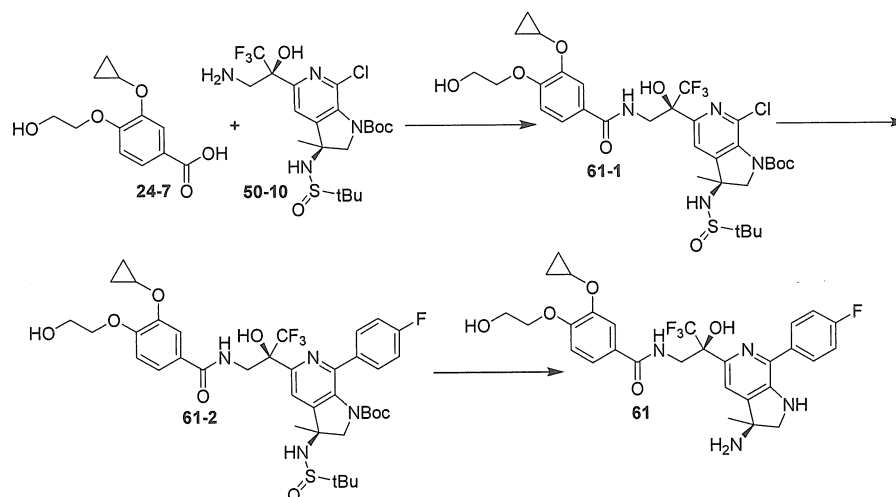
Điều chế hợp chất 60



Hợp chất 60-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Hợp chất 60 (35,2 mg, chất rắn màu vàng nhạt) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 35-4 và 60-1. MS: m/z 592,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 45

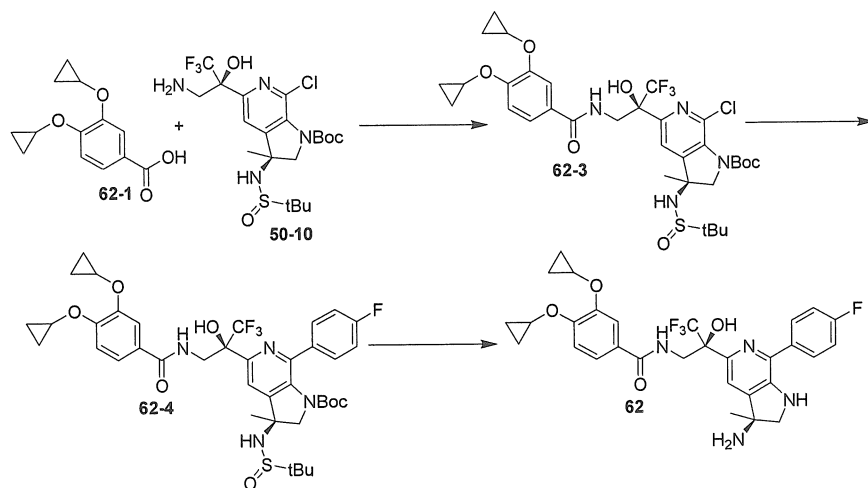
Điều chế hợp chất 61



Hợp chất 61 (35,2 mg, chất rắn màu vàng nhạt) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 27-47 và 50-10. MS: m/z 591,1 $[M+H]^+$;

VÍ DỤ 46

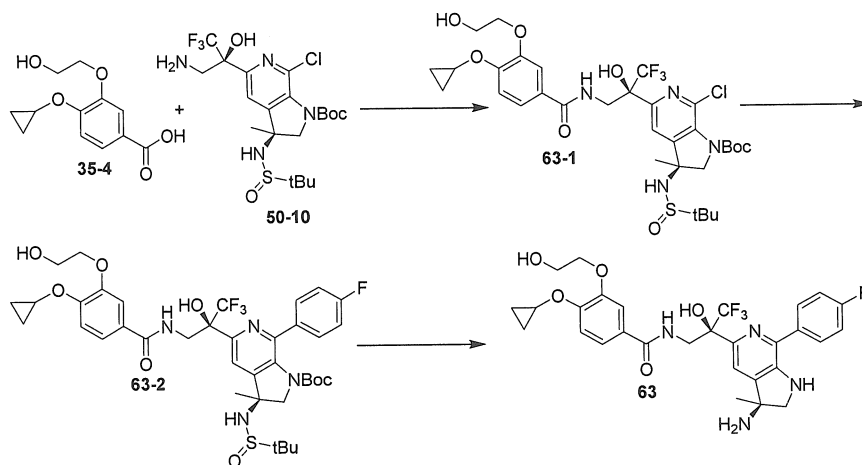
Điều chế hợp chất 62



Hợp chất 62 (11 mg, chất rắn màu vàng nhạt) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 62-1 và 50-10. MS: m/z 609,1 $[M+Na]^+$.

VÍ DỤ 47

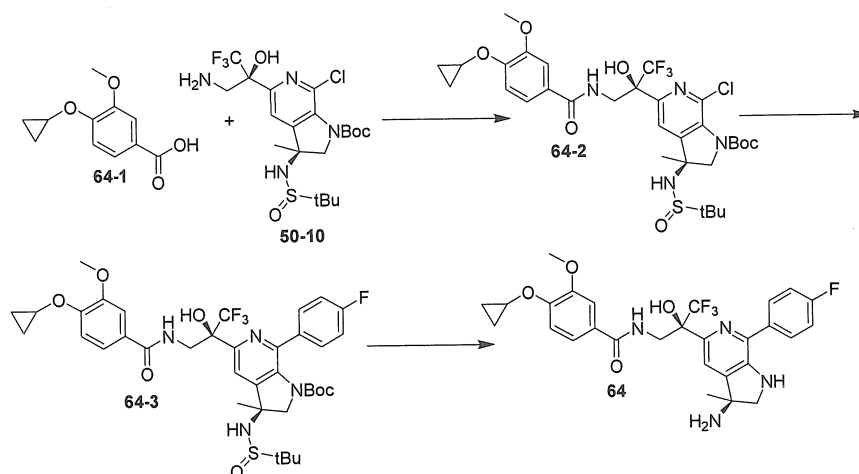
Điều chế hợp chất 63



Hợp chất 63 (15 mg, chất rắn màu vàng nhạt) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 35-4 và 50-10. MS: m/z 613,2 $[M+Na]^+$.

VÍ DỤ 48

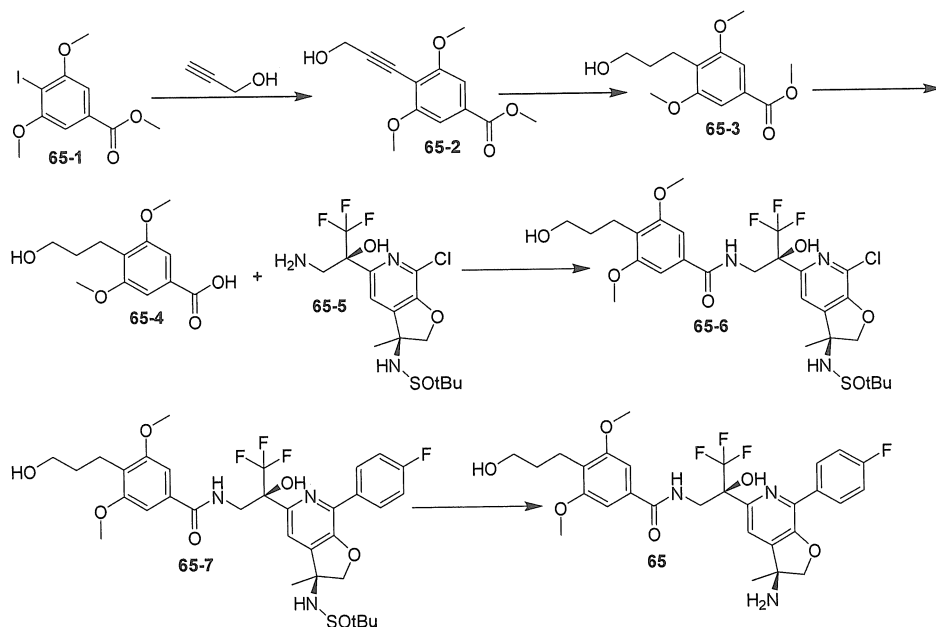
Điều chế hợp chất 64



Hợp chất 64-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Hợp chất 63 (46 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 64-1 và 50-10. MS: m/z 561,1 $[M+H]^+$;

VÍ DỤ 49

Điều chế hợp chất 65



Hợp chất 65-1 được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong Chiumminto và cộng sự, *European Journal of Organic Chemistry* (Tạp chí Hóa học hữu cơ châu Âu) (2012) 2012(1):188-192, và hợp chất 65-5 được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong WO 2015/26792 A1.

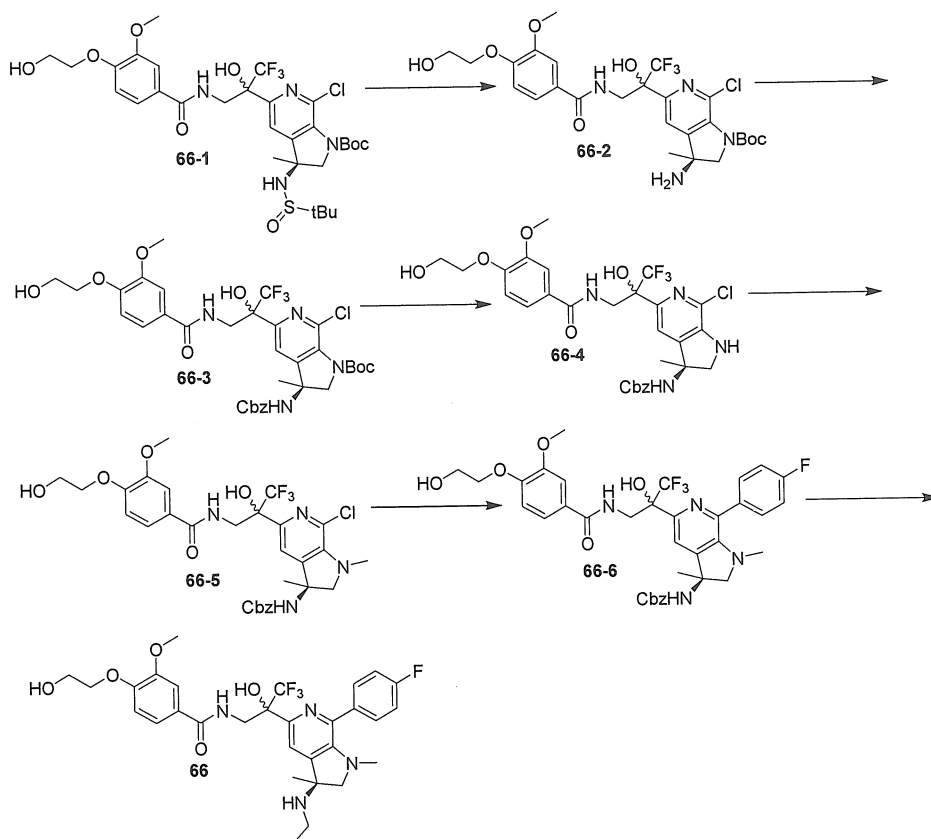
Hỗn hợp 65-1 (3,22 g, 10 mmol), prop-2-yn-1-ol (1,12 g, 20 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (351 mg, 0,5 mmol), CuI (190 mg, 1 mmol), PPh_3 (262 mg, 1 mmol) và TEA (50 mL) trong DMF (100 mL) được gia nhiệt đến 60°C trong 12 giờ trong môi trường N_2 kèm khuấy. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được đổ vào nước (200 mL), và được tách chiết với EA (2 X 50 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 20~50% EA trong PE để tạo 2 (1,9 g, 76%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: m/z 250,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 65-2 (1,9 g, 7,6 mmol) và Pd/C (10%, 200 mg) trong MeOH (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong hydro (310 kPa (45 PSI)) trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 20% EA trong PE để tạo 65-3 (1,3 g, 67,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 254,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 65 (52,6 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 65-3 và 65-5. MS: m/z 616,1 $[M+Na]^+$.

VÍ DỤ 50

Điều chế hợp chất 66



Dung dịch 66-1 (150 mg, 0,21 mmol) trong MeOH (3 mL) được bổ sung HCl/MeOH (4 M, 105 μ L) ở 25°C. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa và được tách chiết với EA (2 X 10 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc để tạo 66-2 (130 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 627,2 $[M+Na]^+$.

Hỗn hợp 66-2 (130 mg, thô), CbzCl (73 mg, 0,43 mmol), NaHCO₃ (72 mg, 0,86 mmol) trong DCM (10 mL) và H₂O (5 mL) được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EA (30 mL) và nước (30 mL). Pha hữu cơ được tách, rửa với

nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc để tạo 66-3 (160 mg, thô) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 739,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Hỗn hợp 66-3 (160 mg, thô) trong HCl/MeOH (4 M, 5 mL) được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc để tạo 66-4 (120 mg, thô) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 639,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

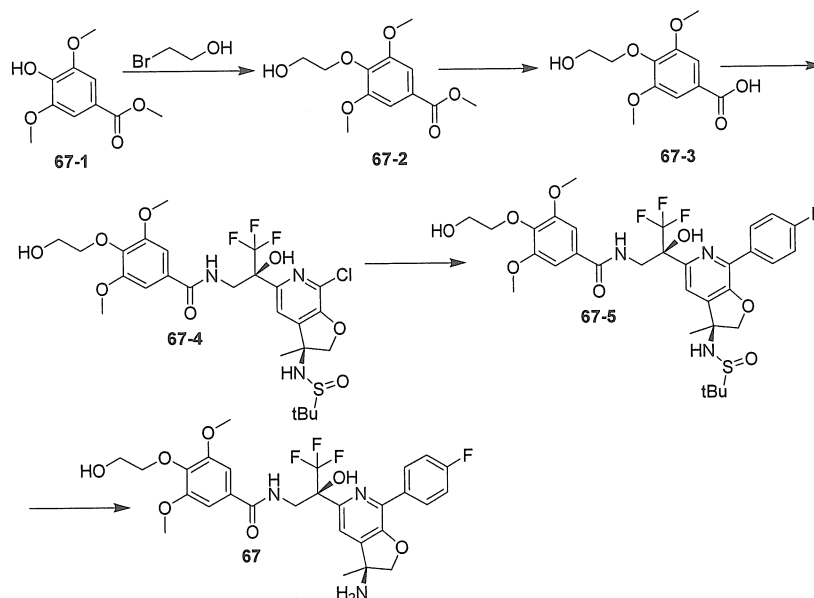
Dung dịch đang được khuấy 66-4 (100 mg, thô), HCHO chứa nước (0,11 mL, 38%) và AcOH (0,1 mL) trong MeOH (10 mL) được bổ sung NaBH_3CN (30 mg, 0,47 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ, được pha loãng với nước (30 mL) và được tách chiết với EA (2 X 20 mL). Các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 50~100% EA trong PE để tạo 66-5 (81 mg) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 653,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Hỗn hợp 66-5 (81 mg, 0,12 mmol), axit 4-F-phenyl boronic (34 mg, 0,24 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (7,1 mg, 0,006 mmol) và K_2CO_3 (17 mg, 0,12 mmol) trong dioxan (3 mL) và H_2O (0,5 mL) được gia nhiệt đến 110°C bằng vi sóng và được khuấy trong 30 phút. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với EA (10 mL) và nước (10 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc để tạo 66-6 (71 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng MS: m/z 713,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 66-6 (71 mg, thô) và Pd/C (10%, 20 mg) trong EtOH (10 mL) được khuấy trong môi trường H_2 (103 kPa (15 Psi)) ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện bazơ) để tạo 66 (11 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 629,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

VÍ DỤ 51

Điều chế hợp chất 67



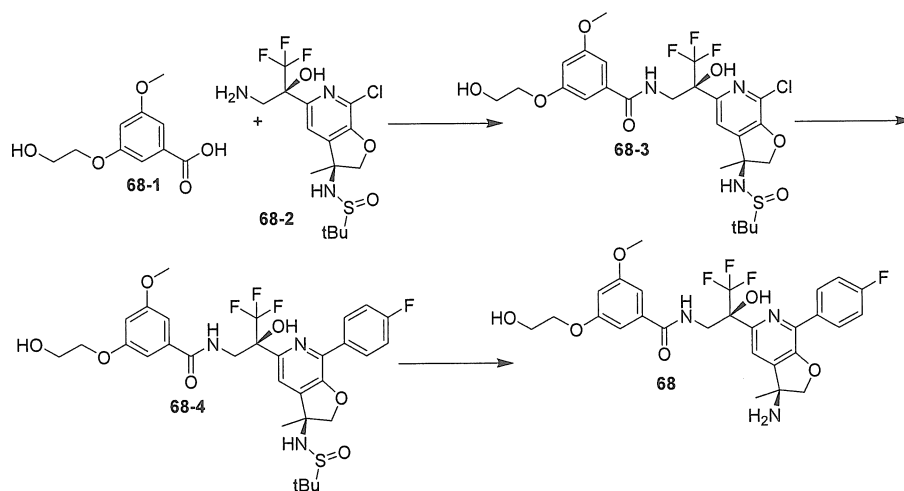
Hợp chất 67-1 được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong EP2786986 A2.

Dung dịch 67-1 (2,1 g, 10 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung NaH (60%, 400 mg, 10 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó bổ sung bromoethanol (3,12 g, 25 mmol). Phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, và được làm mát đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng H₂O, và được tách chiết với EA. Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~20% EA trong PE để tạo 67-2 (1,9 g, 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 256,9 [M+H]⁺;

Hợp chất 67 (57 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 67-1 và axit phenyl boronic. MS: m/z 596,1 [M+H]⁺;

VÍ DỤ 52

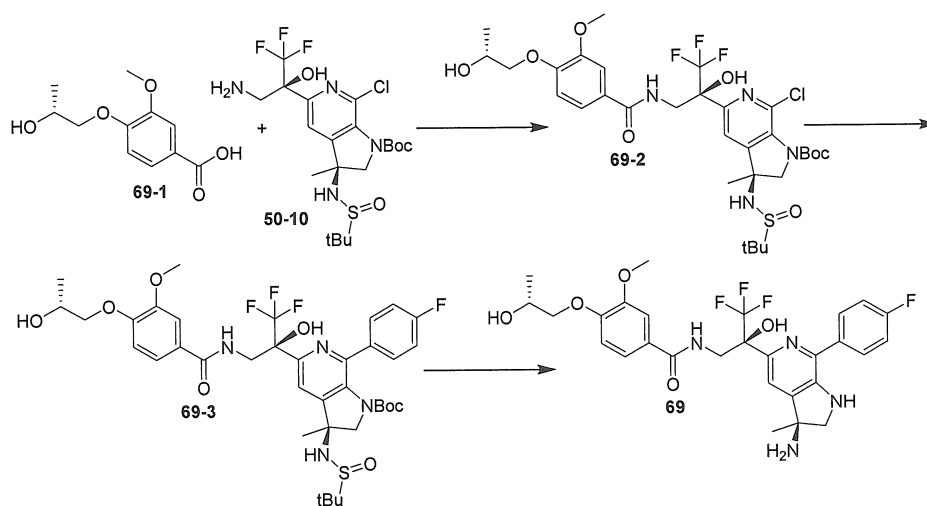
Điều chế hợp chất 68



Hợp chất 68-1 được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong WO 2013/41457 A1, và hợp chất 68-2 được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Hợp chất 68 (22 mg, chất rắn màu vàng nhạt) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 68-1 và 68-2. MS: m/z 566,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 53

Điều chế hợp chất 69

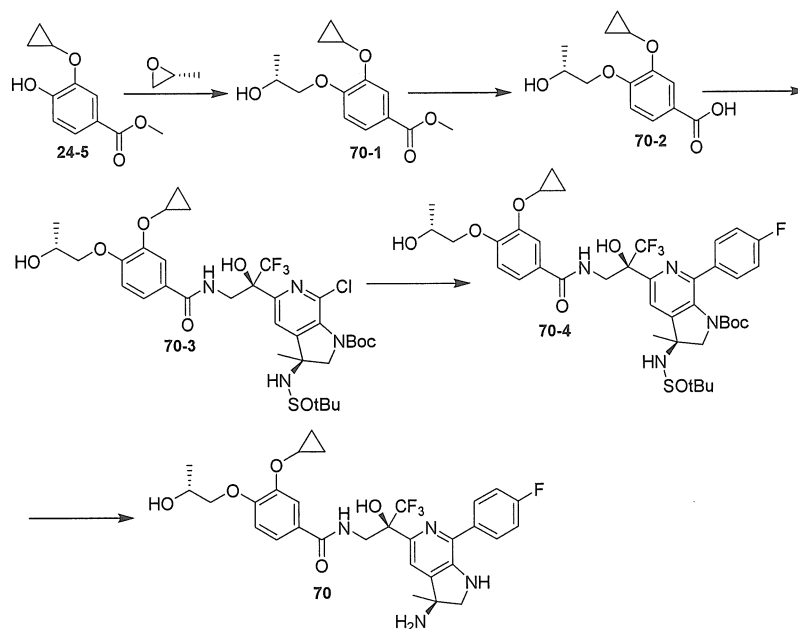


Hợp chất 69-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Hợp chất 69 (17 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng

các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 69-1 và 50-10. MS: m/z 579,1 $[M+H]^+$;

VÍ DỤ 54

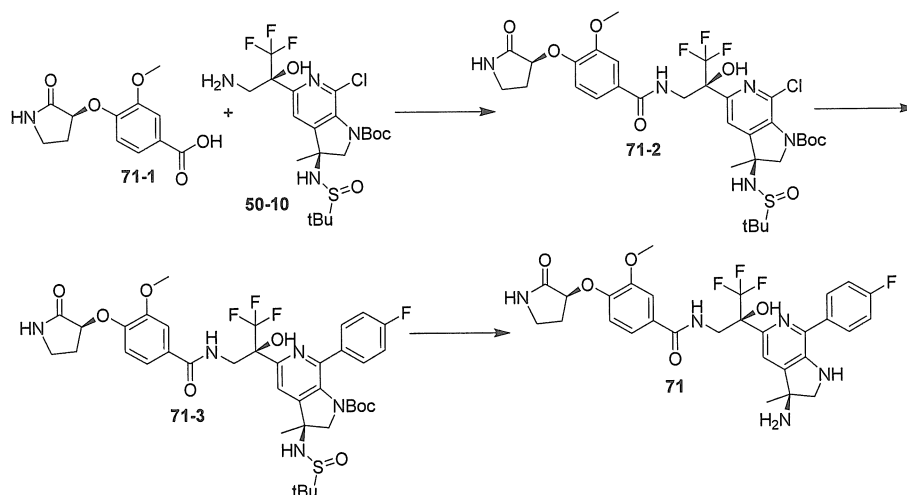
Điều chế hợp chất 70



Hợp chất 70 (21 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 và 38 từ 24-5. MS: m/z 605,1 $[M+H]^+$;

VÍ DỤ 55

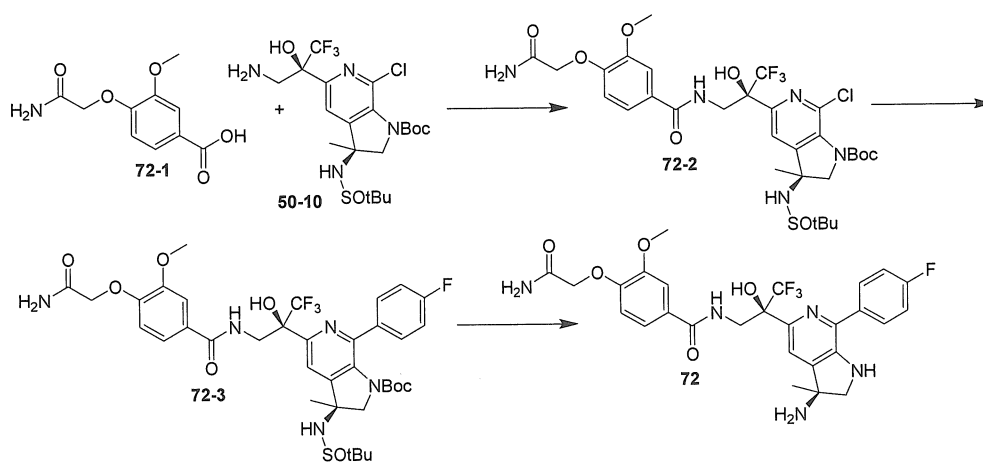
Điều chế hợp chất 71



Hợp chất 71-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Hợp chất 71 (2,1 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 50 từ 71-1 và 50-10. MS: m/z 626,3 $[M+Na]^+$.

VÍ DỤ 56

Điều chế hợp chất 72

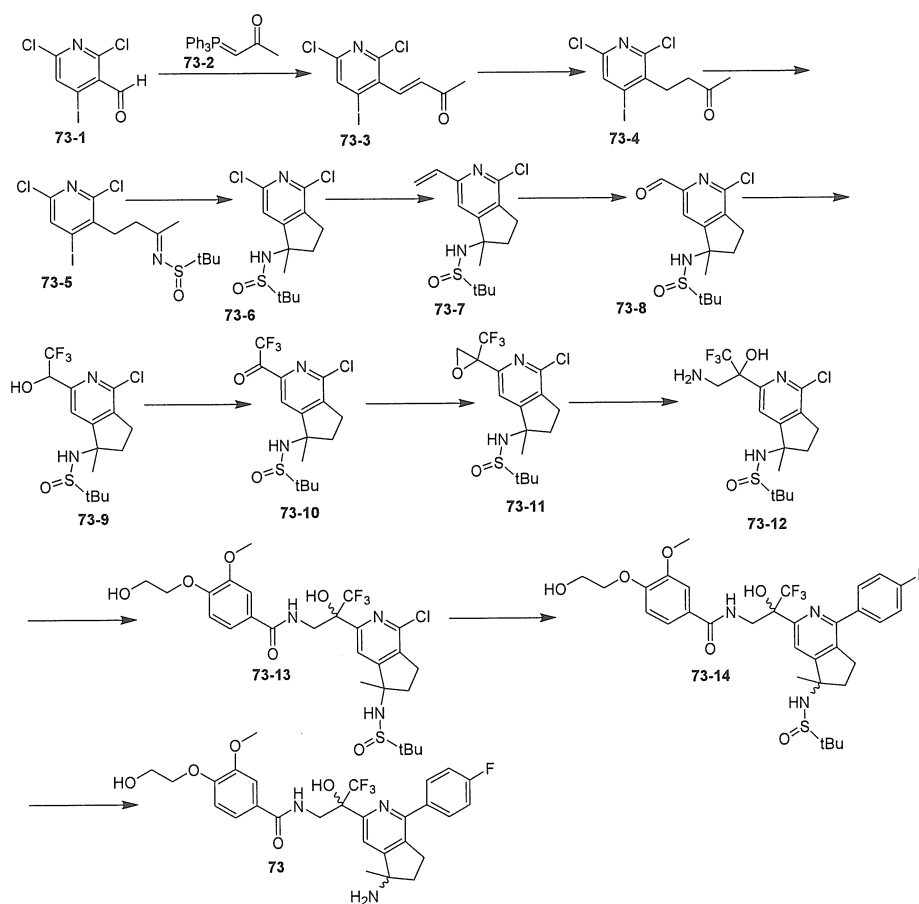


Hợp chất 72-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Hợp chất 72 (20 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng

các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 50 từ 72-1 và 50-10. MS: m/z 578,2 $[M+H]^+$;

VÍ DỤ 57

Điều chế hợp chất 73



Hợp chất 73-1 được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong Panda và cộng sự, Synlett (2011) 11(5):689-693, và Hợp chất 73-1 được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong Maeno và cộng sự, Chemistry Letters (Tạp chí Chemistry Letters) (2012) 41(8):801-803.

Hỗn hợp 73-1 (4,5 g, 14,9 mmol) và 73-2 (4,75 g, 14,9 mmol) trong THF (100 mL) được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~10% EA trong PE để tạo 73-33 (4,7 g, 92,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng sáng. MS: m/z 341,9 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 73-3 (2,3 g, 6,73 mmol) và $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$ (933 mg, 1,01 mmol) trong EtOH (20 mL) được khuấy trong môi trường H_2 (345 kPa (50 Psi)) ở 25°C trong 48 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~10% EA trong PE để tạo 73-4 (1,5 g, 65%). MS: m/z 343,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

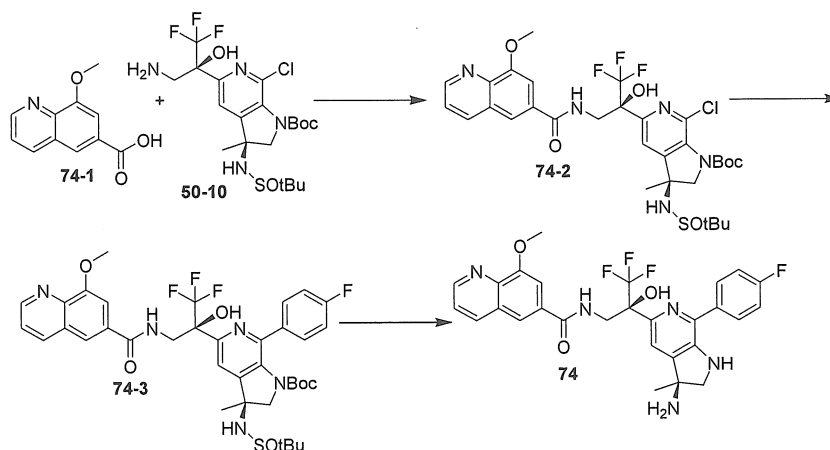
Hỗn hợp 73-4 (1,0 g, 2,91 mmol), 2-methylpropan-2-sulfinamit (423 mg, 3,49 mmol) và $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1,39 g, 6,11 mmol) trong THF (30 mL) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc. Cặn được hòa tan trong EA (20 mL) và được đổ vào NaHCO_3 (20 mL) chứa nước và được khuấy trong 2 phút. Hỗn hợp được lọc qua tấm celite. Bánh đã được lọc được rửa với EA (2 X 50 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh sử dụng 5~20% EA trong PE để tạo 73-5 (1,0 g, 77%). MS: m/z 446,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

$n\text{-BuLi}$ (2,5 M, 2,69 mL) được thêm vào dung dịch EtMgBr (3 M, 1,12 mL) trong THF khô (30 mL) theo từng giọt ở 0°C . Sau khi khuấy trong 10 phút, hỗn hợp được làm lạnh đến -78°C . Dung dịch 73-5 (1,0 g, 2,24 mmol) trong THF khô (5 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch trên. Sau khi bổ sung, phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút, được dập tắt bằng nước (10 mL) và được tách chiết với EA (2 X 50 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~10% EA trong PE để tạo 73-6 (450 mg, 62,5%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 321,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 73 (3,2 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 50 từ 73-6. MS: m/z 564,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

VÍ DỤ 58

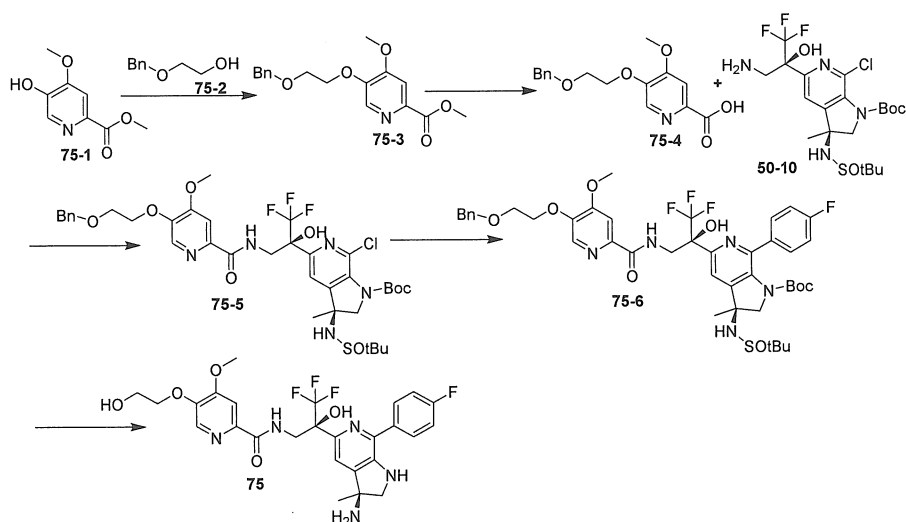
Điều chế hợp chất 74



Hợp chất 74-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Hợp chất 74 (8 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 50 từ 74-1 và 50-10. MS: m/z 556,2 $[M+H]^+$;

VÍ DỤ 59

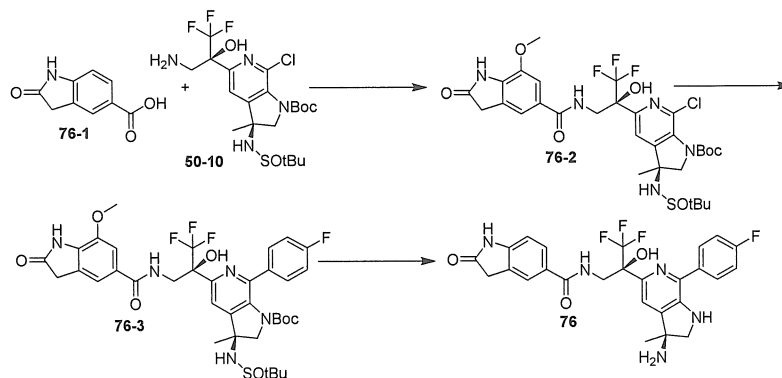
Điều chế hợp chất 75



Hợp chất 75-1 được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong Patt và cộng sự, Tetrahedron Letters (1997) 38(8):1297-1300. Hợp chất 75 (12 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 75-1 và 50-10. MS: m/z 566,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 60

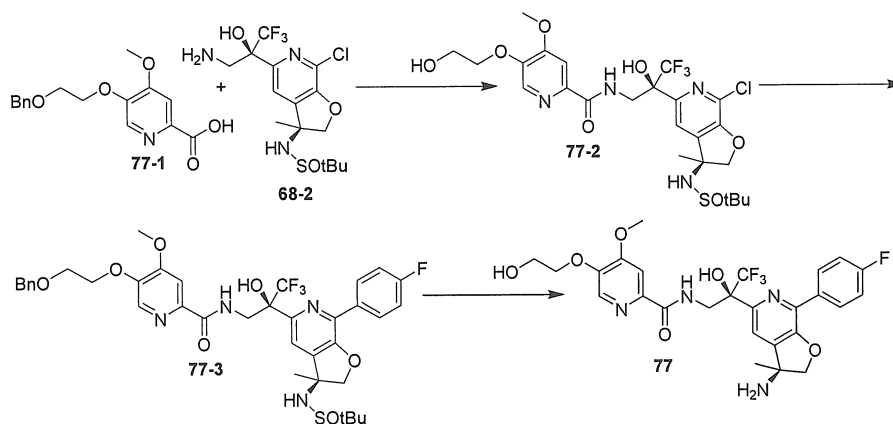
Điều chế hợp chất 76



Hợp chất 76 (8 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 76-1 và 50-10. MS: m/z 531,2 $[M+H]^+$;

VÍ DỤ 61

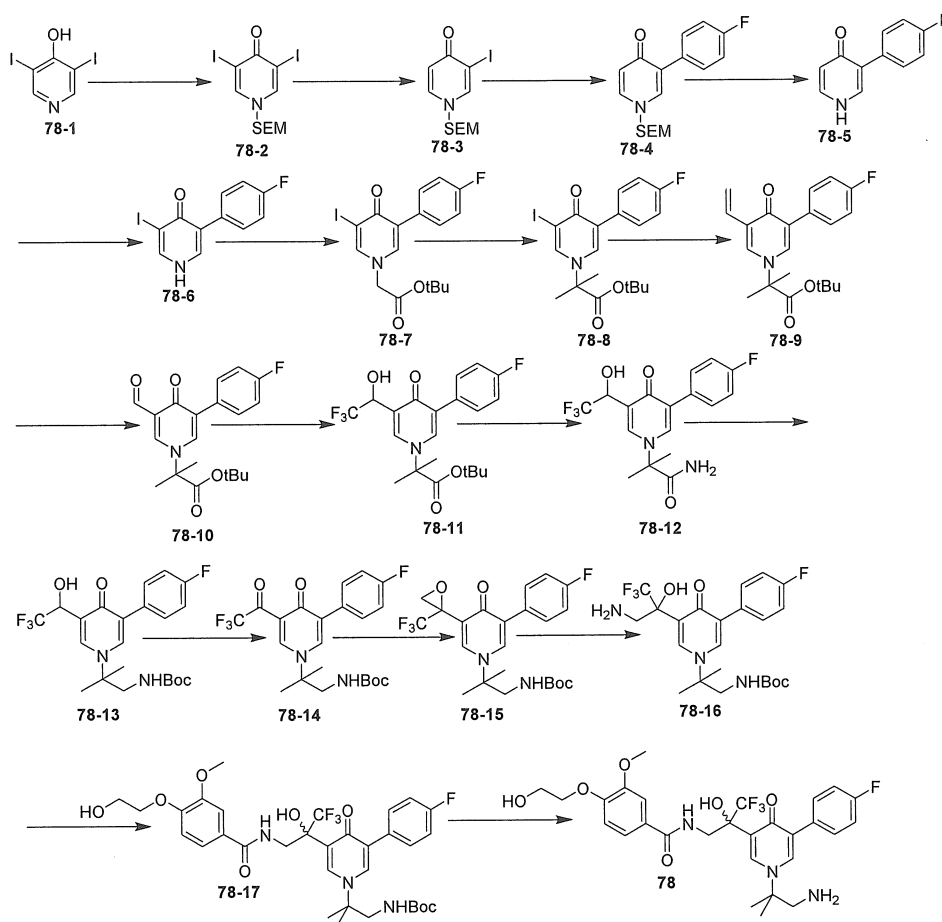
Điều chế hợp chất 77



Hợp chất 77 (9,7 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 77-1 và 68-2. MS: m/z 567,1 $[M+H]^+$;

VÍ DỤ 62

Điều chế hợp chất 78



Hợp chất 78-1 được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong Rousseau và cộng sự, *Tetrahedron Letters* (1997) 38(14):2467-2470.

Dung dịch đang được khuấy 78-1 (67 g, 193 mmol) trong DMF (50 mL) được bổ sung NaH (60%, 11,6 g, 290 mmol) một lần ở 0°C. Sau 30 phút, SEM-Cl (38,6 g, 231,77 mmol) được bổ sung từng giọt và được khuấy trong 1 giờ ở 25°C. Phản ứng được dập tắt bằng NH₄Cl chứa nước và được tách chiết với EA (3 X 200 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10% EA trong DCM để tạo 78-2 (84 g, 91,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 477,9 [M+H]⁺;

Dung dịch đang được khuấy 78-2 (84 g, 176 mmol) trong THF (500 mL) được bổ sung từng giọt i-PrMgCl (2 M, 132 mL) ở -78°C trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt với NH_4Cl chứa nước, và được tách chiết với EA (3 X 300 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc để tạo 78-3 thô (51 g, thô) dưới dạng dầu màu đỏ. MS: m/z 351,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 78-3 (50 g, thô), axit 4-F-phenyl boronic (23,9 g, 170,8 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5,2 g, 7,1 mmol) và Cs_2CO_3 (92,8 g, 285 mmol) trong đioxan (500 mL) và H_2O (50 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ trong môi trường N_2 . Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được tách chiết với EA (3 X 500 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 50% EA trong DCM để tạo 78-4 (40,7 g, 90,4%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 319,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 78-4 (40,7 g, 125 mmol) trong THF (300 mL) được thêm từ từ HCl (12 M, 120 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ, được trung hòa bằng NaHCO_3 , và được tách chiết với EA (3 X 200 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc để tạo 78-5 (28,3 g, thô) dưới dạng dầu màu đỏ. MS: m/z 190,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 78-5 (28 g, thô) và NIS (40 g, 177,6 mmol) trong CH_3CN (400 mL) được khuấy ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, và phản ứng được dập tắt bằng Na_2SO_3 chứa nước. Kết tủa màu nâu được tạo ra và được thu thập bằng cách lọc. Kết tủa được làm khô để tạo 78-6 (35 g, 75,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: m/z 315,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 78-6 (32 g, 101,6 mmol) trong THF (400 mL) được bổ sung NaH (60%, 6,5 g, 163 mmol) theo từng phần ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó bổ sung từng giọt tert-butyl 2-bromoacetat (25,8 g, 132 mmol). Phản ứng được khuấy ở 25°C trong 1,5 giờ, được dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước, và được tách chiết với EA (3 X 300 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10% EA trong DCM để tạo 78-7 (35 g, 80,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 429,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 78-7 (35 g, 81,5 mmol) trong THF (400 mL) được bổ sung NaHMDS (1 M, 489 mL) ở -78°C . Sau 30 phút, MeI (116 g, 815 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước và được tách chiết với EA (3 X 200 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10% EA trong DCM để tạo 78-8 (28 g, 75,1%) dưới dạng dầu màu đỏ. MS: m/z 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 78-11 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 51 từ 78-8.

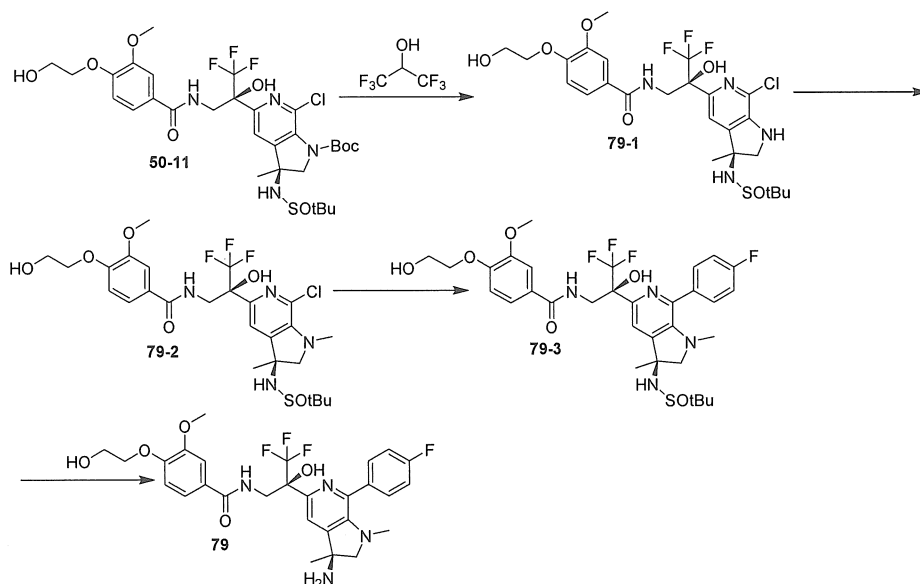
Dung dịch 78-11 (8,1 g, 18,9 mmol) trong HCl/MeOH (4 M, 41 mL) được khuấy ở 70°C trong 2 giờ và được cô đặc. Cặn được trung hòa bằng NaHCO_3 chứa nước và được tách chiết với EA (2 X 50 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 20% EA trong DCM để tạo este metyl (6,0 g, 81,8%) dưới dạng dầu màu vàng. Hỗn hợp este metyl (6,0 g, 15,5 mmol) trong NH_3/MeOH (7 M, 50 mL) được khuấy ở 60°C trong lọ được đóng kín trong 18 giờ. Phản ứng được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 25% EA trong DCM để tạo 78-12 (4,5 g, 78%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 372,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 78-12 (1,5 g, 4 mmol) trong $\text{BH}_3\text{-THF}$ (1 M, 20 mL) được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng MeOH (50 mL), và hỗn hợp được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra amin (50 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. Dung dịch amin trong DCM (5 mL) được bổ sung TEA (0,1 mL) và $(\text{Boc})_2\text{O}$ (46 mg, 0,21 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 3 giờ và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (EA:PE=1:1) để tạo 78-13 (61 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 458,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Hợp chất 78 (3,5 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 51 từ 78-13. MS: m/z 582,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 63

Điều chế hợp chất 79



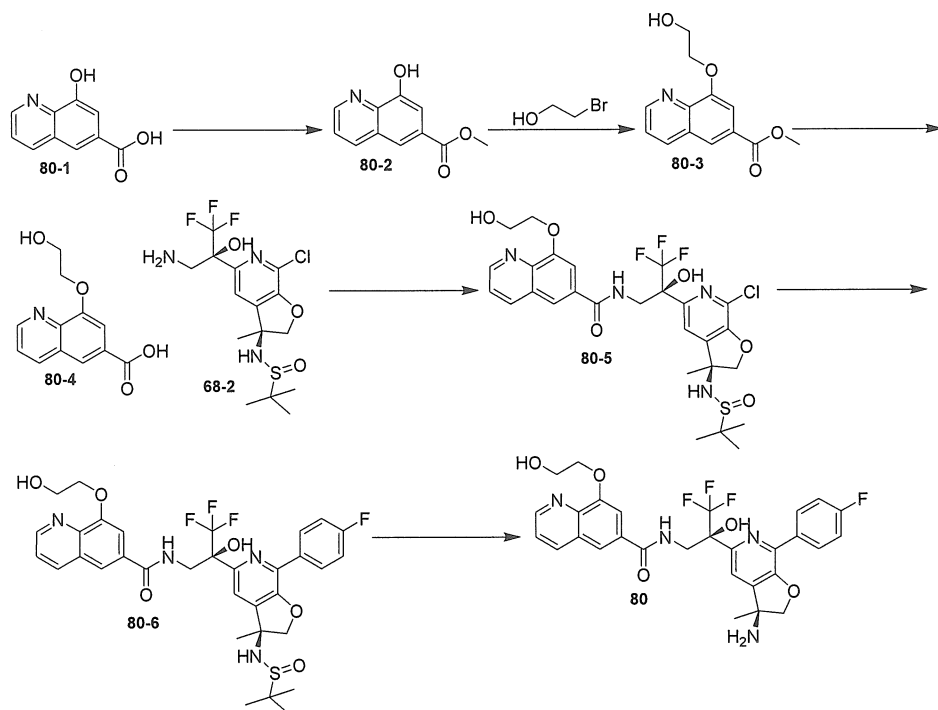
Hỗn hợp 50-11 (100 mg, 0,14 mmol) trong HFIP (1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol, 1,00 mL) được gia nhiệt ở 90°C trong 20 phút trong môi trường vi sóng. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế bằng TLC điều chế (EA) để tạo 79-1 (21 mg, 24,5%) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 609,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Hỗn hợp 79-1 (21 mg, 0,033 mmol), HCHO chứa nước (0,8 mL, 35%) và NaBH_3CN (90 mg, 1,43 mmol) trong MeOH (5 mL) được khuấy ở 25°C trong 24 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và tinh chế bằng TLC điều chế (DCM: MeOH = 20:1) để tạo 79-2 (18 mg, 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 623,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

Hợp chất 79 (8,5 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 51 từ 79-2. MS: m/z 579,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 64

Điều chế hợp chất 80



Hợp chất 80-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong Sossi và cộng sự, Journal of Medicinal Chemistry (Tạp chí Hóa học dược) (2013) 56(2):521-533.

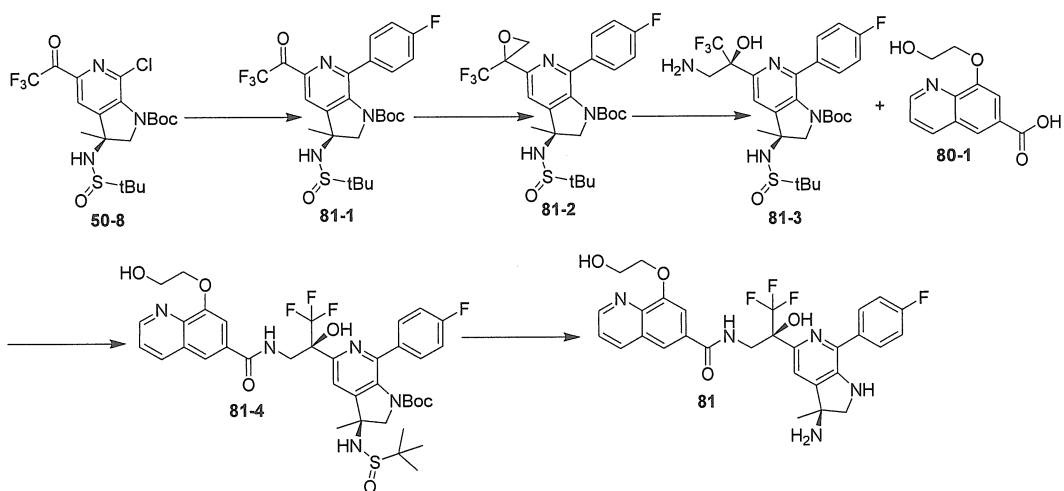
Dung dịch 80-1 (2 g, 10,6 mmol) trong MeOH (60 mL) được thêm từ từ SOCl_2 (10 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C trong 12 giờ và được cô đặc để tạo 80-2 thô (1,08 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 204,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 80-2 (1,08 g, thô), K_2CO_3 (1,4 g, 10,1 mmol) và 2-bromoethanol (4,2 g, 34,2 mmol) trong MeCN (10 mL) được khuấy ở 90°C trong 10 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện FA) để tạo 80-3 (350 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 248,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 80 (26 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 80-3 và 68-2. MS: m/z 587,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 65

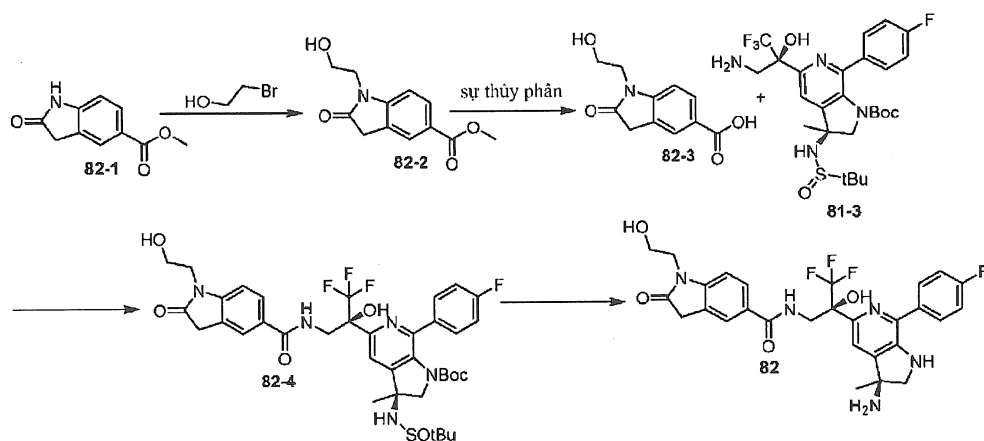
Điều chế hợp chất 81



Hợp chất 81-3 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 51, và 81-3 được tách bằng HPLC điều chế từ chất triệt quang. Hợp chất 81 (22,5 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 81-3 và 68-2. MS: m/z 608,1 $[M+Na]^+$.

VÍ DỤ 66

Điều chế hợp chất 82



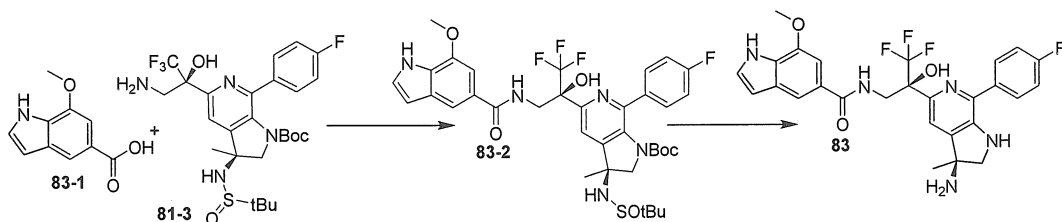
Hỗn hợp 82-1 (200 mg, 1,05 mmol), K_2CO_3 (435 mg, 3,15 mmol) và bromo-ethanol (260 mg, 2,1 mmol) trong DMF (2 mL) được khuấy ở $80^\circ C$ trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, và sau đó được pha loãng với EA (20 mL) và

nước (30 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4 . Dung dịch được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (EA:PE = 1:1) để tạo 82-2 (93 mg, 37,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 236,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Hợp chất 82 (14 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 82-2 và 81-3. MS: m/z 574,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 67

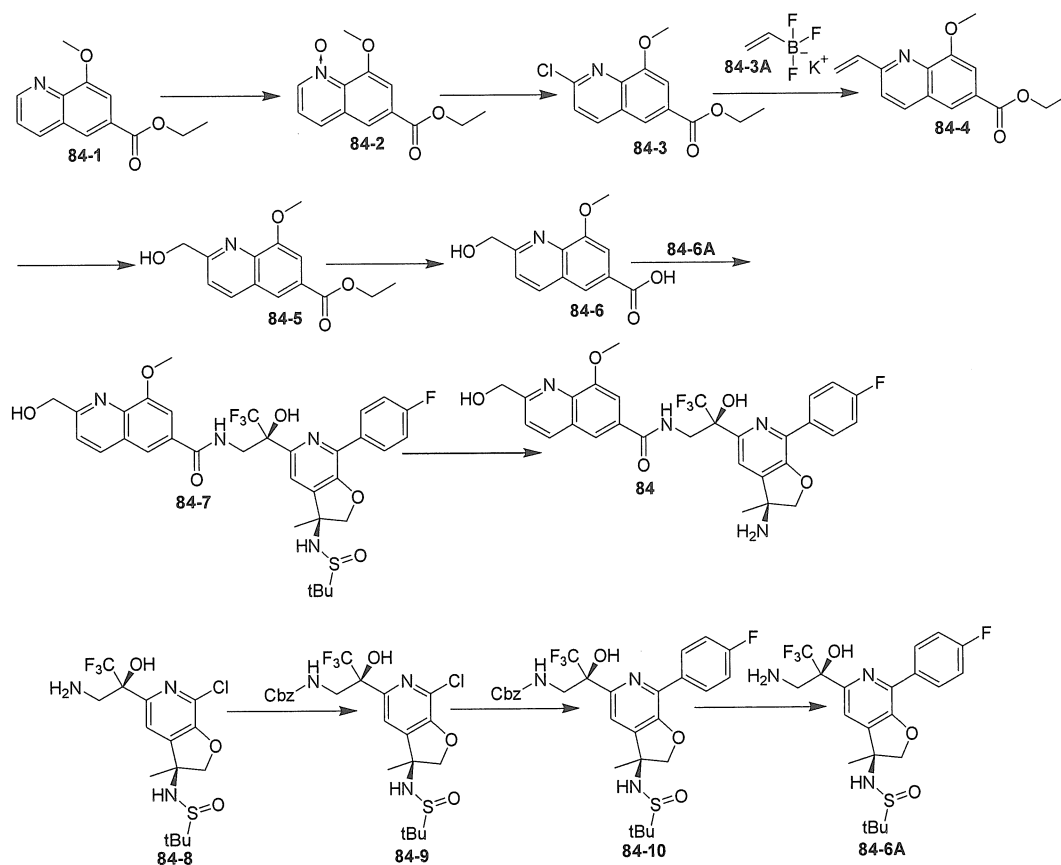
Điều chế hợp chất 83



Hợp chất 83-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong Ezquerro và cộng sự, *Journal of Organic Chemistry* (Tập chí Hóa học hữu cơ) (1996) 61(17):5804-5812. Hợp chất 83 (32 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 83-1 và 81-3. MS: m/z 566,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

VÍ DỤ 68

Điều chế hợp chất 84



Hợp chất 84-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2010/132615 A1, và hợp chất 84-8 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1.

Hỗn hợp 84-1 (2,0 g, 8,65 mmol) trong CHCl₃ (10 mL) được bổ sung m-CPBA (4,97 g, 21,62 mmol, độ tinh khiết 75%). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 3 giờ và được cô đặc để tạo 84-2 thô (1,81 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS: m/z 247,9 [M+H]⁺;

Hỗn hợp 84-2 (1,8 g, thô) trong POCl₃ (17,8 mL) được khuấy ở 90°C trong 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng H₂O (350 mL). Hỗn hợp được trung hòa từ từ với NaOH chứa nước cho đến khi đạt pH 7~8 và được tách chiết với EA (550 mL). Lóp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 0~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 84-3 (805 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS: m/z 266,1 [M+H]⁺.

Hỗn hợp 84-3 (805 mg, thô) và 84-3A (812 mg, 6,06 mmol) trong EtOH (40 mL) được bổ sung Pd(dppf)Cl₂ (222 mg, 0,303 μ mol) và Na₂CO₃ (642 mg, 6,06 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 84-4 (692 mg, 88,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 258,1 [M+H]⁺.

Hỗn hợp 84-4 (500 mg, 1,94 mmol) trong dioxan (6 mL), H₂O (6 mL) và t-BuOH (3 mL) được bổ sung OsO₄ (147 mg, 0,58 mmol) và NMO (273 mg, 2,33 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 20 phút. NaIO₄ (2,07 g, 9,70 mmol) được bổ sung và được khuấy ở 25°C trong 10 phút. Hỗn hợp được đập tắt bằng H₂O (20 mL) và được tách chiết với EA (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Cặn được hòa tan trong MeOH (8 mL) và NaBH₄ (145 mg, 3,88 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 20 phút. Phản ứng được đập tắt bằng H₂O (100 mL) và được tách chiết với EA (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 20~100% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 84-5 (346 mg, 68,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 261,9 [M+H]⁺.

Hỗn hợp 84-5 (300 mg, 1,15 mmol) trong EtOH (5 mL) được thêm dung dịch NaOH (138 mg, 3,45 mmol) trong H₂O (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ và được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, được axit hóa với HCl 1N đến khi đạt pH=3 và được cô đặc. Cặn được nghiền nhỏ thành MeOH (30 mL). Chất rắn được loại bỏ, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo 84-6 (254 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: m/z 234,2 [M+H]⁺;

Hỗn hợp 84-8 (2,5 g, 6,01 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung TEA (1,8 g, 18,03 mmol) và CbzCl (2,1 g, 12,02 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~100% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 84-9 (2,9 g, 66,8%) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 550,1 [M+H]⁺;

Hỗn hợp 84-9 (1,5 g, 2,73 mmol), axit (4-flophenyl)boronic (1,2 g, 8,19 mmol), K₂CO₃ (754 mg, 5,46 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (315 mg, 273 μ mol) trong dioxan (20 mL) và H₂O (4 mL) được gia nhiệt đến 100°C trong 12 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng

10~80% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 84-10 (1,15 g, 69,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 610,1 $[M+H]^+$.

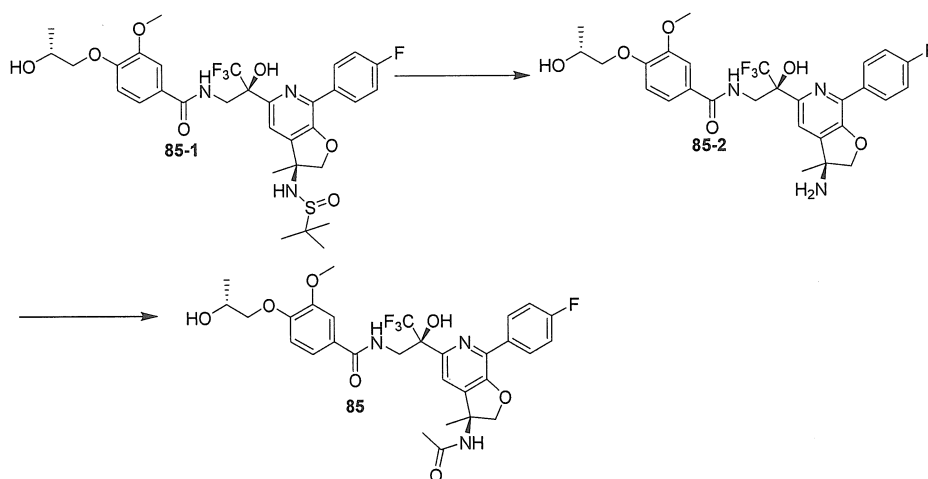
Hỗn hợp 84-10 (1,0 g, 1,64 mmol) và Pd/C (độ tinh khiết 10%, 500 mg) trong MeOH (15 mL) được khuấy trong môi trường H_2 (310 kPa (45 psi)) ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo 84-6A thô (732 mg, thô) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 476,1 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 84-6 (98 mg, 420 μ mol), HATU (40 mg, 105 μ mol) và DIPEA (41 mg, 315 μ mol) trong DMF (2,00 mL) được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Hợp chất 84-6A (50 mg, 105 μ mol) được bổ sung, và phản ứng được khuấy ở 25°C trong 30 phút và được theo dõi bằng LCMS. Phản ứng được dập tắt bằng H_2O (100 mL) và được tách chiết với EA (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế sử dụng DCM:MeOH = 10:1 làm dung môi rửa giải để tạo 84-7 (41 mg, 38,6%) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 691,3 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 84-7 (41 mg, 125 μ mol) trong MeOH (3 mL) được thêm HCl/MeOH (4,0 M, 3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 15 phút và được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl) để tạo 84 (15 mg, 45%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 587,3 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 69

Điều chế hợp chất 85

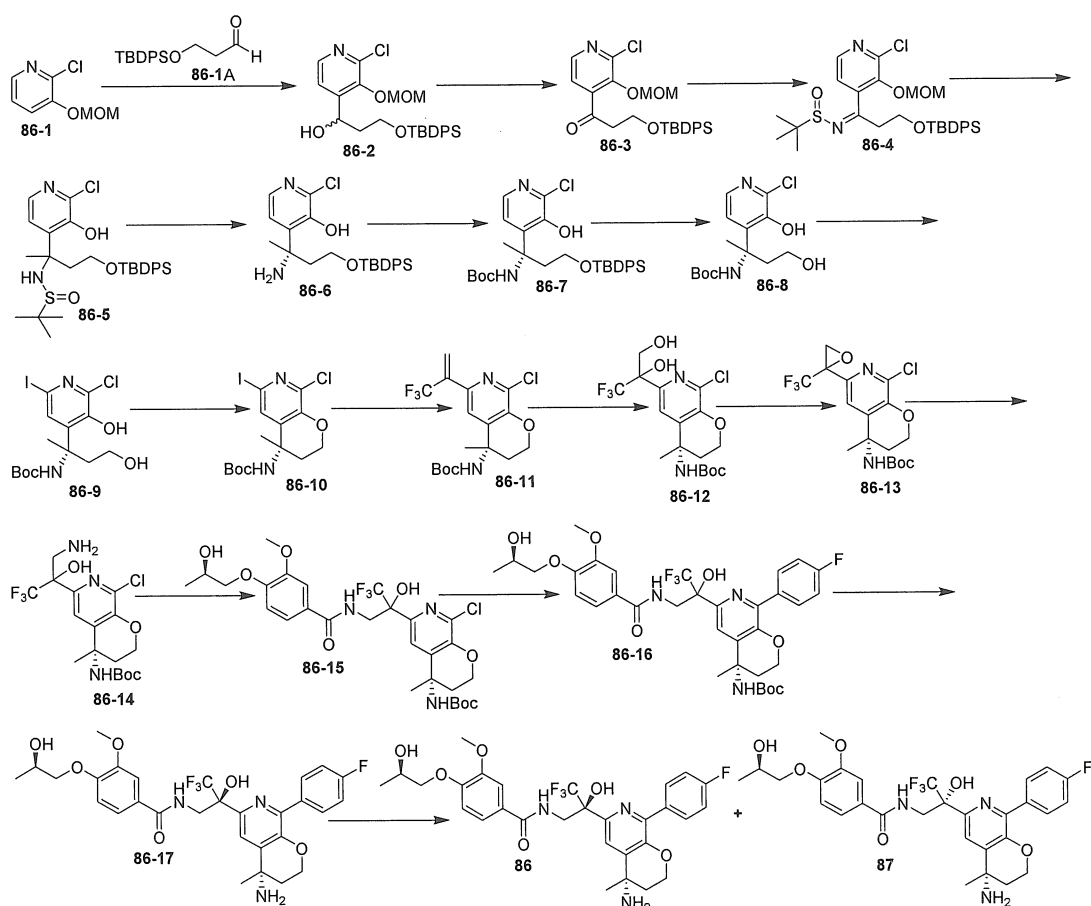


Hợp chất 85-1 và 85-2 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1.

Hỗn hợp 85-2 (100 mg, 173 μmol) trong EtOH (4 mL) được thêm etanimidate hydrochlorua (43 mg, 345 μmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 12 giờ và được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl) để tạo 85 (75 mg, 70,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 622,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

VÍ DỤ 70

Điều chế các hợp chất 86 và 87



Hợp chất 86-1 được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong US 2007/155744 A1, và hợp chất 86-1A được điều chế theo quy trình tương tự như đã cung cấp trong Barry và cộng sự, Organic Letters (2005) 7(13):2683-2686.

n-BuLi (2,5 M, 110,6 mL) được thêm vào dung dịch 86-1 (32,0 g, 184,33 mmol) trong THF (100 mL) ở -78°C và được khuấy trong 20 phút. Hợp chất 86-1A (90,3 g, 105 μmol) được bổ sung và khuấy ở -78°C trong 1 giờ và được theo dõi bằng LCMS. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước (100 mL) và được tách chiết với EA (2 X 500 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 86-2 (52,1 g, 58,1%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 486,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 86-2 (52,0 g, 106,98 mmol) trong DCM (200 mL) được bổ sung DMP (113,4 g, 267,45 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ và được theo dõi bằng TLC. Phản ứng được dập tắt bằng Na_2SO_3 chứa nước (100 mL), NaHCO_3 chứa nước (300 mL) và được tách chiết với EA (2 X 300 mL). Các pha hữu cơ đã kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~15% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 86-3 (42,1 g, 81,3%) dưới dạng dầu màu vàng.

Hỗn hợp 86-3 (42,0 g, 86,77 mmol), 2-methylpropan-2-sulfinamit (15,8 g, 130,16 mmol) và $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (49,5 g, 216,93 mmol) trong toluen (200 mL) được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Dung dịch được cô đặc, và gốc được hòa tan trong EA (200 mL). Dung dịch được đổ vào NaHCO_3 (200 mL) chứa nước và được khuấy trong 2 phút. Hỗn hợp được lọc qua tấm celite, và bánh lọc được rửa với EA (200 mL). Hỗn hợp các pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 86-4 (28,3 g, 55,6%) dưới dạng dầu màu vàng.

Dung dịch 86-4 (28,3 g, 47,8 mmol) trong DCM (200 mL) được thêm MeMgBr (3 M, 95,7 mL) ở -45°C kèm khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ -45°C trong 2 giờ và ở 25°C trong 0,5 giờ. Phản ứng bị dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước (200 mL) và được tách chiết với EA (2 X 500 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng

sắc ký cột sử dụng 10~25% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 86-5 (26,4 g, 99,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Dung dịch 86-5 (26,4 g, 47,21 mmol) trong MeOH (100 mL) được thêm HCl/MeOH (0,2 M, 236 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 5 phút và được theo dõi bằng LCMS. Phản ứng được dập tắt bằng NaHCO₃ chứa nước (100 mL) và được tách chiết với EA (500 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~50% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 86-6 (9,2 g, 42,8%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 455,1 [M+H]⁺.

Dung dịch 86-6 (9,2 g, 20,2 mmol) và Boc₂O (17,6 g, 80,9 mmol) trong toluen (30 mL) được khuấy ở 110°C trong 4 giờ và được theo dõi bằng TLC. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~30% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 86-7 (8,8 g, 78,2%) dưới dạng dầu màu vàng.

Dung dịch 86-7 (8,7 g, 15,7 mmol) trong THF (150 mL) được bổ sung 3HF.TEA (20,2 g, 125,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 3 giờ và được theo dõi bằng TLC. Phản ứng được dập tắt bằng H₂O (100 mL) và được tách chiết với EA (300 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 20~60% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 86-8 (4,5 g, 89,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 361,9 [M+H]⁺.

Hỗn hợp dung dịch 86-8 (4,5 g, 14 mmol) trong DMF (40 mL) được bổ sung NIS (4,74 g, 21 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ và được theo dõi bằng TLC. Phản ứng được dập tắt bằng Na₂SO₃ chứa nước (200 mL) và được tách chiết với EA (300 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~40% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 86-9 (5,3 g, 85,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 443,0 [M+H]⁺.

Dung dịch 86-9 (5,0 g, 11,3 mmol) và PPh₃ (3,6 g, 13,55 mmol) trong THF (60 mL) được thêm từng giọt DIAD (2,74 g, 13,55 mmol) ở 20°C. Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng

1~10% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 86-10 (2,7 g, 81,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 424,9 [M+H]⁺.

Hỗn hợp 86-10 (500 mg, 1,18 mmol), 86-10A (339 mg, 1,53 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (86 mg, 118 μmol) và Cs₂CO₃ (767 mg, 2,35 mmol) trong DME (8 mL) và H₂O (2 mL) được gia nhiệt ở 95°C trong 40 phút trong môi trường vi sóng. Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~30% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 86-11 (1,3 g, 70,1%, 4 lô) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 392,9 [M+H]⁺.

Hỗn hợp 86-11 (1,3 g, 3,31 mmol), (DHQD)₂PHAL (516 mg, 662 μmol), K₂OsO₄.2H₂O (244 mg, 662 μmol) và NMO (582 mg, 4,97 mmol) trong t-BuOH (20 mL) và H₂O (6 mL) được khuấy ở 20°C trong 16 giờ trong môi trường N₂. Phản ứng được dập tắt bằng Na₂S₂O₃ chứa nước (20 mL) và được tách chiết với EA (200 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel sử dụng 0~2% MeOH trong DCM làm dung môi rửa giải để tạo 86-12 (1,3 g, 92,2%) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 426,9 [M+H]⁺.

Hỗn hợp đang được khuấy 86-12 (268 mg, 628 μmol) trong THF (30 mL) ở 0°C được thêm NaH (63 mg, 1,57 mmol, độ tinh khiết 60%) kèm khuấy trong 30 phút. TsCl (144 mg, 754 μmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút và được theo dõi bằng LCMS. Phản ứng được dập tắt bằng H₂O (20 mL) và được tách chiết với EA (4 X 30 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc để tạo 86-13 (256 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: m/z 408,9 [M+H]⁺.

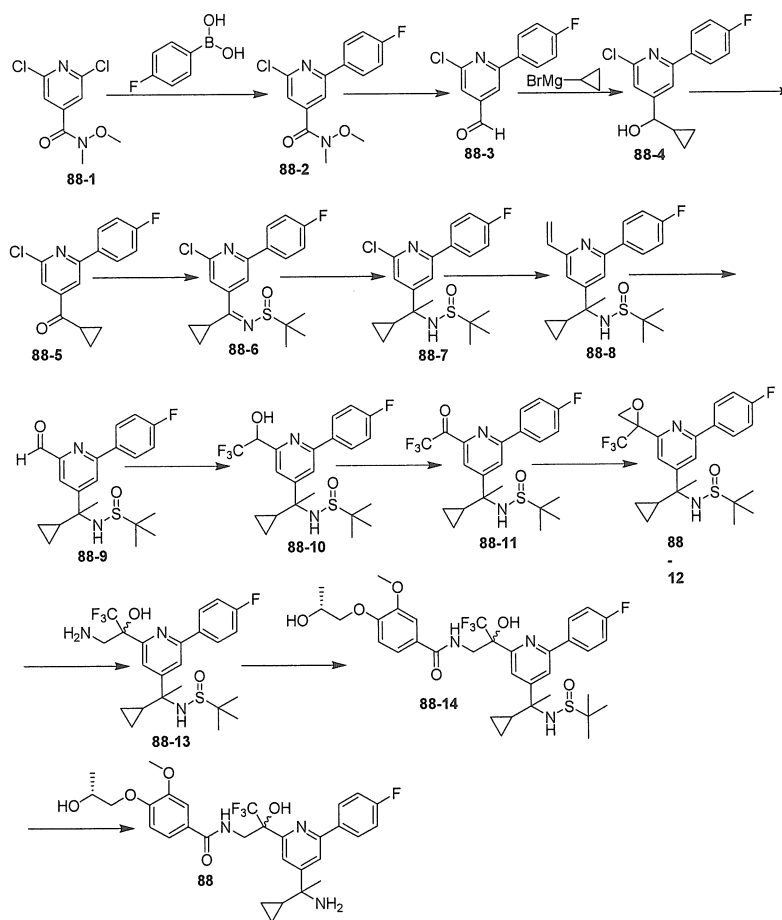
Hỗn hợp 86-13 (250 mg, thô) trong NH₃/MeOH (7 M, 20 mL) được khuấy ở 15°C trong 10 giờ và được theo dõi bằng LCMS. Hỗn hợp được cô đặc để tạo 86-14 (262 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 426,0 [M+H]⁺.

Các hợp chất 86-14A được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2015/26792 A1. Các hợp chất 86 (95 mg, chất rắn màu trắng) và 87 (86 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 86-14A và 86-14. 86: MS: m/z 616,1 [M+Na]⁺; và 87: MS:

m/z 616,1 $[M+Na]^+$. Các hợp chất 86 và 87 được trình bày bên trên có hóa học lập thể tương đối được phân bổ tùy ý.

VÍ DỤ 71

Điều chế hợp chất 88



Hợp chất 88-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong WO 2009/114552 A1.

Hỗn hợp 88-1 (20,0 g, 85,1 mmol), axit boronic (13,1 g, 93,6 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (3,1 g, 4,25 mmol) và TBAF (1 M, 127,6 mL) trong DCM (400 mL) được khuấy ở 25°C trong 12 giờ trong môi trường N_2 . Dung dịch được cô đặc, và cặn được pha loãng với H_2O , (1 L) và được tách chiết với EA (800 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô với Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc. Cặn

được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 88-2 (17,2 g, 68,6%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 295,7 $[M+H]^+$.

Dung dịch 88-2 (8,0 g, 27,2 mmol) trong THF (100 mL) được thêm DIBAL-H (1 M, 54,3 mL) từng giọt ở -30°C . Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ và được giám sát bởi TLC. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl bão hòa (50 mL) và được tách chiết với EA (2 X 250 mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 1~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 88-3 (4,1 g, 63,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 237,7 $[M+H]^+$.

Dung dịch 88-3 (9,0 g, 38,2 mmol) trong THF (100 mL) được thêm thuốc thử Grignard (0,5 M, 305 mL) ở 25°C trong môi trường N_2 . Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 1 giờ. Dung dịch được đổ vào NH_4Cl chứa nước (200 mL) và được khuấy và tách chiết với EA (2 X 250 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 1~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 88-4 (6,30 g, 59,4%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 277,9 $[M+H]^+$.

Dung dịch 88-4 (6,3 g, 22,7 mmol) trong DCM (150 mL) được bổ sung DMP (19,2 g, 45,4 mmol) ở 25°C . Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bởi Na_2SO_3 bão hòa (300 mL) và được tách chiết với DCM (2 X 250 mL). Pha hữu cơ được rửa với NaHCO_3 (200 mL) chứa nước và nước muối (100 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 1~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 88-5 (4,4 g, 70,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 276,8 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 88-5 (3,6 g, 13,06 mmol), NH_2SOtBu (4,7 g, 39,18 mmol) và $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (8,9 g, 39,18 mmol) trong THF (100 mL) được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Phản ứng được dập tắt bởi NaHCO_3 (10 mL) chứa nước và được khuấy đến khi tạo kết tủa muối titan màu trắng. Chất rắn được lọc qua tấm celite. Dung dịch lọc được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~30% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 88-6 (4,2 g, 85,1%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 379,8 $[M+H]^+$.

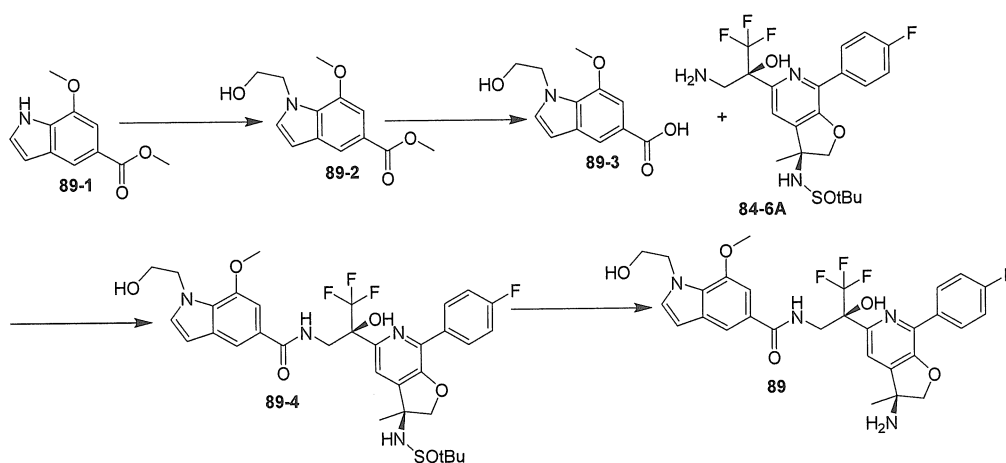
Dung dịch 88-6 (4,0 g, 10,6 mmol) trong THF (50 mL) được thêm MeMgBr (3 M, 10,5 mL) từng giọt ở 25°C trong môi trường N₂. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NH₄Cl chứa nước (100 mL) và được tách chiết với EA (250 mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~50% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 88-7 (4,1 g, 96,5%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 394,9 [M+H]⁺;

Hợp chất 88-7 được tổng hợp bằng phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 86-5. Hợp chất 88-8 và 88-9 được tổng hợp bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 50-5 và 50-6.

Hợp chất 88 (32 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 51 từ 88-9. MS: m/z 592,1 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 72

Điều chế hợp chất 89



Hợp chất 89-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong Ezquerro và cộng sự, Journal of Organic Chemistry (Tạp chí hóa hữu cơ) (1996) 61(17):5804-5812.

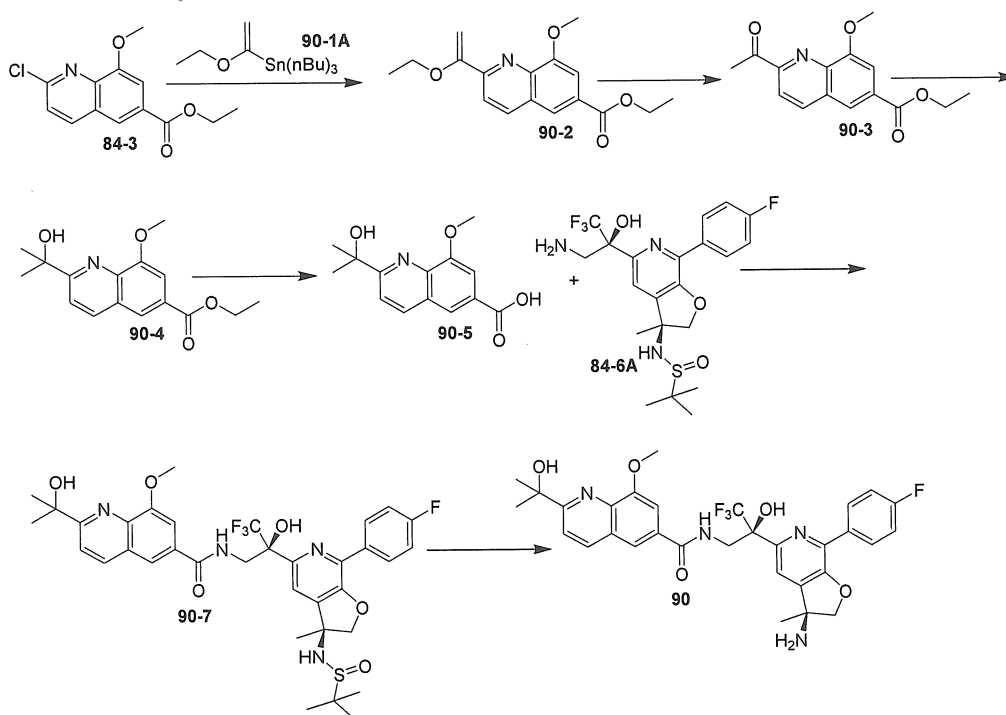
Dung dịch 89-1 (400 mg, 1,95 mmol) trong DMF (5 mL) được thêm NaH (60%, 234 mg, 5,85 mmol) một lần ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. 2-bromoethanol (730 mg, 5,85 mmol) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở

60°C trong 5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng H₂O (100 mL) và được tách chiết với EA (50 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (15 mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 1~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 89-2 (57 mg, 11,5%) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 250,1 [M+H]⁺;

Hợp chất 89 (1,86 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 89-2 và 84-6A. MS: m/z 589,0 [M+H]⁺;

VÍ DỤ 73

Điều chế hợp chất 90



Hỗn hợp 84-3 (1,5 g, 5,65 mmol), K₂CO₃ (1,4 g, 10,17 mmol), 90-1A (4,1 g, 11,30 mmol) và Pd(dppf)Cl₂ (413 mg, 0,56 mmol) trong DMF (15 mL) được khuấy ở 90°C trong 12 giờ trong môi trường N₂. Phản ứng được dập tắt bằng H₂O (200 mL) và được tách chiết với EA (300 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước

muối (20 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô đặc để tạo 90-2 (810 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: m/z 301,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$;

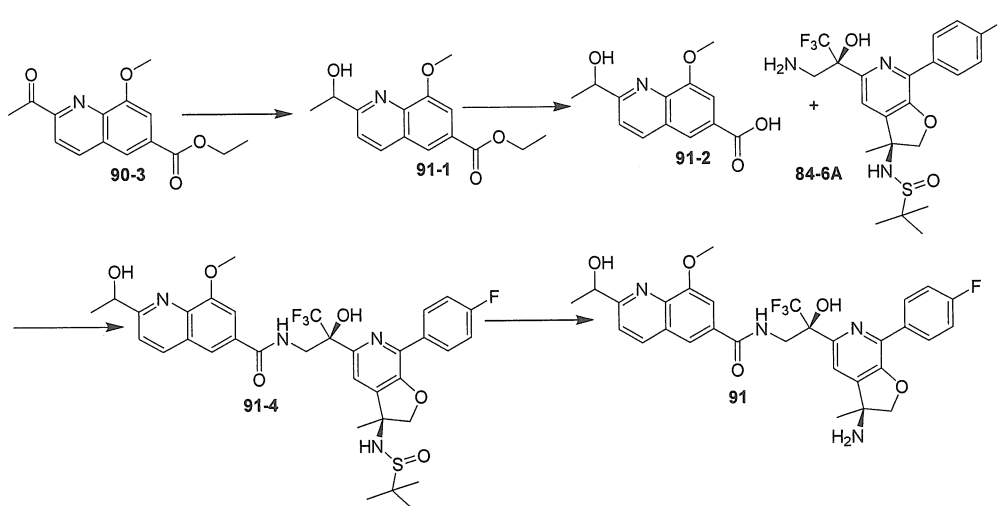
Dung dịch 90-2 (0,8 g, thô) trong THF (8 mL) được thêm HCl (3 M, 2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 10 phút. Phản ứng được dập tắt bằng NaHCO_3 chứa nước (60 mL) và được tách chiết với EA (2 X 50 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~50% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 90-3 (561 mg, 77,3%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 290,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 90-3 (400 mg, 1,46 mmol) trong THF (5 mL) được thêm MeMgBr (3,0 M, 0,6 mL) ở -40°C trong môi trường N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở -40°C trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước (30 mL) và được tách chiết với EA (2 X 50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~50% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 90-4 (232 mg, 54,9%) dưới dạng dầu màu đỏ. MS: m/z 273,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 90 (23 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 89-4 và 84-6A. MS: m/z 615,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 74

Điều chế hợp chất 91

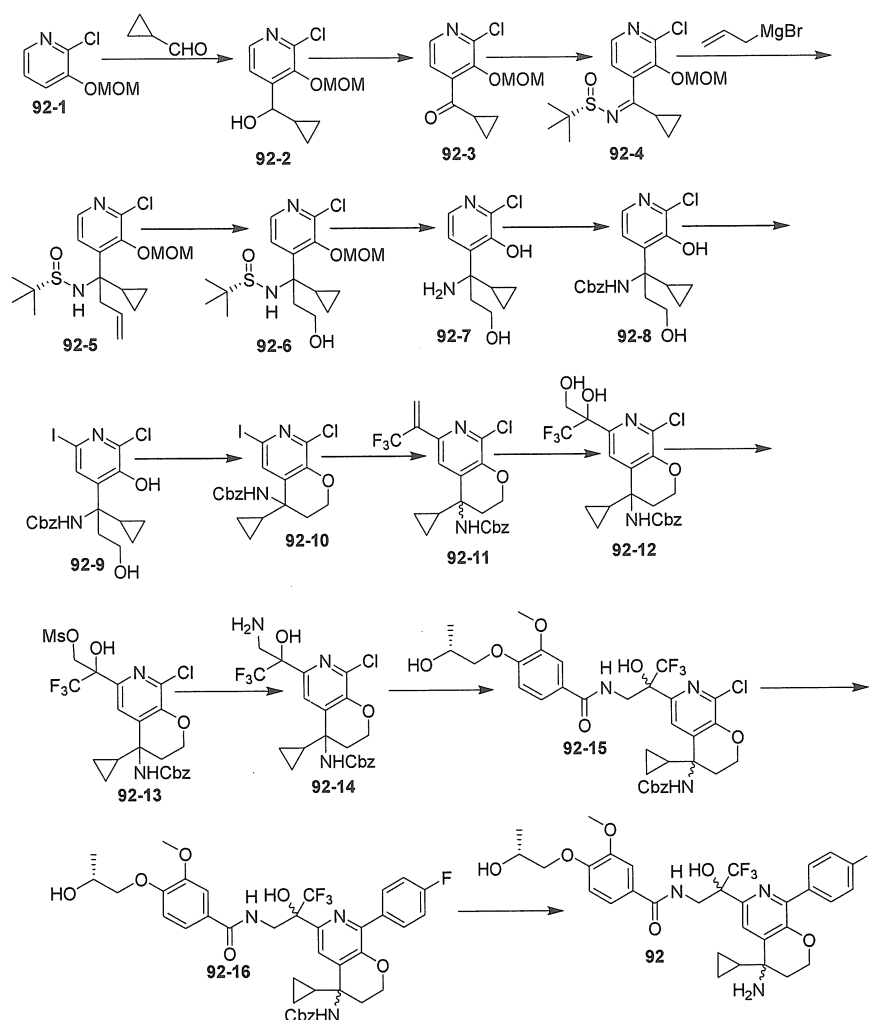


Dung dịch 90-3 (200 mg, 0,73 mmol) trong MeOH (5 mL) được bổ sung NaBH_4 (56 mg, 1,46 mmol) ở 25°C . Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 10 phút, và phản ứng được dập tắt bằng H_2O (30 mL) và được tách chiết với EA (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 20~60% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 91-1 (153 mg, 75,9%) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 276,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 91 (10 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 91-1 và 84-6A. MS: m/z 601,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 75

Điều chế hợp chất 92



Hợp chất 92-1 được điều chế theo quy trình tương tự như quy trình được cung cấp trong US 2007/155744 A1.

Dung dịch 92-1 (22,0 g, 126,7 mmol) trong THF (220 mL) được thêm n-BuLi (2,5 M, 76 mL) từng giọt ở -78°C trong môi trường N_2 . Sau khi bổ sung, hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút và sau đó bổ sung aldehyde (13,3 g, 190,1 mmol). Phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở -78°C . Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl chứa nước (300 mL) và được tách chiết với EA (2 X 500 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa với nước muối (300 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 92-2 (30,2 g, 97,2%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 243,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 92-2 (28,0 g, 114,9 mmol) trong MeCN (250 mL) được bổ sung IBX (48,3 g, 172,3 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến 20°C, và chất rắn được lấy ra bằng cách lọc. Dung dịch lọc được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 92-3 (24,7 g, 86,5%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 241,8 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 92-3 (13,0 g, 53,79 mmol), NH_2SOtBu (7,8 g, 64,55 mmol) và $Ti(OEt)_4$ (27,0 g, 118,34 mmol) trong toluen (120 mL) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến 20°C và được đổ vào $NaHCO_3$ chứa nước (150 mL). Chất rắn được lọc qua tấm celite ngắn, và dung dịch lọc được tách chiết với EA (3 X 200 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa với nước muối (150 mL), được làm khô với Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~20% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 92-4 (5,5 g, 27,8%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 344,9 $[M+H]^+$.

Dung dịch 92-4 (5,5 g, 15,9 mmol) trong THF (55 mL) được thêm thuốc thử Grignard (1 M, 64 mL) từng giọt ở -78°C trong môi trường N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NH_4Cl (100 mL) và được tách chiết với DCM (3 X 150 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~50% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 92-5 (2,3 g, 37,3%) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 387,0 $[M+H]^+$.

Sục ozon trong dung dịch 92-5 (5,0 g, 12,9 mmol) trong MeOH (30 mL) và DCM (30 mL) ở -78°C trong 30 phút. Sau khi O_3 dư được thổi bằng nitơ, $NaBH_4$ (2,4 g, 63,9 mmol) được thêm vào dung dịch ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng H_2O (100 mL) và được tách chiết với DCM (3 X 120 mL). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa với nước muối (100 mL), được làm khô với Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 50~80% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 92-6 (2,8 g, 55,4%) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 391,8 $[M+H]^+$.

Dung dịch 92-6 (2,7 g, 7,03 mmol) trong MeOH (25 mL) được thêm $HCl/MeOH$ (4 M, 25 mL). Dung dịch được khuấy ở 20°C trong 4 giờ, được trung hòa

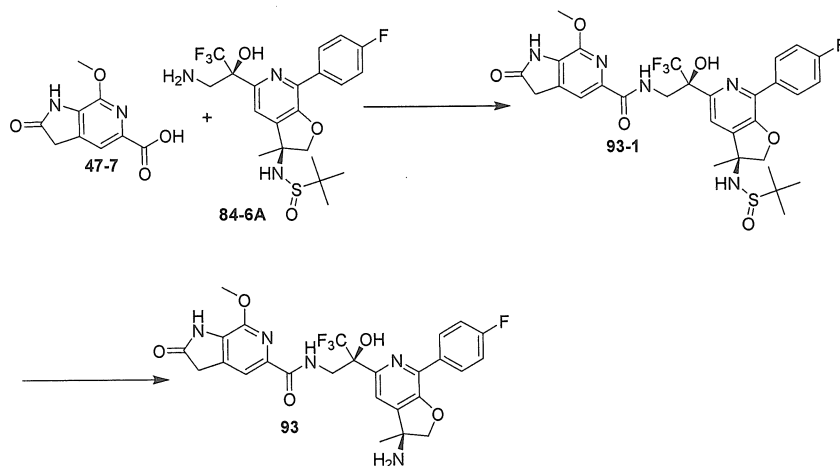
với NaHCO_3 chứa nước và được tách chiết với DCM (3 X 150 mL $\times$ 3). Hỗn hợp pha hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô với Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~15% MeOH trong DCM làm dung môi rửa giải để tạo 92-7 (1,4 g, 80,3%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 242,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 92-7 (1,4 g, 5,6 mmol) trong pyridin (14 mL) được bổ sung TMSCl (3,1 g, 27,9 mmol) trong môi trường N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 5 giờ, sau đó bổ sung CbzCl (1,9 g, 11,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 11 giờ ở 20°C . Dung dịch được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 1~10% MeOH trong DCM làm dung môi rửa giải để tạo 92-8 (821 mg, 39,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 377,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 92 (10 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 87 từ 92-8. MS: m/z 620,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 76

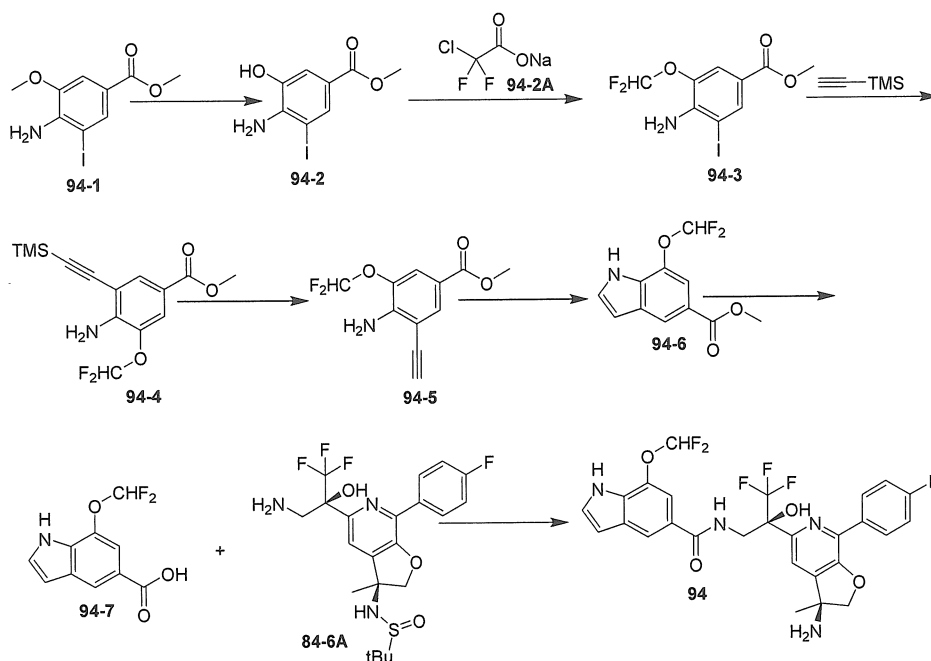
Điều chế hợp chất 93



Hợp chất 93 (35 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 47-7 và 84-6A. MS: m/z 562,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 77

Điều chế hợp chất 94



Dung dịch 94-1 (7,1 g, 23 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung BBr_3 (3 mL) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút, và phản ứng được dập tắt bằng NaHCO_3 chứa nước (150 mL) và được tách chiết với EA (300 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 30~80% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 94-2 (4,8 g, 71,3%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 293,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 94-2 (4,8 g, 16,4 mmol) trong DMF (10 mL) được thêm Cs_2CO_3 (16,1 g, 49,1 mmol) và 94-2A (3,8 g, 24,6 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với H_2O (50 mL) và được tách chiết với EA (2 X 100 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (50 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~40% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 94-3 (3,9 g, 69,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 343,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 94-3 (3,9 g, 11,4 mmol), 94-3A (2,2 g, 22,7 mmol), Et_3N (5,8 g, 57 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (399 mg, 0,57 mmol), và CuI (433 mg, 2,27 mmol) trong

toluen (20 mL) được khuấy ở 25°C trong 12 giờ trong môi trường N₂. Hỗn hợp được pha loãng với H₂O (50 mL) và được tách chiết với EA (150 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~40% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 94-4 (2,8 g, 78,6%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 313,9 [M+H]⁺.

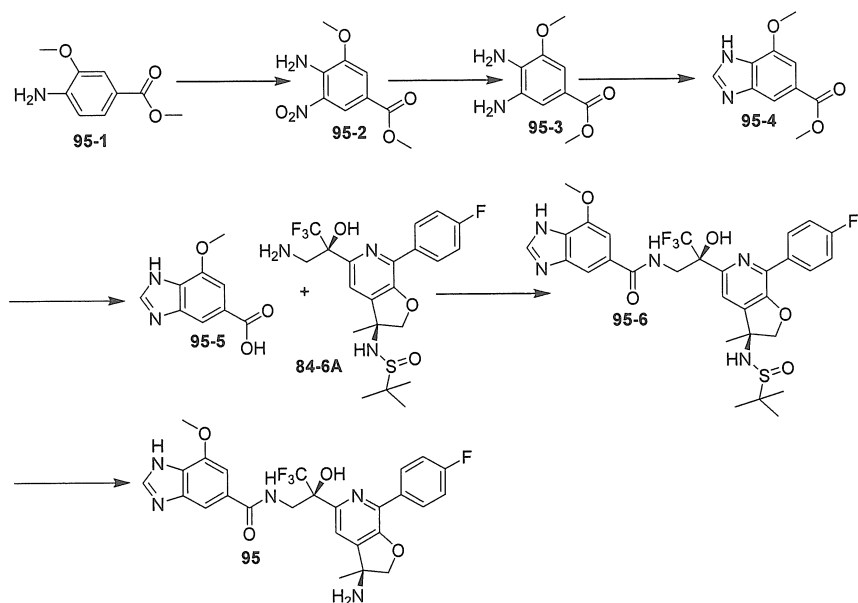
Dung dịch 94-4 (1,2 g, 3,8 mmol) trong THF (5 mL) được bổ sung TBAF (3,0 g, 11,49 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 10 phút, được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~40% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 94-5 (650 mg, 69,2%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: m/z 241,8 [M+H]⁺.

Hỗn hợp 94-5 (390 mg, 1,6 mmol) CuI (772 mg, 4,0 mmol) và TBAF (636 mg, 2,4 mmol) trong DMF (5 mL) được khuấy ở 120°C trong 30 phút. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với H₂O (50 mL) và được tách chiết với EA (2 X 50 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~50% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 94-6 (250 mg, 64,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 241,8 [M+H]⁺.

Hợp chất 94 (41 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 94-6 và 84-6A. MS: m/z 581,0 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 78

Điều chế hợp chất 95



Hỗn hợp 95-1 (1,5 g, 8,3 mmol) trong TFA (10 mL) được bổ sung KNO_3 (1,3 g, 12,4 mmol) theo từng phần. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng H_2O (80 mL) và được tách chiết với EA (3 X 50 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (15 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~60% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 95-2 (1,5 g, 80,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 226,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

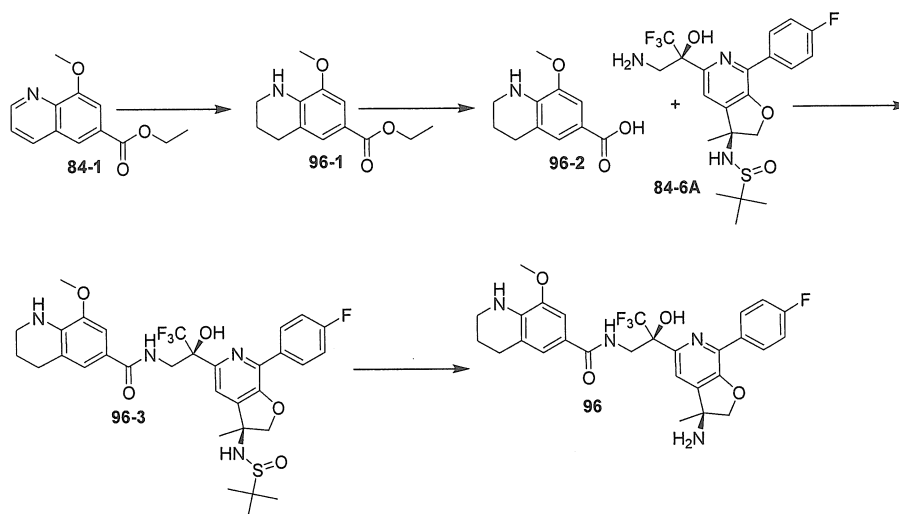
Hỗn hợp 95-2 (1,5 g, 6,6 mmol) và Pd/C (500 mg, độ tinh khiết 10%) trong MeOH (15 mL) được khuấy trong môi trường H_2 (310 kPa (45 PSI)) ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 50~100% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 95-3 (900 mg, 69,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 197,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp 95-3 (500 mg, 2,55 mmol) trong HCOOH (6 mL) được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 2~10% MeOH trong DCM làm dung môi rửa giải để tạo 95-4 (120 mg, 22,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 207,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 95 (23 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 95-4 và 84-6A. MS: m/z 545,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 79

Điều chế hợp chất 96

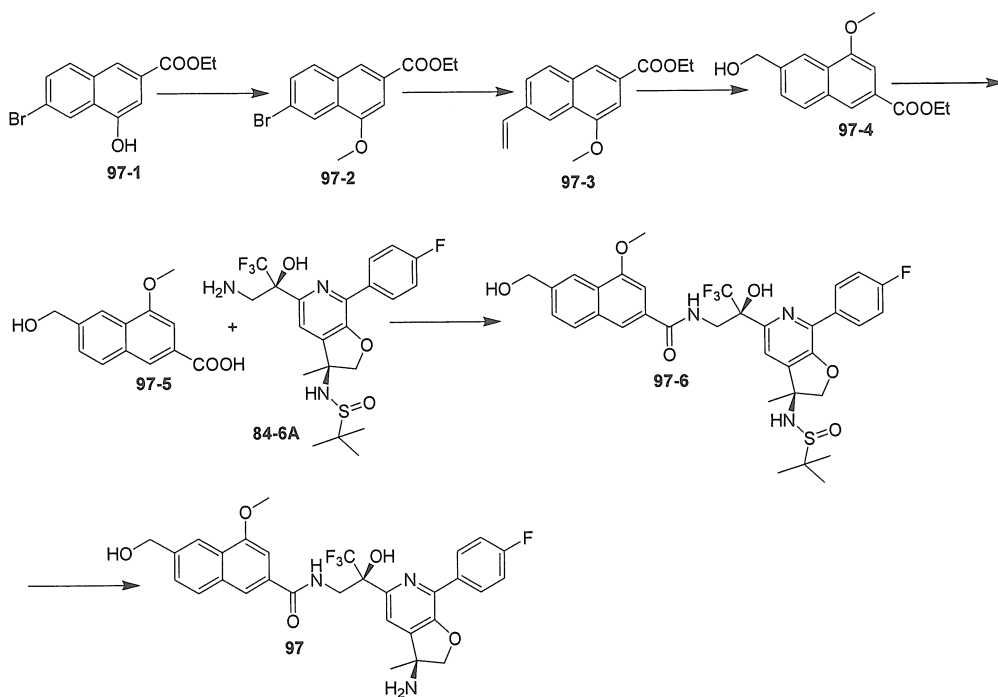


Hỗn hợp 84-1 (1,5 g, 5,60 mmol) và Pd/C (500 mg, độ tinh khiết 10%) trong MeOH (15 mL) và HCl (1 mL) được khuấy trong môi trường H₂ (310 kPa (45 psi)) ở 25°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc. Cặn được trung hòa bằng Na₂CO₃ chứa nước và được tách chiết với EA (200 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~50% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 96-1 (1,2 g, 91,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: m/z 236,2 [M+H]⁺.

Hợp chất 95 (38 mg, chất rắn màu vàng nhạt) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 96-1 và 84-6A. MS: m/z 561,1 [M+H]⁺;

VÍ DỤ 80

Điều chế hợp chất 97



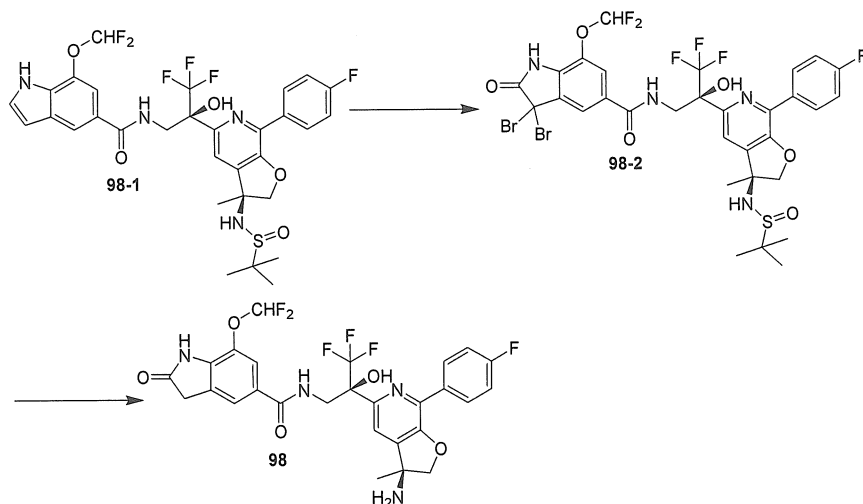
Hợp chất 97-1 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trong US 2003/176506 A1.

Hỗn hợp 97-1 (2,6 g, 8,8 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung NaH (60%, 353 mg, 8,8 mmol) theo từng phần. Sau khi khuấy trong 5 phút, MeI (4,1 g, 28,4 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 1 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng H₂O (150 mL) và được tách chiết với EA (150 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~15% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 97-2 (2,2 g, 78,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất 97 (39 mg, chất rắn màu vàng nhạt) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 84 từ 97-2 và 84-6A. MS: m/z 601,1 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 81

Điều chế hợp chất 98

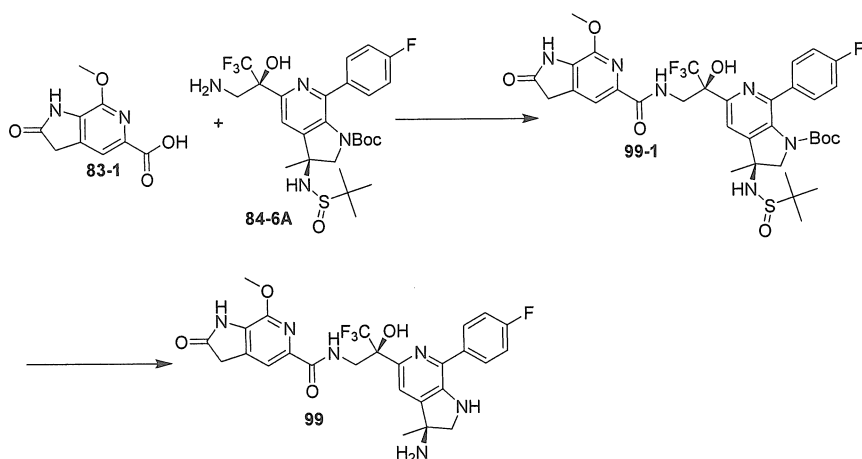


Hỗn hợp 98-1 (85 mg, 124 μmol) trong $i\text{-PrOH}$ (1 mL) và H_2O (100 μL) được bổ sung NBS (110 mg, 620 μmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với NaHCO_3 chứa nước (30 mL) và được tách chiết với EA (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc để tạo 98-2 (92 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 587,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 98-2 (91 mg, thô) trong AcOH (1 mL) được bổ sung bột kẽm (70 mg, 1,06 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng, được trung hòa bằng NaHCO_3 chứa nước và được tách chiết với EA (50 mL). Các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl) để tạo 98 (21 mg, 31,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 597,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 82

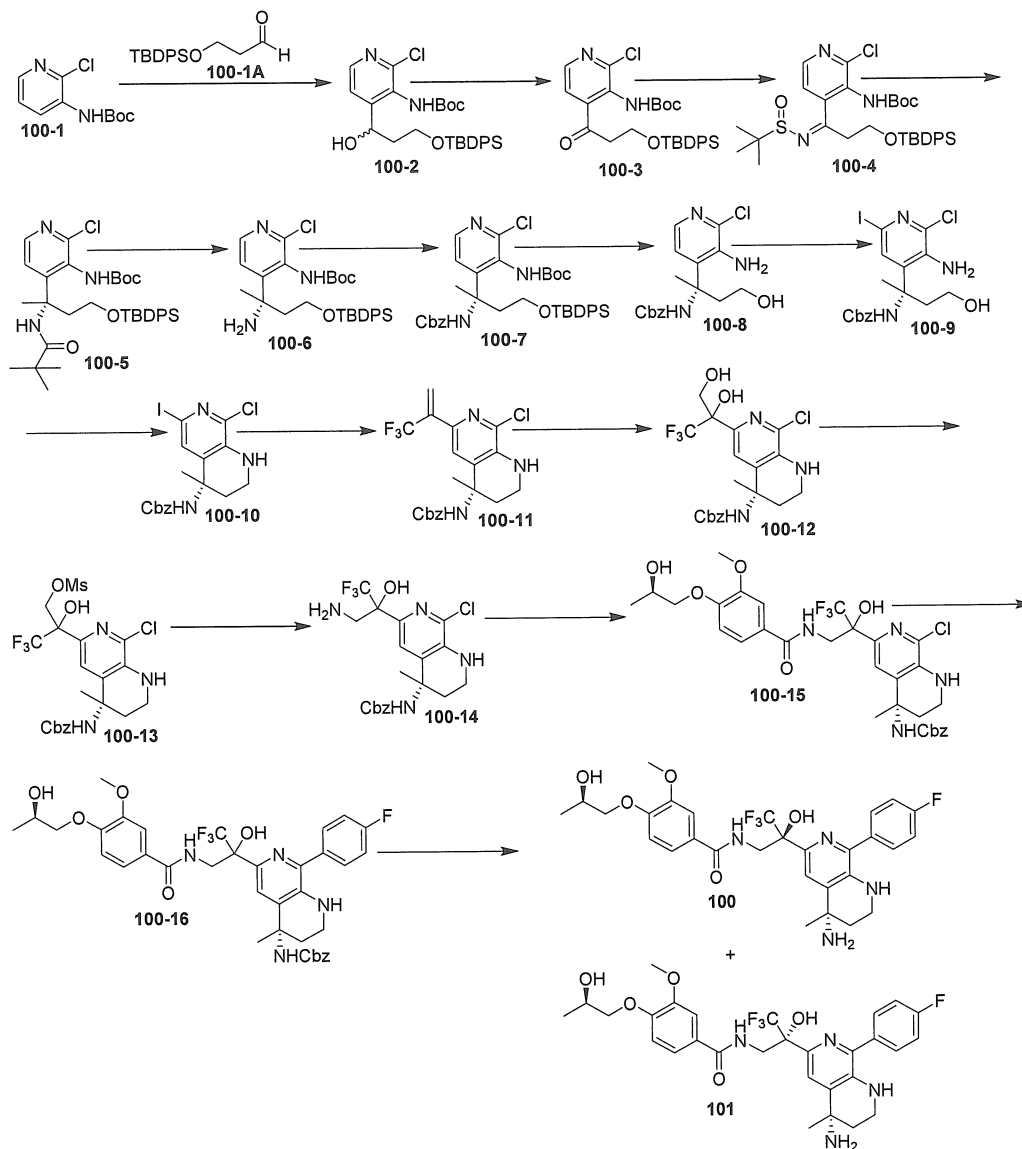
Điều chế hợp chất 99



Hợp chất 99 (1,5 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 83-1 và 84-6A. MS: m/z 561,0 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 83

Điều chế các hợp chất 100 và 101

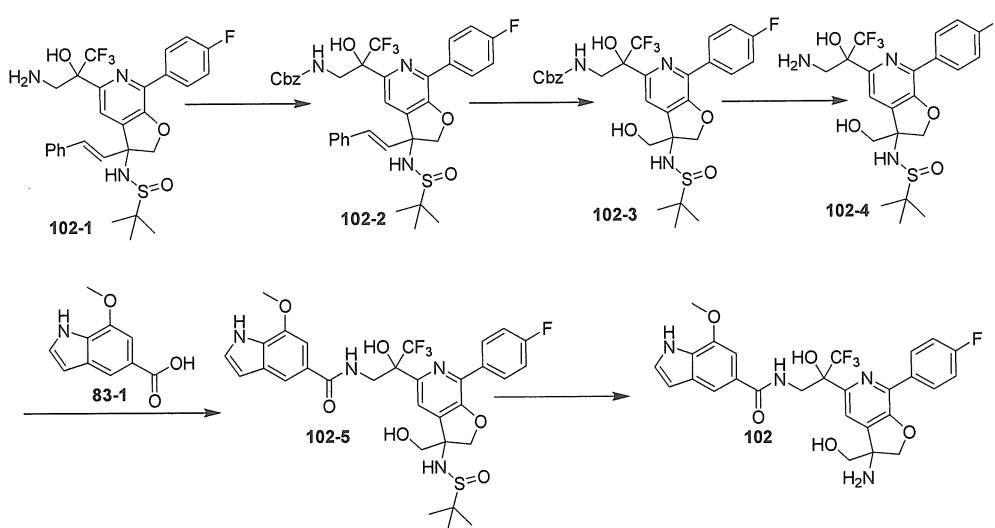


Hợp chất 100-1 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trong Demont và cộng sự, *Journal of Medicinal Chemistry* (Tạp chí Hóa học dược) (2015) 58(14):5649-5673; và hợp chất 100-1A được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trong Barry và cộng sự, *Organic Letters* (2005) 7(13):2683-2686.

Các hợp chất 100 (4,6 mg, chất rắn màu vàng nhạt) và 101 (6,5 mg, chất rắn màu vàng nhạt) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 87 từ 100-1 và 100-1A. 100: MS: m/z 593,1 [M+H]⁺; và 101: MS: m/z 593,1 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 84

Điều chế hợp chất 102



Hợp chất 102-1 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được mô tả trong WO 2015/26792 A1.

Hỗn hợp 102-1 (1,8 g, thô) và TEA (646 mg, 6,38 mmol) trong DCM (20 mL) được thêm CbzCl (817 mg, 4,79 mmol) kèm khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 10~100% EA trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 102-2 (0,95 g) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 698,1 [M+H]⁺.

Sục ozon trong dung dịch 102-2 (0,95 g) trong MeOH (15 mL) ở -78°C trong 5 phút. Sau khi ozon dư được thổi bằng N₂, NaBH₄ (163 mg, 4,3 mmol) được bổ sung theo từng phần. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 10 phút. Phản ứng được dập tắt bằng H₂O (100 mL) và được tách chiết với EA (150 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc. Cặn được

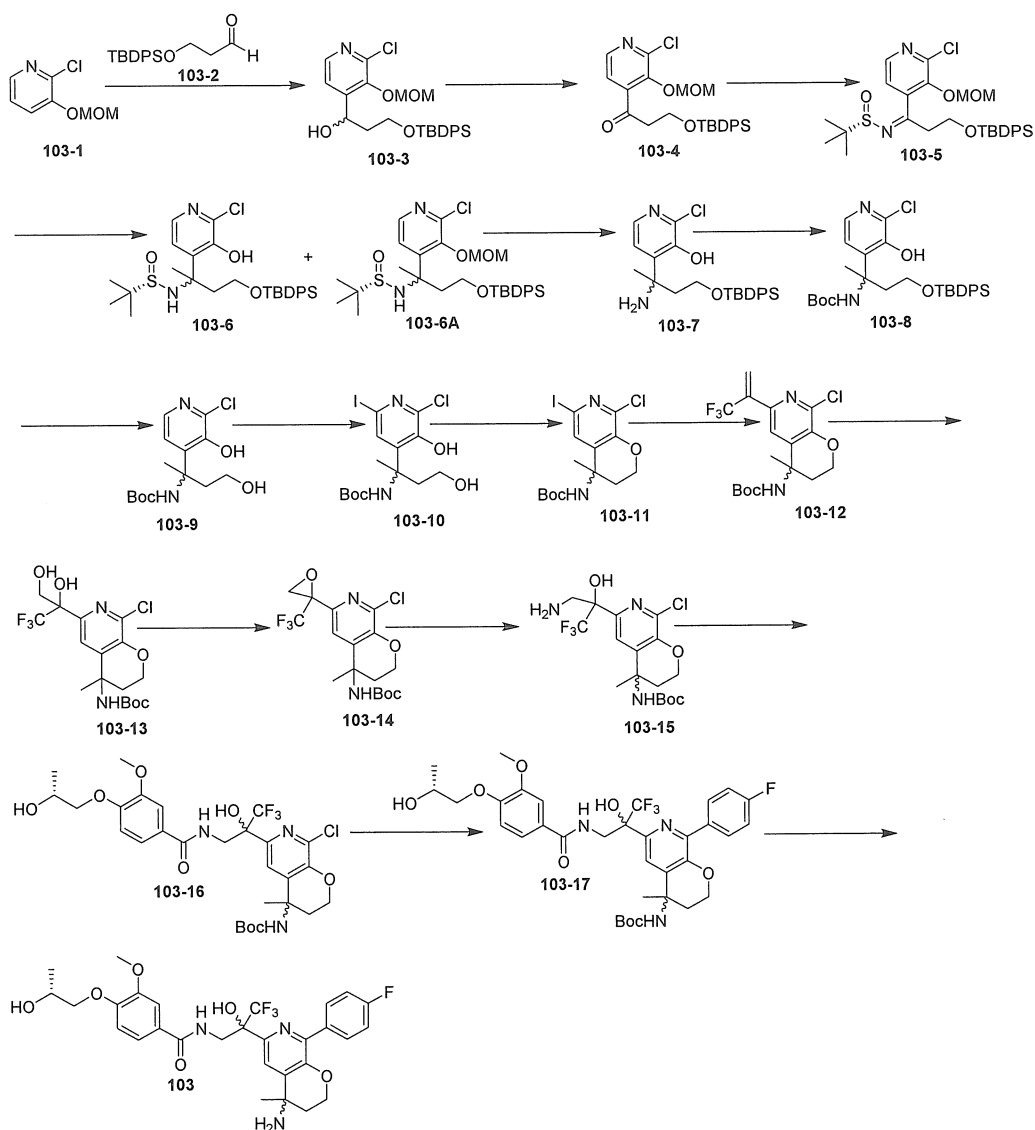
tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 1~10% MeOH trong DCM làm dung môi rửa giải để tạo 102-3 (683 mg, thô) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 626,0 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 102-3 (680 mg, thô) và Pd/C (300 mg, độ tinh khiết 10%) trong MeOH (15 mL) được khuấy trong môi trường H_2 (310 kPa (45 PSI)) ở 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp được lọc, và dung dịch lọc được cô đặc để tạo 102-4 (496 mg, thô) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 492,0 $[M+H]^+$.

Hợp chất 102 (32 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 từ 83-1 và 102-1. MS: m/z 582,9 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 85

Điều chế hợp chất 103



Hỗn hợp đang được khuấy 103-1 (1,7 g, 1,0 đương lượng) và TMEDA (1,61 mL, 1,05 đương lượng) trong THF (0,5 M) ở -78°C được thêm từng giọt dung dịch n-BuLi trong hexan (4,3 mL, 1,05 đương lượng, 2,5 M trong hexan). Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ trước khi bổ sung dung dịch aldehyt 103-2 (4,2 g, 1,4 đương lượng) trong THF (1,0 M). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở -78°C trước khi phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy với EtOAc chuẩn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel để tạo sản phẩm mong muốn là dầu không màu (4,1 g, 86%). LC/MS 486,15 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-3 (4,1 g, 1,0 đương lượng) trong DCM (28 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung thuốc thử DMP (5,4 g, 1,8 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng đến khi tất cả 103-3 bị đốt cháy hết. Phản ứng bị dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 và $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy với EtOAc chuẩn. Sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 103-4 (3,34 g). LC/MS 484,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-4 (3,34 g, 1,0 đương lượng) trong toluen (0,3 M, đã khử oxy trước khi sử dụng) được bổ sung S-sulfonamid (990 mg, 1,2 đương lượng) và $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (3,2 mL, 2,3 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 95°C trong vài giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với toluen. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, và được thêm celite. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút trước khi được lọc qua tấm celite. Hỗn hợp sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 103-5 dưới dạng dầu không màu. LC/MS 587,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-5 (2,6 g, 1,0 đương lượng) trong DCM (17 mL) ở -45°C được thêm từng giọt dung dịch MeMgBr trong Et_2O (7,4 mL, 3,0 M). Hỗn hợp được khuấy ở -45°C trong vài giờ trước khi dung dịch duy trì nhiệt độ thấp được lấy đi. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và phản ứng được dập tắt từ từ bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy với EtOAc chuẩn. Sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 103-6 dưới dạng dầu màu đỏ làm sản phẩm chính, và một lượng nhỏ 103-6A. LC/MS 559,2 và 603,2 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-6 và 103-6A (950 mg, 1,0 đương lượng) trong MeOH (10 mL) ở nhiệt độ phòng được thêm dung dịch HCl trong đioxan (2 mL, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút trước khi nó được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo 103-7 thô. 103-7 thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 103-7. LC/MS 455,1 m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-7 (470 mg, 1,0 đương lượng) trong DCM (4,1 mL) ở 0°C được bổ sung TEA (975 μL) và $(\text{Boc})_2\text{O}$ (675 mg). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 20 phút và được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ trước khi được dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 .

bão hòa. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy với EtOAc chuẩn. Sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 103-8 dưới dạng dầu không màu. LC/MS 555,2 m/z $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-8 (280 mg) trong THF (2,0 mL) ở 0°C (lọ nhựa) được bổ sung 3HF.TEA (1,3 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Hỗn hợp được đổ vào cốc bệse lạnh chứa dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Hỗn hợp thô được tinh chế qua silica gel để tạo 103-9. LC/MS 317,2 m/z $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-9 (88 mg) trong DMF (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung NIS (81 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi được dập tắt bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ chứa nước 20%. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Hỗn hợp thô được tinh chế qua silica gel để tạo 103-10. LC/MS 443,0 m/z $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-10 (96 mg) trong THF (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung PPh_3 (109 mg) và DIAD (110 μL). Hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ trước khi nó được cô đặc dưới áp suất giảm để tạo 103-11. LC/MS 425 m/z $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-11 (63 mg) trong DME/nước (0,15 M, 10:1 đã được khử oxy trước khi sử dụng) được thêm este boronic (34 mg), Cs_2CO_3 (110 mg) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (23 mg). Hỗn hợp được thực hiện trong phản ứng chiếu xạ vi sóng ở 110°C trong 45 phút. Hỗn hợp được pha loãng với nước và EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Hỗn hợp thô được tinh chế qua silica gel để tạo 103-12. LC/MS 393,2 m/z $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-12 (43 mg) trong t-BuOH/nước (0,5 mL mỗi loại) được bổ sung NMO (65 mg) và $\text{K}_2\text{OsO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (12 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa và được pha loãng với EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Hỗn hợp thô được tinh chế qua silica gel để tạo 103-13. LC/MS 427,1 m/z $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-13 (36 mg) trong THF (1,0 mL) ở 0°C được bổ sung NaH (8,5 mg, 60% khối lượng). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút trước khi thêm TsCl (19,3 mg). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và được làm ấm nhanh đến nhiệt độ phòng trong 5 phút. Phản ứng được dập tắt bằng nước và được pha loãng với EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Hỗn hợp thô được tinh chế qua silica gel để tạo 103-14. LC/MS 409,1 m/z [M+H]⁺.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-14 (26 mg) trong DMF (0,96 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung NH₄OH (20 µL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng đến khi tất cả nguyên liệu ban đầu bị đốt cháy hết. Phản ứng được dập tắt bằng nước và được pha loãng với EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Hỗn hợp thô (chứa 103-15) được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC/MS 426,1 m/z [M+H]⁺.

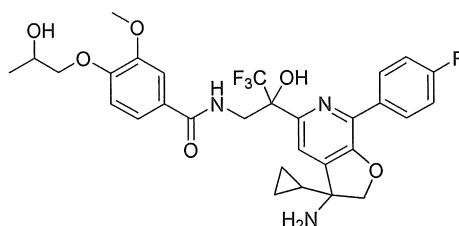
Hỗn hợp đang được khuấy gồm axit (21 mg), HATU (38 mg) trong DMF (1,0 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung DIPEA (26 µL). Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút trước khi bổ sung dung dịch 103-15 thô trong DMF (0,5 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NaHCO₃ chứa nước 10% và được pha loãng với EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Hỗn hợp thô được tinh chế qua silica gel và sau đó được tinh chế thêm qua HPLC để tạo 103-16. LC/MS 634,1 m/z [M+H]⁺.

Hỗn hợp đang được khuấy 103-16 (13 mg) trong DME (1,5 mL/0,1 mL, 10:1, đã được khử oxy trước khi sử dụng) được thêm axit boronic (12 mg), Cs₂CO₃ (34 mg), và PdCl₂(dppf) (13,2 mg). Hỗn hợp được thực hiện trong phản ứng chiếu xạ vi sóng ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với nước và EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Hỗn hợp thô được tinh chế qua silica gel để tạo 103-17. LC/MS 694,3 m/z [M+H]⁺.

Hợp chất 103-17 được hòa tan trong dung dịch HCl trong đioxan (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vài giờ đến khi tất cả nguyên liệu ban đầu bị đốt cháy hết. Hỗn hợp sản phẩm thô được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế qua HPLC để tạo 103 dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS 594,1 m/z [M+H]⁺.

VÍ DỤ 86

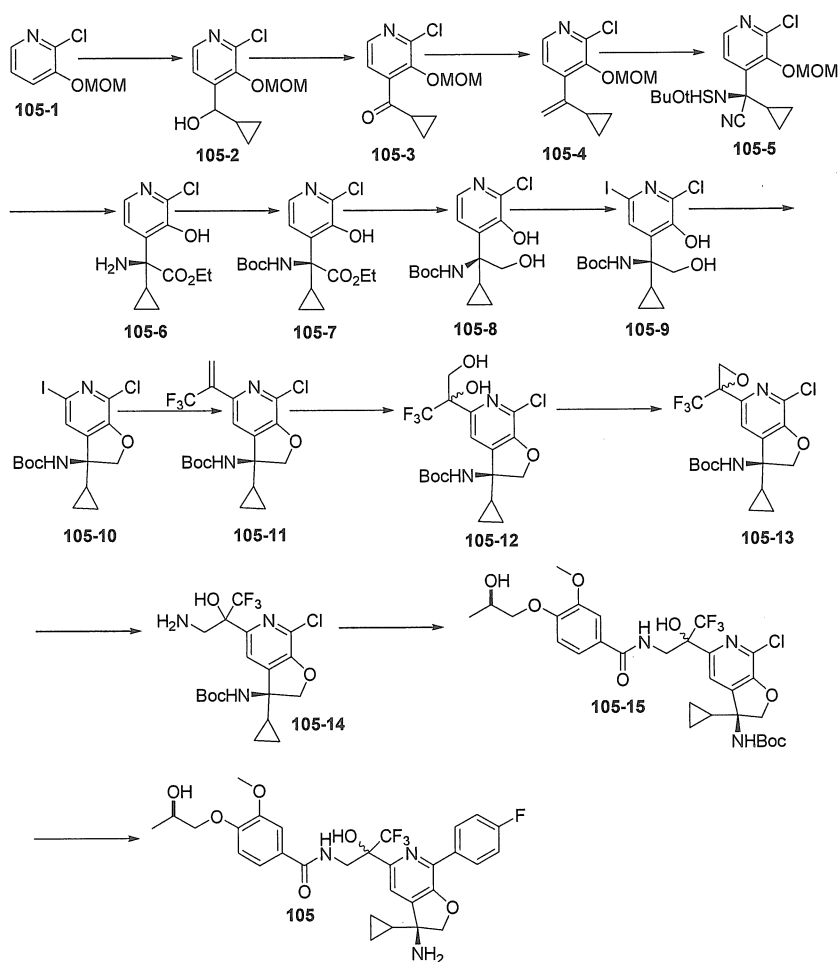
Điều chế hợp chất 104



Hợp chất 104 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế hợp chất 539 trong US 2015/0065504. LCMS: 606,2 m/z $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 87

Điều chế hợp chất 105



Hợp chất 105-2 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 103-3. LCMS: 244,0 m/z $[M+H]^+$. Hợp chất 105-3 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 103-4. LCMS: 242,1 m/z $[M+H]^+$. Hợp chất 105-4 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 103-5. LCMS: 345,1 m/z $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy Et_2AlCN trong toluen (12,4 mL, 1,0 M) trong DCM (10,5 mL) ở 0°C được bổ sung iPrOH (0,95 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 10 phút và được làm ấm nhanh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và sau đó được làm mát đến 0°C . Hỗn hợp này được thêm dung dịch 105-4 (1,07 g, 3,11 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 3 giờ trước khi được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt từ từ với $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút trước khi được lọc qua tấm celite. Sản phẩm thô được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế thông qua cột silica gel để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu. LC/MS: 371,95 m/z $[M+H]^+$.

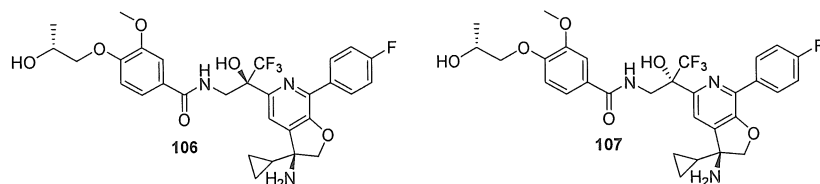
Hợp chất 105-7 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 103-7 và 103-8. LCMS: 371,1 m/z $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 105-7 (320 mg, 1 đương lượng) trong THF (3 mL) ở nhiệt độ phòng được thêm từng giọt dung dịch LiBH_4 (3,4 mL) trong THF. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong vài giờ trước khi được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt ở bình ngưng hồi lưu trong 2 phút trước khi được làm mát đến nhiệt độ phòng và được pha loãng với EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 105-8 dưới dạng dầu không màu. LC/MS: 327,1 m/z $[M+H]^+$.

Hợp chất 105 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 103. LCMS 606,1 m/z $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 88

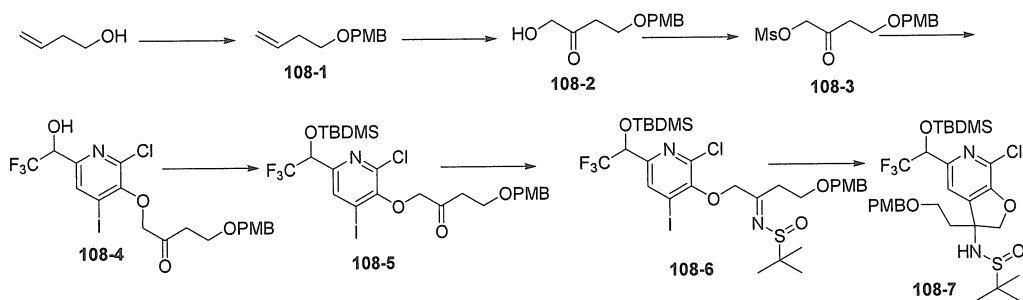
Điều chế các hợp chất 106 và 107

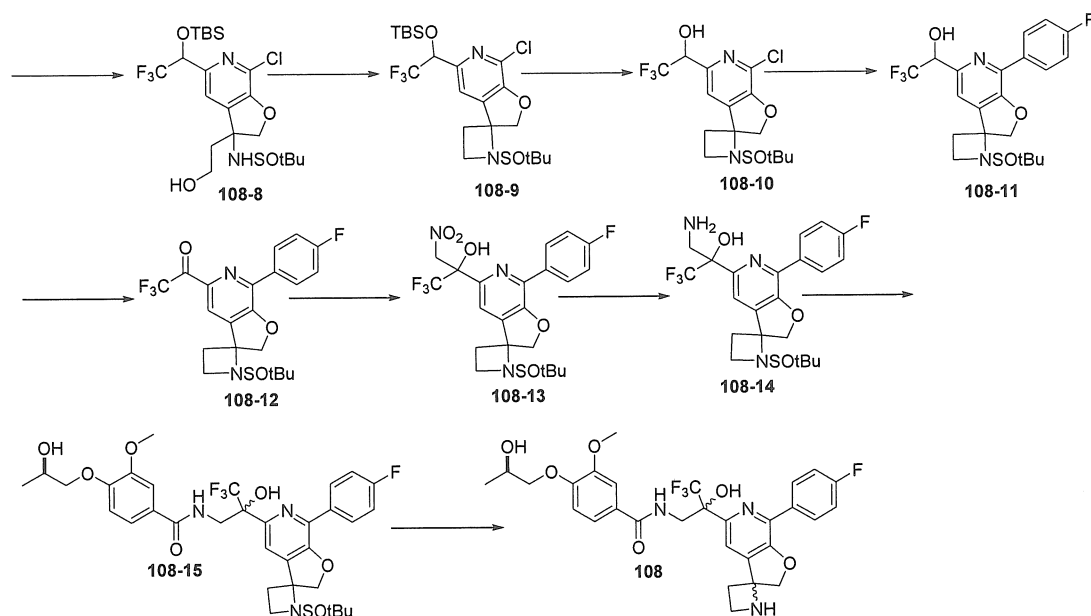


Hỗn hợp triệt quang 105 (115 mg) được tách bởi SFC sử dụng các yếu tố sau: Cột: Chiralpak AD-3 đường kính trong 150×4,6 mm, 3 μ m Pha động: A: CO₂ B: iso-propanol (0,05% DEA) Gradient: từ 5% đến 40% B trong 5,0 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, sau đó 5% B trong 2,5 phút Lưu lượng: 2,5 mL/phút Sau khi phân tách SFC, dung dịch được cô đặc và được tinh chế lại bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl) để tạo 106 (12 mg, 10,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng và 107 (13 mg, 10,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 106: MS: m/z 628,0 [M+Na]⁺. 107: MS: m/z 628,0 [M+Na]⁺. Các hợp chất 106 và 107 được trình bày bên trên có hóa học lập thể tương đối được phân bổ tùy ý.

VÍ DỤ 89

Điều chế hợp chất 108





3-Buten-1-ol (2,0 mL, 23 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch natri hydrua (1,0 g, 26 mmol) trong THF ở 0°C, và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Tetrabutylamoni iodua (0,85 g, 2,3 mmol) và para-metoxibenzy clorua (3,3 mL, 30 mmol) được bổ sung, và phản ứng được khuấy qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng NH₄Cl và được tách chiết với EA. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô và được cô đặc. 108-1 (1,69 g, 26%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24 (d, J = 8,8, 2H), 6,56 (d, J = 8,8, 2H), 5,78-5,85 (m, 1H), 5,00-5,10 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,58 (7, J = 6,4 2H), 2,32-2,37 (m, 2H).

Kali permanganat (1,08 g, 6,8 mmol) trong axeton (12,8 mL) và nước (4,2 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch 108-1 (0,82 g, 4,3 mmol) trong axeton (34 mL), nước (7,6 mL) và axit axetic (1,6 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. EtOH (1 mL) được bổ sung, chất rắn được lấy ra bằng cách lọc. Phản ứng được cô đặc. Cặn được hòa tan trong EA, được rửa với natri bicarbonat và muối, được làm khô và cô đặc để tạo 108-2 (0,34 g, 35%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,22 (2, J = 8,8, 2H), 6,85 (d, J = 8,8, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,25 (d, J = 4,0, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (t, j = 6,0, 2H), 2,65 (t, J = 6,0, 2H).

Metansulfonyl clorua (1,8 mL, 23 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch 108-2 (2,0 g, 19 mmol) và DIEA (5,0 mL, 29 mmol) trong điclorometan (100 mL) ở 0°C,

và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với EA, được rửa với HCl 1N và nước muối, được làm khô và cô đặc. 108-3 (1,25 g) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,21 (d, $J = 8,8$, 2H), 6,87 (d, $J = 8,8$, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (t, $J = 6,0$, 2H), 3,14 (s, 3H), 2,68 (t, $J = 6,0$, 3H).

Hợp chất 108-4 được điều chế bằng phương pháp tương tự phương pháp điều chế 50-2. LC/MS: m/z 559,95 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất 108-5 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 34. LC/MS: m/z 674,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất 108-6 được điều chế bằng phương pháp tương tự phương pháp điều chế 50-3. LC/MS: m/z 777,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất 108-7 được điều chế bằng phương pháp tương tự phương pháp điều chế 50-4. LC/MS: m/z 651,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 108-7 (410 mg, 1,0 đương lượng) trong diclometan:nước (9 mL:0,4 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung DDQ (286 mg, 2,0 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. 1 đương lượng bổ sung DDQ được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy với DCM chứa nước chuẩn. Hỗn hợp sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 108-8 (220 mg, 66%) dưới dạng dầu không màu. LC/MS: m/z 531,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 108-8 (210 mg, 1 đương lượng) trong THF (5,6 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung PPh_3 (155 mg, 1,5 đương lượng) và tiếp theo là DIAD (156 μL , 2 đương lượng). Hỗn hợp được gia nhiệt ở bình ngưng hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế qua cột silica gel để tạo 108-9 dưới dạng dầu không màu. LC/MS: m/z 513,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 108-9 (168 mg, 1 đương lượng) trong THF (3,2 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung dung dịch TBAF (632 μL , 2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và được dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc, và hỗn hợp sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 108-10 dưới dạng chất rắn màu trắng (100 mg, 80%). LC/MS: m/z 399,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 108-10 (100 mg, 1 đương lượng) trong DME:nước (1,5 mL:0,4 mL, đã được khử oxy trước khi sử dụng) được bổ sung axit (4-flophenyl)boronic (53 mg, 1,5 đương lượng), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (55 mg, 0,075 đương lượng), và Cs_2CO_3 (325 mg, 4 đương lượng). Hỗn hợp được thực hiện trong điều kiện chiếu xạ vi sóng ở 110°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và được tinh chế qua cột silica gel để tạo 108-11 dưới dạng bột màu trắng. LC/MS: m/z 459,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 108-11 (70 mg, 1 đương lượng) trong DCM (1,8 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung DMP (77 mg, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút trước khi được dập tắt bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% và dung dịch NaHCO_3 bão hòa. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy với DCM chứa nước chuẩn. Sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 108-12. LC/MS: m/z 475,1 $[\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 108-12 (60 mg, 1 đương lượng) trong MeNO_2 (0,5 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung Et_3N (25 μL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút trước khi đổ trực tiếp vào cột silica gel để tạo 108-13 dưới dạng chất rắn màu trắng (45 mg, 70%). LCMS: m/z 518,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 108-13 (35 mg, 1 đương lượng) trong MeOH (0,45 mL) ở 0°C được bổ sung NaBH_4 (31 mg) và $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (16,1 mg). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 15 phút trước khi được dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và được pha loãng với EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc, và sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 108-14 dưới dạng chất rắn màu trắng (28 mg, 85%). LC/MS: m/z 488,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

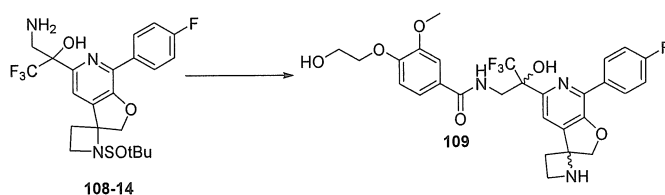
Hỗn hợp đang được khuấy axit (R)-4-(2-hydroxypropoxy)-3-metoxybenzoic (12 mg, 1,0 đương lượng) trong DMF (0,26 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung HATU (20 mg, 1 đương lượng) và DIPEA (20 μL , 2 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút trước khi bổ sung dung dịch 108-14 (25 mg, 1 đương lượng) trong DMF (0,25 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút trước khi được dập tắt bằng dung dịch NaHCO_3 chứa nước 10% và được pha loãng với DCM. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy với DCM chứa nước chuẩn. Sản

phẩm thô được tinh chế thông qua cột HPLC để tạo 108-15 dưới dạng chất rắn màu trắng (20 mg, 56%). LC/MS: 696,2 m/z $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 108-15 (20 mg) trong MeOH (1,0 mL) được thêm dung dịch HCl trong dioxan (0,2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút trước khi được cô đặc dưới áp suất giảm, và sản phẩm thô được tinh chế qua cột HPLC để tạo 108 dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS: 592 m/z $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 90

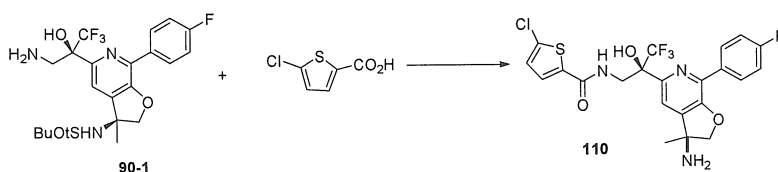
Điều chế hợp chất 109



Hợp chất 108-14 được liên hợp với 4-(2-hydroxyetoxy)-3-metoxibenzoic sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 108 để tạo 109 dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z 578,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 91

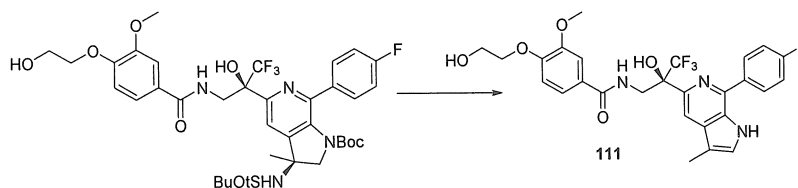
Điều chế hợp chất 110



Hợp chất 90-1 được liên hợp với axit 5-clothiophen-2-cacboxylic sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 108 để tạo 110 dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z 516,0 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 92

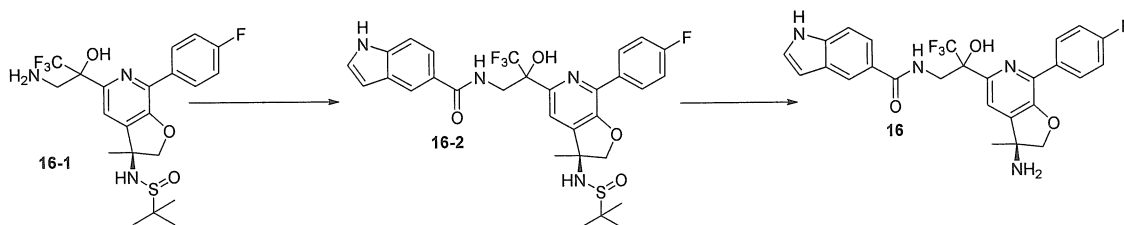
Điều chế hợp chất 111



Hợp chất 111 thu được dưới dạng sản phẩm phụ trong bước khử bảo vệ sử dụng HCl trong MeOH của 51. LCMS: 548,0 m/z $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 93

Điều chế hợp chất 16

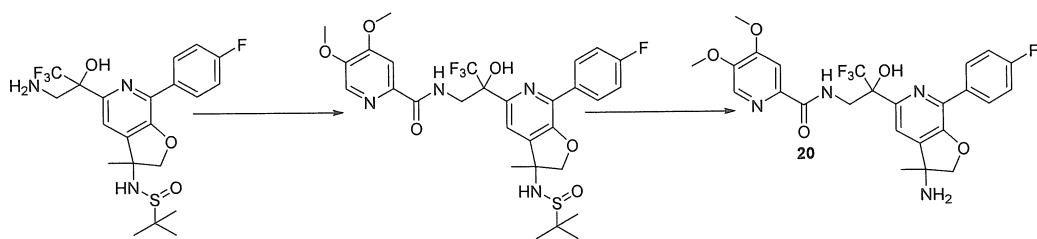


Triethylamin (35 μ L, 0,25 mmol) được thêm vào dung dịch 16-1 (40 mg, 0,084 mmol), axit indol-5-axetic (27 mg, 0,17 mmol) và HATU (67 mg, 0,18 mmol) trong DMF (1 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Sản phẩm phản ứng thô được tinh chế bằng HPLC để tạo 16-2 (41 mg, 78%). LC/MS: m/z 619,20 $[M+H]^+$.

HCl trong đioxan (4N, 0,2 mL) được thêm vào dung dịch 16-2 (41 mg, 0,066 mmol) trong metanol (1 mL), và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Phản ứng được cô đặc, và sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo 16 (35,4 mg, 95%). LC/MS: m/z 515,15 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 94

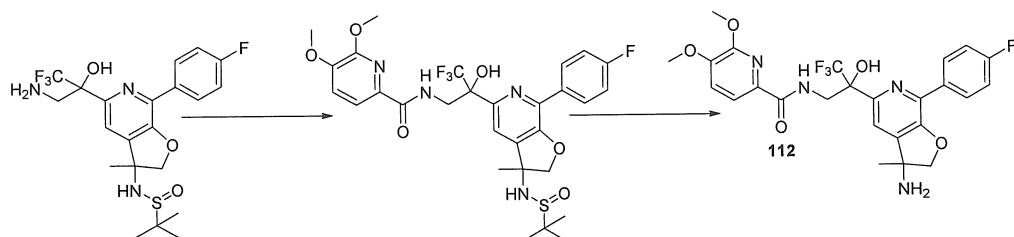
Điều chế hợp chất 20



Hợp chất 20 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 16, bằng cách thay axit 4,5-đimethoxypicolinic trong bước liên hợp. LC/MS: m/z 537,15 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 95

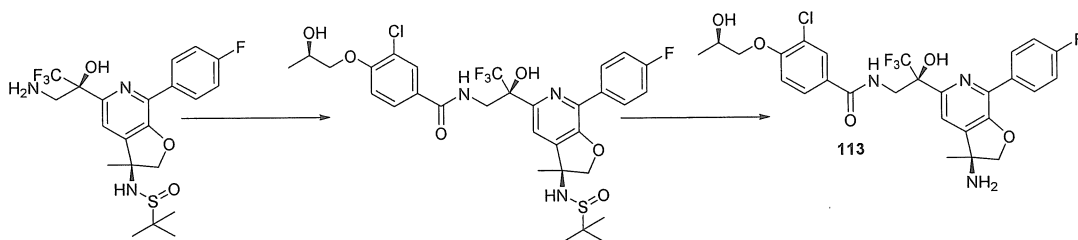
Điều chế hợp chất 112



Hợp chất 112 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 16, bằng cách thay axit 5,6-đimethoxypicolinic trong bước liên hợp. LC/MS: 537,15 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 96

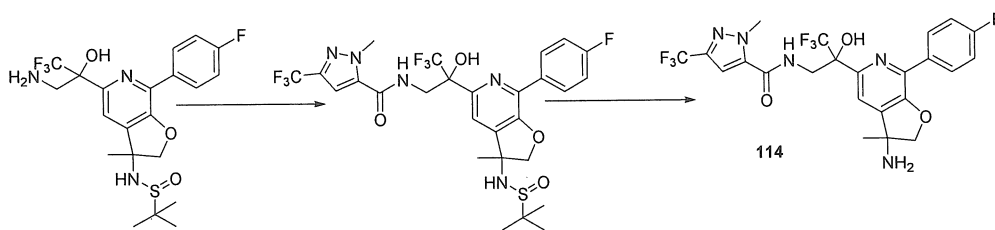
Điều chế hợp chất 113



Hợp chất 113 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 16, bằng cách thay axit (R)-3-clo-4-(2-hydroxypropoxy)benzoic trong bước liên hợp. LC/MS: m/z 583,95 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 97

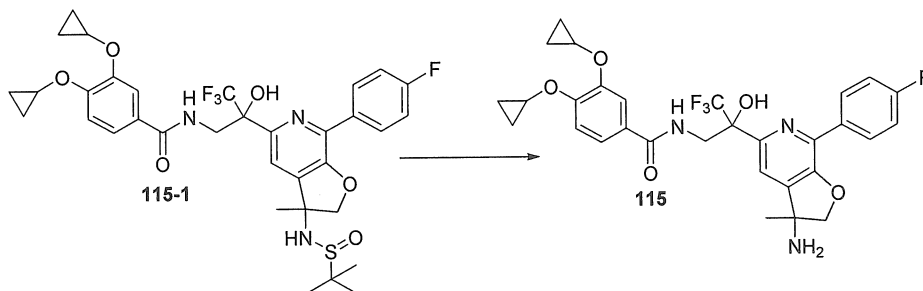
Điều chế hợp chất 114



Hợp chất 114 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 16, bằng cách thay axit 1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-5-cacboxylic trong bước liên hợp. LC/MS: m/z 548,15 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 98

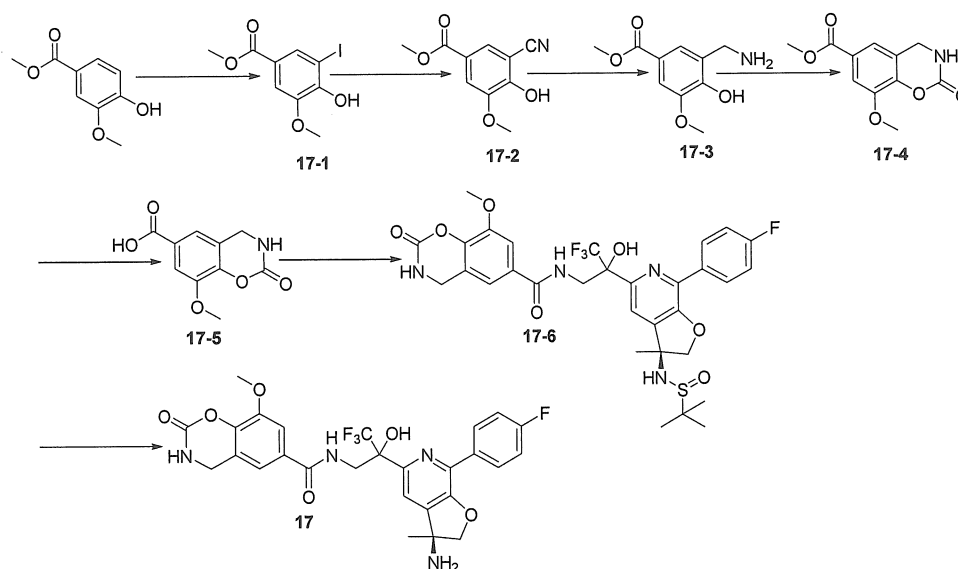
Điều chế hợp chất 115



Hợp chất 115 được điều chế bằng cách khử bảo vệ 115-1 (chất trung gian trong bước tổng hợp 25) theo cách tương tự với 16. LC/MS: m/z 558,05 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 99

Điều chế hợp chất 17



N-Iodosuxinimit (1,2 g, 5,5 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch methyl vanillate (1,0 g, 5,5 mmol) trong axit trifloaxetic (10 mL). Phản ứng được theo dõi bằng LC/MS và được đánh giá là hoàn tất sau 3 giờ. Phản ứng được cô đặc để loại bỏ TFA sau đó được pha loãng với EA. Lốp hữu cơ được rửa với natri thiosulfat và nước muối, được làm khô và cô đặc để tạo 17-1 (0,50 g, 29%). LC/MS: m/z 308,95 $[M+H]^+$.

Đồng xyanua (250 mg, 3,0 mmol) và natri xyanua (50 mg, 1,0 mmol) được thêm vào dung dịch 17-1 (0,33 g, 1,0 mmol) trong DMF (1 mL). Phản ứng được phun bằng khí argon và được gia nhiệt ở 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EA, và được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô và cô đặc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký (hexan:EA) để tạo 17-2 (46 mg, 22%). LC/MS: m/z 206,10 $[M-H]^-$.

Hợp chất 17-2 (46 mg, 0,22 mmol) bị khử trên Pd/C 10% (40 mg) trong 2 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và sản phẩm được cô đặc. 17-3 được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: m/z 212,15 [M+H]⁺.

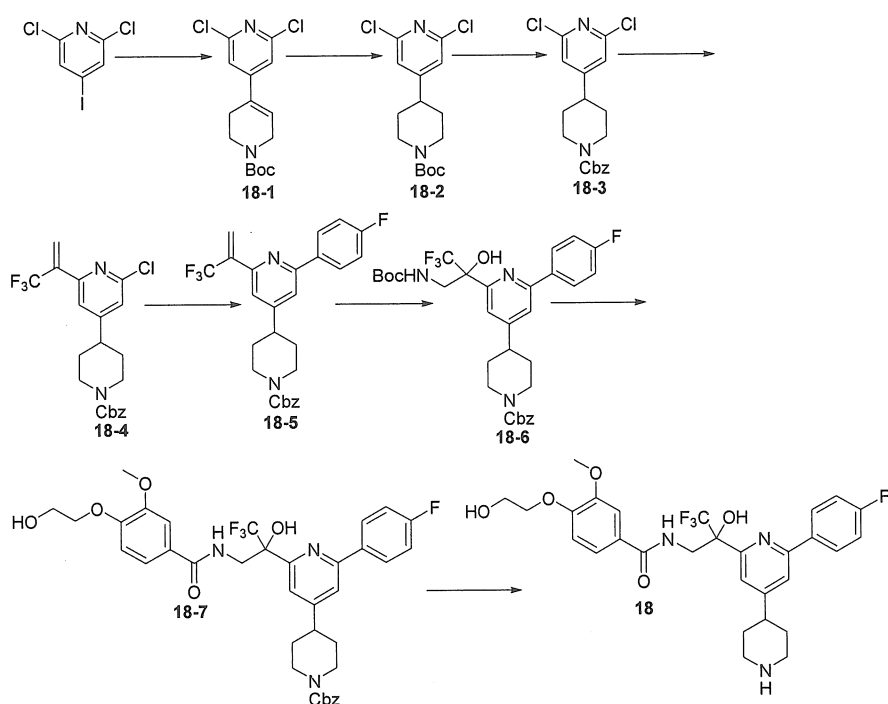
Cacbonyldiimidazol (50 mg, 0,33 mmol) được thêm vào dung dịch 17-3 (50 mg, 0,298 mmol) và triethylamin (0,11 mL, 0,83 mmol) trong DMF. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng EA, và được rửa bằng HCl 1 M và nước muối, được làm khô và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA) để tạo 17-4 (12 mg, 17%). LC/MS: m/z 238,05 [M+H]⁺.

HCl (0,5 mL) cô đặc được thêm vào dung dịch 17-4 (12 mg, 0,051 mmol) trong 4N HCl/dioxan (0,5 mL), và phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, và 17-5 thô được sử dụng mà không cần tinh chế. LC/MS: m/z 221,75 [M-H]⁻.

Hợp chất 17-6 và 17 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 16. 17-6: LC/MS: m/z 681,20 [M+H]⁺. 17: LC/MS: m/z 515,15 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 100

Điều chế hợp chất 18



Pd(dppf)Cl_2 (0,27 g, 0,37 mmol) được thêm vào dung dịch 2,6-điclo-4-iodopyridin (2,0 g, 7,3 mmol), este pinacol axit 1-Boc-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-boronic (2,1 g, 7,3 mmol) và xesi cacbonat (7,1 g, 22 mmol) trong dimetoxetan (10 mL) và nước (1 mL). Phản ứng được phun bằng khí argon và được gia nhiệt trong môi trường chiếu xạ vi sóng ở 110°C trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với EA, và được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô và cô đặc. 18-1 (1,62 g, 67%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). LC/MS: m/z 329,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

18-1 (1,62 g, 4,9 mmol) được xử lý bằng PtO_2 (0,16 g) trong môi trường H_2 trong 1 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và 18-2 (1,46 g, 90%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: m/z 331,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4N HCl/dioxan (10 mL) được thêm vào 18-2 (1,46 g, 4,4 mmol), và phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc và được tái huyền phù ngay lập tức trong điclometan. Benzyl cloformat (0,75 mL, 5,3 mmol) và trietyl amin (1,5 mL, 11 mmol) được bổ sung, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ.

Phản ứng được rửa với HCl 1N và nước muối, được làm khô và cô đặc. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA) để tạo 18-3 (0,84 g, 52%). LC/MS: m/z 365,05 [M+H]⁺.

Pd(dppf)Cl₂ (84 mg, 0,11 mmol) được thêm vào dung dịch 18-3 (0,84 g, 2,3 mmol), este glycol hexylen axit 1-(triflometyl)vinylboronic (0,51 g, 2,3 mmol) và xesi cacbonat (2,2 g, 6,9 mmol) trong đimetoxyetan (6 mL) và nước (0,6 mL). Phản ứng được phun bằng khí argon và được gia nhiệt trong môi trường chiếu xạ vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Phản ứng được khuấy và được tinh chế như đã mô tả bên trên dành cho 18-1 để tạo 18-4 (0,266 g, 27%). LC/MS: m/z 425,10 [M+H]⁺.

Pd(dppf)Cl₂ (23 mg, 0,031 mmol) được thêm vào dung dịch 18-4 (0,266 g, 0,63 mmol), axit 4-flophenyl boronic (88 mg, 0,63 mmol) và xesi cacbonat (0,61 g, 1,9 mmol) trong đimetoxyetan (2 mL) và nước (0,2 mL). Phản ứng được phun khí argon và được gia nhiệt trong môi trường chiếu xạ vi sóng ở 110°C trong 90 phút. Phản ứng được khuấy và được tinh chế như đã mô tả bên trên dành cho 18-1 để tạo 18-5 (0,27 g, 88%). LC/MS: m/z 485,15 [M+H]⁺.

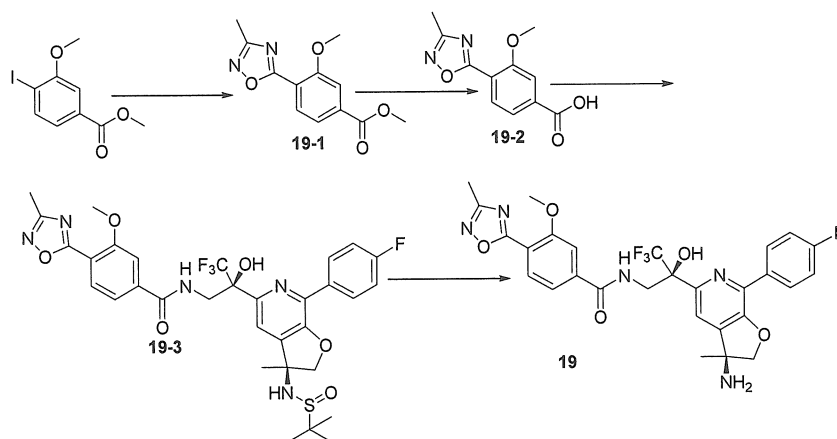
Kali osmat (41 mg, 0,11 mmol) được thêm vào dung dịch 18-5 (0,27 g, 0,56 mmol) và *tert*-butyl tosyloxycacbammat (0,30 g, 1,1 mmol) trong *t*-butanol (2 mL) và nước (0,6 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp thô được sử dụng trực tiếp cho sắc ký cột nhanh và 18-6 (45 mg, 13%) được rửa giải bằng hexan:EA. LC/MS: m/z 618,30 [M+H]⁺.

Hợp chất 18-7 được điều chế theo phương pháp tương tự với phương pháp điều chế 16-2. LC/MS: m/z 712,25 [M+H]⁺.

Hợp chất 18-7 (17 mg) được hydro hóa trên 10% Pd/C (5 mg) trong EtOH (5 mL) trong 1 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và sản phẩm được tinh chế bởi HPLC để tạo 18 (5,7 mg). LC/MS: m/z 578,02 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 101

Điều chế hợp chất 19



$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,12 g, 0,17 mmol) được thêm vào dung dịch metyl 4-iodo-3-metoxibenzoat (1,0 g, 3,4 mmol), (Z)-N'-hydroxyaxetimidamit (0,7 g, 10 mmol), và trimetylamin (0,95 mL, 6,8 mmol) trong toluen (20 mL). Phản ứng được phun khí argon, sau đó sục cacbon monoxit trong dung dịch trong 5 phút. Phản ứng được gia nhiệt ở bình ngưng hồi lưu trong môi trường cacbon monoxit qua đêm. Phản ứng được pha loãng với EA và được rửa bằng nước muối, được làm khô và cô đặc. 19-1 (60 mg, 7%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (d, $J = 8,8$, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 2,49 (s, 3H).

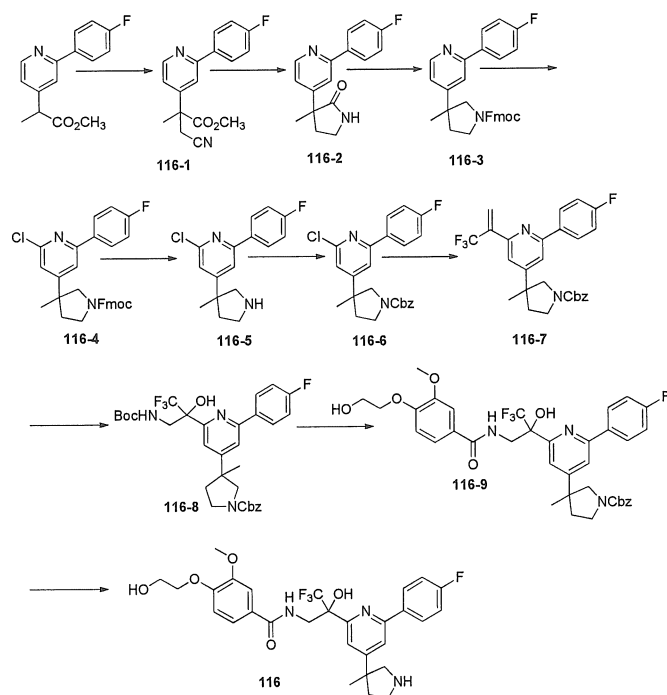
Natri hydroxy (2 N, 1 mL) được thêm vào dung dịch 19-1 (60 mg, 0,24 mmol) trong metanol (4 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được axit hóa với HCl 2N. Sản phẩm được tách chiết với EA, được rửa với nước muối, được làm khô và cô đặc để tạo 19-2 (42 mg, 75%). LC/MS: m/z 235,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 19-3 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 16-2. LC/MS: m/z 692,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 19 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 16. LC/MS: m/z 588,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 102

Điều chế hợp chất 116



Hỗn hợp đang được khuấy metyl 2-(2-(4-flophenyl)pyridin-4-yl)propanoat (320 mg, 1,234 mmol) trong THF (4,6 mL) ở -78°C được thêm từng giọt dung dịch LiHMDS trong THF (1,87 mL, 1,85 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút trước khi dung dịch bromoaxetonitril (178 mg, 1,48 mmol) trong THF (0,5 mL) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 1 giờ trước khi được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng nước và được pha loãng với EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 116-1 dưới dạng dầu không màu (150 mg); LC/MS: m/z 299,10 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Hợp chất 116-1 (1,13 g, 3,8 mmol) được hydro hóa ở 345 kPa (50 psi) trên PtO_2 (200 mg) trong EtOH (20 mL) và HCl 1N (1 mL) trong 4 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và phản ứng được cô đặc đến 5 mL. Natri bicacbonat bão hòa được bổ sung đến khi phản ứng là bazơ, và hỗn hợp được gia nhiệt ở bình ngưng hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EA, được rửa với nước và

nước muối, được làm khô và cô đặc. 116-2 (0,30 g, 26%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (EA).

Lithi nhôm hydrua (2 mL, 2,0 mmol) được thêm vào dung dịch 116-2 (0,30 g, 0,99 mmol) trong THF (3 mL), và dung dịch được gia nhiệt ở bình ngưng hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được dập tắt bằng $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$. Chất rắn được lấy ra bằng cách lọc, và được rửa với EA. Dung dịch lọc được cô đặc và được sử dụng ngay. Amin thô từ bước 1 được hòa tan trong điclorometan. Hỗn hợp đang được khuấy này được thêm DIEA (0,52 mL, 3,0 mmol) và 9-florenylmetylcloformat (0,51 g, 1,9 mmol). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EA, được rửa bằng HCl 1N và nước muối, được làm khô và cô đặc. 116-3 (0,30 g, 64%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh. LC/MS: m/z 479,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Axit *meta*-Cloperbenzoic (0,30 g, 1,1 mmol) được thêm vào dung dịch 116-3 (0,30 g, 0,63 mmol) trong điclorometan (3 mL), và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được pha loãng với EA và được rửa bằng natri cacbonat và nước muối, được làm khô và cô đặc. N-oxit thô được hòa tan ngay lập tức trong POCl_3 (10 mL) và được gia nhiệt ở 60°C trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi, và cặn được hòa tan trong EA. Các lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO_3 và nước muối, được làm khô và cô đặc. 116-4 (0,16 g, 49%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexanEA). LC/MS: m/z 513,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Piperidin (0,2 mL) được thêm vào dung dịch 116-4 (0,16 g, 0,31 mmol) trong DMF (1 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. 116-5 (0,064 g, 71%) được tinh chế bằng HPLC. LC/MS: m/z 291,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Benzyl cloformat (0,047 mL, 0,33 mmol) được thêm vào dung dịch 116-5 (64 mg, 0,22 mmol) và DIEA (0,11 mL, 0,66 mmol) trong CH_2Cl_2 (1 mL), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với EA, được rửa với HCl 1N, bicacbonat và nước muối, được làm khô và cô đặc. 116-6 (53 mg, 55%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). LC/MS: m/z 425,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

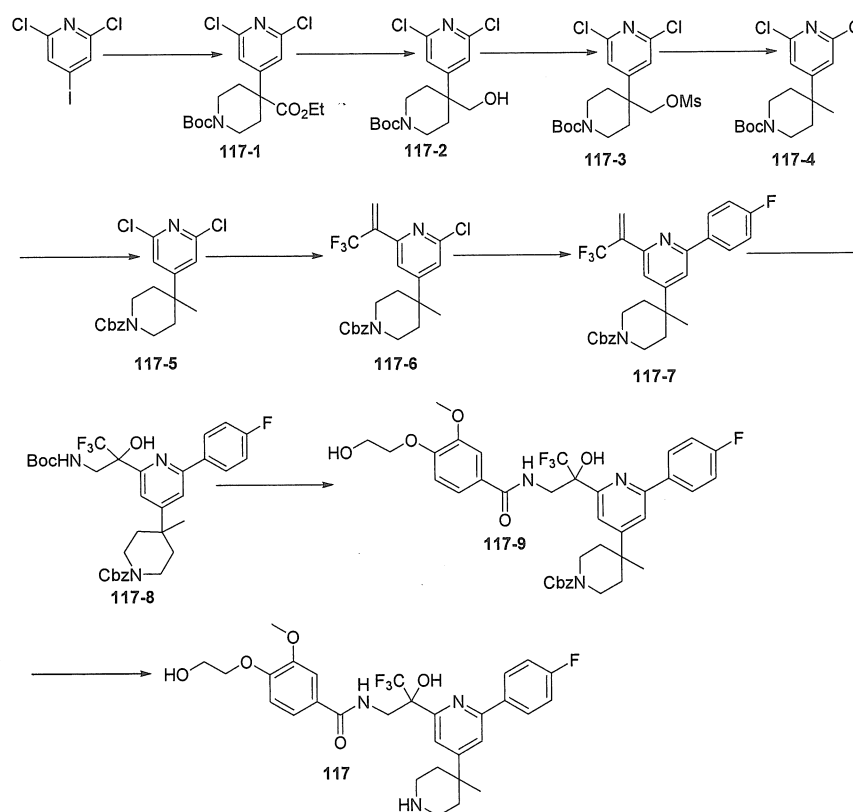
Hợp chất 116-7 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-4. LC/MS: m/z 485,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất 116-8 được điều chế theo phương pháp

tương tự như phương pháp điều chế 18-6. LC/MS: m/z 618,25 $[M+H]^+$. Hợp chất 116-9 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-7. LC/MS: m/z 712,25 $[M+H]^+$.

Hợp chất 116 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18. LC/MS: m/z 578,25 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 103

Điều chế hợp chất 117



NaHMDS (10,0 mL, 10 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 1-tert-butyl-4-ethyl piperidin-1,4-dicarboxylat (2,0 g, 7,8 mmol) trong THF (5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Anion được thêm vào dung dịch 2,6-điclo-4-iodopyridin (2,0 g, 7,8 mmol) trong THF (5 mL) ở 0°C, và phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng HCl 1N và được tách chiết với EA.

Các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô và cô đặc. 117-1 (1,21 g, 41%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). LC/MS: m/z 425,10 $[M+Na]^+$.

Natri borohydrua (0,36 g, 9,4 mmol) được thêm vào dung dịch 117-1 (0,76 g, 1,9 mmol) trong EtOH (15 mL) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc một chút và được pha loãng với EA. Các lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô và cô đặc. 117-2 (0,59 g, 84%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). LC/MS: m/z 380,05 $[M+Na]^+$.

Metansulfonyl clorua (0,18 mL, 2,3 mmol) được thêm vào dung dịch 117-2 (0,59 g, 1,6 mmol) và DIEA (0,56 mL, 3,2 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) ở $0^\circ C$. Hỗn hợp được khuấy ở $0^\circ C$ trong 45 phút. Hỗn hợp được pha loãng với CH_2Cl_2 và được rửa bằng HCl 1N và nước muối, được làm khô và cô đặc. 117-3 (0,498 g, 58%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). LC/MS: m/z 461,10 $[M+Na]^+$.

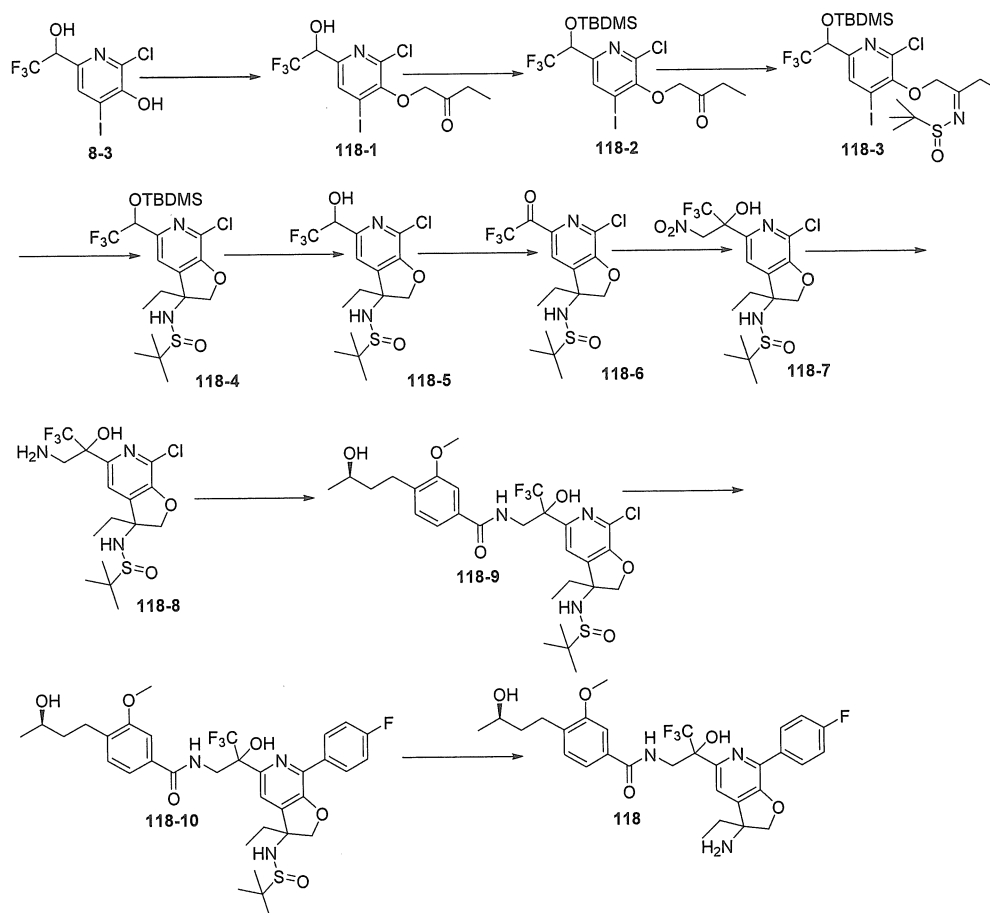
Zn (0,89 g, 14 mmol) được thêm vào dung dịch 117-3 (0,435 g, 0,92 mmol) và natri iodua (0,69 g, 4,6 mmol) trong DMF (2 mL), và hỗn hợp được khuấy ở $110^\circ C$ qua đêm. Hỗn hợp được pha loãng với EA và được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô và cô đặc. 117-4 (0,165 g, 52%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). LC/MS: m/z 366,95 $[M+Na]^+$.

Hợp chất 117-5 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-3. LC/MS: m/z 378,95 $[M+H]^+$. Hợp chất 117-6 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-4. LC/MS: m/z 438,95 $[M+H]^+$. Hợp chất 117-7 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-5. LC/MS: m/z 499,00 $[M+H]^+$. Hợp chất 117-8 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-6. LC/MS: m/z 632,10 $[M+H]^+$. Hợp chất 117-9 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-7. LC/MS: m/z 726,15 $[M+H]^+$.

Hợp chất 117 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18. LC/MS: m/z 529,15 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 104

Điều chế hợp chất 118



Hợp chất 118-1 được điều chế từ 8-3 theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 8-4. LC/MS: m/z 423,75 $[M+H]^+$.

Tert-butyldimetylsilyl clorua (1,2 g, 8,0 mmol) được thêm vào dung dịch 118-1 (1,7 g, 4,0 mmol) và imidazol (0,82 g, 8,0 mmol) trong DMF (8 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EA và được rửa với nước và nước muối. Dung môi được loại bỏ bằng cách lọc, và 118-2 (1,53 g, 70%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). LC/MS: m/z 537,90.

Hợp chất 118-3 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 8-5. LC/MS: m/z 640,90 $[M+H]^+$. Hợp chất 118-4 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 8-6. LC/MS: m/z 515,00 $[M+H]^+$.

Tetrabutylamoni florua (1,6 mL, 1,6 mmol) được thêm vào dung dịch 118-4 (0,76 g, 1,48 mmol) trong THF (10 mL), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc, và 118-5 (0,52 g, 80%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh. LC/MS: m/z 400,95 [M+H]⁺.

Hợp chất 118-6 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 8-7. LC/MS: m/z 398,95 [M+H]⁺.

Trietylamin (0,18 mL, 1,3 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 118-6 (90,44 g, 1,1 mmol) trong nitrometan (4 mL), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất thô được cho trực tiếp lên cột sắc ký nhanh và 118-7 (0,47 g, 91%) được rửa giải (hexane:EA). LC/MS: m/z 459,95 [M+H]⁺.

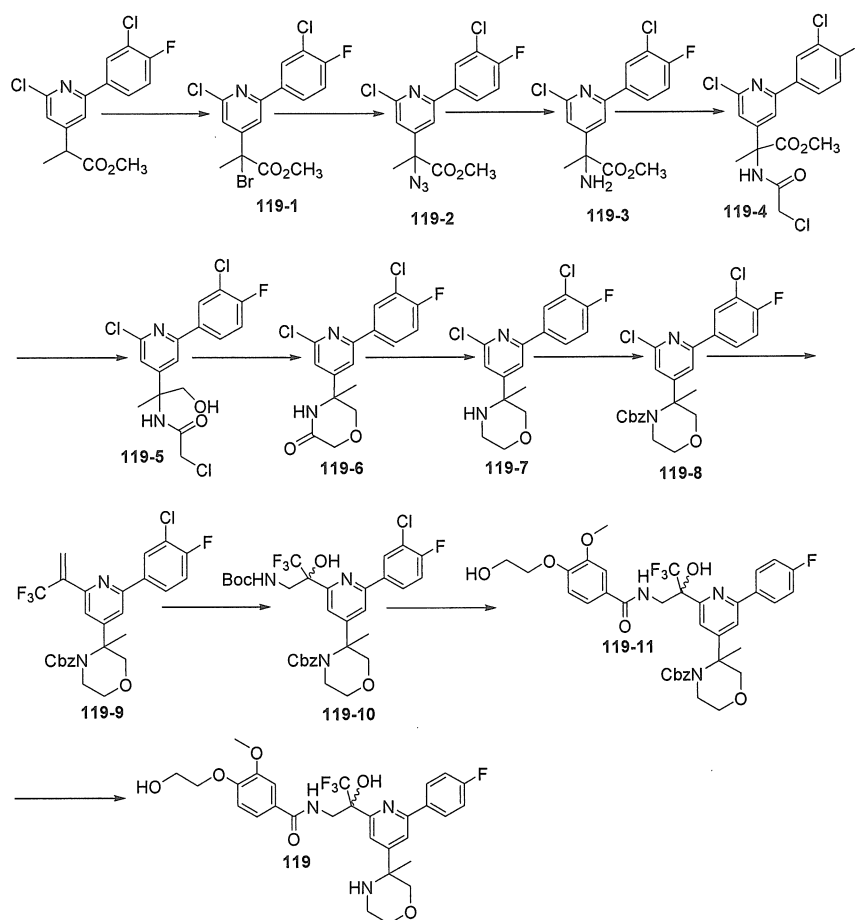
Natri borohyđrua (0,46 g, 12 mmol) được thêm vào dung dịch 118-7 (0,47 g, 1,0 mmol) và NiCl₂ (0,24 g, 1,0 mmol) trong MeOH (7 mL) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng natri bicacbonat và được tách chiết với EA. 118-8 được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: m/z 429,95 [M+H]⁺.

Hợp chất 118-9 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 16-2. LC/MS: m/z 638,00 [M+H]⁺. Hợp chất 118-10 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-5. LC/MS: m/z 698,10 [M+H]⁺.

Hợp chất 118 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 8. LC/MS: m/z 594,10 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 105

Điều chế hợp chất 119



Brom (42 μ L, 0,84 mmol) được thêm vào dung dịch methyl 2-(2-clo-6-(3-clo-4-flophenyl)pyridin-4-yl) proprionat (0,213 mg, 0,76 mmol) trong axit axetic (1 mL), và dung dịch được gia nhiệt ở 100°C, trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ, và hỗn hợp được cô đặc. Sau đó hỗn hợp được pha loãng với EA, được rửa với $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaHCO_3 và nước muối. 119-1 (0,224 g, 72%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (EA:hexan). LC/MS: m/z 407,80 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Natri azit (5 đương lượng) được thêm vào dung dịch 119-1 (0,224 g, 0,69 mmol) trong MeOH (3 mL), và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EA, được rửa với nước muối, được làm khô và cô đặc. 119-2

thô (0,32 g) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). LC/MS: m/z 414,80 $[M+H]^+$.

Hợp chất 119-2 (0,32 g, 0,87) được hydro hóa trên 10% Pd/C (30 mg) trong EtOH trong 1 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và 119-3 được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: m/z 342,85 $[M+H]^+$.

Cloaxetylclorua (68 μ L, 8,9 mmol) được thêm vào dung dịch 119-3 (0,27 g, 0,78 mmol) và DIEA (0,20 mL, 1,2 mmol) trong CH_2Cl_2 ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với EA, được rửa với HCl 1N và nước muối, được làm khô và cô đặc để tạo 119-4. LC/MS: m/z 419,80 $[M+H]^+$.

Hợp chất 119-4 bị khử bằng natri borohyđrua trong MeOH ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng HCl 1N và được tách chiết với EA. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (EA) để tạo 119-5. LC/MS: m/z 392,75 $[M+H]^+$.

Kali t-butyilat (10 mg) được thêm vào dung dịch 119-5 trong THF (1 mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng HCl 1N và được tách chiết với EA. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA) để tạo 119-6 (30 mg). LC/MS: m/z 354,90 $[M+H]^+$.

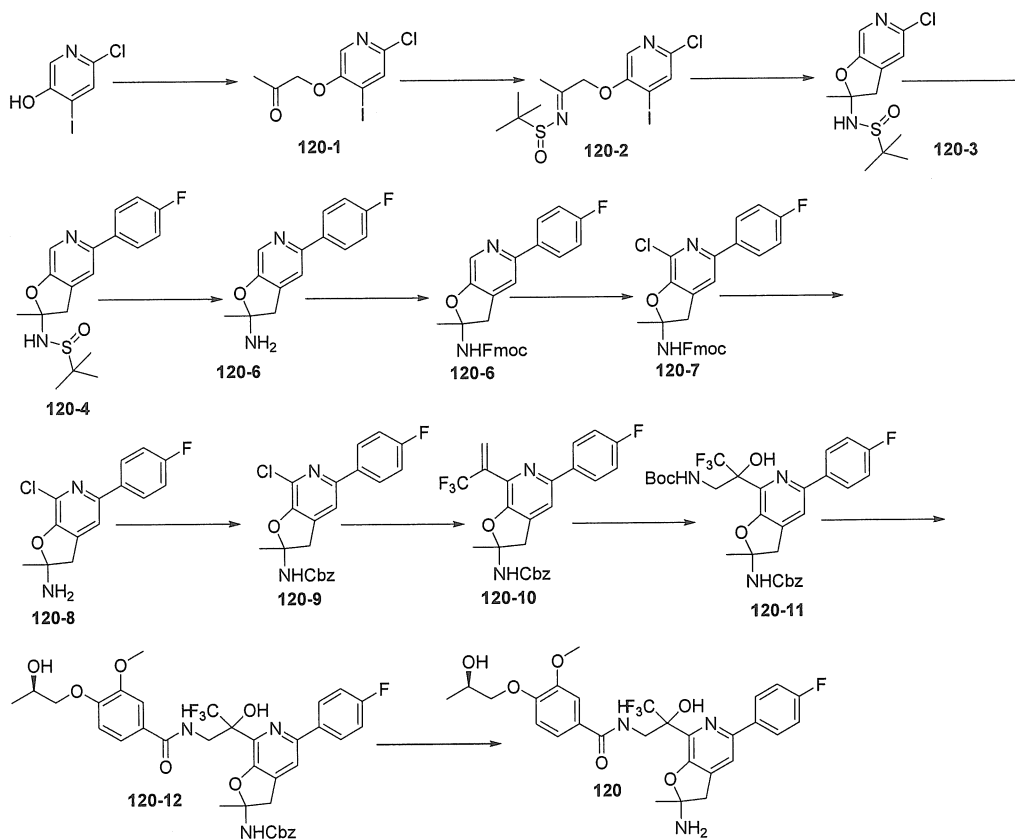
Boran-đimetyl sulfua (10 μ L, 0,006 mmol) được thêm vào dung dịch 119-6 (30 mg, 0,088 mmol) trong THF (2 mL), và hỗn hợp được gia nhiệt ở bình ngưng hồi lưu trong 30 phút. Phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và được dập tắt bằng MeOH và 3 giọt HCl cô đặc. Hỗn hợp được gia nhiệt ở bình ngưng hồi lưu trong 1,5 giờ để phá vỡ phức borat. Phản ứng được cô đặc để loại bỏ các dung môi, và 119-7 được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: m/z 342,85 $[M+H]^+$.

Hợp chất 119-8 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-3. LC/MS: m/z 474,95 $[M+H]^+$. Hợp chất 119-9 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-4. LC/MS: m/z 535,00 $[M+H]^+$. Hợp chất 119-10 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-6. LC/MS: m/z 668,05 $[M+H]^+$. Hợp chất 119-11 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 16-2. LC/MS: m/z 762,10 $[M+H]^+$.

Hợp chất 119 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18. LC/MS: m/z 594,05 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 106

Điều chế hợp chất 120

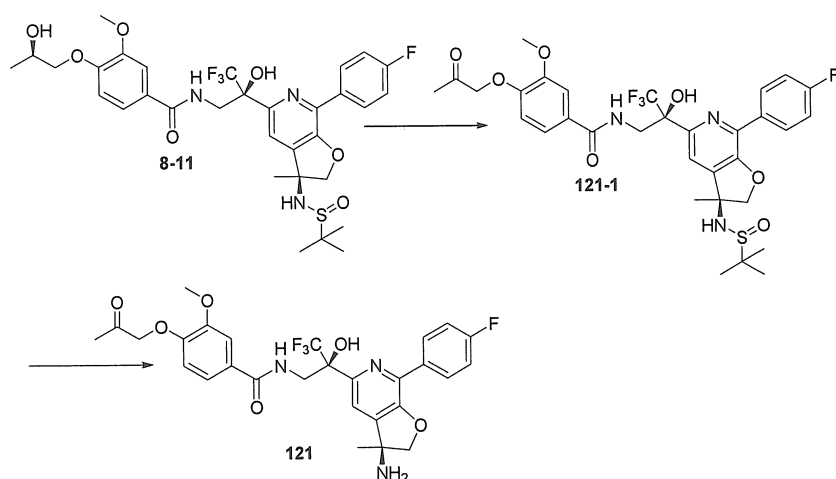


Hợp chất 120-1 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 8-4. LC/MS: m/z 255,85 $[M+H]^+$. Hợp chất 120-2 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 8-5. LC/MS: m/z 414,80 $[M+H]^+$. Hợp chất 120-3 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 8-6. LC/MS: m/z 288,95 $[M+H]^+$. Hợp chất 120-4 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-5. LC/MS: m/z 349,00 $[M+H]^+$. Hợp chất 120-5 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 16. Hợp chất 120-6 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 116-3. LC/MS: m/z 467,05 $[M+H]^+$. Hợp chất 120-7 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 116-4. LC/MS: m/z $[M+Na]^+$. 523,00. Hợp chất 120-8 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 116-5. LC/MS: m/z 266,05

$[M+H]^+$. Hợp chất 120-9 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 116-6. LC/MS: m/z 412,95 $[M+H]^+$. Hợp chất 120-10 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-4. LC/MS: m/z 473,00 $[M+H]^+$. Hợp chất 120-11 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-6. LC/MS: m/z 507,00 $[M+H]^+$. Hợp chất 120-12 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-7. LC/MS: m/z 714,10 $[M+H]^+$. Hợp chất 120 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18. LC/MS: m/z 580,05 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 107

Điều chế hợp chất 121

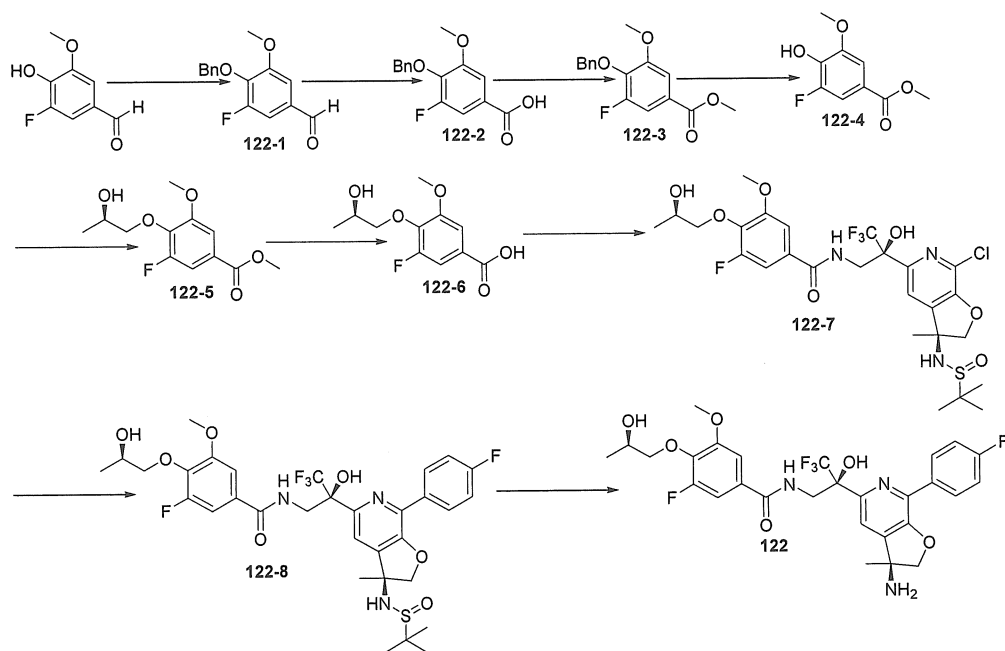


Dess-Martin periodinane (25 mg, 0,061 mmol) được thêm vào dung dịch 8-11 (32 mg, 0,047 mmol) trong điclorometan (1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng EA, được rửa bằng Na_2CO_3 và nước muối, được làm khô và cô đặc. 121-1 được sử dụng thô trong phản ứng tiếp theo. LC/MS: m/z 682,25 $[M+H]^+$.

Hợp chất 121-1 bị khử bảo vệ theo phương pháp tương tự như phương pháp sử dụng với 16 để tạo 121. LC/MS: m/z 578,00 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 108

Điều chế hợp chất 122



Benzyl bromua (0,64 mL, 5,4 mmol) được thêm vào dung dịch 3-flu-4-hydroxy-5-metoxibenzaldehyt (0,70 g, 4,12 mmol) và kali cacbonat (1,7 g, 12 mmol) trong axetonitril (10 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được pha loãng với EA, được rửa với nước và nước muối, được làm khô và cô đặc. 122-1 (0,37 g, 34%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,81 (d, $J=1,2$, 1H), 7,42-7,44 (m, 2H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,19-7,30 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 3,92 (s, 3H).

Hợp chất 122-1 (0,37 g, 1,4 mmol) trong axeton (2 mL) được thêm từng giọt vào dung dịch kali permanganat (0,29 g, 2,1 mmol) trong nước (2 mL). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch natri bisulfit bão hòa và được axit hóa với HCl. 122-2 (0,34 g, 86%) được tách chiết với EA và được sử dụng mà không tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42-7,45 (m, 4H), 7,24-7,34 (m, 3H), 5,20 (s, 2H), 3,90 (s, 3H).

Axetyl clorua (1,0 mL) được thêm vào MeOH (15 mL) từng giọt ở 0°C . Dung dịch này được thêm vào 122-2 0,34 g, 1,2 mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt ở bình

ngưng hồi lưu qua đêm. Dung môi được loại bỏ bằng làm bay hơi và 122-3 (0,172 g, 42%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,30-7,44 (m, 7H), 5,17 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

Hợp chất 122-3 (0,172 g, 0,59 mmol) được hydro hóa trên 10% Pd/C (25 mg) trong etanol (20 mL) trong 1 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và phản ứng được cô đặc. 122-4 (0,104 g, 88%) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,45 (dd, $J = 16,1, 10,8$, 1H), 7,36 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

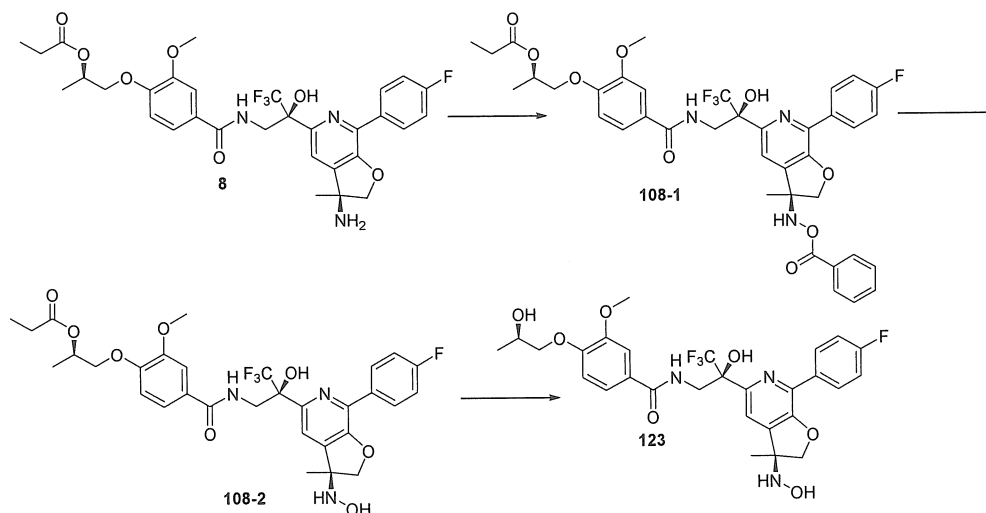
(R)-Propylenoxit (0,18 mL, 2,6 mmol) được thêm vào dung dịch 122-4 (0,104 g, 0,52 mmol) và kali cacbonat (0,14 g, 1,0 mmol) trong DMF (2 mL). Phản ứng được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Phản ứng được pha loãng với EA, được rửa với nước và nước muối, được làm khô và cô đặc. 122-5 (20 mg, 15%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,44 (m, 2H), 4,20-4,21 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,7603.86 (m, 1H), 1,17 (d, $J = 6,0$, 3H).

Hợp chất 122-6 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 19-2. Hợp chất 122-7 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-7. LC/MS: m/z 442,15 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất 122-8 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-5. LC/MS: m/z 702,25 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 122-8 bị khử bảo vệ theo phương pháp tương tự như phương pháp sử dụng với 16-2 để tạo 122. LC/MS: m/z 599,05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 109

Điều chế hợp chất 123



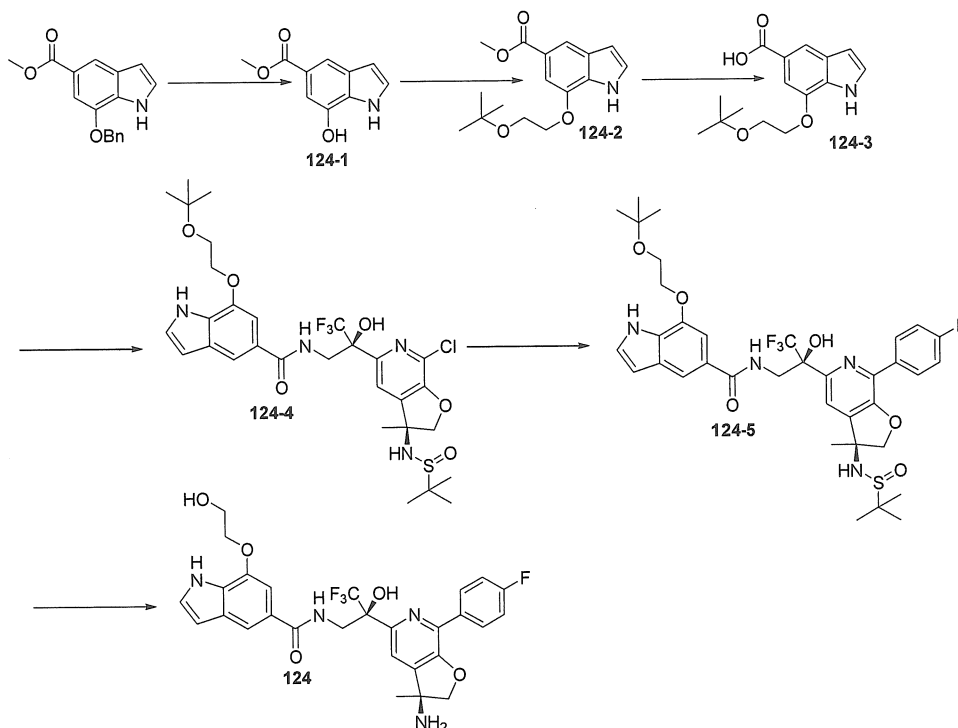
Benzoyl peroxit (0,25 g, 1,0 mmol) được thêm vào dung dịch 8 (131 mg, 0,21 mmol) và K_2HPO_4 (0,25 g, 1,4 mmol) trong DMF (1 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được rửa với nước và nước muối, được làm khô và cô đặc. 123-1 (0,15 g, 90%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). LC/MS: m/z 756,25 $[M+H]^+$.

Hydrazin hydrat (0,5 mL) được thêm vào dung dịch 123-1 (250 mg, 0,32 mmol) trong THF (0,5 mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được rửa với nước và nước muối, được làm khô và cô đặc. 123-2 được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: m/z 652,25 $[M+H]^+$.

HCl 2N (0,1 mL) và HCl cô đặc (3 giọt) được thêm vào dung dịch 123-2 (57 mg, 0,088 mmol) trong THF (1 mL). Phản ứng được gia nhiệt ở $50^\circ C$ trong 20 phút. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat, được rửa với nước muối, được làm khô và cô đặc. Sản phẩm cuối được tinh chế bằng HPLC để tạo 123 (7 mg, 16%). LC/MS: m/z 596,25 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 110

Điều chế hợp chất 124



Metyl 7-(benzyloxy)-1H-indol-5-cacboxylat (0,22 g) được hydro hóa trên 10% Pd/C (30 mg) trong EtOH trong 2 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và hỗn hợp được cô đặc để tạo 124-1 (0,13 g 92%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,54 (br. s, 1H), 8,03 (d, $J = 0,8$, 1H), 7,37 (d, $J = 0,8$, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 6,61 – 6,62 (m, 1H), 3,92 (s, 3H).

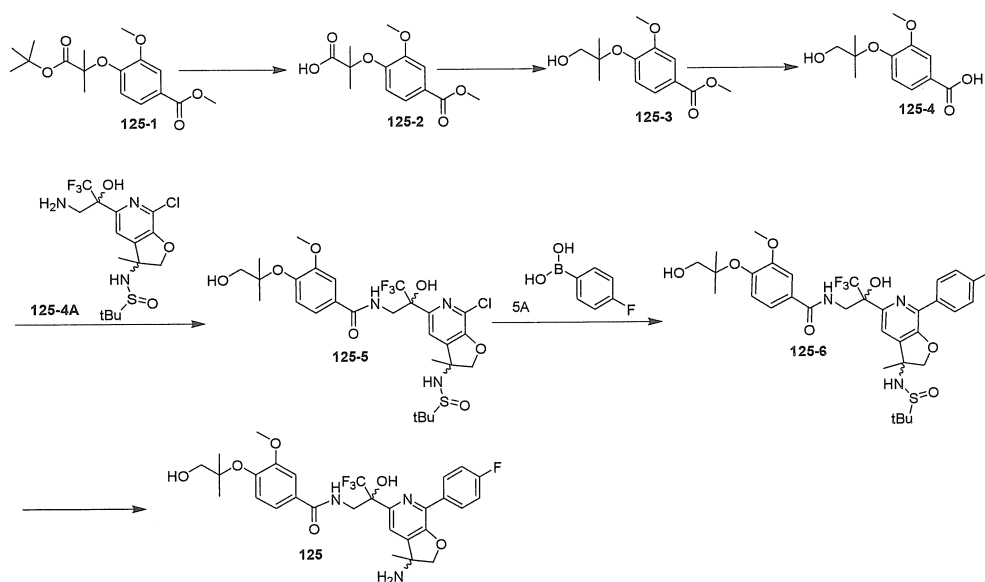
Diisopropylazodicacboxylat (53 μL , 0,27 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch 109-1 (47 mg, 0,25 mmol), 2-(*tert*-butoxy)etanol (44 mg, 0,27 mmol) và triphenylphosphin (71 mg, 0,27 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc và sản phẩm 124-2 (50 mg, 68%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan/etyl axetat). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 9,31 (br. s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,19-7,20 (m, 1H), 6,58-6,59 (m, 1H), 5,28 (t, $J = 5,2$, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,77 (t, $J = 5,2$, 2H), 1,26 (s, 9H).

Hợp chất 124-3 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 19-2. Hợp chất 124-4 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-7. LC/MS: m/z 675,20 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất 124-5 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 18-5. LC/MS: m/z 735,30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 124 được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 16. LC/MS: m/z 575,00[M+H]⁺.

VÍ DỤ 111

Điều chế hợp chất 125

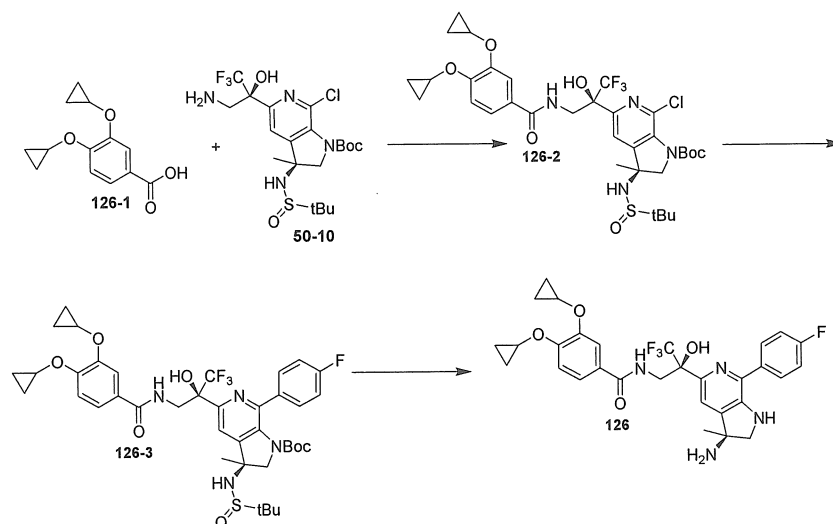


Hợp chất 125-1 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được cung cấp trong WO 2010/71813 A1, và Hợp chất 125-4A được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được cung cấp trong WO 2015/26792 A1.

Hợp chất 125 (5 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 sử dụng 125-1. MS: m/z 594,0 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 112

Điều chế hợp chất 126

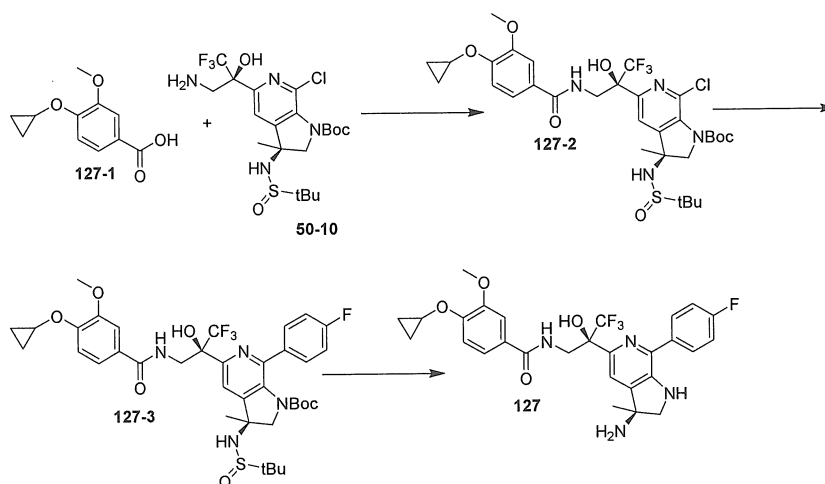


Hợp chất 126-1 được điều chế bằng các phương pháp như đã mô tả trong điều chế 25.

Hợp chất 126 (11 mg, chất rắn màu vàng nhạt) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 sử dụng 126-1 và 50-10. MS: m/z 609,1 $[M+Na]^+$.

VÍ DỤ 113

Điều chế hợp chất 127

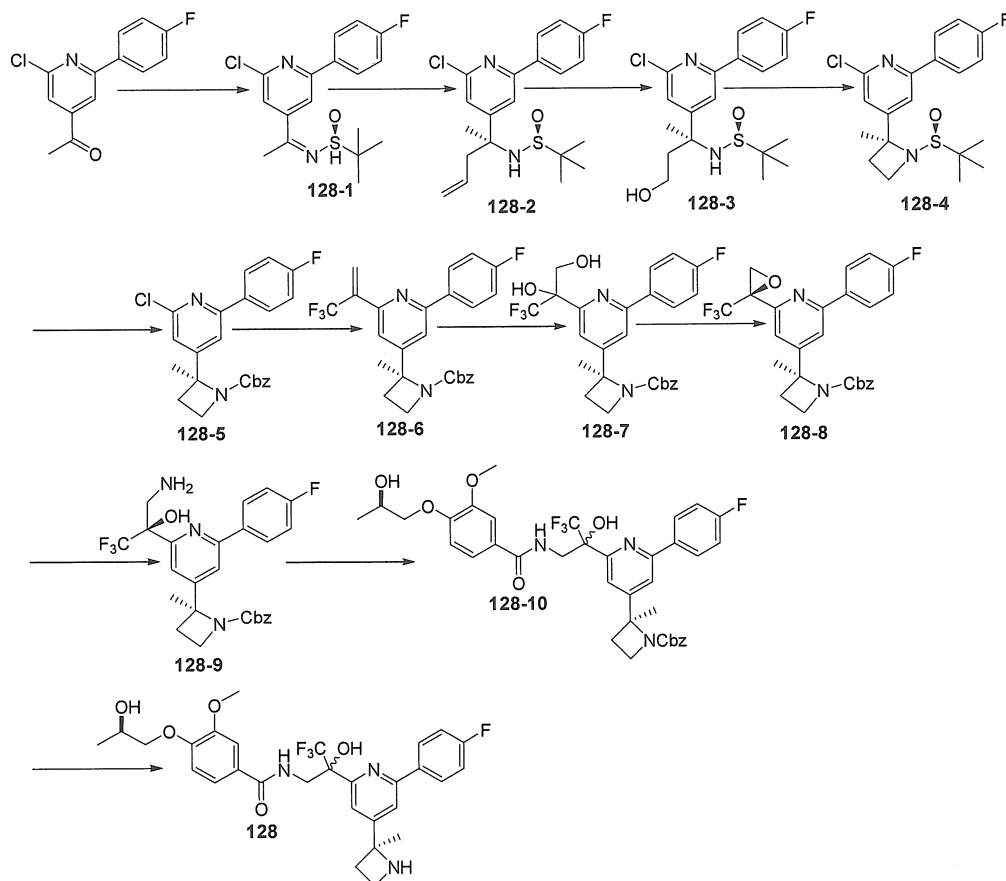


Hợp chất 127-1 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được cung cấp trong WO 2015/26792 A1

Hợp chất 127 (46 mg, chất rắn màu vàng) được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 21 sử dụng 127-1 và 50-10. MS: m/z 561,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 114

Điều chế hợp chất 128



Hợp chất 128-1 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 103-5. LC/MS: m/z 353,0 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 128-1 (6 g, 1 đương lượng) trong THF (85 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung allyl bromua (6,2 g, 3 đương lượng), Zn (3,3 g, 3 đương lượng), và $\text{In}(\text{OTf})_3$ (12,4 g, 1,3 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và được pha loãng với EtOAc. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút trước khi

được lọc qua tấm celite. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Sản phẩm thô được tinh chế qua silica gel để tạo 128-2. LC/MS: m/z 395,1 [M+H]⁺.

Hỗn hợp đang được khuấy 128-2 (6,7 g) trong axeton/nước (80 mL, 3:1) ở nhiệt độ phòng được bổ sung K₂OsO₄.2H₂O (680 mg) và NMO (4,0 g). Hỗn hợp được khuấy trong vài giờ ở nhiệt độ phòng. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa và được pha loãng với EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Diol thô được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm. LC/MS: m/z 429,1 [M+H]⁺.

Diol thô được hòa tan trong axetonitril (60 mL). Hỗn hợp này được bổ sung Pb(OAc)₄ (9,1 g) theo từng phần trong 5 phút. Sau 1 giờ khuấy ở nhiệt độ phòng, celite được cho vào. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ trước khi được lọc qua tấm celite. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC/MS: m/z 397,1 [M+H]⁺.

Hỗn hợp đang được khuấy của aldehyt thô trong MeOH (30 mL) ở 0°C được bổ sung NaBH₄ (1,16 g) theo 2 phần trong 10 phút. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 10 phút trước khi được làm ấm đến nhiệt độ phòng trong 20 phút. Hỗn hợp được pha loãng với EtOAc và được dập tắt bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo 128-3 dưới dạng chất rắn màu trắng (3,56 g, 52% trong 3 bước); LC/MS: 399,1 m/z [M+H]⁺.

Hỗn hợp đang được khuấy 128-3 (3,56 g) trong THF (112 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung PPh₃ (3,5 g) và DIAD (3,5 L). Hỗn hợp được khuấy ở bình ngưng hồi lưu trong 1 giờ trước khi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để tạo 128-4. LC/MS: m/z 381,1 [M+H]⁺.

Hỗn hợp đang được khuấy 128-4 trong MeOH (25 mL) ở nhiệt độ phòng được thêm dung dịch HCl trong đioxan (5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút trước khi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế qua cột silica gel.

Hỗn hợp đang được khuấy gồm muối HCl trong DCM (30 mL) ở 0°C được bổ sung DIPEA (3,2 mL) và CbzCl (2,67 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 10 phút và được làm ấm dần đến nhiệt độ phòng trong 30 phút. Phản ứng được dập tắt bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa lạnh và được pha loãng với EtOAc. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Sản phẩm thô được tinh chế qua cột silica gel để tạo amin được bảo vệ bởi N-Cbz (2,5 g). LC/MS: m/z 411,1 [M+H]⁺.

Hợp chất 128-6 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 103-12. LC/MS: m/z 471,1 [M+H]⁺.

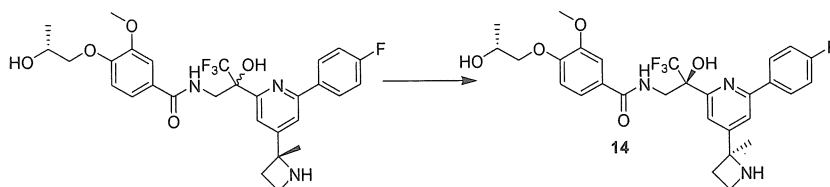
Hỗn hợp đang được khuấy 128-6 (680 mg) trong tBuOH/nước (2,4 mL mỗi loại) ở 0°C được thêm NH₂SO₂Me (146 mg) và AD-mix β (4,2 g). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 5 giờ và được làm ấm dần đến nhiệt độ phòng vào cuối tuần. Sản phẩm thô được pha loãng với EtOAc và được dập tắt bằng dung dịch chứa nước 10% của Na₂S₂O₃. Sau đó thu được hỗn hợp khuấy chứa nước chuẩn với EtOAc. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu. LC/MS: m/z 505,2 [M+H]⁺.

Hợp chất 128-8 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 103-14. LC/MS: m/z 487,1 [M+H]⁺. Hợp chất 128-9 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 103-15. LC/MS: m/z 504,1 [M+H]⁺. Hợp chất 128-10 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 103-16. LC/MS: m/z 712,3 [M+H]⁺.

Hỗn hợp đang được khuấy 128-10 (30 mg) trong MeOH (0,7 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung Pd/C (7 mg) và Et₃SiH (tổng cộng 51 mg trong 3 phần trong 10 phút). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút trước khi được lọc qua tấm celite. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và còn được tinh chế qua HPLC để tạo 128 dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 578,2 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 115

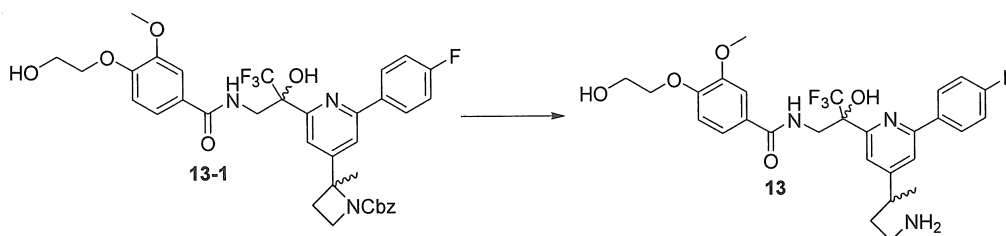
Điều chế hợp chất 14



Hỗn hợp triệt quang 128 (120 mg) được tách bởi SFC sử dụng phương pháp như sau: “Cột: Chiralpak AD-H đường kính trong 250×4,6 mm, 5 μm Pha động: A: CO₂, B: etanol(0,05% DEA) Gradient: từ 5% đến 40% B trong 4,2 phút và giữ 40% trong 3 phút, sau đó 5% B trong 2,8 phút Lưu lượng: 2,5 mL/phút”. Sau khi phân tách, dung dịch được cô đặc, và được tinh chế lại bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl) để tạo 14 (14 mg, 11,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS: m/z 578,0 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 116

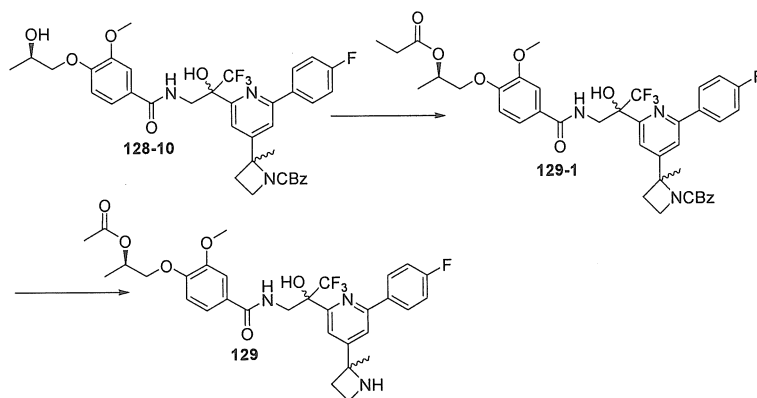
Điều chế hợp chất 13



Hợp chất 13-1 được tổng hợp theo các quy trình tương tự như các quy trình tổng hợp 128-3. Hợp chất 13 thu được dưới dạng sản phẩm phụ trong quá trình loại bỏ amin được bảo vệ bởi N-Cbz sử dụng Et₃SiH, Pd/C trong MeOH. LCMS: m/z 566,2 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 117

Điều chế hợp chất 129

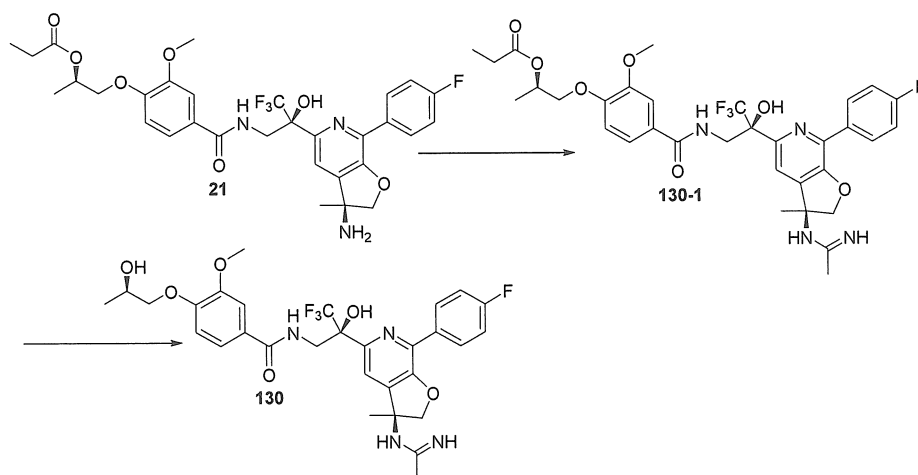


Hỗn hợp đang được khuấy 128-10 (30 mg) và axit propionic (9,3 mg) trong THF (1 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung dung dịch DCC (60% trong xylen, 48 μ L, 3 đương lượng) và DMAP (1 mg). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trước khi được lọc. Dung dịch lọc được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế qua HPLC để tạo 129-1 (28 mg, 88%). LC/MS: m/z 768,3 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy 129-1 (28 mg, 1 đương lượng) và Pd/C (6,3 mg) trong MeOH (280 μ L) được bổ sung Et₃SiH (13 mg) từng giọt trong 10 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút trước khi được lọc và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để tạo 129 dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z 634,3 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 118

Điều chế hợp chất 130

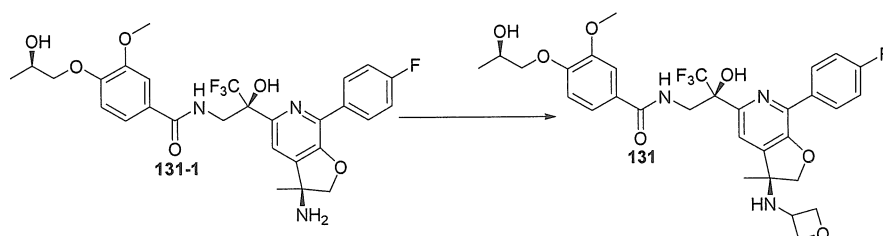


Trimetyl nhôm (2 M trong hexan, 1,6 mL, 5,8 mmol) được thêm vào dung dịch 21 (0,403 g, 0,63 mmol) trong axetonitril (12 mL), và dung dịch được gia nhiệt ở 90°C trong ống đóng kín trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến 0°C, được dập tắt bằng MeOH, và được cô đặc. 130-1 thô (50 mg, 13%) được tinh chế bằng HPLC. LC/MS: m/z 677,10 [M+H]⁺.

HCl (2N, 0,1 mL) được thêm vào dung dịch 130-1 (50 mg, 0,074 mmol) trong THF (3 mL). Dung dịch được gia nhiệt ở 60°C trong 3 giờ. Phản ứng được cô đặc và 130 (11,0 mg, 23%) được tinh chế bằng HPLC. LC/MS: m/z 621,15 [M+H]⁺.

VÍ DỤ 119

Điều chế hợp chất 131

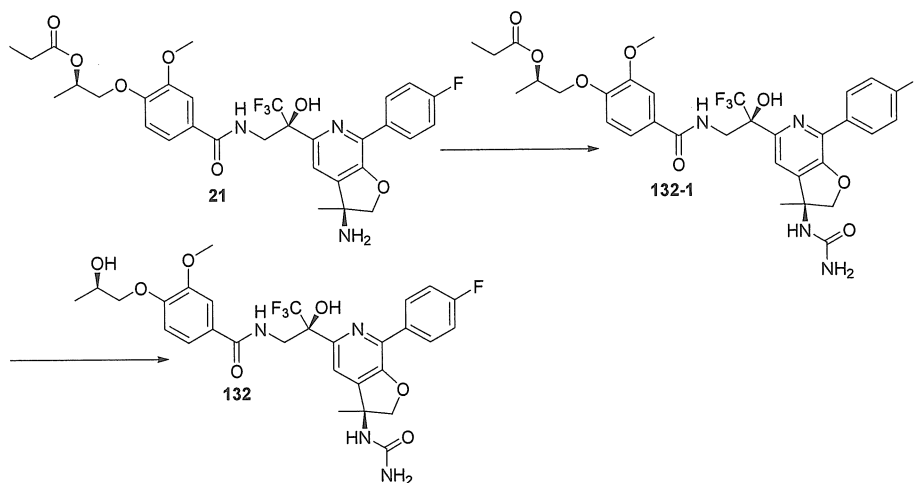


Natri triaxetoxylborohydrua (93 mg, 0,24 mmol) được thêm vào dung dịch 131-1 (126 mg, 0,22 mmol), axit axetic (13 µL, 0,22 mmol) và 3-oxetanon (13 µL, 0,22 mmol) trong dicloetan (2 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tại thời điểm này thuốc thử bổ sung được thêm. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

phòng qua đêm. Phản ứng được pha loãng với EA, được rửa với HCl 1N và nước muối, được làm khô và cô đặc. Hợp chất 131 (11 mg, 8%) được tinh chế bằng HPLC. LC/MS: m/z 621,15 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 120

Điều chế hợp chất 132

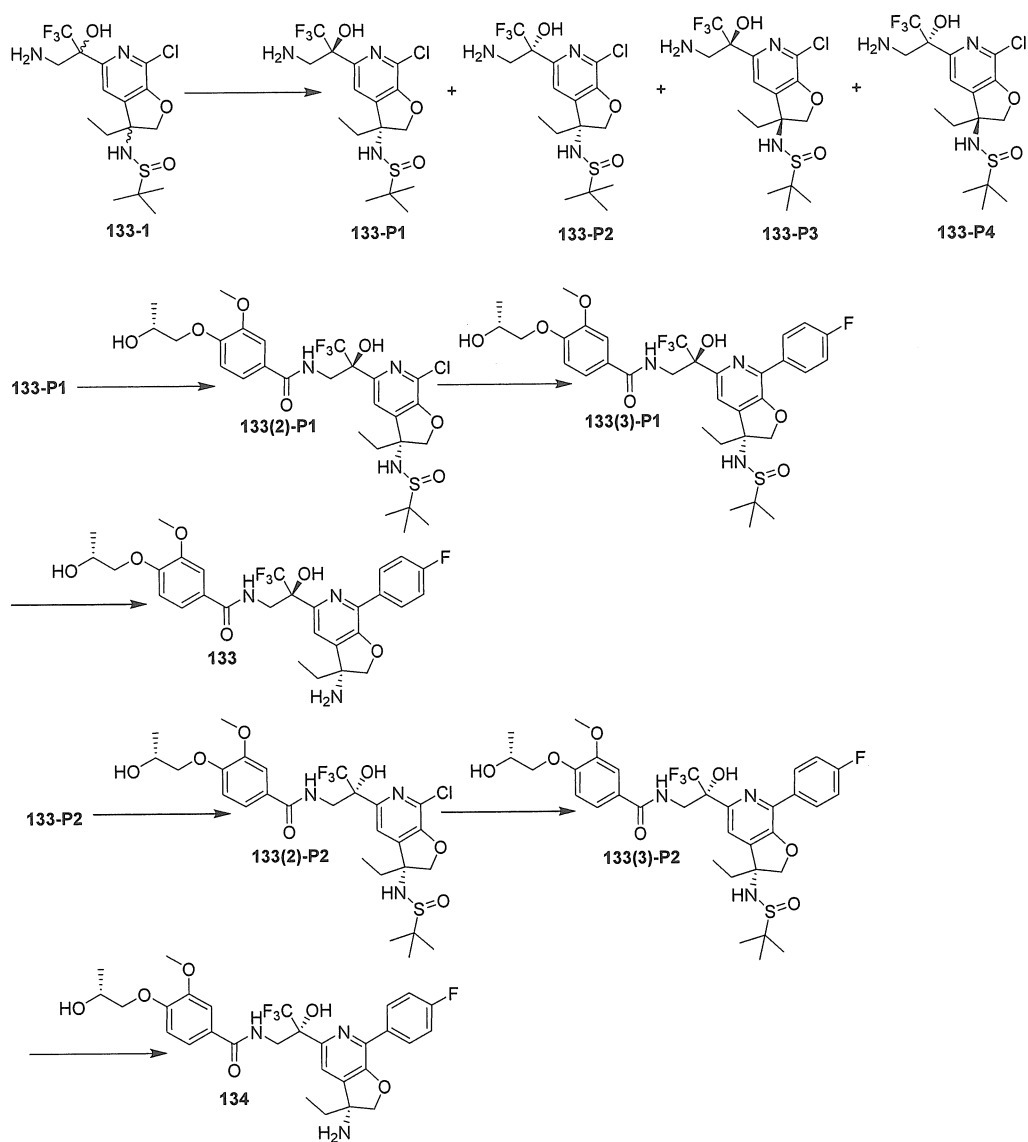


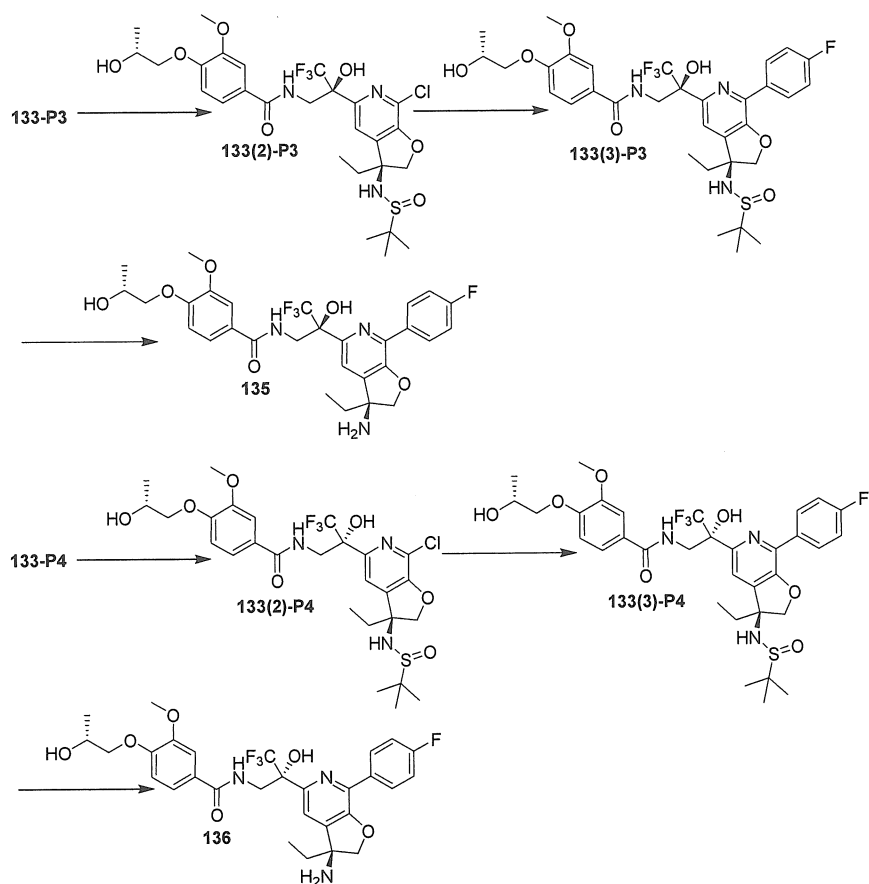
Etyl-2-thiopseudourea hydrobromua (0,32 g, 1,7 mmol) được thêm vào dung dịch 21 (109 mg, 0,17 mmol) trong EtOH (5 mL). Dung dịch được gia nhiệt ở bình ngưng hồi lưu trong 2 ngày. Phản ứng được cô đặc, và 132-1 (28 mg, 24%) được tinh chế bằng HPLC. LC/MS: m/z 679,10 $[M+H]^+$.

Hợp chất 132 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 123 sử dụng 132-1. MS: m/z 623,05 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 121

Điều chế các hợp chất 133, 134, 135 và 136





Hợp chất 133-1 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp được cung cấp trong WO 2015/26792 A1

Hợp chất 133-1 (500 mg) được tách bằng HPLC điều chế (điều kiện FA). Dung dịch đã được tách được cô đặc để tạo bốn chất đồng phân mong muốn: 133-P1 (15,8 mg), 133-P2 (45 mg), 133-P3 (40 mg) và 133-P4 (68 mg) thu được dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 429,9 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp axit (*R*)-4-(2-hydroxypropoxy)-3-methoxybenzic (15,8 mg, 0,07 mmol, WO 2015/26792 A1) và DIPEA (14 mg, 0,1 mmol) trong DMF (1 mL) được thêm HATU (13,3 mg, 0,035 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 5 phút, và 133-P1 (15 mg, 0,035 mmol) được thêm. Sau khi khuấy ở 25°C trong 30 phút, phản ứng được dập tắt bằng H₂O (5 mL) và được tách chiết với EA (10 mL). Lớp hữu cơ được cô đặc để tạo 133(2)-P1 thô (12 mg) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 638,0 $[M+H]^+$.

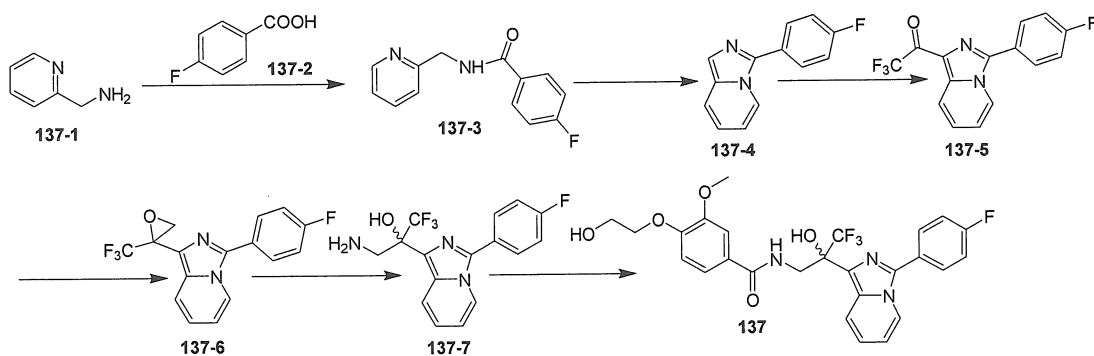
Hỗn hợp 133(2)-P1 (12 mg, thô), axit 4-Flophenylboronic (10 mg, 0,07 mmol), Cs_2CO_3 (46,8 mg, 0,14 mmol) và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (5 mg) trong đioxan (2 mL): H_2O (0,2 mL) được gia nhiệt ở 120°C trong 30 phút trong môi trường vi sóng. Hỗn hợp được cô đặc, và cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (EA) để tạo 133(3)-P1 (9,5 mg) dưới dạng dầu không màu. MS: m/z 698,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Dung dịch 133(3)-P1 (10 mg) trong MeOH (0,5 mL) được thêm HCl/MeOH (4 M, 0,5 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 15 phút và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (điều kiện HCl) để tạo 133 (2,5 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 594,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất 134 (9,3 mg, chất rắn màu trắng) 135 (32,1 mg, chất rắn màu trắng) và 136 (14,2 mg, chất rắn màu trắng) được điều chế theo phương pháp tương tự như phương pháp điều chế 133 lần lượt sử dụng 133-P2, 133-P3 và 133-P4. 134: MS: m/z 594,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 135: MS: m/z 594,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 136: MS: m/z 594,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

VÍ DỤ 121

Điều chế hợp chất 137



Dung dịch 137-2 (2,6 g, 18,5 mmol) và DIPEA (4,8 g, 37,2 mmol) trong DMF (20 mL) được thêm HATU (7,03 g, 18,5 mmol) một lần. Sau khi khuấy trong 5 phút, 137-1 (2,0 g, 18,5 mmol) được thêm. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Hỗn hợp được đổ vào nước (40 mL) và được tách chiết với EA (2 X 20 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 15~25% EA

trong PE làm dung môi rửa giải để tạo 137-3 (3,0 g, 70,5%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS: m/z 230,9 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp 137-3 (2,8 g, 12,2 mmol) trong TFAA (50 mL) được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NaHCO_3 bão hòa và được tách chiết với EA (2 X 50 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được làm khô, được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng 5~15% EA trong PE để tạo 137-4 (1,2 g, 46,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: m/z 212,8 $[M+H]^+$.

Dung dịch 137-4 (1,0 g, 4,7 mmol) trong DMF (25,00 mL) được bổ sung TFAA (1,48 g, 7,1 mmol) từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 15 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng NaHCO_3 bão hòa và được tách chiết với EA (2 X 30 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc để tạo 137-5 (1,25 g, 86,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS: m/z 308,9 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp t-BuOK (87 mg, 0,78 mmol) trong CH_3CN (8 mL) được bổ sung Me_3SOI (143 mg, 0,65 mmol) trong 1 phần. Hỗn hợp được loại khí và được khuấy ở 25°C trong 0,5 giờ. Dung dịch trong được đổ vào dung dịch 137-5 (200 mg, 0,65 mmol) trong CH_3CN (8 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 1 giờ. Dung dịch được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. MS: m/z 322,8 $[M+H]^+$.

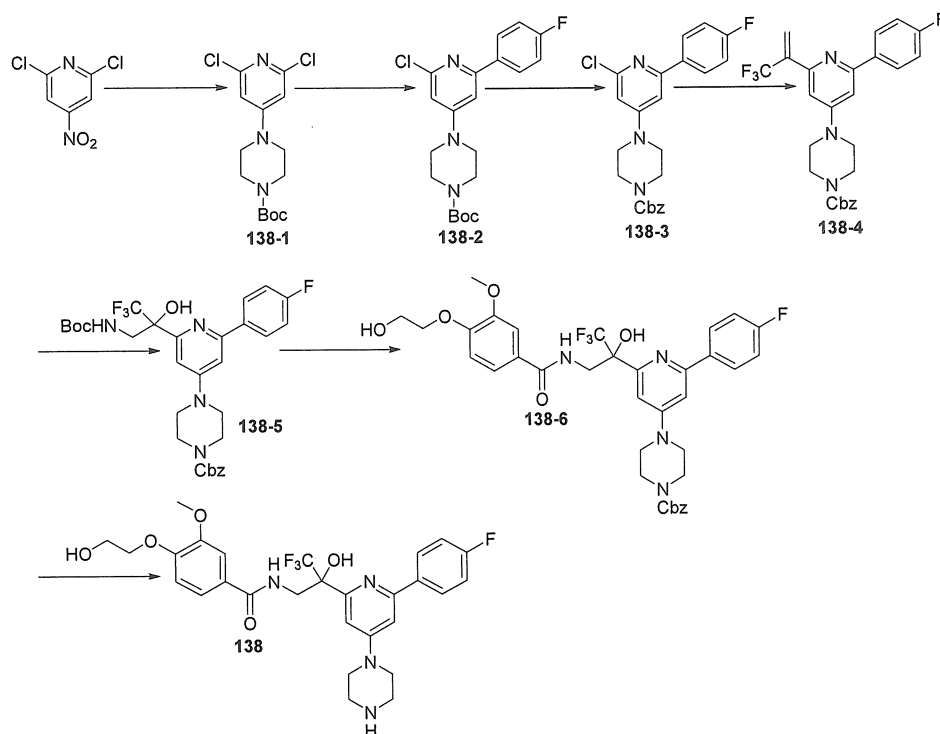
Hỗn hợp 137-6 (dung dịch thô trong CH_3CN) trong $\text{NH}_3\text{-EtOH}$ (10 mL, 7 M) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được đổ vào nước (40 mL) và được tách chiết với EA (2 X 30 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (20 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và cô đặc. Cặn được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM:MeOH = 20:1) để tạo 137-7 (75 mg, 34% qua 2 bước) dưới dạng gồm màu vàng nhạt.

Dung dịch axit 4-(2-hydroxyetoxyl)-3-metoxibenzoic (41 mg, 0,19 mmol), DIEA (50 mg, 0,38 mmol) và 137-7 (65 mg, 0,19 mmol) trong DMF (10 mL) được thêm HATU (73 mg, 0,19 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 2 giờ, được đổ vào nước (15 mL) và được tách chiết với EA (2 X 15 mL). Hỗn hợp các lớp hữu cơ được rửa với nước muối (10 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô đặc. Cặn được tinh chế bằng

HPLC điều chế (điều kiện HCl) để tạo 137 (47 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: m/z 534,1 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ 122

Điều chế hợp chất 138



Hỗn hợp đang được khuấy 2,6-điclo-4-nitropyridin (940 mg, 1 đương lượng) trong THF:DMF (7,8 mL:2,3 mL) ở nhiệt độ phòng được bổ sung Et_3N (670 μL) và 2,6-điclo-4-nitropyridin (908 mg, 1 đương lượng). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ trước khi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột silica gel để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (560 mg, 37%). LC/MS: m/z 332,1 $[M+H]^+$.

Hỗn hợp đang được khuấy tert-butyl 4-(2,6-điclopyridin-4-yl)piperazin-1-carboxylat (560 mg, 1 đương lượng) trong dung dịch TBAF trong THF (5,1 mL, 3 đương lượng) ở nhiệt độ phòng được bổ sung $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (124 mg, 0,1 đương lượng) và axit (4-flophenyl)boronic (235 mg, 1 đương lượng). Hỗn hợp được thực hiện trong điều kiện vi sóng ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và được

tinh chế qua cột silica gel để tạo sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. LC/MS: m/z 392,2 $[M+H]^+$.

HCl 2N trong đioxan (3 mL) được thêm vào 138-2 (0,11 g, 0,28 mmol), và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đặc và sau đó được hòa tan lại trong diclometan (3 mL). DIEA (0,15 mL, 0,85 mmol) và benzyl cloformat (52 μ L, 0,37 mmol) được thêm, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Phản ứng được cô đặc, và 138-3 (0,116 g, 96%) được tinh chế bằng sắc ký nhanh (hexan:EA). LC/MS: $[M+H]$ 426,05 $[M+H]^+$.

Hợp chất 138-4 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 18-4. LC/MS: m/z 486,15 $[M+H]^+$. Hợp chất 138-5 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 18-6. LC/MS: m/z 619,25 $[M+H]^+$. Hợp chất 138-6 được điều chế bằng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 18-7. LC/MS: m/z 713,25 $[M+H]^+$.

Hợp chất 138 được điều chế bằng cách khử bảo vệ 138-6 sử dụng các phương pháp tương tự như các phương pháp điều chế 18. LC/MS: m/z 579,25 $[M+H]^+$.

VÍ DỤ A

Xét nghiệm tính kháng virut RSV

Xét nghiệm về mức giảm CPE (cytopathic effect, hiệu ứng gây bệnh tích tế bào) được thực hiện như đã được mô tả bởi Sidwell và Huffman và cộng sự, Appl. Microbiol. (Vi sinh học ứng dụng) (1971) 22(5):797–801 với một chút cải biến. Các tế bào HEp-2 (ATCC#, CCL-23) được cấy với mật độ 1.500 tế bào/30 μ L/lỗ trong đĩa tế bào 384 lỗ (Corning#3701) một ngày trước khi xét nghiệm. Các hợp chất được thêm vào các đĩa tế bào 384 lỗ bằng hệ thống Labcyte POD 810 Plate Assembler. Mỗi hợp chất thử nghiệm được cung cấp cho các lỗ đúp của đĩa tế bào 384 lỗ với các nồng độ cuối bắt đầu từ 100 μ M hoặc 1 μ M sử dụng dung dịch pha loãng từng bước theo tỷ lệ 1/3 cho 9 điểm. Rã đông nhanh nguyên liệu virut hợp bào hô hấp (RSV) chủng dài (ATCC#VR-26) trong bể điều nhiệt 37°C. Đặt lên nước đá đến khi sẵn sàng để sử dụng. Các virut được pha loãng đến khi đạt nồng độ 100 TCID₅₀/30 μ L có môi trường và 30 μ L RSV pha loãng được thêm vào các lỗ liên quan của các đĩa tế bào 384 lỗ. Với mỗi đĩa, 16 lỗ được để riêng làm các đối chứng tế bào chưa bị nhiễm trùng, chưa được xử lý

(CC), và 9 lỗ trong mỗi đĩa thí nghiệm chỉ nhận virus làm đối chứng cho sự sao chép virus (VC). Nồng độ DMSO cuối của tất cả lỗ là 1%. Đặt các đĩa ở 37°C, CO₂ 5% trong 5 ngày.

Sau 5 ngày ủ, quan sát CPE của các tế bào trong tất cả các lỗ. Các đối chứng tế bào phải là tự nhiên và không có sản phẩm dung hợp tế bào; các tế bào trong các lỗ đối chứng virus phải biểu hiện các dấu hiệu của bệnh tích tế bào do nhiễm virus (hình thành tế bào không lỗ, thể hợp bào). Sáu μ l thuốc thử cell counting kit-8 (CCK-8, Dojindo Molecular Technologies Inc., CK04-20) được thêm vào mỗi lỗ, cho phép các xét nghiệm đo màu xác định số tế bào có thể sống sót bằng cách phát hiện hoạt tính khử hydro. Sau khi ủ 3-4 giờ, độ hấp thụ của mỗi lỗ được đo bằng máy đọc đĩa quang phổ kế với bước sóng 450 nm, sử dụng thiết bị lọc 630 nm làm nền theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ hiệu quả 50% (EC₅₀) được tính bằng cách sử dụng phân tích hồi quy, dựa trên O.D. trung bình ở mỗi nồng độ của hợp chất.

Các hợp chất có công thức (I) là hoạt tính trong xét nghiệm đối với virus RSV như được thể hiện trong Bảng A và B. Bảng A bao gồm các hợp chất có giá trị EC₅₀ nhỏ hơn 1 μ M. Bảng B bao gồm các hợp chất có giá trị EC₅₀ lớn hơn hoặc bằng 1 μ M và nhỏ hơn 50 μ M. Các hợp chất thử nghiệm khác được bộc lộ trong tài liệu này có giá trị EC₅₀ bằng 50 μ M hoặc lớn hơn.

Bảng A

Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất
1	3	5	7	12
2	4	6	8	

Bảng B

Hợp chất
10

VÍ DỤ B

Xác định hoạt tính gây độc tế bào

Để xác định hoạt tính gây độc tế bào của hợp chất, một cách đồng thời, mỗi hợp chất được cho vào các lỗ đúp trong đĩa tế bào 384 lỗ theo các nồng độ cuối tuần tự bắt đầu từ 100 μM sử dụng các dung dịch pha loãng từng bước theo tỷ lệ 1/2 cho 7 điểm mà không thêm virus vào. Ủ các tế bào ở 37°C, CO₂ 5% trong 5 ngày. Thêm 6 μL CCK-8 vào mỗi lỗ và ủ trong tủ ủ CO₂ ở 37°C trong 3-4 giờ. Đọc các đĩa để thu được các mật độ quang được sử dụng để tính nồng độ gây độc tế bào 50% (CC₅₀).

Các hợp chất có công thức (I) không có tính gây độc tế bào như được trình bày trong Bảng C và D. Bảng C bao gồm các hợp chất có giá trị CC₅₀ lớn hơn 100 μM . Bảng D bao gồm các hợp chất có giá trị CC₅₀ bằng hoặc nhỏ hơn 100 μM và lớn hơn 10 μM . Các hợp chất thử nghiệm khác được liệt kê trong bản mô tả này có giá trị CC₅₀ nhỏ 10 μM .

Bảng C

Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất
3	12	46	72	130
6	26	51	82	
7	37	67	87	
8	40	71	119	

Bảng D

Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất
1	30	62	91	115
2	31	65	92	116
5	34	68	93	117
10	35	69	94	118
11	36	70	95	120
13	38	73	98	121
14	39	74	101	122
15	41	75	102	123
16	43	76	103	124

Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất
18	44	79	106	125
19	47	80	107	126
20	48	81	108	127
21	49	83	109	129
22	55	84	110	131
23	57	85	111	132
24	59	86	112	138
25	60	88	113	
27	61	90	114	

VÍ DỤ C

Xét nghiệm về sự ức chế polymeraza RSV

Các xét nghiệm về polymeraza RSV tiêu chuẩn được thực hiện với sự có mặt của phức RSV tái tổ hợp 10 nM trong dung dịch đệm phản ứng chứa Tris-HCl pH7,5, MgCl₂ 6 mM, và các chất phụ gia và cơ chất khác bao gồm các oligonucleotit ARN và nucleotit phóng xạ. Các phản ứng tiêu chuẩn được ủ trong dạng đĩa 96 lỗ trong 2 giờ ở 30°C, với sự gia tăng nồng độ chất ức chế. Phản ứng dừng với 90 µL EDTA 0,1 M, và sản phẩm phản ứng được chuyển sang đĩa 96 lỗ “đọc”. Sau khi rửa đĩa, các sản phẩm ARN đã được đánh dấu bằng chất đồng vị phóng xạ được phát hiện theo các quy trình chuẩn bằng máy đếm độ nhấp Trilux Topcount. Nồng độ hợp chất mà tại đó tốc độ được enzym xúc tác giảm 50% (IC₅₀) được tính bằng cách làm khớp dữ liệu với hồi quy phi tuyến tính (sigma). Các giá trị IC₅₀ được lấy từ giá trị trung bình của một số thí nghiệm độc lập và được trình bày trong Bảng E và F.

Bảng E bao gồm các hợp chất có IC₅₀ < 1 µM. Bảng F bao gồm các hợp chất có IC₅₀ < 50 µM.

Bảng E

Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất
1	31	59	87	114
2	32	60	88	115

3	33	61	89	116
9	34	65	90	118
11	35	68	91	119
12	36	69	92	120
13	37	70	94	121
14	38	71	95	122
15	39	72	96	123
16	40	73	97	124
17	41	74	98	125
18	42	75	99	126
19	43	76	101	127
20	44	77	102	130
21	47	79	103	131
22	49	80	106	132
23	51	81	108	133
24	53	82	109	137
25	55	83	110	138
27	56	84	111	
28	57	85	112	
30	58	86	113	

Bảng F

Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất
10	54	78	107
26	62	93	117
48	67	100	

VÍ DỤ D

Xét nghiệm RSV

Đơn vị sao chép (replicon) tiêu hệ gen RSV 395 HeLa và APC126 được Apath (Brooklyn, NY) cấp phép và được phát triển lần đầu tiên bởi Tiến sĩ Mark

Meeples thuộc Trung tâm Vắc xin & Miễn dịch (Center for Vaccines & Immunity), Viện nghiên cứu tại Bệnh viện nhi đồng Toàn quốc tại Columbus, Ohio. Để tạo đơn vị sao chép RSV tiểu hệ gen, ba gen glycoprotei, những loại cho SH, G, và F, từ ADN bổ sung kháng bộ gen RSV biểu hiện GFP tái tổ hợp (rg) đầy đủ chiều dài bị làm mất. Tại vị trí của chúng, gen deaminaza blasticidin S (*bsd*) được đưa vào. Qua nhiều bước, đơn vị sao chép RSV được thiết lập trong các tế bào HeLa (395 Hela) hoặc các tế bào BHK (APC126). Cả hai loại tế bào 395 HeLa và APC126 được nuôi cấy trong môi trường nuôi cấy tế bào DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) chứa 4500 mg/L D-glucose, L-glutamin, và 110 mg/L natri pyruvat (Invitrogen, Cat. #11995-040). Môi trường được bổ sung thêm 10% (v/v) huyết thanh thai bò (FBS) (Mediatech, Cat. #35-010-CV), 1% (v/v) penixilin/streptomycin (Mediatech, Cat. #30-002-CI), và 10 µg/mL Blasticidin (BSD) (Invivogen, mã loại ant-bl-1). Các tế bào được duy trì ở 37°C trong môi trường CO₂ 5% được làm ấm.

Việc xác định nồng độ chất ức chế 50% (EC₅₀), nồng độ chất ức chế 90% (EC₉₀) và nồng độ gây độc tế bào 50% (CC₅₀) trong các tế bào đơn vị sao chép RSV được thực hiện bằng quy trình sau. Vào ngày thứ nhất, 5000 tế bào đơn vị sao chép RSV cho mỗi lỗ được cho vào đĩa 96 lỗ. Vào hôm sau, các hợp chất được thử nghiệm đã được hòa tan trong DMSO 100% đến khi đạt nồng độ thử nghiệm cuối mong muốn là 100X. Mỗi hợp chất được pha loãng tuần tự (tỷ lệ 1:3) lên đến 9 nồng độ khác nhau. Các hợp chất trong DMSO 100% đã giảm xuống DMSO 10% (v/v) bằng cách pha loãng theo tỷ lệ 1:10 trong môi trường nuôi cấy tế bào. 10 µL mẫu hợp chất được pha loãng đến khi đạt DMSO 10% (v/v) bằng môi trường nuôi cấy tế bào được sử dụng để xử lý các tế bào đơn vị sao chép RSV trong dạng đĩa 96 lỗ. Nồng độ DMSO cuối là 1% (v/v). Các tế bào được ủ với các hợp chất trong 7 ngày (đối với 395Hela) hoặc 3 ngày (đối với APC126) ở 37°C trong môi trường CO₂ 5%. Trong mỗi xét nghiệm, đối chứng dương được tạo đặc trưng trước đó trong xét nghiệm đơn vị sao chép RSV đã được đưa vào.

Hệ thống xét nghiệm *Renilla* Luciferase (Promega, Cat. #E2820) được sử dụng để đo hoạt tính đơn vị sao chép kháng RSV. Các đĩa xét nghiệm được thiết lập như đã nêu trên. Sự phát quang được ghi lại bằng thiết bị đếm đa nhãn Victor3V của Perkin Elmer. EC₅₀, nồng độ thuốc cần thiết để giảm 50% ARN đơn vị sao chép

RSV so với giá trị đối chứng của tế bào chưa được xử lý, được tính từ biểu đồ các tỷ lệ phần trăm giảm của giá trị mật độ quang (OD) tương quan với các nồng độ thuốc bằng cách sử dụng hàm forecast trong Microsoft Excel.

Xét nghiệm sự tăng sinh tế bào 395 HeLa hoặc APC126 (Promega; Xét nghiệm khả năng sống của tế bào phát quang CellTiter-Glo, Cat. #G7572) được sử dụng để đo khả năng sống của tế bào. Xét nghiệm khả năng sống của tế bào phát quang CellTiter-Glo® là phương pháp đồng nhất để xác định số tế bào có khả năng sống trong môi trường nuôi cấy dựa trên sự định lượng ATP có mặt, là tín hiệu báo hiệu về sự có mặt của các tế bào có hoạt tính chuyển hóa. Các đĩa xét nghiệm được thiết lập cùng dạng như đã nêu trên cho xét nghiệm đơn vị sao chép. Thuốc thử CellTiter-Glo (100 μ L) được thêm vào mỗi lỗ và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 8 phút. Sự phát quang được ghi lại bằng thiết bị đếm đa nhãn Victor3V của Perkin Elmer. CC_{50} , nồng độ thuốc cần thiết để giảm 50% tế bào có khả năng sống so với giá trị đối chứng của tế bào chưa được xử lý, được tính từ biểu đồ các tỷ lệ phần trăm giảm của giá trị phát quang tương quan với các nồng độ thuốc bằng cách sử dụng hàm forecast trong Microsoft Excel.

Bảng G bao gồm các hợp chất có giá trị EC_{50} thấp hơn 1 μ M. Bảng H bao gồm các hợp chất có giá trị EC_{50} lớn hơn hoặc bằng 1 μ M và nhỏ hơn 50 μ M. Các hợp chất thử nghiệm khác được bộc lộ trong bản mô tả này có giá trị EC_{50} bằng 50 μ M hoặc lớn hơn.

Bảng G

Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất
1	18	36	60	76
2	19	37	61	79
3	20	38	62	80
5	21	39	65	81
6	22	40	67	82
7	23	41	68	83
8	24	44	69	84
11	28	47	70	85

12	30	49	71	87
13	31	51	72	88
14	33	55	73	90
15	34	57	74	91
16	35	59	75	92

Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất
94	103	118	124	131
95	106	119	125	132
96	112	120	126	
97	113	121	127	
98	114	122	129	
101	115	123	130	

Bảng H

Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất	Hợp chất
10	43	93	107	117
26	86	102	108	138

VÍ DỤ E

Nghiên cứu sự phối hợp hợp chất

RSV với gen chỉ thị Renilla

Luciferaza Renilla biểu hiện RSV (A2-RL-line19F) được tạo bởi Tiến sĩ Martin Moore thuộc Emory University, Atlanta, GA, USA. Động lực học virus *trong ống nghiệm* của A2-RL-line19F tương tự với động lực học virus của RSV kiểu đại (Xem Hotard, A.L., Virology (2012) 434(1):129–136).

Tế bào chủ HEp-2 được mua từ ATCC (Cat. #CCL-23) và các tế bào được nuôi cấy trong DMEM/Ham's F-12 50/50 1× chứa L-glutamin và HEPES 15 mM (Mediatech, Cat. #10-092-CM). Môi trường được bổ sung thêm 5% (v/v) FBS (Mediatech, Cat. #35-010-CV) và 1% (v/v) penicillin/streptomycin (Mediatech, Cat.

#30-002-CI). Các tế bào HEp-2 được duy trì ở 37°C trong môi trường CO₂ 5% được làm ấm.

Điều trị bằng thuốc và cho sử dụng virus

Để xác định hiệu quả của việc kết hợp các hợp chất, thực hiện quy trình sau đây. Vào ngày thứ nhất, 20.000 tế bào HEp-2 được cho vào mỗi lỗ trong đĩa 96 lỗ. Ngày hôm sau, các thành phần thử nghiệm được hòa tan trong DMSO 100% (đối với hợp chất) hoặc 1 x PBS (đối với loại sinh vật học) đến khi đạt nồng độ thử nghiệm cuối mong muốn là 200x. Sau đó, Hợp chất (A), hoặc muối được dung của nó, được pha loãng tuần tự (tỷ lệ 1:3) thành 9 nồng độ khác nhau “theo chiều ngang” trong đĩa 96 lỗ, và Hợp chất (B), hoặc muối được dung của nó, được pha loãng tuần tự (tỷ lệ 1:3) thành 7 nồng độ khác nhau “theo chiều dọc” trong đĩa 96 lỗ. Các thành phần thử nghiệm 200x đã được pha loãng tuần tự sau đó lại được pha loãng với tỷ lệ 1:10 trong môi trường nuôi cấy tế bào để tạo các thành phần thử nghiệm 20x. Phân ước 5 µL aliquot các thành phần thử nghiệm 20x được cho theo kiểu kết hợp các chất theo dạng bảng ô vuông vào các tế bào với 90 µL môi trường hiện hữu. Không gian cũng được phân bổ để chuẩn độ riêng mỗi hợp chất sẽ được sử dụng làm các đối chứng tham chiếu. Sau 12 giờ ủ trước các thành phần thử nghiệm, A2-RL-line19F với chỉ số MOI (chỉ số bội nhiễm) 0,5 được thêm vào đĩa và được ủ thêm trong 2 ngày ở 37°C trong CO₂ 5%.

Xác định hoạt tính kháng RSV

Hệ thống xét nghiệm luciferaza *Renilla* (Promega, Cat. #E2820) được sử dụng để đo hoạt tính đơn vị sao chép (replicon) kháng RSV. Các đĩa xét nghiệm được thiết lập như đã nêu trên. Sự phát quang được ghi lại bằng thiết bị đếm đa nhãn Victor3V của Perkin Elmer.

Xét nghiệm khả năng sống của tế bào

Xét nghiệm khả năng sống của tế bào phát quang Promega CellTiter-Glo, Cat. #G7572) được sử dụng để đo khả năng sống của tế bào. Xét nghiệm khả năng sống của tế bào phát quang CellTiter-Glo® là phương pháp đồng nhất nhằm xác định số tế bào có khả năng sống trong môi trường nuôi cấy dựa trên sự định lượng adenosin triphosphat (ATP) có mặt, đây là tín hiệu báo hiệu sự có mặt của các tế bào có hoạt tính chuyển hóa. Các đĩa xét nghiệm được thiết lập cùng dạng dành cho xét nghiệm

kháng RSV, ngoại trừ việc không bổ sung virus cho xét nghiệm khả năng sống của tế bào. Phân ước 100- μ L thuốc thử CellTiter-Glo được thêm vào mỗi lỗ và được ủ ở nhiệt độ phòng trong 8 phút. Sự phát quang được ghi lại bằng thiết bị đếm đa nhãn Victor3V của Perkin Elmer.

Phân tích dữ liệu

Mỗi thí nghiệm được thực hiện với $N=5$ cho cả hoạt tính kháng RSV và khả năng sống của tế bào. Phần trăm ức chế trung bình của các giá trị đơn vị sao chép (replicon) từ 5 thí nghiệm được tạo cho hoạt tính kháng RSV, được phân tích bằng hai mô hình phân tích sự tương tác thuốc, là Phân tích Isobologram và/hoặc Prichard.

Phân tích Isobologram

Hiệu quả của việc kết hợp các thuốc với nhau được đánh giá theo mô hình cộng tính Loewe, trong đó dữ liệu thí nghiệm được phân tích bằng CalcuSyn (Biosoft, Ferguson, MO), là chương trình máy tính dựa trên phương pháp Chou and Talalay. Tính giá trị chỉ số kết hợp (CI) và isobologram cho mỗi phương án phối hợp chất dùng trong thí nghiệm. Các giá trị $CI < 1$, 1 , và > 1 lần lượt chỉ báo hiệu ứng đồng vận, hiệu ứng cộng tính, và tính đối kháng. Về mặt đồng vận, $CI < 0,1$ được xem là đồng vận rất mạnh; $CI 0,1-0,3$ là đồng vận mạnh; $CI 0,3-0,7$ là đồng vận và $CI 0,7-0,85$ là đồng vận trung bình. Phân tích isobologram trình bày bằng biểu đồ về hiệu ứng thuốc cộng tính, đồng vận và đối kháng cũng được sử dụng để lập mô hình về sự tương tác các hoạt tính kháng virus. Trong phần trình bày này, giá trị nồng độ hiệu quả (EC) của một loại thuốc được đánh dấu trên một trục của biểu đồ và giá trị EC tương ứng của loại thuốc thứ hai được đánh dấu trên trục thứ hai; đường kết nối hai điểm này thể hiện lượng của mỗi loại thuốc khi kết hợp với nhau mà lượng này là cần thiết để đạt giá trị EC tương ứng, có tính đến hiệu ứng của chúng là cộng tính.

Mô hình Prichard (MacSynergy II)

Phần mềm MacSynergy II được Tiến sĩ M. Prichard (University of Michigan) cung cấp. Chương trình này cho phép kiểm tra sự tương tác thuốc ba chiều của tất cả các điểm dữ liệu được tạo ra từ xét nghiệm kết hợp hai chất ức chế theo kiểu bảng ô vuông bằng mô hình Bliss-Independence. Các khoảng tin cậy được xác định từ dữ liệu sao chép. Nếu các giới hạn tin cậy (CL) 95% không chồng lấp bề mặt cộng tính theo lý thuyết, thì

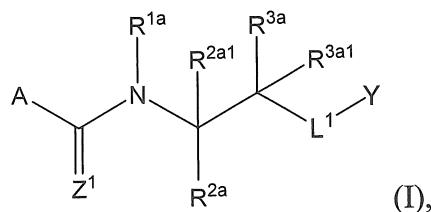
sự tương tác giữa hai loại thuốc khác biệt đáng kể so với cộng tính. Thệ tích đồng vận hoặc đối kháng có thể được xác định và minh họa bằng biểu đồ ba chiều và thể hiện lượng đồng vận hoặc đối kháng tương đối đối với mỗi thay đổi về các nồng độ của hai loại thuốc. Thệ tích đồng vận và đối kháng được tính dựa trên mô hình Bliss independence, giả định rằng cả hai hợp chất đều có tác dụng độc lập trên các đích khác nhau. Tập hợp các đáp ứng từng phần được dự đoán $faAB$ theo mô hình Bliss independence được tính là $faAB = faA + faB - faA \cdot faB$ với faA và faB thể hiện phân đoạn của các đáp ứng khả thi, ví dụ% ức chế, của hợp chất A và B với lượng lần lượt là dA và dB , và mô tả% ức chế hỗn hợp gồm hợp chất A và B với lượng $(dA+dB)$. Nếu $faAB > faA + faB - faA \cdot faB$, ta có đồng vận Bliss; nếu $faAB < faA + faB - faA \cdot faB$, ta có đối kháng Bliss. Thệ tích đồng vận/đối kháng 95% là tổng chênh lệch giữa sự ức chế quan sát được và giới hạn tin cậy 95% khi dự đoán về $faAB$ theo mô hình Bliss independence. MacSynergy II được sử dụng để phân tích dữ liệu.

Mô tả thệ tích theo MacSynergy II: $<25 \mu M^{2\%} =$ Cộng tính; $25-50 \mu M^{2\%} =$ Đồng vận yếu; $50-100 \mu M^{2\%} =$ Đồng vận đáng kể; và $>100 \mu M^{2\%} =$ Đồng vận mạnh.

Ngoài ra, mặc dù phần trên đây đã được mô tả chi tiết bằng các hình ảnh minh họa và ví dụ với mục đích làm rõ và giúp hiểu rõ hơn sáng chế, các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng có thể thực hiện nhiều phương án cải biến khác nhau miễn là không tách rời ý tưởng của sáng chế. Vì vậy, cần hiểu rõ rằng các dạng được bộc lộ trong bản mô tả này chỉ có mục đích minh họa và không có ý giới hạn phạm vi của sáng chế, mà còn bao gồm tất cả phương án cải biến và phương án thay thế thuộc phạm vi của sáng chế.

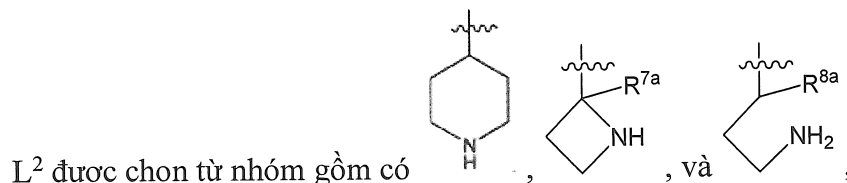
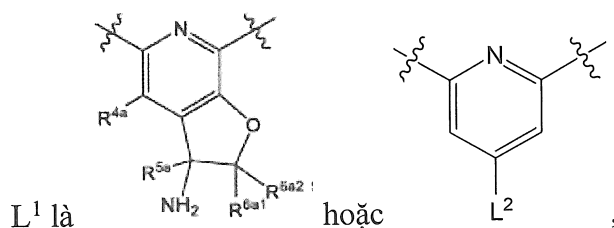
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I), có cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó

trong đó:



A được chọn từ nhóm gồm có xycloalkyl được thế tùy ý, xycloalkenyl được thế tùy ý, aryl được thế tùy ý, heteroaryl được thế tùy ý và heteroxyclyl được thế tùy ý;

Y được chọn từ nhóm gồm có aryl được thế tùy ý, heteroaryl được thế tùy ý và heteroxyclyl được thế tùy ý;

R^{1a} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl không được thế;

R^{2a} và R^{2a1} , một cách độc lập, đều là hydro hoặc C_{1-4} alkyl không được thế;

R^{3a} và R^{3a1} , một cách độc lập, đều là hydroxy, CHF_2 , hoặc CF_3 ;

R^{4a} được chọn độc lập từ nhóm gồm có hydro, halogen, hydroxy, C_{1-8} alkyl được thế tùy ý, C_{1-8} alkoxy được thế tùy ý và haloalkyl;

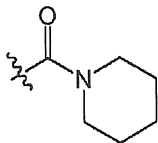
R^{5a} là C_{1-6} alkyl không được thế hoặc $-(CH_2)_{1-4}OH$;

mỗi R^{6a1} và R^{6a2} được chọn độc lập từ nhóm gồm có hydro, halogen, C_{1-6} alkyl không được thế và hydroxy; và

R^{7a} và R^{8a} , một cách độc lập, đều là C_{1-6} alkyl không được thế;

trong đó, khi A là phenyl, A được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: C_{1-4} alkyl không được thế, C_{1-4} alkyl được thế, xycloalkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy được thế, C_{1-4} alkoxy không được thế, halogen, haloalkyl, haloalkoxy được thế tùy ý, nitro, amino, amin được thế một lần, amin được thế hai lần, -O-amidơ, sulfenyl, alkoxyalkyl, aryl được thế tùy ý, heteroaryl đơn vòng được thế tùy ý, heteroxyclyl đơn vòng được thế tùy ý, aryl(C_{1-4} alkyl) được thế tùy ý, heteroaryl(C_{1-4} alkyl) đơn vòng được thế tùy ý, heteroxyclyl(C_{1-4} alkyl) đơn vòng được thế tùy ý, hydroxyalkyl và aminoalkyl, và trong đó C_{1-4} alkoxy được thế được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: halo, hydroxy, C_{1-4} alkyl, xyano, amino, amin được thế một lần, amin được thế hai lần, sulfonamidocarbonyl, hydroxamidin, C-amidơ, axyl, C-cacboxy, O-cacboxy, sulfonyl, S-sulfonamidơ, axit amin liên kết với O và este cacbonat;

trong đó, khi Y được thế, Y có thể được thế bằng một hoặc nhiều R^B được chọn độc lập từ nhóm gồm có: xyano, halogen, C_{1-4} alkyl không được thế, C_{2-4} alkenyl không được thế, C_{2-4} alkynyl không được thế, aryl được thế tùy ý, heteroaryl 5 hay 6 cạnh được thế tùy ý, heteroxyclyl 5 hay 6 cạnh được thế tùy ý, hydroxy, C_{1-4} alkoxy, alkoxyalkyl, C_{1-4} haloalkyl, haloalkoxy, axyl không được thế, -C-cacboxy được thế tùy ý, -C-amidơ được thế tùy ý, sulfonyl, carbonyl, amino, amin được thế



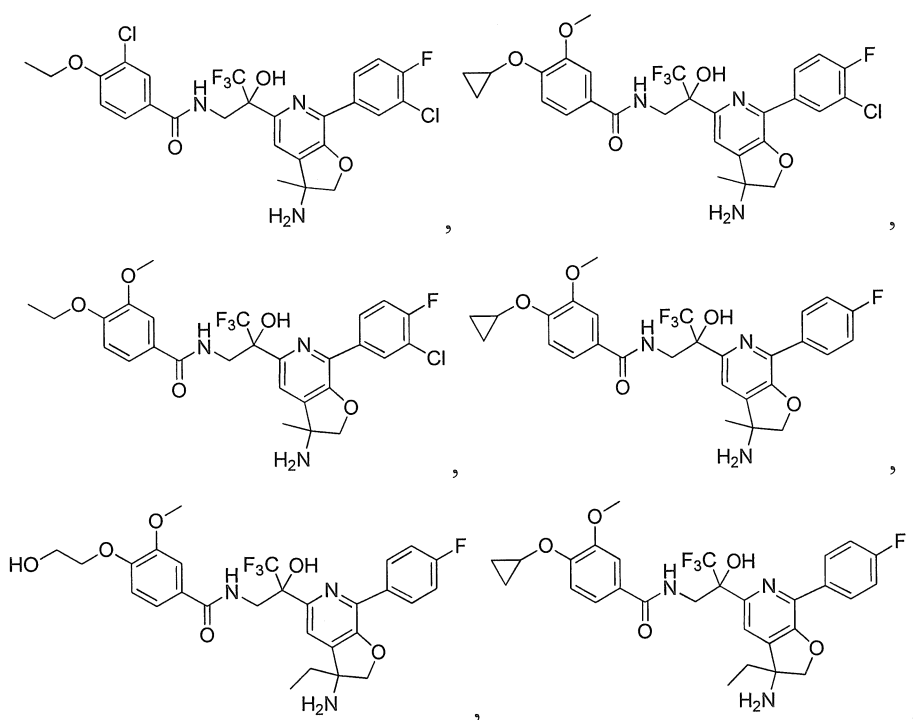
một lần, amin được thế hai lần và

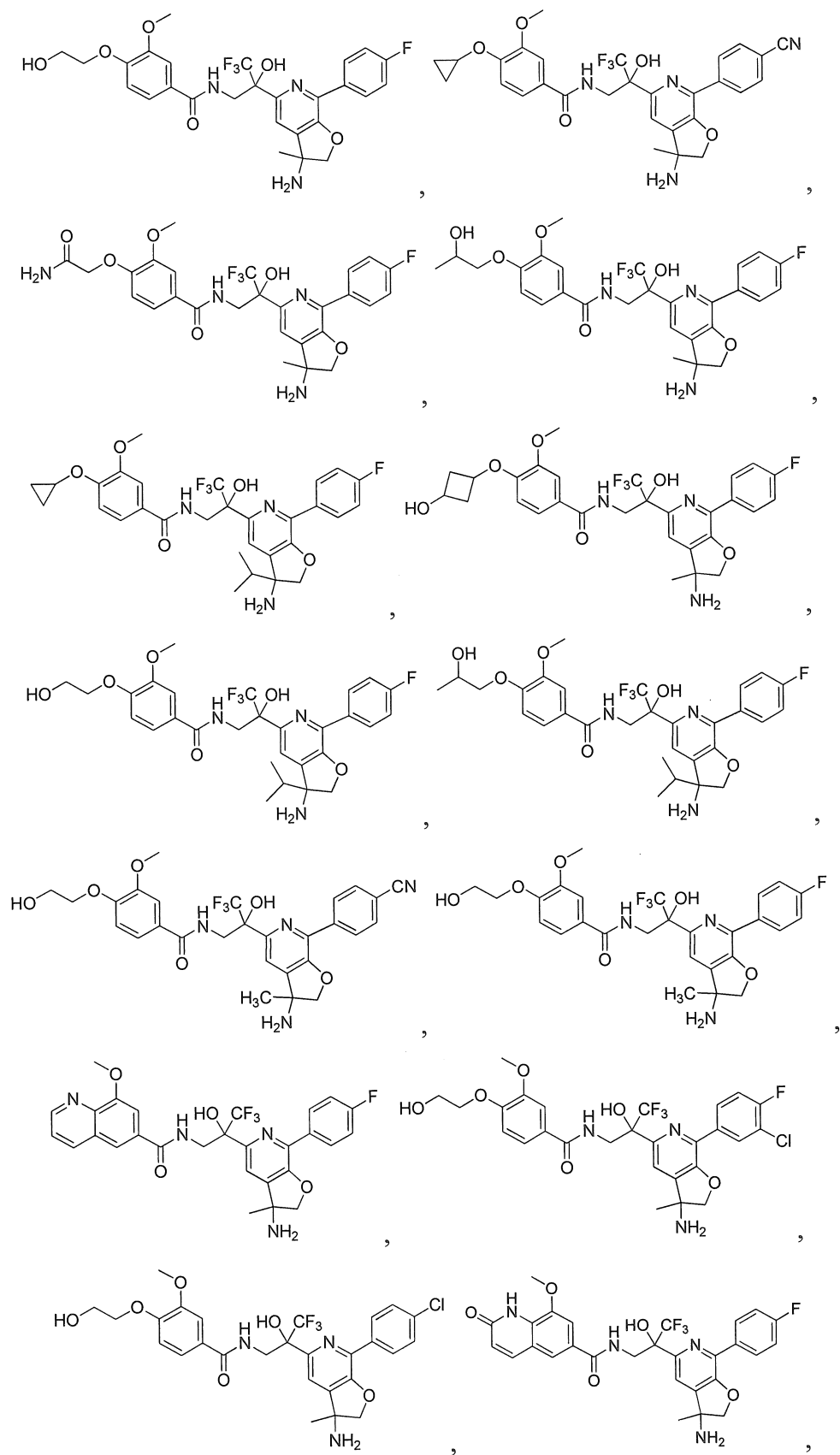
trong đó, khi nhóm được thế, trừ khi có quy định khác đi, nhóm được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, axylalkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, aminoalkyl, axit amin, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl), heteroxyclyl(alkyl), hydroxyalkyl, axyl, xyano, halogen, thiocarbonyl, O-cacbamyl, N-cacbamyl, O-thiocacbamyl, N-thiocacbamyl, C-amidơ, N-amidơ, S-sulfonamidơ, Nsulfonamidơ, C-cacboxy, O-cacboxy, isoxyanato, thioxyanato, isothioxyanato, azidơ, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl,

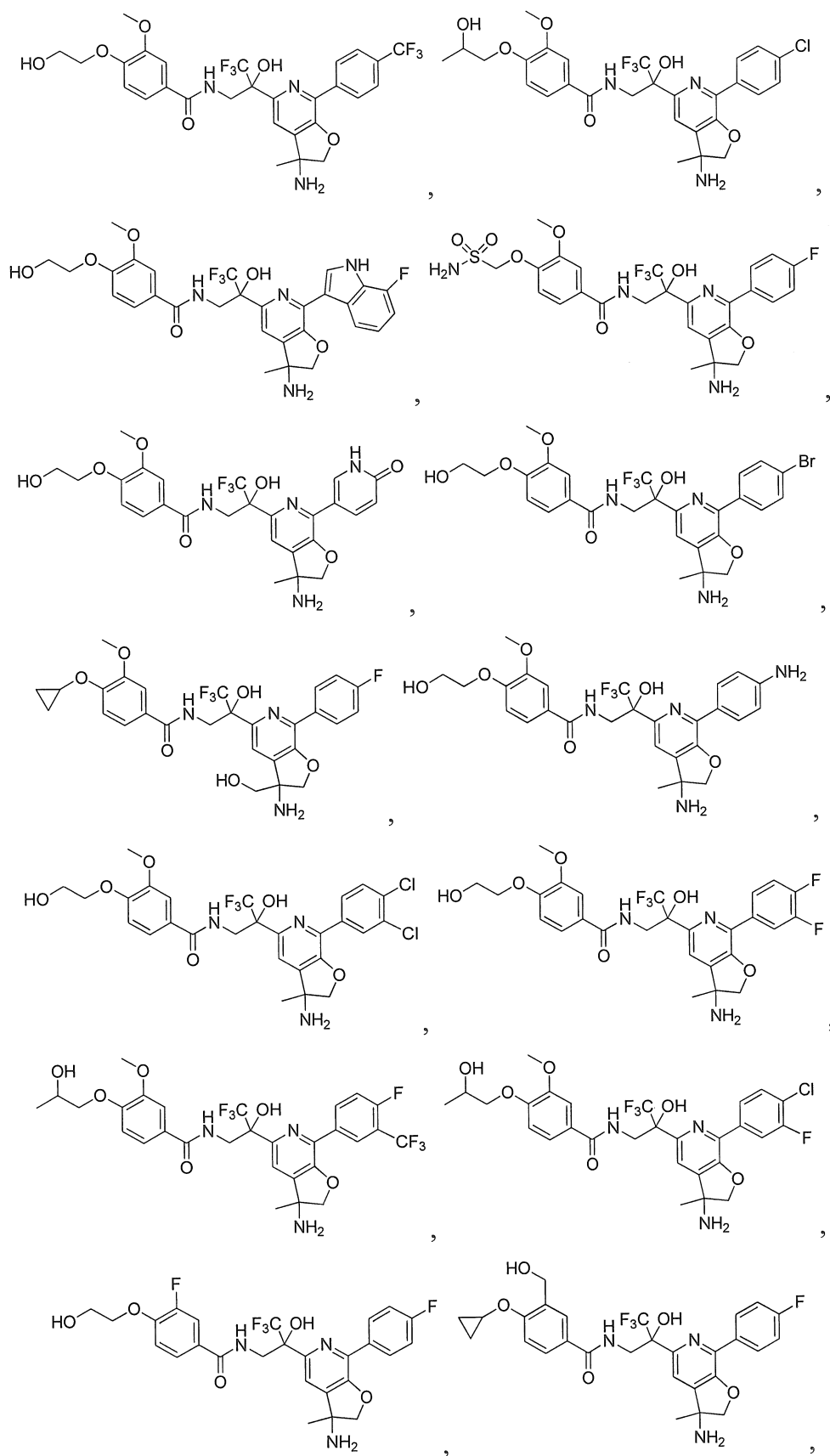
trihalometansulfonamido, amino, nhóm amin được thế một lần và nhóm amin được thế hai lần,

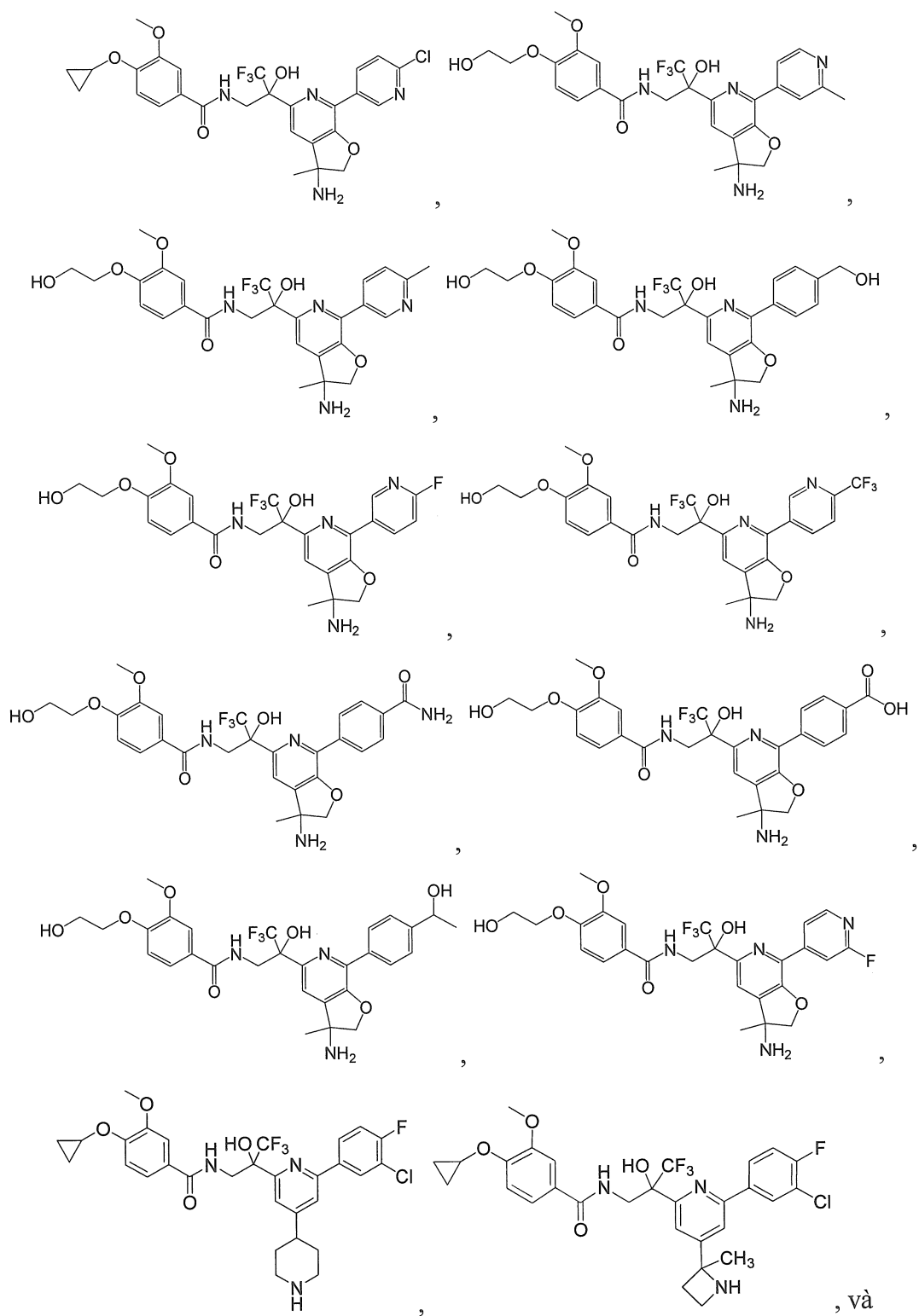
trong đó, mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl), heteroxyclyl(alkyl), hydroxyalkyl, axyl, thiocacbamyl, O-cacbamyl, N-cacbamyl, O-thiocacbamyl, N-thiocacbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-cacboxy, O-cacboxy, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, và haloalkoxy đã nêu độc lập được thế hoặc không được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, axylalkyl, hydroxy, alkoxy, alkoxyalkyl, aminoalkyl, axit amin, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, aryl(alkyl), heteroaryl(alkyl), heteroxyclyl(alkyl), hydroxyalkyl, axyl, xyano, halogen, thiocacbamyl, O-cacbamyl, N-cacbamyl, O-thiocacbamyl, N-thiocacbamyl, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-cacboxy, O-cacboxy, isoxyanato, thioxyanato, isothioxyanato, azido, nitro, silyl, sulfenyl, sulfinyl, sulfonyl, haloalkyl, haloalkoxy, trihalometansulfonyl, trihalometansulfonamido, amino, nhóm amin được thế một lần và nhóm amin được thế hai lần;

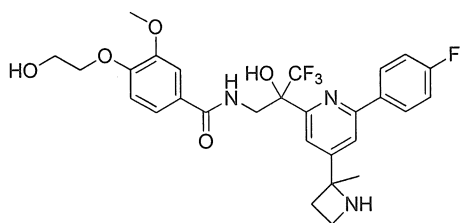
miễn là hợp chất có công thức (I) không phải là hợp chất bất kỳ trong nhóm gồm có:











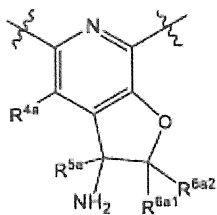
, và muối được dụng của các hợp chất này.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó (a) R^{1a} là hydro; hoặc (b) R^{1a} là C_{1-4} alkyl không được thế.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó (a) R^{2a} và R^{2a1} đều là hydro; hoặc (b) R^{2a} là hydro và R^{2a1} là C_{1-4} alkyl không được thế; hoặc (c) R^{2a} và R^{2a1} đều là C_{1-4} alkyl không được thế.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó (a) R^{3a} là hydroxy và R^{3a1} là CF_3 ; hoặc (b) R^{3a} là hydroxy và R^{3a1} là CHF_2 .

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của



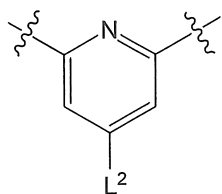
nó, trong đó L^1 là :

6. Hợp chất theo điểm 5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó (a) R^{5a} là C_{1-6} alkyl không được thế; hoặc (b) R^{5a} là $-(CH_2)_{1-4}OH$.

7. Hợp chất theo điểm 5 hoặc điểm 6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó (a) mỗi R^{6a1} và R^{6a2} đều là hydro; hoặc (b) một trong hai nhóm R^{6a1} và R^{6a2} là hydro; và nhóm còn lại trong hai nhóm R^{6a1} và R^{6a2} được chọn từ nhóm gồm có halogen, C_{1-6} alkyl không được thế và hydroxy.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5 đến 7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó (a) R^{4a} là hydro; hoặc (b) R^{4a} là halogen; hoặc (c) R^{4a} là hydroxy; hoặc (d) R^{4a} là C_{1-8} alkyl được thế tùy ý; hoặc (e) R^{4a} là C_{1-8} alkoxy được thế tùy ý; hoặc (f) R^{4a} là haloalkyl.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, hoặc muối được dụng của

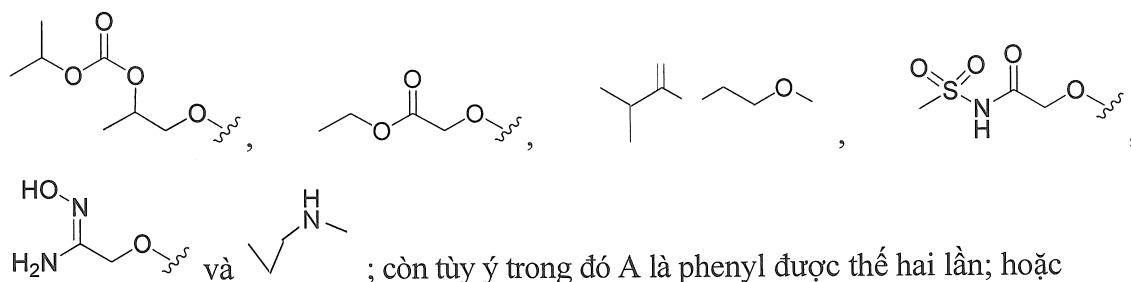


nó, trong đó L^1 là

10. Hợp chất theo điểm 9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó (a) L^2 là ;

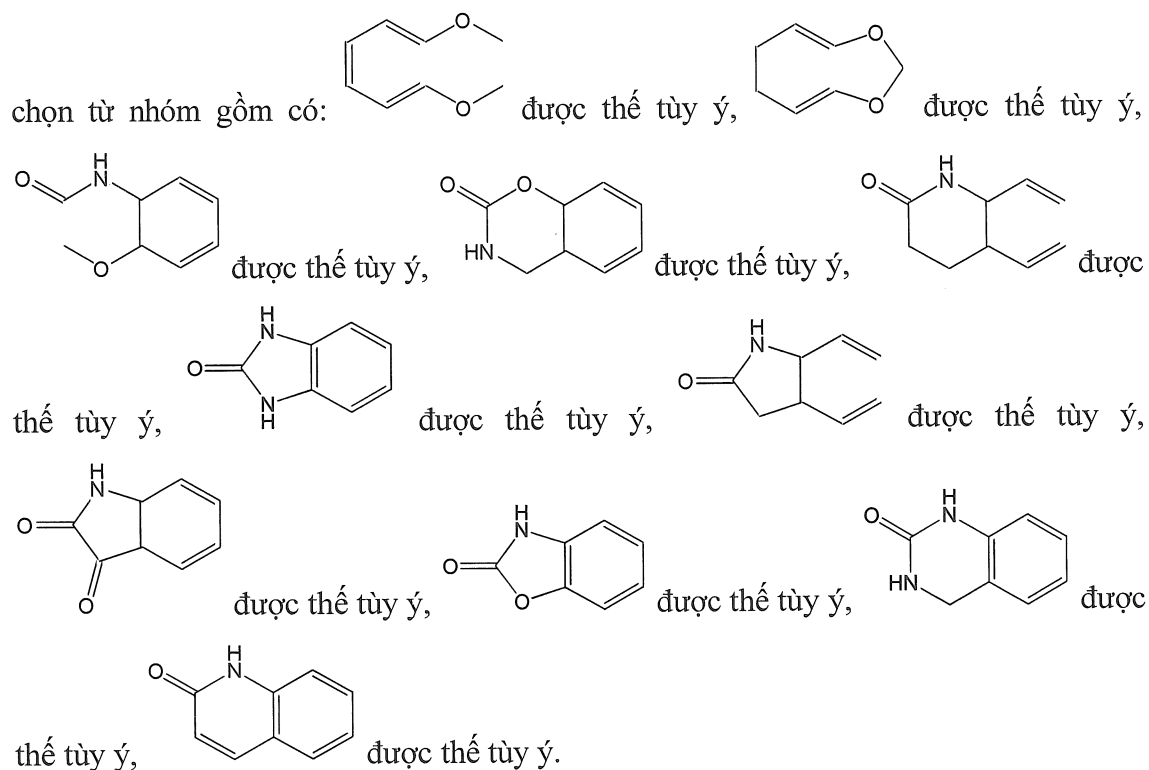
hoặc (b) L^2 là ;

tùy ý trong đó (i) A là phenyl được thế tùy ý; hoặc (ii) A là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: C_{1-4} alkyl không được thế, C_{1-4} alkyl được thế, xycloalkyl, hydroxy, C_{1-4} alkoxy được thế, C_{1-4} alkoxy không được thế, halogen, haloalkyl, haloalkoxy được thế tùy ý, nitro, amino, amin được thế một lần, amin được thế hai lần, -O-amido, sulfenyl, alkoxyalkyl, aryl được thế tùy ý, heteroaryl đơn vòng được thế tùy ý, heteroxyclyl đơn vòng được thế tùy ý, aryl(C_{1-4} alkyl) được thế tùy ý, heteroaryl(C_{1-4} alkyl) đơn vòng được thế tùy ý, heteroxyclyl(C_{1-4} alkyl) đơn vòng được thế tùy ý, hydroxyalkyl và aminoalkyl; hoặc (iii) A là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm gồm có: metyl, etyl, propyl, butyl, hydroxy, metoxy, etoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, iso-butoxy, t-butoxy, phenoxy, bromo, clo, flo, triflometyl, điflometoxy, triflometoxy, xyano, N,N-đi-metyl-amin, N,N-đi-etyl-amin, N-metyl-N-etyl-amin, N-metyl-amin, N-etyl-amin, amino, N-amido, N-sulfonamido, alkylthio, phenyl được thế tùy ý, imidazol được thế tùy ý, morpholinyl được thế tùy ý, pyrazol được thế tùy ý, pyrrolidinyl được thế tùy ý,



(b) A là heteroaryl được thế tùy ý; tùy ý trong đó heteroaryl được thế tùy ý được chọn từ nhóm gồm có: imidazol được thế tùy ý, indol được thế tùy ý, thiazol được thế tùy ý, furan được thế tùy ý, thiophen được thế tùy ý, pyrrol được thế tùy ý, pyridin được thế tùy ý, pyrimidin được thế tùy ý, pyrazin được thế tùy ý, pyrazol được thế tùy ý, quinolon được thế tùy ý, imidazol được thế tùy ý, oxazol được thế tùy ý, isoxazol được thế tùy ý, benzoimidazol được thế tùy ý, benzooxazol được thế tùy ý, benzothiazol được thế tùy ý và imidazo[1,2-a]pyrimidin được thế tùy ý; hoặc

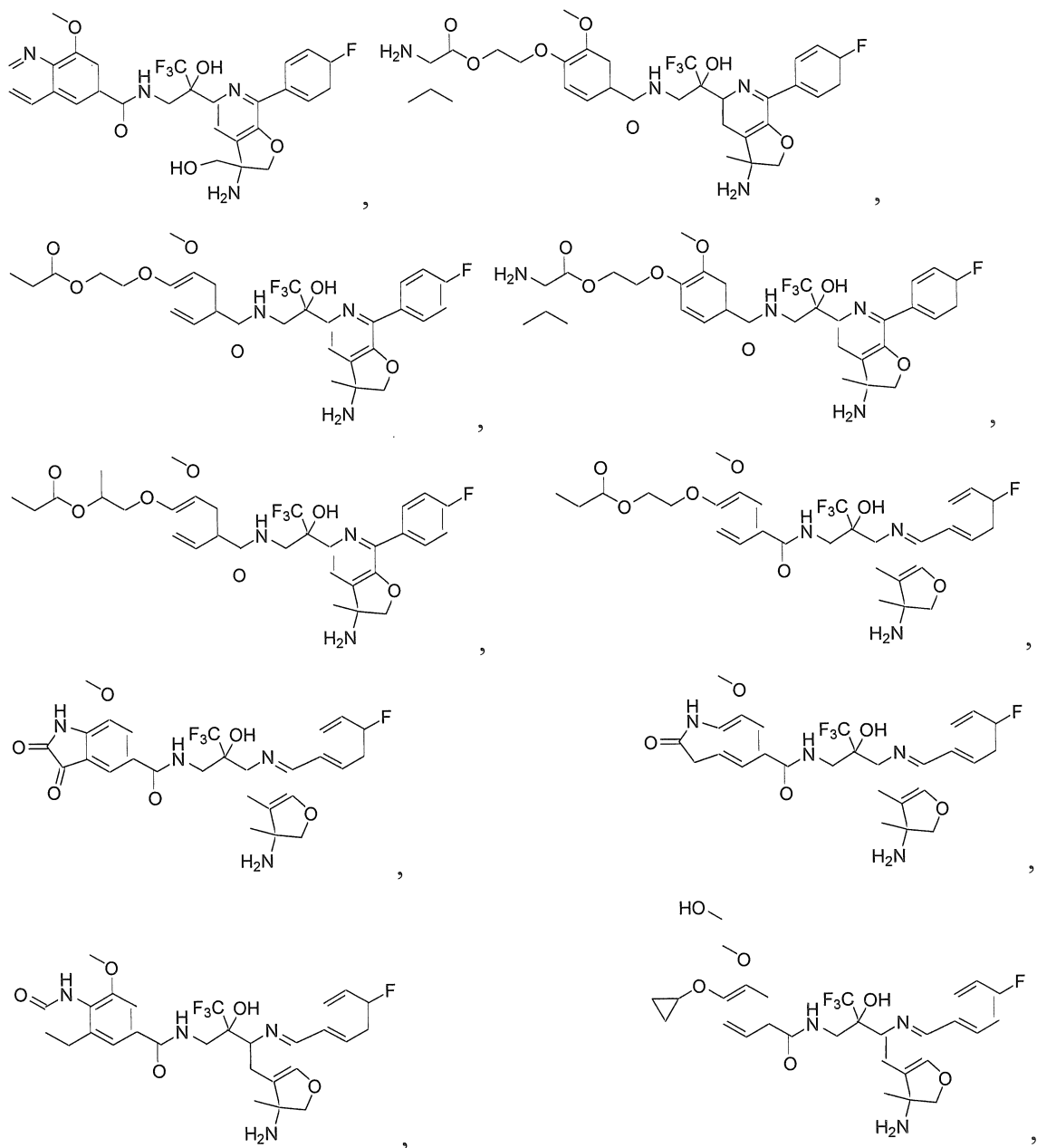
(c) A là heteroxyclyl được thế tùy ý, tùy ý trong đó heteroxyclyl được thế tùy ý được

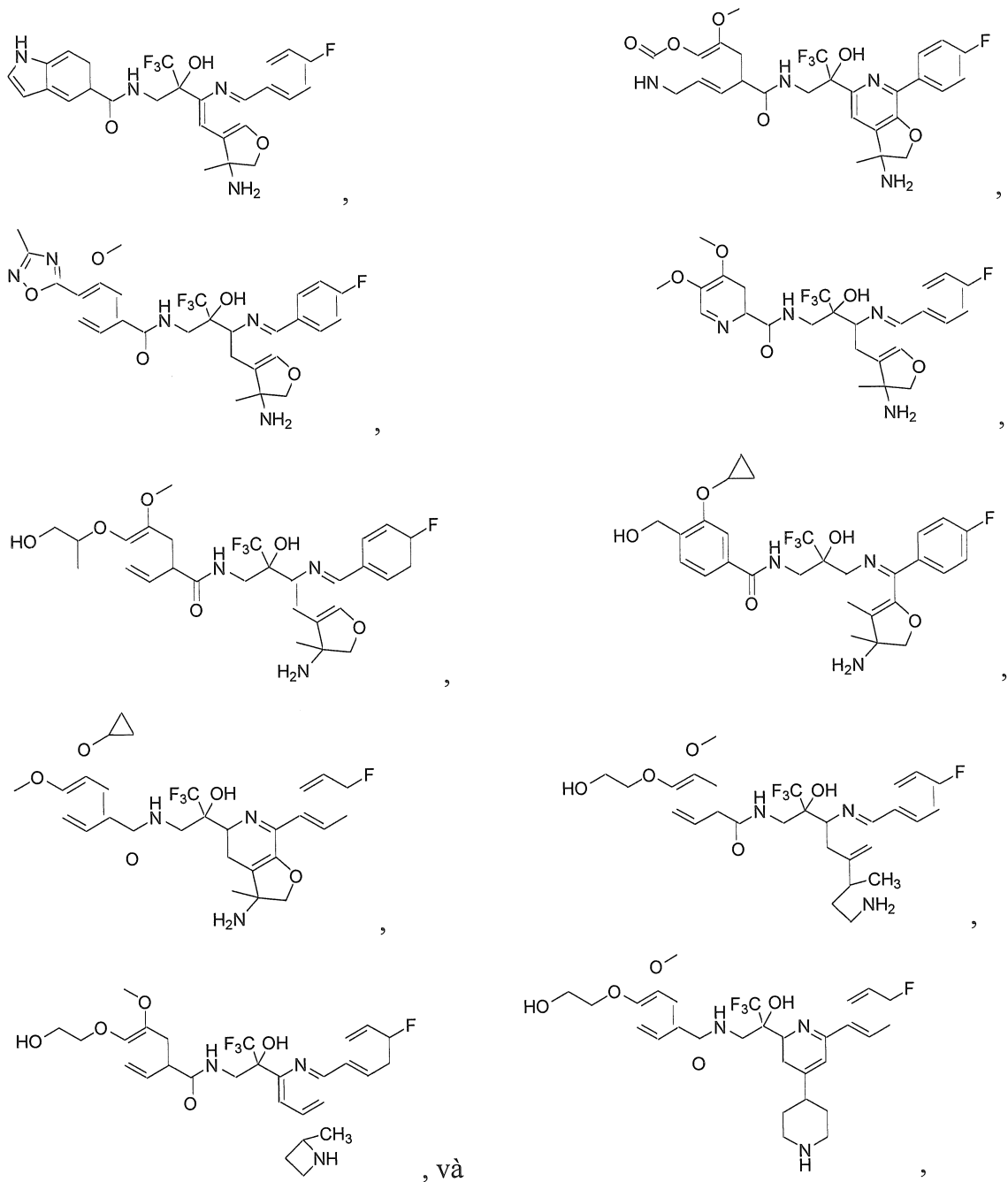


11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

- (a) Y là aryl được thế tùy ý, tùy ý trong đó (i) Y là phenyl được thế một lần; hoặc (ii) Y là phenyl được thế hai lần; hoặc
 (b) Y là heteroaryl được thế tùy ý; hoặc
 (c) Y là heterocyclyl được thế tùy ý.

12. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dung của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm gồm có:

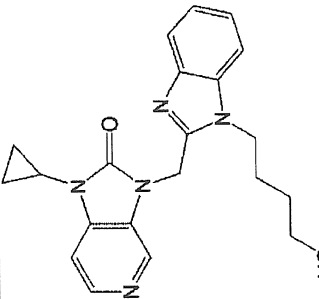
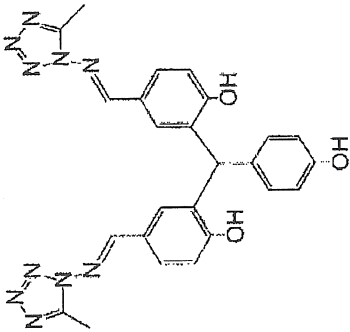
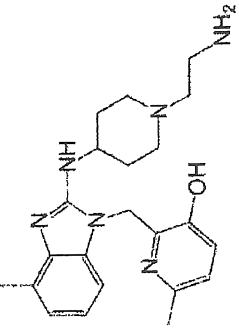




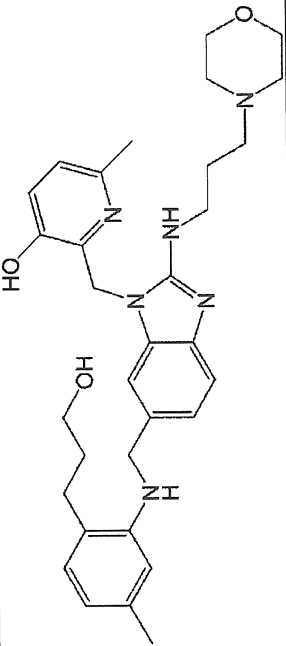
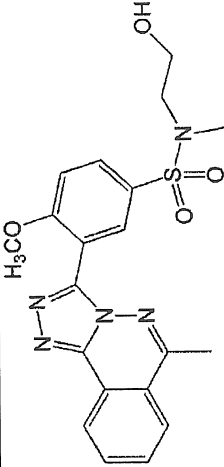
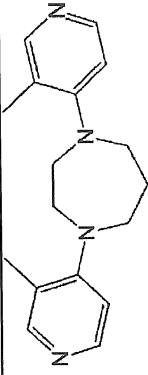
và muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong các hợp chất đã nêu.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 12, hoặc muối dược dụng của nó với lượng hữu hiệu, và chất mang, chất pha loãng, tá dược dược dụng hoặc kết hợp của chúng.

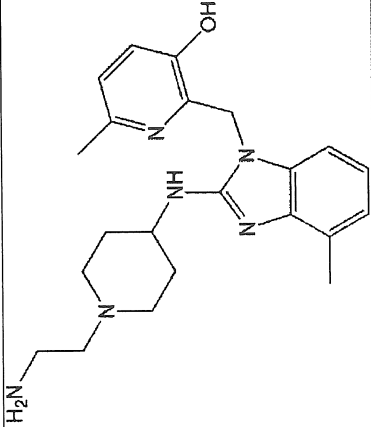
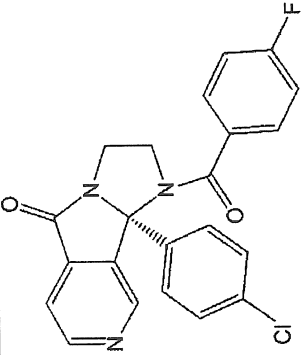
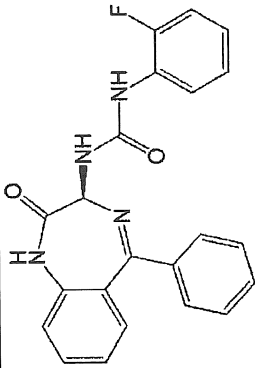
Hình 1

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
BMS-433771	1-xyclopropyl-3-[[1-(4-hydroxybutyl)benzimidazol-2-yl]methyl]imidazo[4,5-c]pyridin-2-on	
VP-14637 (MDT-637)	5,5'-bis[1-((5-amino-1H-tetrazol-4-yl)methyl)]-2,2',4,4'-metylidynetrisphenol	
JNJ-2408068	2-[[2-[[1-(2-aminoethyl)-4-piperidinyl]amino]-4-methyl-1H-benzimidazol-1-yl]-6-methyl-3-pyridinol	

Hình 1 (tiếp)

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
TMC-353121	2-[[6-[[[2-(3-Hydroxypropyl)-5-methylphenyl]amino]methyl]-2-[[3-(morpholin-4-yl)propyl]amino]benzimidazol-1-yl]methyl]-6-methylpyridin-3-ol	
P13	N-(2-hydroxyethyl)-4-methoxy-N-methyl-3-(6-methyl-1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazin-3-yl)benzenesulfonamide	
C15	1,4-bis(3-methylpyridin-4-yl)-1,4-diazepan	

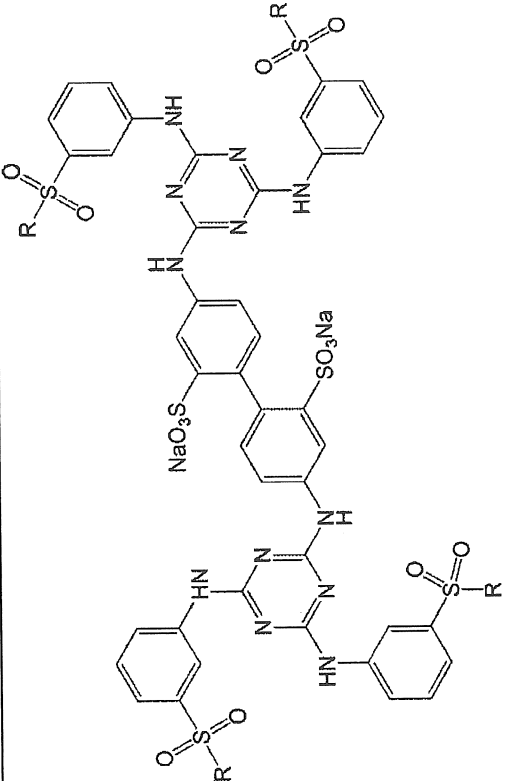
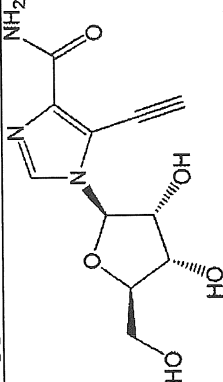
Hình 1 (tiếp)

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
R170591	2-((2-((1-(2-aminoethyl)piperidin-4-yl)amino)-4-methyl-1H-benzotriazol-1-yl)methyl)-6-methylpyridin-3-ol	
BTA9981	(R)-9b-(4-chlophenyl)-1-(4-flobenzoyl)-2,3-dihydro-1H-imidazo[1',2':1,2]pyrrolo[3,4-c]pyridin-5(9bH)-on (BTA9981)	
RSV-604	(S)-1-(2-flophenyl)-3-(2-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-3-yl)ure	

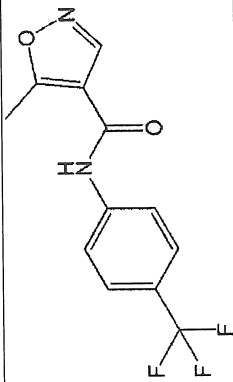
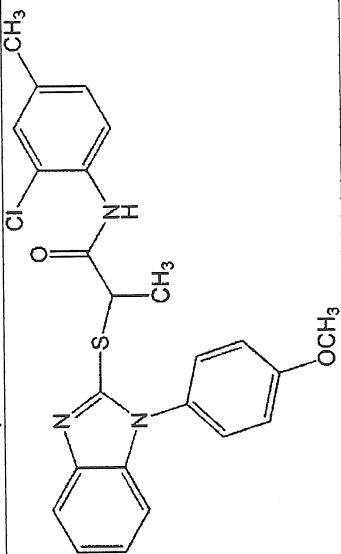
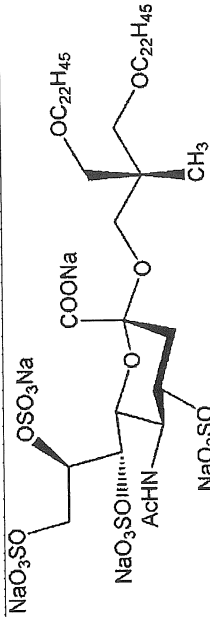
Hình 1 (tiếp)

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
YM-53403	6-{4-[(biphenyl-2-ylcarbonyl) amino]benzoyl}-N-xydopropyl-5,6-dihydro-4H-thieno[3,2-d][1']benzazepin-2-carboxamit	

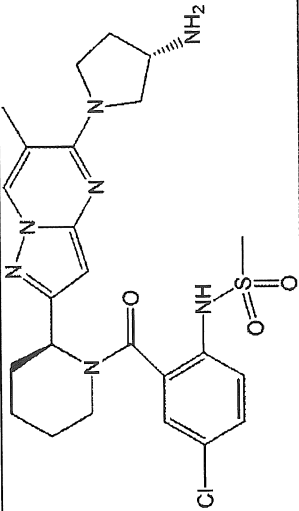
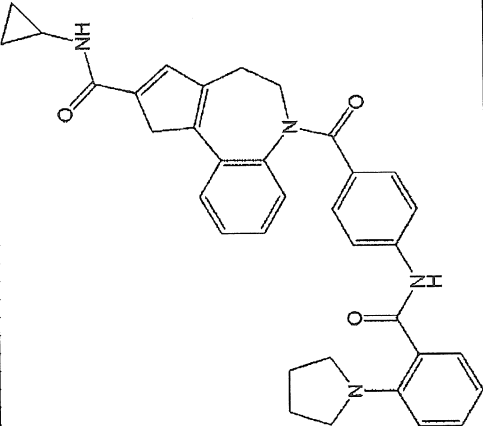
Hình 1 (tiếp)

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
RFI-641	Axit 4,4'-bis-[3-(4,6-bis-[3-(bis-carbamoylmethyl-sulfamoyl)-phenylamino]-(1,3,5)triazin-2-ylamino)-biphenyl-2,2'-disulfonic	 $R = N(CH_2CONH_2)_2$
EICAR	5-etylnyl-1-beta-D-ribofuranosylimidazol-4-carboxamit	

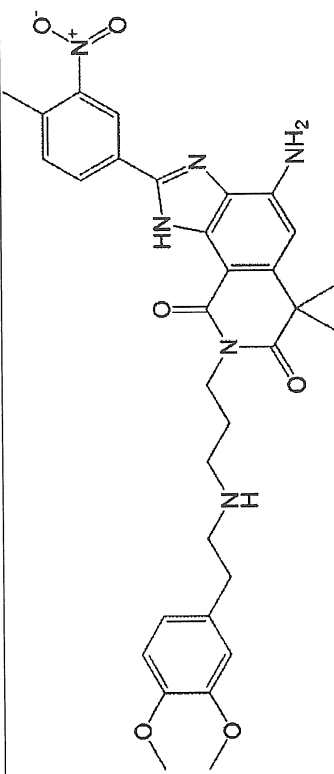
Hình 1 (tiếp)

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
leflumomit	5-methyl-N-[4-(trifluoromethyl) phenyl]-isoxazol-4-carboxamit	
JMN3-003	N-(2-clo-4-methylphenyl)-2-((1-(4-methoxyphenyl)-1H-benzotriazol-2-yl)thio)propanamit	
MBX300	[2,2-bis(đocosyloxy-oxymethyl)propyl-5-axetaoamido-3,5-dideoxy-4,7,8,9-tetra-O-(natri-oxysulfonyl)-D-glyxero-D-galacto-2-nonulopyranosid]onat	

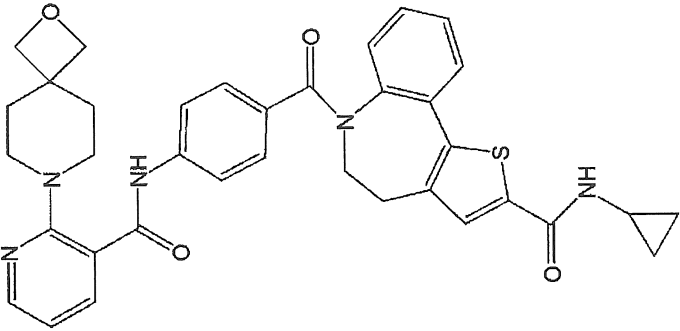
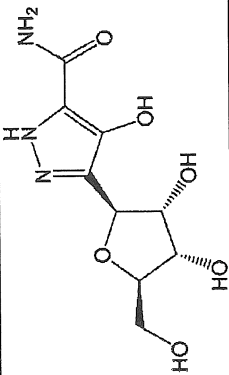
Hình 1 (tiếp)

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
GS-5806	N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-aminopyridin-1-yl)-6-methylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperidin-1-carbonyl)-4-chlorophenyl)metansulfonamid	
	N-xyclopropyl-5-(4-(2-(pyrididin-1-yl)benzamido)benzoyl)-5,6,7,10-tetrahydrobenzo[b]xydlopenta[d]azepin-9-carboxamid	

Hình 1 (tiếp)

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
851658-10-1	4-amino-8-(3-([2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]amino)propyl)-6,6-dimethyl-2-(4-methyl-3-nitrophenyl)-1H-imidazo[4,5-h]-isoquinolin-7,9(6H,8H)-dion	

Hình 1 (tiếp)

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
AZ27	6-(4-(2-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-yl)nicotinamido)benzoyl)-N-cyclopropyl-5,6-dihydro-4H-benzothieno[2,3-d]azepin-2-carboxamit	
pyrazofurin	4-hydroxy-3-beta-D-ribofuranosylpyrazol-5-carboxamit	

Hình 1 (tiếp)

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
Taribavirin (viramidin)	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-carboximidamit	
ribavirin	1-[(2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxymethyl)oxolan-2-yl]-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamat	
LY253963	1,3,4-thiadiazol-2-ylxyanamit	
VX-497	tetrahydrofuran-3-yl 3-(3-methoxy-4-(oxazol-5-yl)phenyl)ureido benzylcarbamit	
Axit mycophenolic	Axit (4E)-6-(4-Hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-4-methylhex-4-enolic	

Hình 1 (tiếp)

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
Mycophenolat Mofetil	2-morpholin-4-yletyl (E)-6-(4-hydroxy-6-methoxy-7-methyl-3-oxo-1H-2-benzofuran-5-yl)-4-methylhex-4-enoat	
	(2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)-2-(clometyl)-4-fluoro-2-((isobutyryloxy)methyl)tetrahydrofuran-3-yl isobutyrat	
	(2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)-2-(clometyl)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl isobutyrat	
	4-amino-1-((2R,3R,4R,5R)-5-(clometyl)-3-fluoro-4-hydroxy-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-2-yl)pyrimidin-2(1H)-on	

Hình 1 (tiếp)

Tên hoặc Mã CAS	Tên theo IUPAC	Cấu trúc
	((2R,3R,4R,5R)-5-(4-amino-2-oxopyrimidin-1(2H)-yl)-2-(clometyl)-4-fluoro-3-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)methyl triphosphat	

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Alios BioPharma, Inc.

Wang, Guangyi

Beigelman, Leonid

Truong, Anh

Stein, Karin Ann

<120> HỢP CHẤT KHÁNG VI RÚT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> ALIOS.093WO

<150> 62200483

<151> 2015-08-03

<150> 62120671

<151> 2015-02-25

<160> 4

<170> FastSEQ cho Windows phiên bản 4.0

<210> 1

<211> 28

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Plypeptit lỗi

<400> 1

Asp Glu Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln

1

5

10

15

Ser Leu Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu

20

25

<210> 2

<211> 35

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Plypeptit lỗi

<400> 2

Phe Asp Ala Ser Ile Ser Gln Val Asn Glu Lys Ile Asn Gln Ser Leu

1

5

10

15

Ala Phe Ile Arg Lys Ser Asp Glu Leu Leu His Asn Val Asn Ala Gly

20

25

30

Lys Ser Thr

35

<210> 3

<211> 21

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp

<400> 3

ggcucuuagc aaagucaagt t

21

<210> 4

<211> 21

<212> ADN

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Phân tử ADN/ARN kết hợp: Oligonucleotit tổng hợp

<400> 4

cuugacuuug cuaagagcct t

21