(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) **1-0030852**

(51)[7] **C07D 213/64**; A61K 31/444; A61P 35/00; C07D 401/12; C07D 491/107; C07D 409/12; C07D 413/12; C07D 417/12; C07D 491/08; A61K 31/4412; C07D 405/12

(13) **B**

(21) 1-2013-03575 (22) 13/04/2012
(86) PCT/US2012/033648 13/04/2012 (87) WO2012/142504 18/10/2012
(30) 61/474,821 13/04/2011 US; 61/499,595 21/06/2011 US
(45) 25/01/2022 406 (43) 25/02/2015 323A
(73) EPIZYME, INC. (US)
400 Technology Square, 4th Floor, Cambridge, MA 02139, United States of America
(72) KUNTZ Kevin Wayne (US); CHESWORTH Richard (GB); DUNCAN Kenneth William (GB); KEILHACK Heike (DE); WARHOLIC Natalie (US); KLAUS Christine (US); SEKI Masashi (JP); SHIROTORI Syuji (JP); KAWANO Satoshi (JP); WIGLE Timothy James Nelson (US); Sarah Knutson (US).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT BENZEN ĐƯỢC THẾ ARYL HOẶC HETEROARYL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất benzen được thế aryl hoặc heteroaryl. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này và mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách cho đối tượng cần điều trị bệnh này sử dụng các hợp chất và dược phẩm này. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất này để tra cứu hoặc cho các mục đích không phải điều trị khác.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất benzen được thế aryl hoặc heteroaryl. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách cho đối tượng cần điều trị bệnh này sử dụng các hợp chất và dược phẩm này. Sáng chế cũng mô tả sử dụng các hợp chất này để nghiên cứu hoặc cho các mục đích không phải điều trị khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ở các tế bào nhân thật, ADN được quấn với histon để tạo ra chất nhiễm sắc. Những thay đổi trong cấu trúc trình tự của chất nhiễm sắc có thể dẫn đến các sửa đổi trong quá trình phiên mã của các gen liên quan. Việc kiểm soát các thay đổi trong cấu trúc chất nhiễm sắc (và do đó kiểm soát quá trình phiên mã) được thực hiện qua các cải biến cộng hóa trị với histon, nhất là các đuôi đầu N của chúng. Các cải biến này thường được gọi là ngoại di truyền bởi vì chúng có thể dẫn đến các thay đổi có thể di truyền trong sự biểu hiện của gen, nhưng không gây ảnh hưởng đến trình tự của chính ADN. Các cải biến cộng hóa trị (ví dụ, metyl hóa, axetyl hóa, phosphoryl hoá, và ubiquitin hóa) mạch bên của axit amin được thực hiện nhờ enzym. Việc bổ sung một cách chọn lọc các nhóm metyl vào các vị trí axit amin đặc hiệu trên histon được kiểm soát bởi tác động của họ enzym duy nhất là histon metyltransferaza (HMT).

Tập hợp đồng bộ các hệ sinh hóa sau quá trình điều hòa phiên mã phải được kiểm soát chặt chẽ để giúp cho quá trình sinh trưởng tế bào và quá trình biệt hóa diễn ra một cách tối ưu. Bệnh tật xảy ra khi các kiểm soát này bị phá vỡ bởi sự biểu hiện bất thường và/hoặc hoạt tính của các enzym chịu trách nhiệm cải biến ADN và histon. Ở bệnh ung thư của người, ví dụ, có bằng chứng cho thấy rằng hoạt tính enzym ngoại di truyền mất điều chỉnh đã làm mất kiểm soát quá trình tăng sinh tế bào đi liền với bệnh ung thư cũng như các phenotip liên quan đến bệnh ung thư khác như quá trình dịch chuyển và xâm lấn tế bào tăng cường. Ngoài bệnh ung thư, đã có bằng chứng về vai trò của các enzym ngoại di truyền ở một số bệnh khác của người, bao gồm bệnh về trao đổi chất (như bệnh đái tháo đường), bệnh viêm (như bệnh Crohn), bệnh thoái biến thần kinh (như bệnh Alzheimer) và bệnh tim mạch. Vì vậy, việc điều hòa một cách có chọn lọc tác động bất thường của các enzym ngoại di truyền có triển vọng trong điều trị nhiều loại bệnh.

Đã biết các protein của nhóm Polycomb (PcG) và nhóm trithorax (trxG) là một phần

của bộ nhớ tế bào. Xem, ví dụ, Francis et al. (2001) *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:409-21 và Simon et al. (2002) *Curr Opin Genet Dev* 12:210-8. Nói chung, các protein PcG là chất kìm hãm phiên mã duy trì "trạng thái nghỉ," và các protein trxG là chất hoạt hóa phiên mã duy trì "trạng thái hoạt động" bởi vì các thành viên của các protein PcG và trxG chứa hoạt tính histon metyltransferaza (HMTaza) nội tại, các protein PcG và trxG có thể tham gia vào quá trình nhớ tế bào thông qua quá trình metyl hóa histon lõi. Xem, ví dụ, Beisel et al. (2002) *Nature* 419:857-62; Cao et al. (2002) *Science* 298:1039-43; Czermin et al. (2002) *Cell* 111:185-96; Kuzmichev et al. (2002) *Genes Dev* 16:2893-905; Milne et al. (2002) *Mol Cell* 10:1107-17; Muller et al. (2002) *Cell* 111:197-208; và Nakamura et al. (2002) *Mol Cell* 10:1119-28.

Các nghiên cứu về sinh hóa và di truyền chỉ đưa ra bằng chứng cho thấy rằng các protein *Drosophila* PcG có chức năng trong ít nhất hai phức hợp protein riêng biệt là phức hợp ức chế Polycomb 1 (PRC1) và phức hợp ESC-E(Z) (còn gọi là phức hợp ức chế Polycomb 2 (PRC2)). Otte et al. (2003) *Curr Opin Genet Dev* 13:448-54. Các nghiên cứu về *Drosophila* đã chứng minh được rằng phức hợp ESC-E(Z)/EED-EZH2 (tức là, PRC2) có hoạt tính histon metyltransferaza nội sinh. Mặc dù chế phẩm chứa phức hợp này được tách bởi các nhóm khác nhau là hơi khác nhau, chúng thường chứa các dạng tương đồng của chúng EED, EZH2, SUZ12, và RbAp48 hoặc *Drosophila*. Tuy nhiên, phức hợp được tái cấu trúc chỉ bao gồm EED, EZH2, và SUZ12 vẫn giữ được hoạt tính histon metyltransferaza đối với lysin 27 của histon H3. Xem patent Mỹ 7,563,589.

Trong số các protein khác nhau cấu thành nên phức hợp PRC2, EZH2 (Enhancer of Zeste Homolog 2) là cấu trúc siêu phân tử xúc tác. Vị trí xúc tác của EZH2 lần lượt có mặt trong miền SET, motif trình tự được bảo toàn cao (dưới đây được gọi là Su(var)3—9, Enhancer of Zeste, Trithorax) được phát hiện trong một số protein liên quan đến chất nhiễm sắc, bao gồm các thành viên của cả nhóm Trithorax lẫn nhóm Polycomb. Miền SET là đặc trưng của tất cả các histon lysin metyltransferaza đã biết, ngoại trừ H3-K79 metyltransferaza DOT1.

Ngoài việc làm câm gen Hox, quá trình metyl hóa histon H3-K27 thực hiện qua PRC2 cũng tham gia vào quá trình làm bất hoạt X. Plath et al. (2003) *Science* 300:131-5; Silva et al. (2003) *Dev Cell* 4:481-95. Việc bổ sung phức hợp PRC2 vào Xi và trimetyl hóa sau đó trên histon H3-K27 xảy ra trong suốt giai đoạn khơi mào của quá trình làm bất hoạt X và phụ thuộc vào ARN Xist. Hơn nữa, đã phát hiện ra rằng EZH2 và hoạt tính histon H3-K27 metyltransferaza liên quan của nó đánh dấu các tế bào mô ngoại bì phôi toàn năng và tế bào ngoại phôi bì biệt hóa theo các cách khác nhau, và phù hợp với vai trò của EZH2 trong việc duy trì các kiểu cải biến ngoại di truyền của các tế bào mô ngoại phôi bì toàn năng, việc gây khuyết đoạn EZH2 thực hiện qua Cre làm mất quá trình metyl hóa histon H3-K27 trong các tế bào. Erhardt et al. (2003) *Development* 130:4235-48). Ngoài ra, các nghiên cứu về dòng tế bào và mô gây bệnh ung thư tuyến tiền liệt và vú đã cho thấy rằng có mối tương quan chặt chẽ giữa mức EZH2 và SUZ12 và sự xâm lấn của các bệnh bệnh ung thư này, cho thấy sự rối loạn

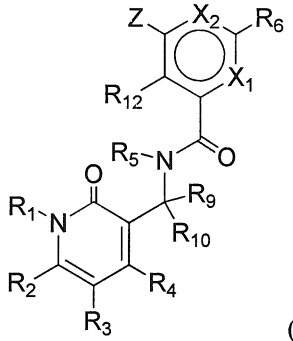
chức năng của phức hợp PRC2 có thể gây ra bệnh ung thư. Bracken et al. (2003) *EMBO J* 22:5323-35; Kirmizis et al. (2003) *Mol Cancer Ther* 2:113-21; Kleer et al. (2003) *Proc Natl Acad Sci USA* 100:11606-11; Varambally et al. (2002) *Nature* 419:624-9.

Gần đây, đã có báo cáo về các đột biến xôma của tyrosin 641 (Y641C, Y641F, Y641N, Y641S và Y641H, đôi khi cũng được gọi lần lượt là Y646C, Y646F, Y646N, Y646S và Y646H) của EZH2 đi liền với u bạch huyết có nang (FL) và phân nhóm giống tế bào B tâm mầm của u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL). Morin et al. (2010) *Nat Genet* 42:181-5. Trong tất cả các trường hợp, đã phát hiện ra rằng sự xuất hiện của gen EZH2 đột biến là thể dị hợp tử, và sự biểu hiện của cả alen kiểu dại và alen đột biến dò được trong các mẫu đột biến đã mô tả bằng cách sắp xếp trình tự hệ phiên mã. Cũng đã chứng minh rằng tất cả các dạng đột biến EZH2 có thể được kết hợp vào phức hợp nhiều protein PRC2, nhưng phức hợp thu được thiếu khả năng xúc tác quá trình metyl hóa gốc tương đương H3-K27 của cơ chất peptit. Do đó, đã có kết luận rằng các thay đổi liên quan đến bệnh ở TyR641 của EZH2 làm mất chức năng liên quan đến quá trình metyl hóa H3-K27 được xúc tác bằng EZH2.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì vậy, theo một mục đích, sáng chế đề xuất hợp chất benzen được thế aryl hoặc heteroaryl điều biến chọn lọc tác động bất thường của enzym biểu sinh mà có thể mang lại triển vọng cho việc điều trị nhiều loại bệnh lý. Theo mục đích khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các hợp chất này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất benzen được thế aryl hoặc heteroaryl có công thức (I) dưới đây hoặc muối hoặc este dược dụng của chúng.



(I).

trong công thức này,

X_1 là N hoặc CR_{11};

X_2 là N hoặc CR_{13};

Z là NR_7R_8, OR_7, $S(O)_nR_7$, hoặc $CR_7R_8R_{14}$, trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2;

mỗi R_1, R_5, R_9, và R_{10} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hydroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6

alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

mỗi R_2, R_3, và R_4 độc lập là —Q_1-T_1, trong đó Q_1 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_1 là H, halo, hyđroxyl, COOH, xyano, hoặc R_{S1}, trong đó R_{S1} là C_1-C_3 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxyl, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và R_{S1} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, oxo, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R_6 là C_6-C_{10} aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2, trong đó Q_2 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_2 là H, halo, xyano, -OR_a, -NR_aR_b, -$(NR_aR_bR_c)^+A^-$,-C(O)R_a, -C(O)OR_a, -C(O)NR_aR_b, -$NR_bC(O)R_a$, -$NR_bC(O)OR_a$, -$S(O)_2R_a$, -$S(O)_2NR_aR_b$, hoặc R_{S2}, trong đó mỗi R_a, R_b, và R_c độc lập là H hoặc R_{S3}, A^- là anion dược dụng, mỗi R_{S2} và R_{S3} độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa, và mỗi R_{S2}, R_{S3}, và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh được tạo ra bởi R_a và R_b, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3, trong đó Q_3 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_3 được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, OR_d, $COOR_d$, -$S(O)_2R_d$, -NR_dR_e, và -C(O)NR_dR_e, mỗi R_d và R_e độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc —Q_3-T_3 là oxo; hoặc hai —Q_2-T_2 cạnh nhau bất kỳ, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

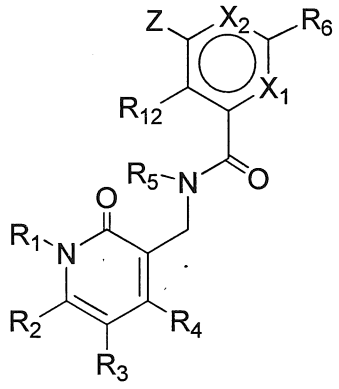
R_7 là —Q_4-T_4, trong đó Q_4 là liên kết, cầu nối C_1-C_4 alkyl, hoặc cầu nối C_2-C_4 alkenyl, mỗi cầu nối tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_4 là H, halo, xyano, NR_fR_g, -OR_f, -C(O)R_f, -C(O)OR_f, -C(O)NR_fR_g, -C(O)NR_fOR_g, -$NR_fC(O)R_g$, -$S(O)_2R_f$, hoặc R_{S4}, trong đó mỗi R_f và R_g độc lập là H hoặc R_{S5}, mỗi R_{S4} và R_{S5} độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và mỗi R_{S4} và R_{S5} tuỳ

ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5, trong đó Q_5 là liên kết, C(O), C(O)NR_k, $NR_kC(O)$, $S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, R_k là H hoặc C_1-C_6 alkyl, và T_5 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$ trong đó q bằng 0, 1, hoặc 2 và R_q là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_5 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh trừ khi T_5 là H, halo, hyđroxyl, hoặc xyano; hoặc —Q_5-T_5 là oxo;

mỗi R_8, R_{11}, R_{12}, và R_{13} độc lập là H, halo, hyđroxyl, COOH, xyano, R_{S6}, OR_{S6}, hoặc $COOR_{S6}$, trong đó R_{S6} là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, hoặc đi-C_1-C_6 alkylamino, và R_{S6} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, và đi-C_1-C_6 alkylamino; hoặc R_7 và R_8, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại khác nữa, hoặc R_7 và R_8, cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào, tạo ra C_3-C_8 xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, và mỗi vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh hoặc C_3-C_8 xycloalkyl được tạo ra bởi R_7 và R_8 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_6-T_6, trong đó Q_6 là liên kết, C(O), C(O)NR_m, $NR_mC(O)$, $S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, R_m là H hoặc C_1-C_6 alkyl, và T_6 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_pR_p$ trong đó p bằng 0, 1, hoặc 2 và R_p là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_6 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh trừ khi T_6 là H, halo, hyđroxyl, hoặc xyano; hoặc —Q_6-T_6 là oxo; và

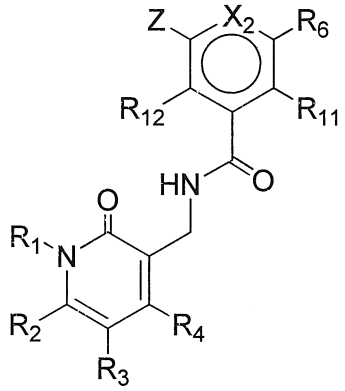
R_{14} không có mặt, H, hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Một phân nhóm của các hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất có công thức (Ia):

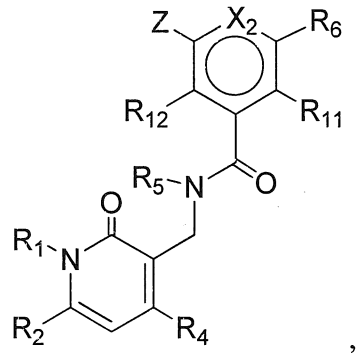


(Ia).

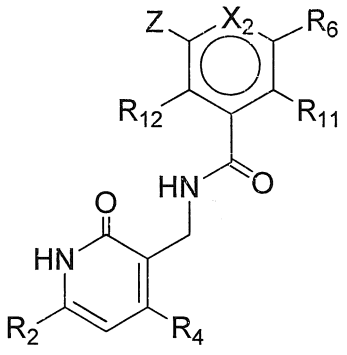
Một phân nhóm khác của các hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất có công thức (Ib), (Ic), hoặc (Id):



(Ib)

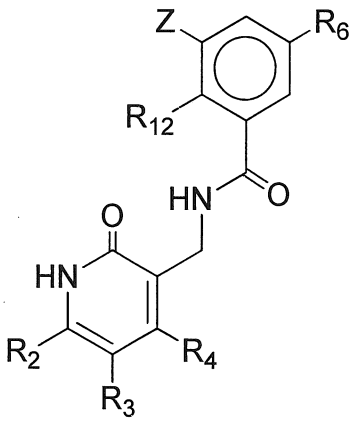


(Ic)

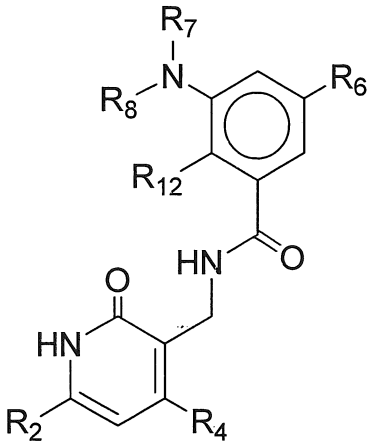


, hoặc (Id)

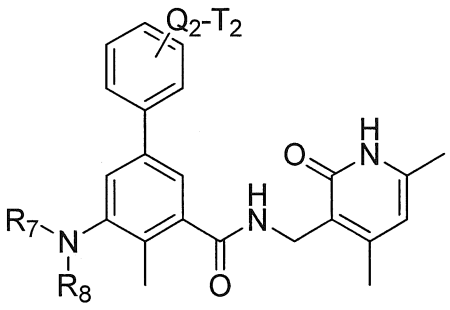
Một phân nhóm khác nữa của các hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất có công thức (Ie), (Ig), (II), hoặc (IIa):



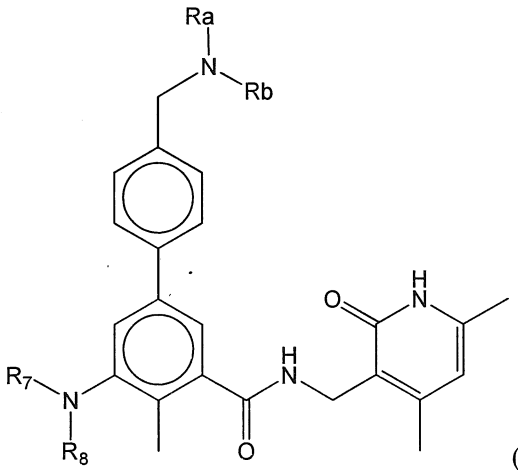
(Ie),



(Ig),



(II), hoặc



(IIa).

Các hợp chất có công thức (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (Ig), (II) hoặc (IIa) có thể bao gồm một hoặc nhiều dấu hiệu sau:

X_1 là CR_{11} và X_2 là CR_{13}.

X_1 là CR_{11} và X_2 là N.

X_1 là N và X_2 là CR_{13}.

X_1 là N và X_2 là N.

Z là NR_7R_8.

Z là $CR_7R_8R_{14}$.

Z là OR_7.

Z là $S(O)_nR_7$, trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2.

R_6 là C_6-C_{10} aryl không được thế hoặc heteroaryl không được thế có 5 hoặc 6 cạnh.

R_6 là C_6-C_{10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2 hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

R_6 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

R_6 là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O, và S và tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

R_6 là quinolinyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furyl, hoặc thienyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

T_2 là C_1-C_6 alkyl, C_6-C_{10} aryl, halo, -OR_a, -NR_aR_b, -$(NR_aR_bR_c)^+A^-$,-$C(O)R_a$, -$C(O)OR_a$, -$C(O)NR_aR_b$, -$NR_bC(O)R_a$, -$NR_bC(O)OR_a$, -$S(O)_2R_a$, hoặc -$S(O)_2NR_aR_b$.

T_2 là -NR_aR_b, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa, C_1-C_6 alkyl và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh (ví dụ, có từ 4 đến 7 cạnh) tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Q_2 là cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo hoặc hyđroxyl.

Q_2 là liên kết hoặc metyl hoặc etyl cầu nối và T_2 là H, halo, -OR_a, -NR_aR_b, -$(NR_aR_bR_c)^+A^-$, hoặc -$S(O)_2NR_aR_b$.

R_7 không phải là H.

R_7 là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh (ví dụ, có từ 4 đến 7 cạnh), mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.

R_7 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.

R_7 là piperiđinyl, tetrahyđropyran, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một —Q_5-T_5.

T_5 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, có từ 4 đến 7 cạnh).

Q_5 là liên kết và T_5 là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh (ví dụ, có từ 4 đến 7 cạnh).

Q_5 là CO, $S(O)_2$, hoặc NHC(O); và T_5 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh (ví dụ, có từ 4 đến 7 cạnh).

Q_5 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_5 là H hoặc C_6-C_{10} aryl.

Q_5 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_5 là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$.

R_{11} là H.

R_7 là xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một —Q_5-T_5.

Q_5 là NHC(O) và T_5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkoxy.

R_7 là isopropyl.

Mỗi R_2 và R_4 độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, hoặc C_6-C_{10} aryl.

Mỗi R_2 và R_4 là metyl.

R_1 là H.

R_{12} là H, metyl, etyl, etenyl, hoặc halo.

R_{12} là metyl.

R_{12} là etyl.

R_{12} là etenyl.

R_8 là H, metyl, hoặc etyl.

R_8 là metyl.

R_8 là etyl.

R_8 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, ví dụ, tetrahyđropyran.

Z là NR_7R_8 hoặc $CR_7R_8R_{14}$ trong đó R_7 và R_8, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo ra vòng được chọn từ nhóm bao gồm piperiđinyl, morpholinyl, piperazinyl, và xyclohexenyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một —Q_6-T_6.

R_{13} là H hoặc metyl.

R_{13} là H.

R_3 là H.

A^- là Br^-.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm bao gồm một hoặc nhiều chất mang dược dụng và một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư. Phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ các hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này.

Trừ khi có quy định khác, phần mô tả bất kỳ về phương pháp điều trị bao gồm việc sử dụng các hợp chất để thu được việc điều trị hoặc điều trị dự phòng như được mô tả trong bản mô tả, cũng như việc sử dụng các hợp chất để bào chế thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa căn bệnh này. Việc điều trị bao gồm việc điều trị người hoặc các động vật không phải là người bao gồm loài gặm nhấm và các mô hình bệnh khác.

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư với quá trình metyl hóa H3-K27 bất thường dùng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này, trong đó các hợp chất này ức chế hoạt tính histon metyltransferaza của EZH2, nhờ đó điều trị được bệnh ung thư. Ví dụ về quá trình metyl hóa H3-K27 bất thường có thể bao gồm tăng toàn bộ và/hoặc phân bố có sửa đổi H3-K27 đi hoặc tri-metyl hóa trong chất nhiễm sắc của tế bào ung thư.

Ví dụ, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư biểu hiện quá mức EZH2 hoặc các cấu trúc siêu phân tử PRC2 khác, chứa các đột biến mất chức năng trong H3-K27 đemetylaza như UTX, hoặc biểu hiện quá mức các protein phụ như PHF19/PCL3 có khả năng làm tăng và hoặc định vị sai hoạt tính EZH2 (xem các tài liệu tham khảo trong Sneeringer *et al. Proc Natl Acad Sci USA* 107(49):20980-5, 2010).

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư biểu hiện quá mức EZH2 dùng lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này, trong đó các hợp chất này ức chế hoạt tính histon metyltransferaza của EZH2, nhờ đó điều trị được bệnh ung thư.

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư với đột biến mất chức năng trong H3-K27 đemetylaza UTX dùng lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này, trong đó các hợp chất này ức chế hoạt tính histon metyltransferaza của EZH2, nhờ đó điều trị được bệnh ung thư.

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư biểu hiện quá mức thành phần phụ của PRC2, như PHF19/PCL3, dùng lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này, trong đó các hợp chất này ức chế hoạt tính histon metyltransferaza của EZH2, nhờ đó điều trị được bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều biến hoạt tính của EZH2 kiểu dại, cấu trúc siêu phân tử xúc tác của phức hợp PRC2 xúc tác quá trình mono đến tri-metyl

hóa lysin 27 trên histon H3 (H3-K27). Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của EZH2 trong tế bào. Phương pháp này có thể được tiến hành in vitro hoặc in vivo.

Sáng chế mô tả phương pháp ức chế quá trình chuyển hoá của H3-K27 thành H3-K27 được trimetyl hóa ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này để ức chế hoạt tính histon metyltransferaza của EZH2, nhờ đó ức chế quá trình chuyển hoá của H3-K27 thành H3-K27 được trimetyl hóa ở đối tượng.

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng mắc bệnh ung thư biểu hiện thể đột biến Y641 của EZH2 dùng lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này, trong đó các hợp chất này ức chế hoạt tính histon metyltransferaza của EZH2, nhờ đó điều trị được bệnh ung thư.

Ví dụ, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm u bạch huyết có nang và u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) của phân nhóm giống tế bào B tâm mầm (GCB).

Ví dụ, bệnh ung thư là u bạch huyết, bệnh bạch cầu hoặc khối u ác tính. Tốt hơn, nếu u bạch huyết là u bạch huyết không Hodgkin, u bạch huyết có nang hoặc u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa. Theo cách khác, bệnh bạch cầu là bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính (CML), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu limphô cấp tính hoặc được trộn lineage bệnh bạch cầu.

Căn bệnh tiền ung thư là hội chứng loạn sản tủy (MDS, trước đây được biết đến là tiền ung thư máu). Ví dụ, bệnh ung thư là bệnh ung thư máu.

Ví dụ, phương pháp bao gồm bước cho đối tượng dùng mắc bệnh ung thư biểu hiện thể đột biến Y641 của EZH2 lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này, trong đó hợp chất ức chế một cách có chọn lọc hoạt tính histon metyltransferaza của thể đột biến Y641 của EZH2, nhờ đó điều trị được bệnh ung thư.

Ví dụ, phương pháp còn bao gồm các bước thực hiện thử nghiệm để dò thể đột biến Y641 của EZH2 ở mẫu bao gồm các tế bào ung thư từ đối tượng mắc bệnh ung thư.

Sáng chế mô tả phương pháp điều biến hoạt tính của histon metyltransferaza EZH2 kiểu dại và đột biến, cấu trúc siêu phân tử xúc tác của phức hợp PRC2 xúc tác quá trình mono đến tri-metyl hóa lysin 27 trên histon H3 (H3-K27). Ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp ức chế hoạt tính của một số dạng đột biến của EZH2 trong tế bào. Dạng đột biến của EZH2 bao gồm việc thay thế gốc axit amin khác bằng tyrosin 641 (Y641, còn gọi là TyR641) của EZH2 kiểu dại. Phương pháp bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này. Phương pháp này có thể được tiến hành in vitro hoặc in vivo.

Sáng chế mô tả phương pháp ức chế quá trình chuyển hoá của H3-K27 thành H3-K27 được trimetyl hóa ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm cho đối tượng dùng biểu hiện thể

đột biến Y641 của EZH2 lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này để ức chế hoạt tính histon metyltransferaza của EZH2, nhờ đó ức chế quá trình chuyển hoá của H3-K27 thành H3-K27 được trimetyl hóa ở đối tượng. Ví dụ, hoạt tính histon metyltransferaza bị ức chế là hoạt tính của thể đột biến Y641 của EZH2. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế ức chế một cách có chọn lọc hoạt tính histon metyltransferaza của thể đột biến Y641 của EZH2. Ví dụ, thể đột biến Y641 của EZH2 được chọn từ nhóm bao gồm Y641C, Y641F, Y641H, Y641N, và Y641S.

Phương pháp ức chế quá trình chuyển hoá của H3-K27 thành H3-K27 được trimetyl hóa ở đối tượng cũng có thể bao gồm bước thực hiện thử nghiệm để dò thể đột biến Y641 của EZH2 ở mẫu từ đối tượng trước khi cho đối tượng biểu hiện thể đột biến Y641 của EZH2 dùng lượng có tác dụng điều trị của một hoặc nhiều hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này. Ví dụ, thực hiện thử nghiệm để dò thể đột biến Y641 của EZH2 bao gồm sắp lại trình tự toàn bộ genom hoặc sắp lại trình tự vùng đích dò axit nucleic ghi mã thể đột biến Y641 của EZH2. Ví dụ, thực hiện thử nghiệm để dò thể đột biến Y641 của EZH2 bao gồm bước cho mẫu tiếp xúc với kháng thể gắn kết đặc hiệu với polypeptit hoặc mảnh của chúng cấu thành thể đột biến Y641 của EZH2. Ví dụ, thực hiện thử nghiệm để dò thể đột biến Y641 của EZH2 bao gồm bước cho mẫu tiếp xúc trong điều kiện nghiêm ngặt cao với đầu dò axit nucleic lai hóa với axit nucleic ghi mã polypeptit hoặc mảnh của chúng cấu thành thể đột biến Y641 của EZH2.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả phương pháp nhận diện chất ức chế thể đột biến Y641 của EZH2. Phương pháp này bao gồm các bước kết hợp thể đột biến Y641 phân lập EZH2 với cơ chất histon, chất cho nhóm metyl, và hợp chất thử nghiệm, trong đó cơ chất histon bao gồm dạng H3-K27 được chọn từ nhóm bao gồm H3-K27 không được metyl hóa, H3-K27 được monometyl hóa, H3-K27 được đimetyl hóa, và hỗn hợp bất kỳ của chúng; và thực hiện thử nghiệm để dò quá trình metyl hóa H3-K27 (ví dụ, quá trình tạo ra H3-K27 được trimetyl hóa) trong cơ chất histon, nhờ đó nhận diện được hợp chất thử nghiệm dưới dạng chất ức chế thể đột biến Y641 của EZH2 khi metyl hóa H3-K27 (ví dụ, quá trình tạo ra H3-K27 được trimetyl hóa) với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm ít hơn metyl hóa H3-K27 (ví dụ, quá trình tạo ra H3-K27 được trimetyl hóa) khi không có mặt hợp chất thử nghiệm.

Theo một phương án thực hiện, thực hiện thử nghiệm dò quá trình metyl hóa H3-K27 trong cơ chất histon bao gồm bước đo việc hợp nhất của các nhóm metyl được đánh dấu.
Theo một phương án thực hiện, các nhóm metyl được đánh dấu là các nhóm metyl được đánh dấu đồng vị.

Theo một phương án thực hiện, thực hiện thử nghiệm dò quá trình metyl hóa H3-K27 trong cơ chất histon bao gồm bước cho cơ chất histon tiếp xúc với kháng thể gắn kết đặc hiệu với H3-K27 được trimetyl hóa.

Cũng trong phạm vi của sáng chế là phương pháp nhận diện chất ức chế chọn lọc thể đột biến Y641 của EZH2. Phương pháp này bao gồm các bước kết hợp thể đột biến Y641 phân lập EZH2 với cơ chất histon, chất cho nhóm metyl, và hợp chất thử nghiệm, trong đó cơ chất histon bao gồm dạng H3-K27 được chọn từ nhóm bao gồm H3-K27 được monometyl hóa, H3-K27 được đimetyl hóa, và hỗn hợp của H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được đimetyl hóa, nhờ đó tạo ra hỗn hợp thử nghiệm; kết hợp EZH2 kiểu dại đã phân lập với cơ chất histon, chất cho nhóm metyl, và hợp chất thử nghiệm, trong đó cơ chất histon bao gồm dạng H3-K27 được chọn từ nhóm bao gồm H3-K27 được monometyl hóa, H3-K27 được đimetyl hóa, và hỗn hợp của H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được đimetyl hóa, nhờ đó tạo ra hỗn hợp kiểm chứng; thực hiện thử nghiệm để dò trimetyl hóa cơ chất histon trong mỗi hỗn hợp thử nghiệm và hỗn hợp kiểm chứng; tính toán tỷ lệ giữa (a) trimetyl hóa với thể đột biến Y641 của EZH2 và hợp chất thử nghiệm (M+) với (b) trimetyl hóa với thể đột biến Y641 của EZH2 mà không có hợp chất thử nghiệm (M-); tính toán tỷ lệ giữa (c) trimetyl hóa với EZH2 kiểu dại và hợp chất thử nghiệm (WT+) với (d) trimetyl hóa với EZH2 kiểu dại mà không có hợp chất thử nghiệm (WT-); so sánh tỷ lệ (a)/(b) với tỷ lệ (c)/(d); và nhận diện hợp chất thử nghiệm dưới dạng chất ức chế chọn lọc thể đột biến Y641 của EZH2 khi tỷ lệ (a)/(b) thấp hơn tỷ lệ (c)/(d).

Sáng chế còn mô tả phương pháp nhận diện đối tượng làm ứng viên để điều trị bằng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Phương pháp này bao gồm các bước thực hiện thử nghiệm để dò thể đột biến Y641 của EZH2 ở mẫu từ đối tượng; và nhận diện đối tượng biểu hiện thể đột biến Y641 của EZH2 làm ứng viên để điều trị bằng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, trong đó các hợp chất này ức chế hoạt tính histon metyltransferaza của EZH2.

Sáng chế mô tả phương pháp ức chế quá trình chuyển hoá của H3-K27 thành H3-K27 được trimetyl hóa. Phương pháp bao gồm bước cho thể đột biến Y641 của EZH2 tiếp xúc với cơ chất histon bao gồm H3-K27 và lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, trong đó hợp chất ức chế hoạt tính histon metyltransferaza của EZH2, nhờ đó ức chế quá trình chuyển hoá của H3-K27 thành H3-K27 được trimetyl hóa.

Ngoài ra, các hợp chất hoặc phương pháp được đề cập trong bản mô tả này có thể được sử dụng để tra cứu (ví dụ, nghiên cứu các enzym ngoại di truyền) và các mục đích không phải điều trị khác.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và thuật ngữ khoa học được sử dụng ở đây có nghĩa như được hiểu thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sáng chế liên quan. Trong bản mô tả, dạng số ít cũng bao gồm số nhiều trừ khi có quy định khác trong bản mô tả. Mặc dù phương pháp và nguyên liệu tương tự hoặc tương đương với phương pháp và nguyên liệu được đề cập trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực tế hoặc thử nghiệm sáng chế, phương pháp và nguyên liệu thích hợp được mô tả dưới đây. Tất cả các công bố, đơn yêu cầu cấp patent, patent và các tài liệu viện dẫn khác được đề cập ở

đây được đưa vào bằng cách viện dẫn. Các tài liệu tham khảo được nêu ở đây không được thừa nhận là tình trạng kỹ thuật của đối tượng sáng chế. Trong trường hợp mâu thuẫn, phần mô tả, bao gồm định nghĩa, sẽ kiểm soát. Ngoài ra, các nguyên liệu, phương pháp và ví dụ chỉ nhằm minh họa và không dự định giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các dấu hiệu và ưu điểm khác của sáng chế sẽ là hiển nhiên với phần mô tả và yêu cầu bảo hộ chi tiết sau.

Mô tả vắt tắt các hình vẽ

Fig. 1 (A) là đồ thị lý tưởng thể hiện lượng tế bào (tức là, số lượng tế bào) dưới dạng hàm số theo thời gian cho thấy quá trình tăng sinh theo hàm số mũ trong suốt quá trình sinh trưởng tế bào pha log.

Fig. 1(B) là đồ thị lý tưởng thể hiện ln(lượng tế bào) dưới dạng hàm số theo thời gian đối với dữ liệu từ đồ thị (A).

Fig. 2 là đồ thị thể hiện đường cong sinh trưởng tế bào hai pha với sự có mặt của hợp chất chống tăng sinh, cho thấy rõ có khoảng trễ trước khi hợp chất tác động lên quá trình sinh trưởng tế bào. Hợp chất bắt đầu tác động đến quá trình sinh trưởng tế bào ở thời điểm được đánh dấu là "bắt đầu tác động." Hình tròn đậm là dữ liệu lý tưởng đối với mẫu kiểm chứng chất dẫn (hoặc dung môi) không được xử lý bằng hợp chất. Các ký hiệu khác thể hiện đường cong sinh trưởng hai pha cho các tế bào được xử lý bằng các nồng độ hợp chất khác nhau (tức là, thuốc).

Fig. 3 là đồ thị thể hiện giá trị k_p dưới dạng hàm số của nồng độ hợp chất của (A) hợp chất kìm tế bào và (B) hợp chất gây độc tế bào, minh họa việc xác định trên đồ thị LCC của chất gây độc tế bào. Lưu ý rằng đối với hợp chất kìm tế bào (đồ thị A), giá trị k_p không bao giờ nhỏ hơn 0.

Fig. 4 là biểu đồ thể hiện toàn bộ quá trình metyl hóa H3K27me3 ở khối u WSU-DLCL2 chuột nhắt được xử lý bằng hợp chất 87 trong 7 ngày.

Fig. 5 là biểu đồ thể hiện toàn bộ quá trình metyl hóa H3K27me3 ở khối u WSU-DLCL2 chuột nhắt được xử lý bằng hợp chất 141 trong 7 ngày.

Fig. 6 là biểu đồ thể hiện quá trình phát triển khối u của chuột nhắt ghép khác loài WSU-DLCL2 qua quá trình xử lý 28 ngày được xử lý bằng chất dẫn hoặc hợp chất 141.

Fig. 7 là biểu đồ thể hiện quá trình phát triển khối u của chuột nhắt ghép khác loài WSU-DLCL2 được xử lý bằng hợp chất 44.

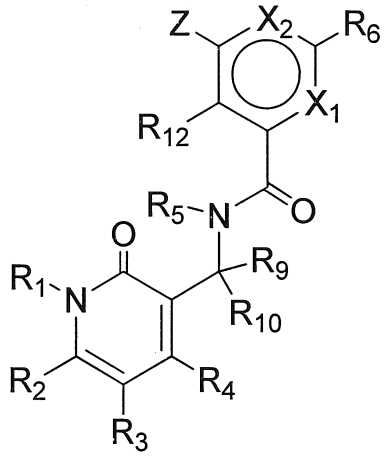
Fig. 8 là biểu đồ thể hiện toàn bộ quá trình metyl hóa H3K27me3 ở khối u WSU-DLCL2 chuột nhắt được xử lý bằng hợp chất 44 trong 28 và 7 ngày.

Fig. 9 là biểu đồ thể hiện quá trình phát triển khối u của chuột nhắt ghép khác loài WSU-DLCL2 được xử lý bằng hợp chất 44 ở các phác đồ định liều khác nhau.

Fig. 10 là biểu đồ thể hiện toàn bộ quá trình metyl hóa H3K27me3 ở khối u WSU-DLCL2 chuột nhắt được xử lý bằng hợp chất 44 ở các phác đồ định liều khác nhau trong 28 ngày.
Fig. 11 là biểu đồ thể hiện tác dụng của hợp chất 44 đối với thể trọng của chuột nhắt. Dữ liệu là giá trị trung bình □ SD (n=9). Liều lượng gây chết không được thể hiện.
Fig. 12 là biểu đồ thể hiện tác dụng kháng khối u của hợp chất 44 được dùng qua đường miệng đối với ghép ngoại lai KARPAS-422 u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa ở chuột nhắt. Dữ liệu là giá trị trung bình □ SD (n=9). * $P < 0,05$ với mẫu kiểm chứng chất dẫn vào ngày 29 (các phép đo lặp lại ANOVA tiếp đó là thử nghiệm so sánh phức dạng Dunnett). Liều lượng gây chết không được thể hiện.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất benzen được thế aryl hoặc heteroaryl mới, phương pháp tổng hợp để điều chế các hợp chất này, dược phẩm chứa chúng và sử dụng các hợp chất này.
Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I):



(I),

hoặc muối hoặc este dược dụng của chúng. Trong công thức này:
X_1 là N hoặc CR_{11};
X_2 là N hoặc CR_{13};
Z là NR_7R_8, OR_7, $S(O)_nR_7$, hoặc $CR_7R_8R_{14}$, trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2;
mỗi R_1, R_5, R_9, và R_{10} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;
mỗi R_2, R_3, và R_4 độc lập là —Q_1-T_1, trong đó Q_1 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_1 là H, halo, hyđroxyl, COOH, xyano, hoặc R_{S1}, trong đó R_{S1} là C_1-C_3 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxyl, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và R_{S1}

tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, oxo, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R_6 là C_6-C_{10} aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2, trong đó Q_2 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_2 là H, halo, xyano, -OR_a, -NR_aR_b, -$(NR_aR_bR_c)^+A^-$, -$C(O)R_a$, -$C(O)OR_a$, -$C(O)NR_aR_b$, -$NR_bC(O)R_a$, -$NR_bC(O)OR_a$, -$S(O)_2R_a$, -$S(O)_2NR_aR_b$, hoặc R_{S2}, trong đó mỗi R_a, R_b, và R_c độc lập là H hoặc R_{S3}, A^- là anion dược dụng, mỗi R_{S2} và R_{S3} độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa, và mỗi R_{S2}, R_{S3}, và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh được tạo ra bởi R_a và R_b, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều một hoặc nhiều —Q_3-T_3, trong đó Q_3 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_3 được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, OR_d, $COOR_d$, -$S(O)_2R_d$, -NR_dR_e, và -$C(O)NR_dR_e$, mỗi R_d và R_e độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc —Q_3-T_3 là oxo; hoặc hai —Q_2-T_2 cạnh nhau bất kỳ, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R_7 là —Q_4-T_4, trong đó Q_4 là liên kết, cầu nối C_1-C_4 alkyl, hoặc cầu nối C_2-C_4 alkenyl, mỗi cầu nối tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_4 là H, halo, xyano, NR_fR_g, -OR_f, -$C(O)R_f$, -$C(O)OR_f$, -$C(O)NR_fR_g$, -$C(O)NR_fOR_g$, -$NR_fC(O)R_g$, -$S(O)_2R_f$, hoặc R_{S4}, trong đó mỗi R_f và R_g độc lập là H hoặc R_{S5}, mỗi R_{S4} và R_{S5} độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và mỗi R_{S4} và R_{S5} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5, trong đó Q_5 là liên kết, C(O), $C(O)NR_k$, $NR_kC(O)$, $S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, R_k là H hoặc C_1-C_6 alkyl, và T_5 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$ trong đó q bằng 0, 1, hoặc 2 và R_q là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_5 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl,

amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh trừ khi T_5 là H, halo, hyđroxyl, hoặc xyano; hoặc —Q_5-T_5 là oxo;

mỗi R_8, R_{11}, R_{12}, và R_{13} độc lập là H, halo, hyđroxyl, COOH, xyano, R_{S6}, OR_{S6}, hoặc $COOR_{S6}$, trong đó R_{S6} là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, hoặc đi-C_1-C_6 alkylamino, và R_{S6} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, và đi-C_1-C_6 alkylamino; hoặc R_7 và R_8, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại khác nữa, hoặc R_7 và R_8, cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào, tạo ra C_3-C_8 xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, và mỗi vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh hoặc C_3-C_8 xycloalkyl được tạo ra bởi R_7 và R_8 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_6-T_6, trong đó Q_6 là liên kết, C(O), $C(O)NR_m$, $NR_mC(O)$, $S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, R_m là H hoặc C_1-C_6 alkyl, và T_6 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_pR_p$ trong đó p bằng 0, 1, hoặc 2 và R_p là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_6 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh trừ khi T_6 là H, halo, hyđroxyl, hoặc xyano; hoặc —Q_6-T_6 là oxo; và

R_{14} không có mặt, H, hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Ví dụ, X_1 là CR_{11} và X_2 là CR_{13}.

Ví dụ, X_1 là CR_{11} và X_2 là N.

Ví dụ, X_1 là N và X_2 là CR_{13}.

Ví dụ, X_1 là N và X_2 là N.

Ví dụ, Z là NR_7R_8.

Ví dụ, Z là $CR_7R_8R_{14}$.

Ví dụ, Z là OR_7.

Ví dụ, Z là $S(O)_nR_7$, trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2.

Ví dụ, Z là SR_7.

Ví dụ, R_6 là C_6-C_{10} aryl không được thế hoặc heteroaryl không được thế có 5 hoặc 6 cạnh.

Ví dụ, R_6 là C_6-C_{10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2 hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

Ví dụ, R_6 là phenyl không được thế.

Ví dụ, R_6 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

Ví dụ, R_6 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O, và S và tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

Ví dụ, R_6 là pyriđinyl, pyrazolyl, pyrimiđinyl, quinolinyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furyl, hoặc thienyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

Ví dụ, Q_2 là liên kết.

Ví dụ, Q_2 là cầu nối C_1-C_3 alkyl không được thế.

Ví dụ, T_2 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_6-C_{10} aryl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, T_2 là C_1-C_6 mạch thẳng được thế hoặc không được thế hoặc C_3-C_6 alkyl mạch nhánh, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, s-pentyl và n-hexyl.

Ví dụ, T_2 là phenyl.

Ví dụ, T_2 là halo (ví dụ, flo, clo, brom, và iot).

Ví dụ, T_2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetiđinyl, oxetanyl, thietanyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, tetrahyđro-2H-pyranyl, 3,6-đihyđro-2H-pyranyl, tetrahyđro-2H-thiopyran, morpholinyl, 1,4-điazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanyl, 2,6-điazaspiro[3,3]heptanyl, và các hợp chất tương tự) tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, T_2 là -OR_a, -NR_aR_b, -$(NR_aR_bR_c)^+A^-$,-$C(O)R_a$, -$C(O)OR_a$, -$C(O)NR_aR_b$, -$NR_bC(O)R_a$, -$NR_bC(O)OR_a$, -$S(O)_2R_a$, hoặc -$S(O)_2NR_aR_b$.

Ví dụ, T_2 là -NR_aR_b hoặc -$C(O)NR_aR_b$, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa, C_1-C_6 alkyl và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, Q_2 là cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo hoặc hyđroxyl.

Ví dụ, Q_2 là liên kết hoặc metyl cầu nối và T_2 là H, halo, -OR_a, -NR_aR_b, -$(NR_aR_bR_c)^+A^-$, hoặc -$S(O)_2NR_aR_b$.

Ví dụ, mỗi R_a, R_b, và R_c độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, một trong số R_a, R_b, và R_c là H.

Ví dụ, R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa với nguyên tử N (ví dụ, azetiđinyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, morpholinyl, 1,4-điazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanyl, 2,6-điazaspiro[3,3]heptanyl, và các hợp chất tương tự) và vòng này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, —Q_3-T_3 là oxo.

Ví dụ, T_2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc C_3-C_8 xycloalkyl và một hoặc nhiều —Q_3-T_3 là oxo.

Ví dụ, Q_3 là liên kết hoặc không được thế hoặc được thế cầu nối C_1-C_3 alkyl.

Ví dụ, T_3 là H, halo, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_1-C_3 alkyl, OR_d, $COOR_d$,-$S(O)_2R_d$, hoặc —NR_dR_e.

Ví dụ, một trong số R_d và R_e là H.

Ví dụ, R_7 không phải là H.

Ví dụ, R_7 là -$C(O)R_f$.

Ví dụ, R_7 là -$C(O)R_f$, trong đó R_f là C_3-C_8 xycloalkyl.

Ví dụ, R_7 là C_6-C_{10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.

Ví dụ, R_7 là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.

Ví dụ, R_7 là C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.

Ví dụ, R_7 là C_3-C_8 xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.

Ví dụ, R_7 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetiđinyl, oxetanyl, thietanyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, tetrahyđro-2H-pyranyl, 3,6-đihyđro-2H-pyranyl, tetrahyđro-2H-thiopyran, và morpholinyl, và các hợp chất tương tự) tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.

Ví dụ, R_7 là heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.

Ví dụ, R_7 là isopropyl.

Ví dụ, R_7 là pyroliđinyl, piperiđinyl, tetrahyđropyran, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một —Q_5-T_5.

Ví dụ, R_7 là xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một —Q_5-T_5.

Ví dụ, R_7 là pyroliđinyl, piperiđinyl, tetrahyđropyran, tetrahyđro-2H-thiopyranyl, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.

Ví dụ, R_7 là xyclopentyl, xyclohexyl hoặc tetrahyđro-2H-thiopyranyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.

Ví dụ, một hoặc nhiều —Q_5-T_5 là oxo.

Ví dụ, R_7 là 1-oxit-tetrahyđro-2H-thiopyranyl hoặc 1,1-đioxit-tetrahyđro-2H-thiopyranyl.
Ví dụ, Q_5 là liên kết và T_5 là amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, hoặc đi-C_1-C_6 alkylamino.
Ví dụ, Q_5 là NHC(O) và T_5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkoxy.
Ví dụ, —Q_5-T_5 là oxo.
Ví dụ, T_4 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc C_3-C_8 xycloalkyl và một hoặc nhiều —Q_5-T_5 là oxo.
Ví dụ, T_5 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.
Ví dụ, Q_5 là liên kết và T_5 là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.
Ví dụ, Q_5 là CO, $S(O)_2$, hoặc NHC(O); và T_5 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.
Ví dụ, T_5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkoxyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng halo, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, hoặc C_3-C_8 xycloalkyl.
Ví dụ, Q_5 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_5 là H hoặc C_6-C_{10} aryl.
Ví dụ, Q_5 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_5 là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$.
Ví dụ, R_{11} là H.
Ví dụ, mỗi R_2 và R_4 độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, hoặc C_6-C_{10} aryl.
Ví dụ, mỗi R_2 và R_4 độc lập là C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằngC_1-C_6 alkoxyl.
Ví dụ, mỗi R_2 và R_4 là metyl.
Ví dụ, R_1 là H.
Ví dụ, R_{12} là H, metyl, etyl, etenyl, hoặc halo.
Ví dụ, R_{12} là metyl.
Ví dụ, R_{12} là etyl.
Ví dụ, R_{12} là etenyl.
Ví dụ, R_8 là H, metyl, etyl, hoặc etenyl.
Ví dụ, R_8 là metyl.
Ví dụ, R_8 là etyl.
Ví dụ, R_8 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetiđinyl, oxetanyl, thietanyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, tetrahyđro-2H-pyranyl, 3,6-đihyđro-2H-pyranyl, tetrahyđro-2H-thiopyran, morpholinyl, 1,4-điazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanyl, 2,6-điazaspiro[3,3]heptanyl, và các hợp chất tương tự).

Ví dụ, R8 là tetrahyđropyran.

Ví dụ, R8 là tetrahyđropyran và R_7 là —Q_4-T_4, trong đó Q_4 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_4 alkyl và T4 là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Z là NR_7R_8 hoặc $CR_7R_8R_{14}$ trong đó R_7 và R_8, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại (ví dụ, azetiđinyl, oxetanyl, thietanyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, tetrahyđro-2H-pyranyl, 3,6-đihyđro-2H-pyranyl, tetrahyđro-2H-thiopyran, và morpholinyl, 1,4-đioxa-8-azaspiro[4,5]đecanyl, và các hợp chất tương tự) hoặc C_3-C_8 xycloalkyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_6-T_6.

Ví dụ, vòng này được tạo ra bởi R_7 và R_8 được chọn từ nhóm bao gồm azetiđinyl, pyroliđinyl, piperiđinyl, morpholinyl, piperazinyl, 1,4-đioxa-8-azaspiro[4,5]đecanyl, và xyclohexenyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một —Q_6-T_6.

Ví dụ, —Q_6-T_6 là oxo.

Ví dụ, T_6 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q_6 là liên kết và T_6 là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q6 là CO, $S(O)_2$, hoặc NHC(O); và T_6 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, T_6 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkoxyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng halo, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, hoặc C_3-C_8 xycloalkyl.

Ví dụ, Q6 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_6 là H hoặc C_6-C_{10} aryl.

Ví dụ, Q6 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T6 là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc $S(O)_pR_p$.

Ví dụ, mỗi R_p và R_q độc lập là C_1-C_6 alkyl.

Ví dụ, R_{13} là H hoặc metyl.

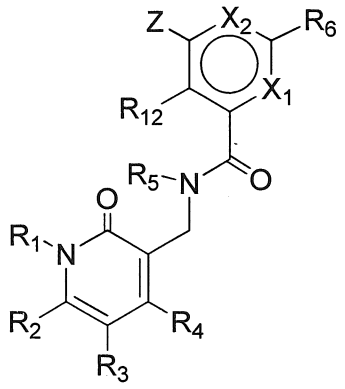
Ví dụ, R_{13} là H.

Ví dụ, R_3 là H.

Ví dụ, A^- là Br^-.

Ví dụ, mỗi R_5, R_9, và R_{10} là H.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (Ia)



(Ia),

hoặc muối hoặc este dược dụng của chúng, trong đó:

X_1 là N hoặc CR_{11};

X_2 là N hoặc CR_{13};

Z là NR_7R_8, OR_7, $S(O)_nR_7$, hoặc $CR_7R_8R_{14}$, trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2;

mỗi R_1 và R_5 độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

mỗi R_2, R_3, và R_4 độc lập là —Q_1-T_1, trong đó Q_1 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_1 là H, halo, hyđroxyl, COOH, xyano, hoặc R_{S1}, trong đó R_{S1} là C_1-C_3 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxyl, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và R_{S1} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, oxo, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R_6 là C_6-C_{10} aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2, trong đó Q_2 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_2 là H, halo, xyano, -OR_a, -NR_aR_b,-$(NR_aR_bR_c)^+A^-$, -$C(O)R_a$, -$C(O)OR_a$, -$C(O)NR_aR_b$, -$NR_bC(O)R_a$, -$NR_bC(O)OR_a$, -$S(O)_2R_a$, -$S(O)_2NR_aR_b$, hoặc R_{S2}, trong đó mỗi R_a, R_b, và R_c độc lập là H hoặc R_{S3}, A^- là anion dược dụng, mỗi R_{S2} và R_{S3} độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa, và mỗi R_{S2}, R_{S3}, và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh được tạo ra bởi R_a và R_b, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều một hoặc nhiều —Q_3-T_3, trong đó Q_3 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và

T_3 được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, OR_d, $COOR_d$, $-S(O)_2R_d$, $-NR_dR_e$, và $-C(O)NR_dR_e$, mỗi R_d và R_e độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc —Q_3-T_3 là oxo; hoặc hai —Q_2-T_2 cạnh nhau bất kỳ, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, $C(O)O$-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R_7 là —Q_4-T_4, trong đó Q_4 là liên kết, cầu nối C_1-C_4 alkyl, hoặc cầu nối C_2-C_4 alkenyl, mỗi cầu nối tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_4 là H, halo, xyano, NR_fR_g, $-OR_f$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)NR_fR_g$, $-C(O)NR_fOR_g$, $-NR_fC(O)R_g$, $-S(O)_2R_f$, hoặc R_{S4}, trong đó mỗi R_f và R_g độc lập là H hoặc R_{S5}, mỗi R_{S4} và R_{S5} độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và mỗi R_{S4} và R_{S5} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5, trong đó Q_5 là liên kết, C(O), $C(O)NR_k$, $NR_kC(O)$, $S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, R_k là H hoặc C_1-C_6 alkyl, và T_5 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$ trong đó q bằng 0, 1, hoặc 2 và R_q là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_5 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh trừ khi T_5 là H, halo, hyđroxyl, hoặc xyano; hoặc —Q_5-T_5 là oxo;

mỗi R_8, R_{11}, R_{12}, và R_{13} độc lập là H, halo, hyđroxyl, COOH, xyano, R_{S6}, OR_{S6}, hoặc $COOR_{S6}$, trong đó R_{S6} là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, hoặc đi-C_1-C_6 alkylamino, và R_{S6} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, $C(O)O$-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, và đi-C_1-C_6 alkylamino; hoặc R_7 và R_8, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại khác nữa, hoặc R_7 và R_8, cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào, tạo ra C_3-C_8 xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, và mỗi vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh hoặc C_3-C_8 xycloalkyl được tạo ra bởi R_7 và R_8 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_6-T_6, trong đó Q_6 là liên kết, C(O), $C(O)NR_m$, $NR_mC(O)$, $S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, R_m là H hoặc C_1-C_6 alkyl, và T_6 là H, halo, C_1-C_6 alkyl,

hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_pR_p$ trong đó p bằng 0, 1, hoặc 2 và R_p là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_6 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh trừ khi T_6 là H, halo, hyđroxyl, hoặc xyano; hoặc —Q_6-T_6 là oxo; và

R_{14} không có mặt, H, hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

Ví dụ, X_2 là CR_{13}.

Ví dụ, X_2 là N.

Ví dụ, Z là NR_7R_8.

Ví dụ, Z là $CR_7R_8R_{14}$.

Ví dụ, Z là OR_7.

Ví dụ, Z là $S(O)_nR_7$, trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2.

Ví dụ, Z là SR_7.

Ví dụ, R_6 là C_6-C_{10} aryl không được thế hoặc heteroaryl không được thế có 5 hoặc 6 cạnh.

Ví dụ, R_6 là C_6-C_{10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2 hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

Ví dụ, R_6 là phenyl không được thế.

Ví dụ, R_6 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

Ví dụ, R_6 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O, và S và tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

Ví dụ, R_6 là pyriđinyl, pyrazolyl, pyrimiđinyl, quinolinyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furyl, hoặc thienyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2.

Ví dụ, Q_2 là liên kết.

Ví dụ, Q_2 là cầu nối C_1-C_3 alkyl không được thế.

Ví dụ, T_2 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_6-C_{10} aryl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, T_2 là C_1-C_6 mạch thẳng được thế hoặc không được thế hoặc C_3-C_6 alkyl mạch nhánh, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, s-pentyl và n-hexyl.

Ví dụ, T_2 là phenyl.

Ví dụ, T_2 là halo (*ví dụ*, flo, clo, brom, và iot).

Ví dụ, T_2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetiđinyl, oxetanyl, thietanyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, tetrahyđro-2H-pyranyl, 3,6-đihyđro-2H-pyranyl, tetrahyđro-2H-thiopyran, morpholinyl, 1,4-điazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanyl, 2,6-điazaspiro[3,3]heptanyl, và các hợp chất tương tự) tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, T_2 là -OR_a, -NR_aR_b, -$(NR_aR_bR_c)^+A^-$,-$C(O)R_a$, -$C(O)OR_a$, -$C(O)NR_aR_b$, -$NR_bC(O)R_a$, -$NR_bC(O)OR_a$, -$S(O)_2R_a$, hoặc -$S(O)_2NR_aR_b$.

Ví dụ, T_2 là -NR_aR_b hoặc -$C(O)NR_aR_b$, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa, C_1-C_6 alkyl và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, Q_2 là cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo hoặc hyđroxyl.

Ví dụ, Q_2 là liên kết hoặc metyl cầu nối và T_2 là H, halo, -OR_a, -NR_aR_b, -$(NR_aR_bR_c)^+A^-$, hoặc -$S(O)_2NR_aR_b$.

Ví dụ, mỗi R_a, R_b, và R_c độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, một trong số R_a, R_b, và R_c là H.

Ví dụ, R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa với nguyên tử N (ví dụ, azetiđinyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, morpholinyl, 1,4-điazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanyl, 2,6-điazaspiro[3,3]heptanyl, và các hợp chất tương tự) và vòng này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, —Q_3-T_3 là oxo.

Ví dụ, T_2 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc C_3-C_8 xycloalkyl và một hoặc nhiều —Q_3-T_3 là oxo.

Ví dụ, Q_3 là liên kết hoặc không được thế hoặc được thế cầu nối C_1-C_3 alkyl.

Ví dụ, T_3 là H, halo, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_1-C_3 alkyl, OR_d, $COOR_d$, -$S(O)_2R_d$, hoặc —NR_dR_e.

Ví dụ, một trong số R_d và R_e là H.

Ví dụ, R_7 không phải là H.

Ví dụ, R_7 là -$C(O)R_f$.

Ví dụ, R_7 là -$C(O)R_f$, trong đó R_f là C_3-C_8 xycloalkyl.

Ví dụ, R_7 là C_6-C_{10} aryl được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.
Ví dụ, R_7 là phenyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.
Ví dụ, R_7 là C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.
Ví dụ, R_7 là C_3-C_8 xycloalkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.
Ví dụ, R_7 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetiđinyl, oxetanyl, thietanyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, tetrahyđro-2H-pyranyl, 3,6-đihyđro-2H-pyranyl, tetrahyđro-2H-thiopyran, và morpholinyl, và các hợp chất tương tự) tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.
Ví dụ, R_7 là heteroxycloalkyl có 5 đến 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.
Ví dụ, R_7 là isopropyl.
Ví dụ, R_7 là pyroliđinyl, piperiđinyl, tetrahyđropyran, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một —Q_5-T_5.
Ví dụ, R_7 là xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một —Q_5-T_5.
Ví dụ, R_7 là pyroliđinyl, piperiđinyl, tetrahyđropyran, tetrahyđro-2H-thiopyranyl, xyclopentyl, xyclohexyl, hoặc xycloheptyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.
Ví dụ, R_7 là xyclopentyl, xyclohexyl hoặc tetrahyđro-2H-thiopyranyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_5-T_5.
Ví dụ, một hoặc nhiều —Q_5-T_5 là oxo.
Ví dụ, R_7 là 1-oxit-tetrahyđro-2H-thiopyranyl hoặc 1,1-đioxit-tetrahyđro-2H-thiopyranyl.
Ví dụ, Q_5 là liên kết và T_5 là amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, hoặc đi-C_1-C_6 alkylamino.
Ví dụ, Q_5 là NHC(O) và T_5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkoxy.
Ví dụ, —Q_5-T_5 là oxo.
Ví dụ, T_4 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh hoặc C_3-C_8 xycloalkyl và một hoặc nhiều —Q_5-T_5 là oxo.
Ví dụ, T_5 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.
Ví dụ, Q_5 là liên kết và T_5 là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.
Ví dụ, Q_5 là CO, $S(O)_2$, hoặc NHC(O); và T_5 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.
Ví dụ, T_5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkoxyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng halo, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, hoặc C_3-C_8 xycloalkyl.
Ví dụ, Q_5 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_5 là H hoặc C_6-C_{10} aryl.

Ví dụ, Q_5 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_5 là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$.

Ví dụ, R_{11} là H.

Ví dụ, mỗi R_2 và R_4 độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, hoặc C_6-C_{10} aryl.

Ví dụ, mỗi R_2 và R_4 độc lập là C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằngC_1-C_6 alkoxyl.

Ví dụ, mỗi R_2 và R_4 là metyl.

Ví dụ, R_1 là H.

Ví dụ, R_5 là H.

Ví dụ, R_{12} là H, metyl, etyl, etenyl, hoặc halo.

Ví dụ, R_{12} là metyl.

Ví dụ, R_{12} là etyl.

Ví dụ, R_{12} là etenyl.

Ví dụ, R_8 là H, metyl, etyl, hoặc etenyl.

Ví dụ, R_8 là metyl.

Ví dụ, R_8 là etyl.

Ví dụ, R_8 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetiđinyl, oxetanyl, thietanyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, tetrahyđro-2H-pyranyl, 3,6-đihyđro-2H-pyranyl, tetrahyđro-2H-thiopyran, morpholinyl, 1,4-điazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanyl, 2,6-điazaspiro[3,3]heptanyl, và các hợp chất tương tự).

Ví dụ, R8 là tetrahyđropyran.

Ví dụ, R8 là tetrahyđropyran và R_7 là —Q_4-T_4, trong đó Q_4 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_4 alkyl và T4 là H, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Z là NR_7R_8 hoặc $CR_7R_8R_{14}$ trong đó R_7 và R_8, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại (ví dụ, azetiđinyl, oxetanyl, thietanyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, tetrahyđro-2H-pyranyl, 3,6-đihyđro-2H-pyranyl, tetrahyđro-2H-thiopyran, và morpholinyl, 1,4-đioxa-8-azaspiro[4,5]đecanyl, và các hợp chất tương tự) hoặc C_3-C_8 xycloalkyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_6-T_6.

Ví dụ, vòng này được tạo ra bởi R_7 và R_8 được chọn từ nhóm bao gồm azetiđinyl, pyroliđinyl, piperiđinyl, morpholinyl, piperazinyl, 1,4-đioxa-8-azaspiro[4,5]đecanyl, và xyclohexenyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một —Q_6-T_6.

Ví dụ, —Q_6-T_6 là oxo.

Ví dụ, T_6 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q_6 là liên kết và T_6 là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, Q6 là CO, $S(O)_2$, hoặc NHC(O); và T_6 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.

Ví dụ, T_6 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkoxyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng halo, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, hoặc C_3-C_8 xycloalkyl.

Ví dụ, Q6 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_6 là H hoặc C_6-C_{10} aryl.

Ví dụ, Q6 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T6 là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc $S(O)_pR_p$.

Ví dụ, mỗi R_p và R_q độc lập là C_1-C_6 alkyl.

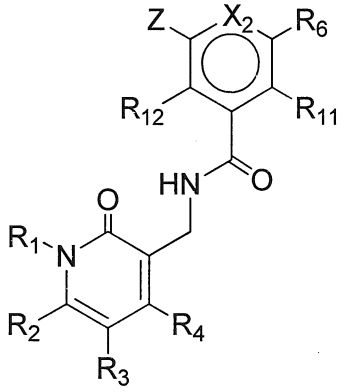
Ví dụ, R_{13} là H hoặc metyl.

Ví dụ, R_{13} là H.

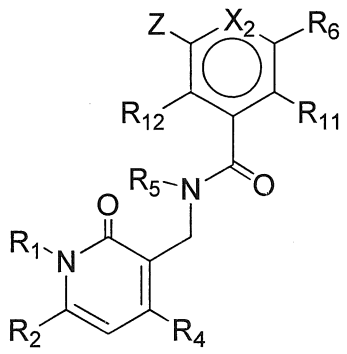
Ví dụ, R_3 là H.

Ví dụ, A^- là Br^-.

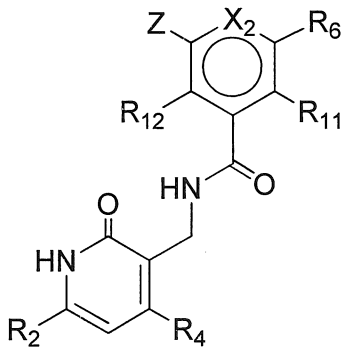
Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (Ib), (Ic), hoặc (Id):



(Ib)



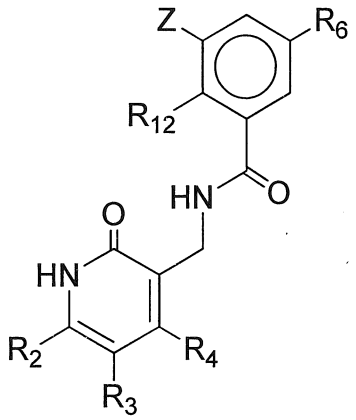
, (Ic)



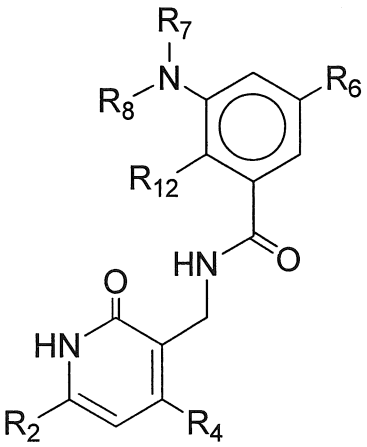
, hoặc (Id)

hoặc các muối hoặc các este dược dụng của chúng, trong đó Z, X_2, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_{11}, và R_{12} là như được xác định trong bản mô tả này.

Một phân nhóm khác nữa của các hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất có công thức (Ie), hoặc (Ig):



(Ie) hoặc



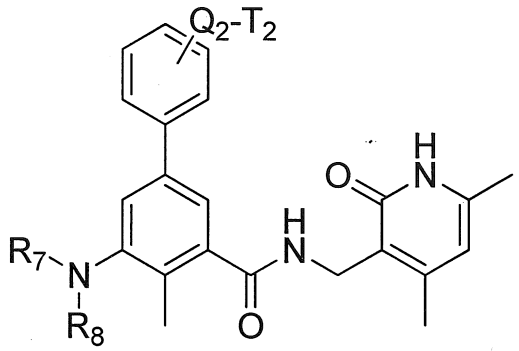
(Ig)

hoặc các muối hoặc các este dược dụng của chúng, trong đó Z, X_2, R_2, R_3, R_4, R_6, và R_{12} là như được xác định trong bản mô tả này.

Ví dụ, mỗi R2, R4 và R12 độc lập là C_{1-6} alkyl.

Ví dụ, R_6 là C_6-C_{10} aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi phần tử này tuỳ ý, độc lập được thế bằng một hoặc nhiều —Q_2-T_2, trong đó Q_2 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, và T_2 là H, halo, xyano, -OR_a, -NR_aR_b, -$(NR_aR_bR_c)^+A^-$, -$C(O)NR_aR_b$, -$NR_bC(O)R_a$, -$S(O)_2R_a$, hoặc R_{S2}, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là H hoặc R_{S3}, mỗi R_{S2} và R_{S3} độc lập là C_1-C_6 alkyl, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa, và mỗi R_{S2}, R_{S3}, và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh được tạo ra bởi R_a và R_b, tuỳ ý, độc lập được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3, trong đó Q_3 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_3 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, OR_d, -$S(O)_2R_d$, và -NR_dR_e, mỗi R_d và R_e độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc —Q_3-T_3 là oxo; hoặc hai —Q_2-T_2 cạnh nhau bất kỳ, cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo ra vòng có 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

Một phân nhóm khác của các hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất có công thức (II):



(II),

hoặc các muối hoặc các este dược dụng của chúng,

trong đó

Q_2 là liên kết hoặc metyl cầu nối;

T_2 là H, halo, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, hoặc $-S(O)_2NR_aR_b$; và

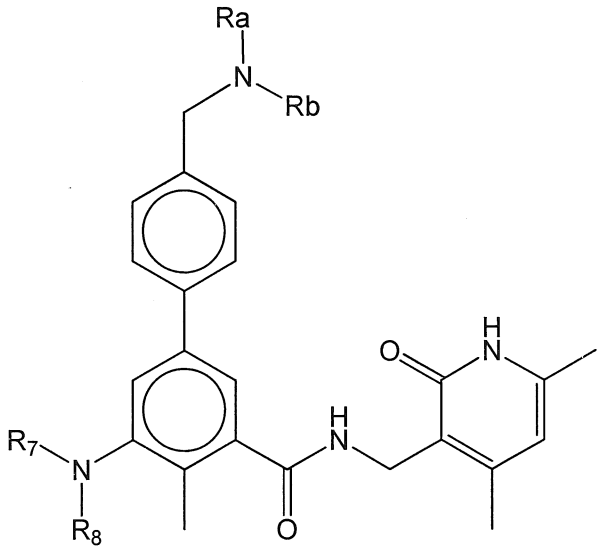
R_7, R_8, R_a, R_b, và R_c là như được xác định trong bản mô tả này.

Ví dụ, Q_2 là liên kết

Ví dụ, Q_2 là cầu nối metyl

Ví dụ, T_2 là $-NR_aR_b$ hoặc $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$.

Một phân nhóm khác nữa của các hợp chất có công thức (I) bao gồm các hợp chất có công thức (IIa):



(IIa),

hoặc các muối hoặc các este dược dụng của chúng, trong đó R_7, R_8, R_a, R_b, và R_c là như được xác định trong bản mô tả này.

Các hợp chất có công thức (II) hoặc (IIa) có thể bao gồm một hoặc nhiều dấu hiệu sau:

Ví dụ, mỗi R_a và R_b độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

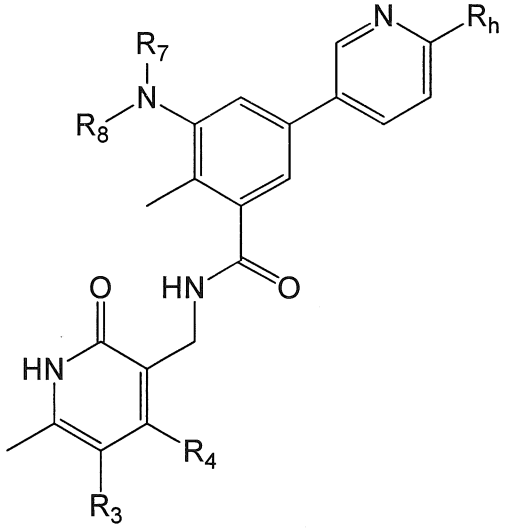
Ví dụ, một trong số R_a và R_b là H.

Ví dụ, R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa với nguyên tử N (ví dụ, azetiđinyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, morpholinyl, 1,4-điazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptanyl, và các hợp chất tương tự) và vòng này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, tạo ra azetiđinyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl, và vòng này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều —Q_3-T_3.

Ví dụ, một hoặc nhiều —Q_3-T_3 là oxo.

Ví dụ, Q_3 là liên kết hoặc không được thế hoặc được thế cầu nối C_1-C_3 alkyl.
Ví dụ, T_3 là H, halo, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, C_1-C_3 alkyl, OR_d, $COOR_d$, $-S(O)_2R_d$, hoặc $—NR_dR_e$.
Ví dụ, một trong số R_d và R_e là H.
Ví dụ, R_7 là C_3-C_8 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $—Q_5$-T_5.
Ví dụ, R_7 là piperiđinyl, tetrahyđropyran, tetrahyđro-2H-thiopyranyl, xyclopentyl, xyclohexyl, pyroliđinyl, hoặc xycloheptyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $—Q_5$-T_5.
Ví dụ, R_7 là xyclopentyl xyclohexyl hoặc tetrahyđro-2H-thiopyranyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $—Q_5$-T_5.
Ví dụ, Q_5 là NHC(O) và T_5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkoxy.
Ví dụ, một hoặc nhiều $—Q_5$-T_5 là oxo.
Ví dụ, R_7 là 1-oxit-tetrahyđro-2H-thiopyranyl hoặc 1,1-đioxit-tetrahyđro-2H-thiopyranyl.
Ví dụ, Q_5 là liên kết và T_5 là amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino.
Ví dụ, Q_5 là CO, $S(O)_2$, hoặc NHC(O); và T_5 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh.
Ví dụ, R_8 là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, và đi-C_1-C_6 alkylamino.
Ví dụ, R_8 là H, metyl, hoặc etyl.
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (III):



(III),

hoặc các muối hoặc các este dược dụng của chúng,
trong đó
R3 là hyđro, C_1-C_3 alkyl hoặc halo;

R_4 là C_1-C_3 alkyl,

R_7 là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_s

R_8 là C_1-C_6 alkyl;

R_h là -Q_h-T_h, trong đó Q_h là liên kết, cầu nối C_1-C_3 alkyl hoặc $N(R_N)$; T_h là OR_{h1} hoặc —$NR_{h1}R_{h2}$, trong đó R_{h1} và R_{h2} độc lập là hyđro hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc một trong số R_{h1} và R_{h2} là metyl và phần tử còn lại là heteroxycloalkyl chứa N có 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai metyl, hoặc cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào, R_{h1} và R_{h2} tạo ra vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ oxy và nitơ, trong đó vòng heteroxycloalkyl này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều R_i;

R_i là C_1-C_3 alkyl, -$NR_{N1}R_{N2}$ hoặc C_3-C_8 xycloalkyl hoặc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh mỗi phần tử xycloalkyl hoặc dị vòng độc lập tuỳ ý được thế bằng R_j;

R_N là hyđro, C_1-C_6 alkyl hoặc C_3-C_8 xycloalkyl;

R_j là C_1-C_3 alkyl, -$NR_{N1}R_{N2}$, hoặc —$NC(O)R_N$;

Mỗi R_{N1} và R_{N2} độc lập là hyđro, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi phần tử xycloalkyl hoặc dị vòng độc lập tuỳ ý được thế bằng R_j.

Ví dụ, R3 là hyđro.

Ví dụ, R_3 là halogen, như, ví dụ, flo hoặc clo. Ví dụ, R_3 là flo.

Ví dụ R_4 là metyl, etyl, propyl, hoặc isopropyl. Ví dụ, R_4 là metyl. Ví dụ, R_4 là isopropyl.

Ví dụ, R_7 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh (ví dụ, azetiđinyl, oxetanyl, thietanyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, tetrahyđro-2H-pyranyl, 3,6-đihyđro-2H-pyranyl, tetrahyđro-2H-thiopyran, và morpholinyl, và các hợp chất tương tự).

Ví dụ, R_7 là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh.

Ví dụ, R_7 là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 6 cạnh.

Theo một số phương án thực hiện, R_7 là piperiđinyl, tetrahyđropyranyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án thực hiện, R_j là metyl. Theo một số phương án thực hiện, R_j là NH_2.

Ví dụ, R_8 là C_1, C_2 hoặc C_3 alkyl. Ví dụ, R_8 là metyl. Ví dụ, $R_{8\text{ là etyl}}$.

Theo một số phương án thực hiện, Q_h là liên kết. Theo phương án khác, Q_h là metylen.

Theo một số phương án thực hiện, T_h là $N(CH_3)_2$.

Theo một số phương án thực hiện, một trong số R_{h1} và R_{h2} là metyl và phần tử kia là heteroxycloalkyl chứa N có 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc hai metyl. Ví dụ, heteroxycloalkyl chứa N có 6 cạnh không chứa nguyên tử khác loại khác nữa trong vòng này. Ví dụ, heteroxycloalkyl chứa N có 6 cạnh không được thế tiếp ngoài một hoặc hai nhóm metyl.

Theo một số phương án thực hiện, R_{h1} và R_{h2}, cùng với N mà chúng gắn vào tạo ra vòng có 6 cạnh. Ví dụ, T_h được chọn từ piperiđin, morpholin, piperazin, và N-metyl piperazin.

Ví dụ, T_h là morpholin.

Theo một số phương án thực hiện, R_i là metyl hoặc $N(CH_3)_2$. Theo một số phương án thực hiện, R_i là C_3-C_8 xycloalkyl hoặc dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh. Ví dụ, R_i là xycloalkyl hoặc dị vòng có 6 cạnh, được thế bằng 0 hoặc một R_j.

Theo một số phương án thực hiện, R_N là H hoặc metyl.

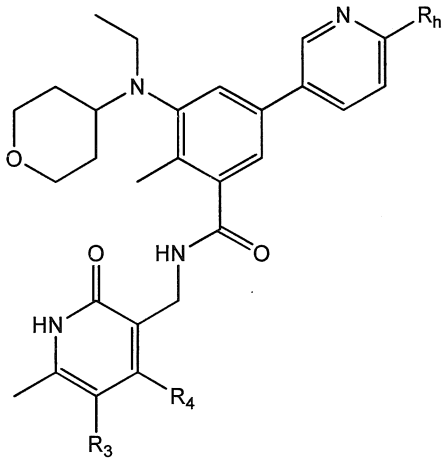
Trong một số hợp chất có công thức (III), các hợp chất có công thức IIIa, R3 là hyđro, R_4 là CH_3 và Q_h là metylen.

Trong một số hợp chất có công thức III, các hợp chất có công thức IIIb, R_3 là flo, R_4 là isopropyl và Q_h là liên kết.

Trong một số hợp chất có công thức III, các hợp chất có công thức IIIc, R3 là hyđro, R4 là propyl hoặc isopropyl và Q_h là metylen.

Trong một số hợp chất có công thức III, các hợp chất có công thức IIId, R3 là hyđro, R4 là propyl hoặc isopropyl và Q_h là liên kết.

Trong một số hợp chất có công thức III, các hợp chất có công thức (IIIe),

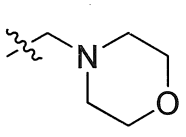
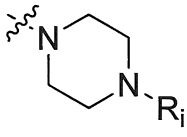
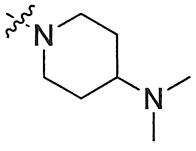
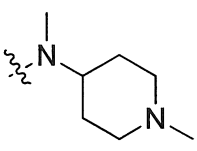
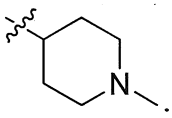


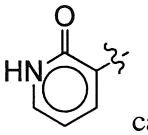
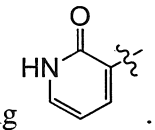
(IIIe),

trong đó

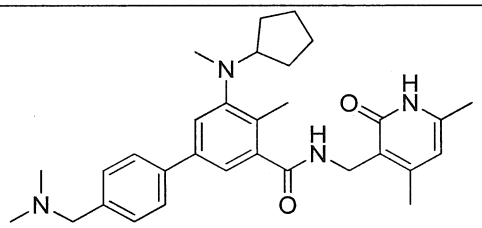
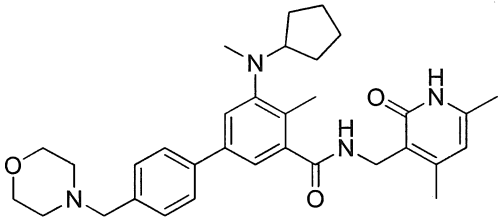
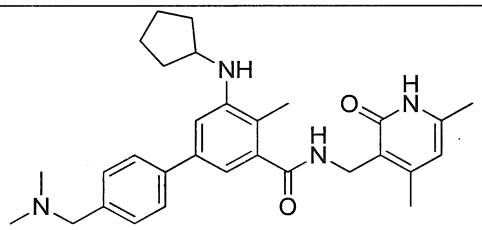
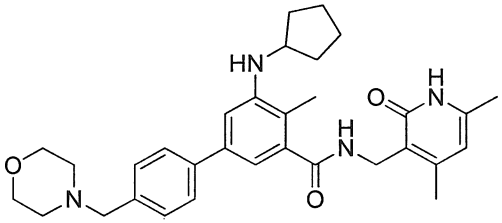
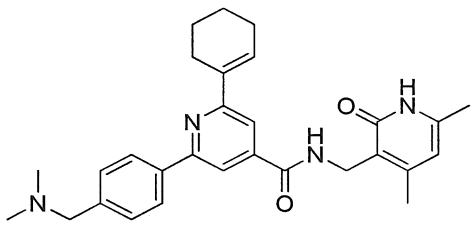
R_3 là H hoặc F

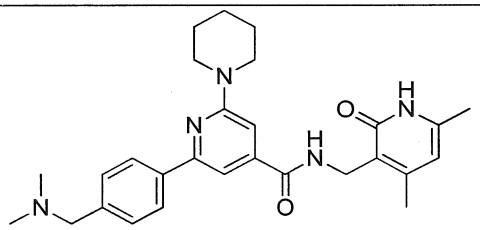
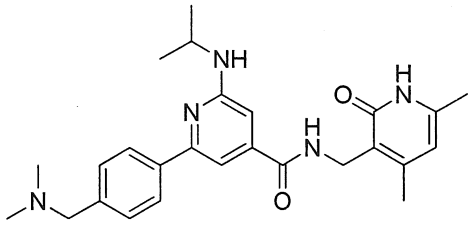
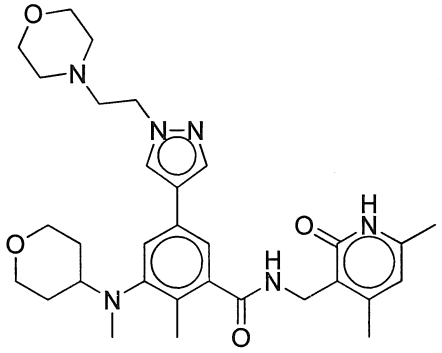
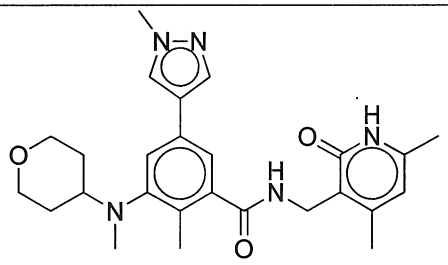
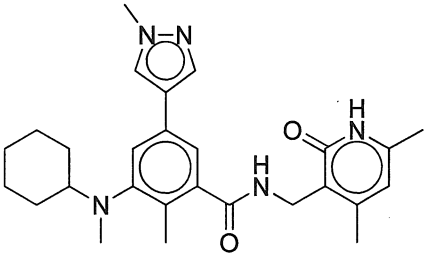
R_4 là metyl, i-propyl, hoặc n-propyl,

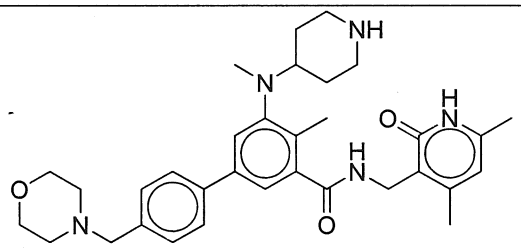
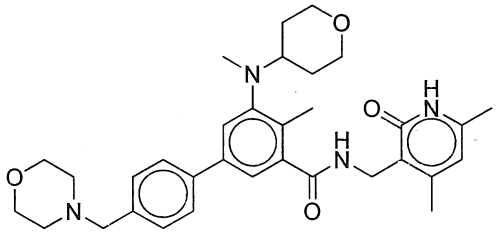
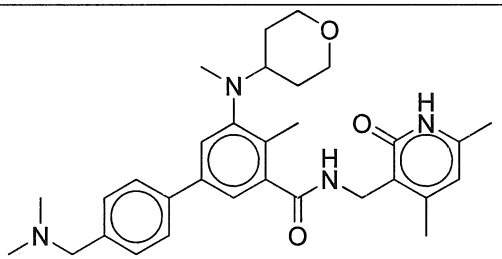
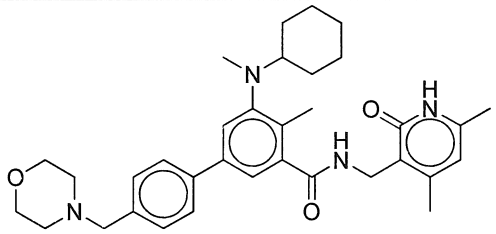
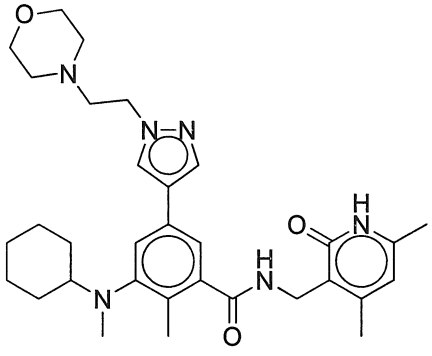
R_h là  ,  ,  hoặc  , trong đó R_i là H, metyl, hoặc  .

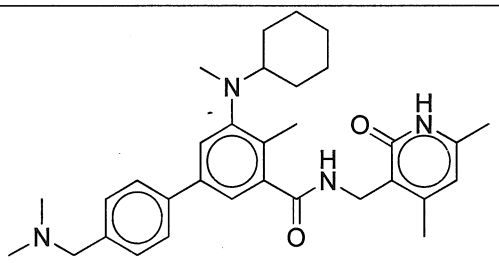
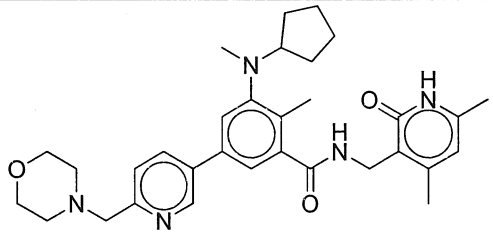
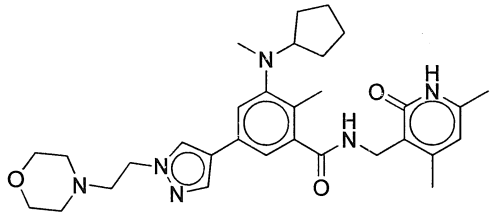
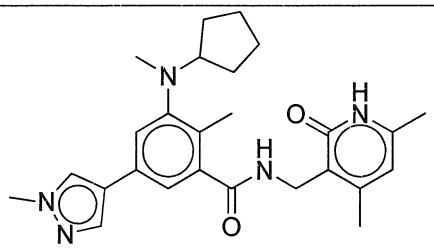
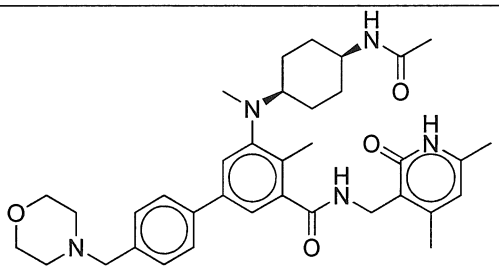
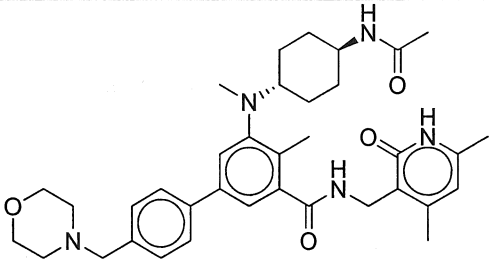
Các hợp chất theo sáng chế đại diện bao gồm các hợp chất được liệt kê trong Bảng 1. Trong Bảng dưới đây, mỗi trường hợp của  cần được hiểu dưới dạng  .

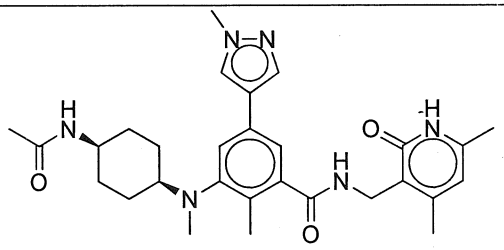
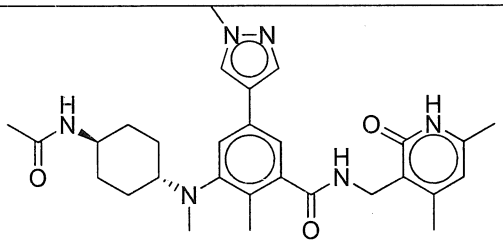
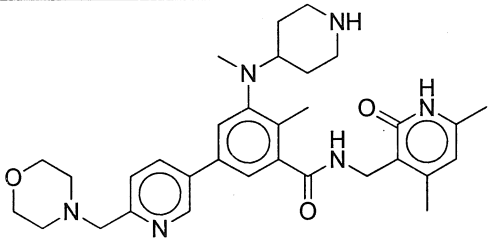
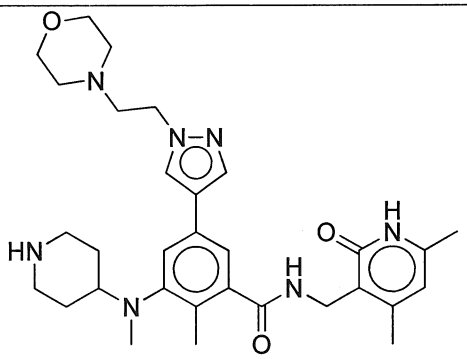
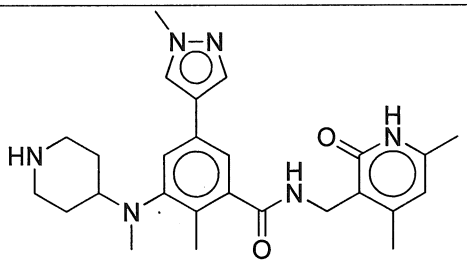
Bảng 1

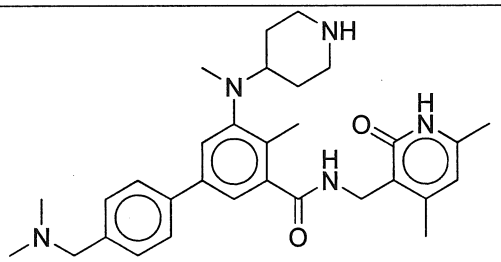
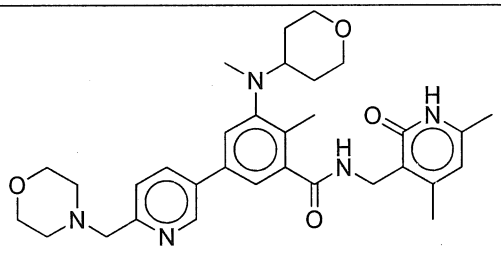
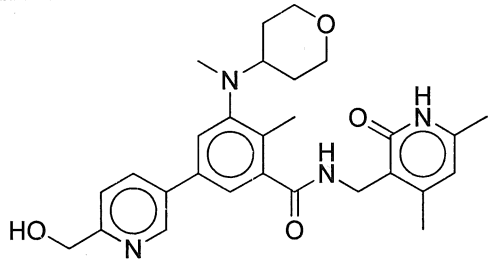
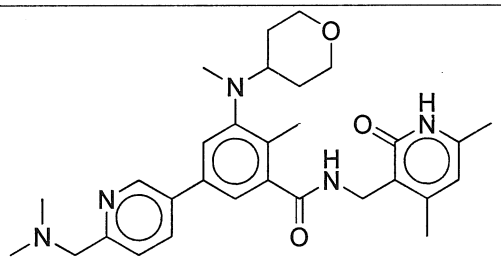
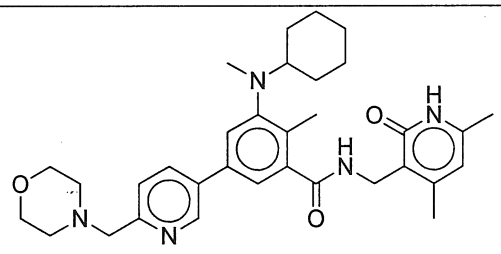
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
1		501,39
2		543,22
3		486,21
4		529,30
5		471,30

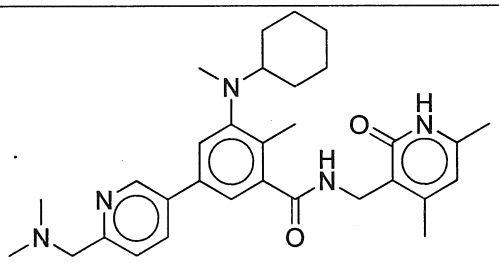
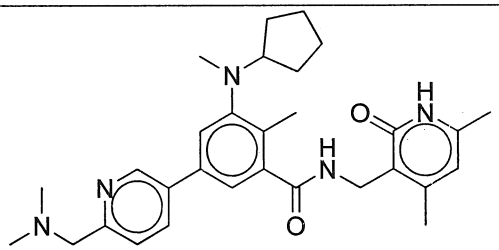
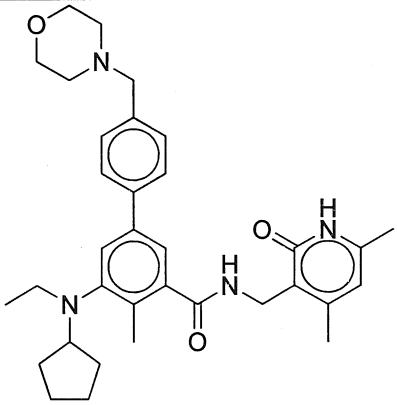
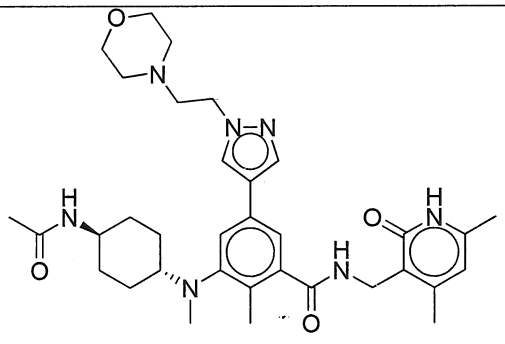
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
6		474,30
7		448,25
8		563
9		464,3
10		462,4

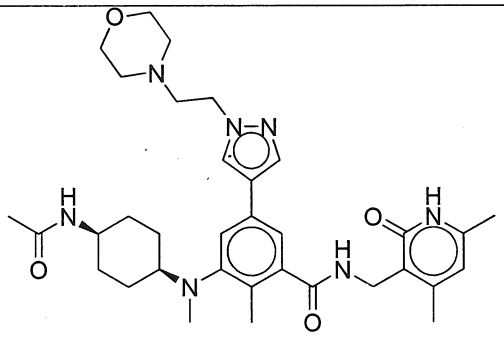
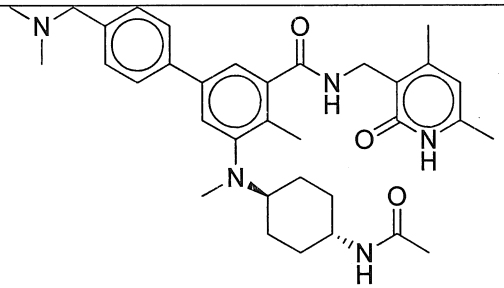
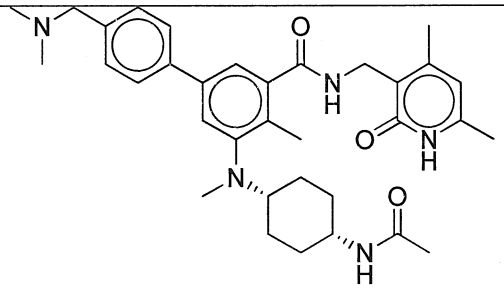
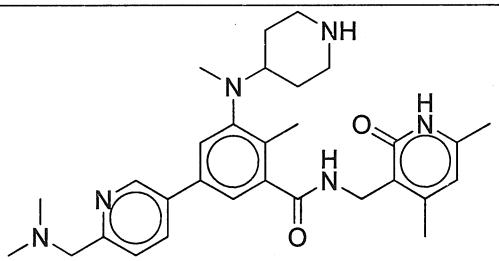
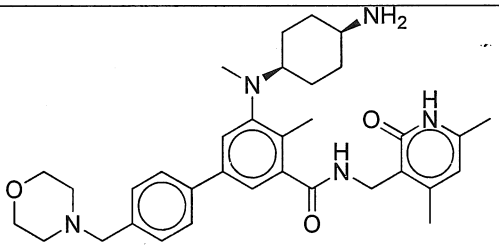
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
11		558,45
12		559,35
13		517,3
14		557,4
15		561,35

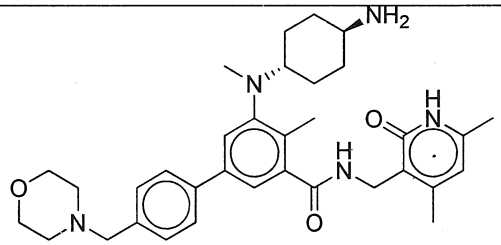
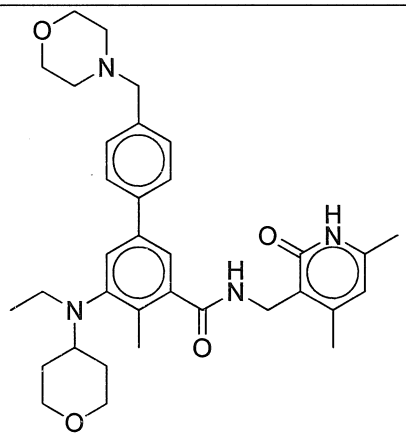
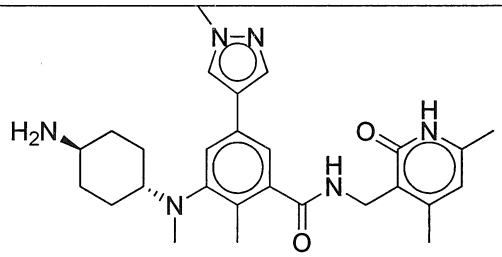
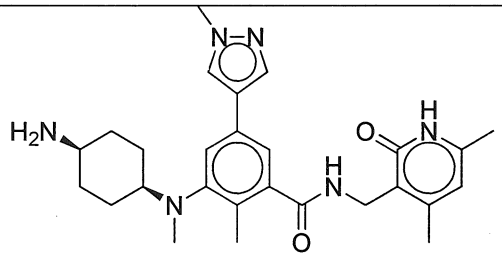
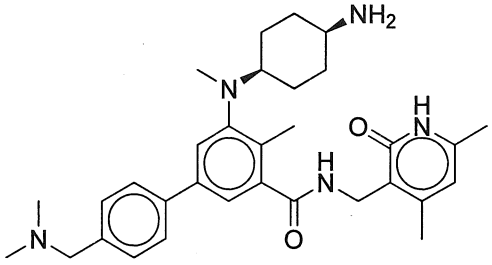
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
16		515,4
17		544,35
18		547,35
19		448,25
20		614,4
21		614,4

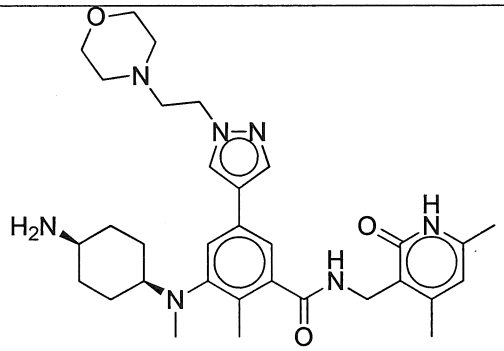
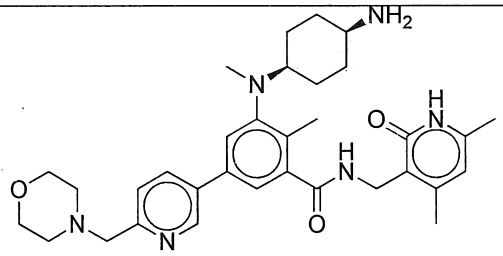
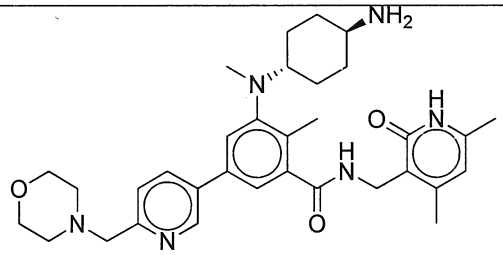
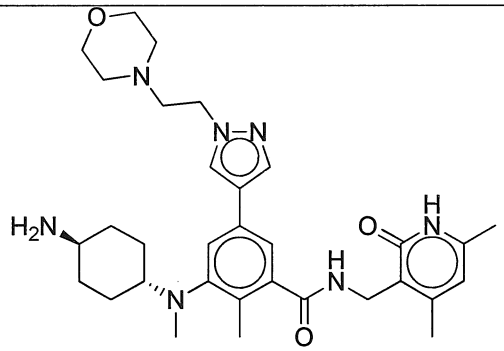
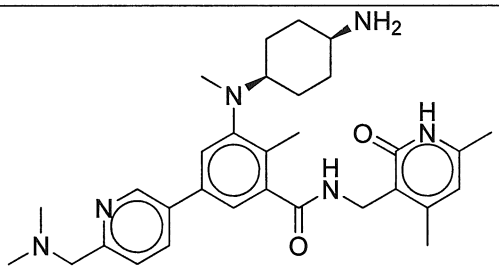
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
22		519,4
23		519,3
24		559,35
25		562,4
26		463,3

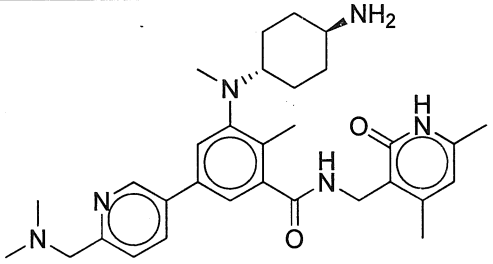
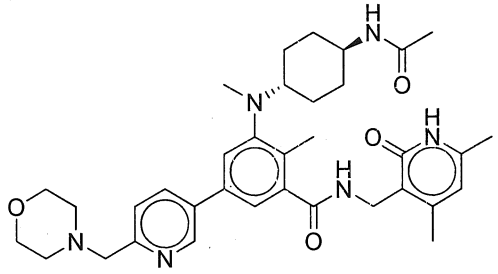
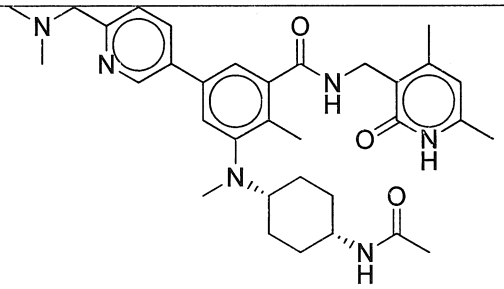
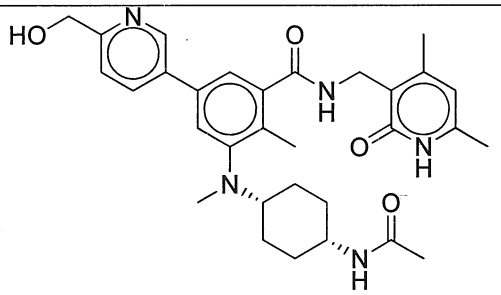
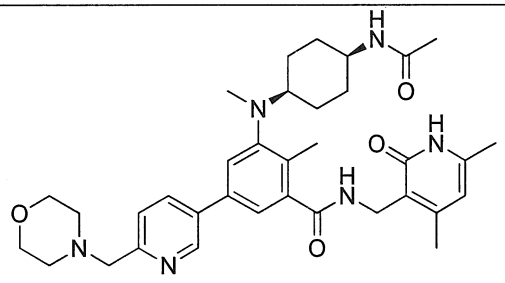
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
27		516,35
28		560,3
29		491,25
30		518,25
31		558,35

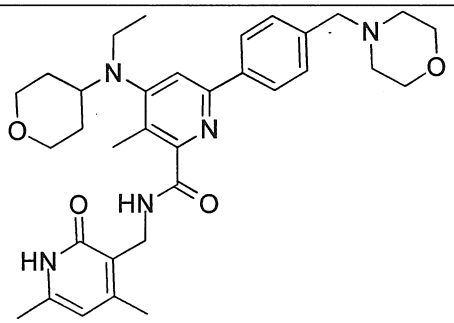
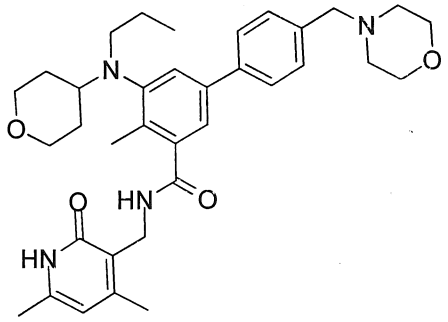
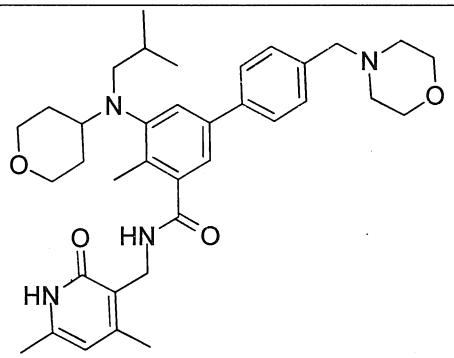
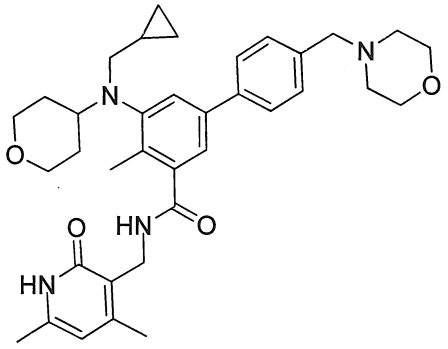
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
32		516,35
35		502,3
36		557,35
37		618,35

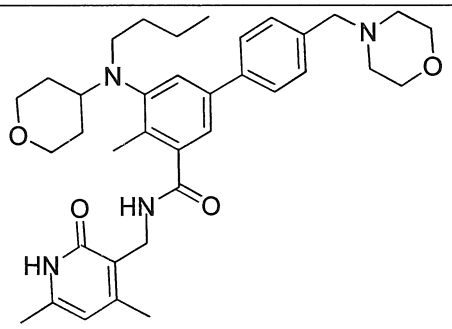
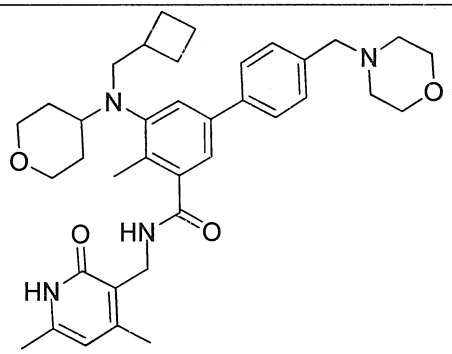
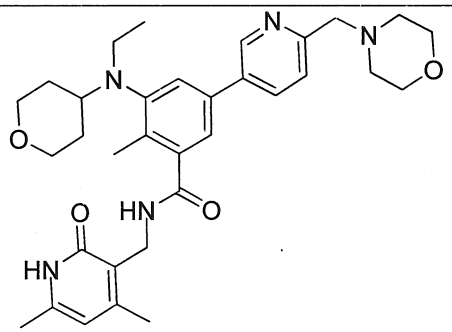
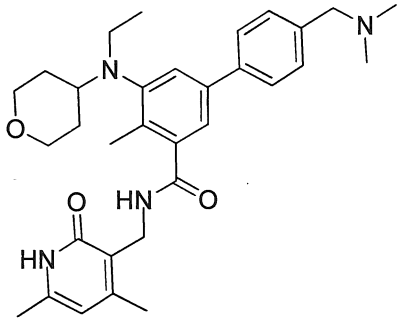
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
38		618,35
39		572,35
40		572,35
41		517,25
42		572,4

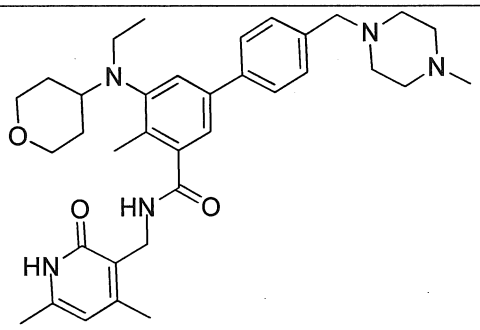
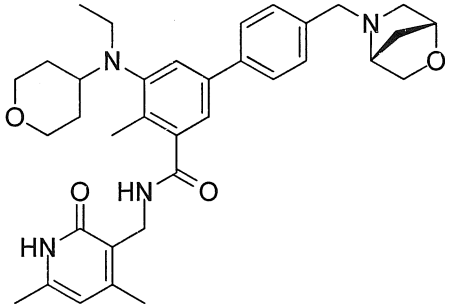
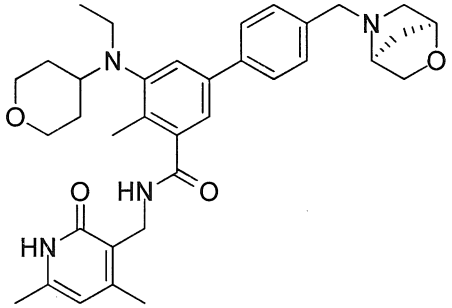
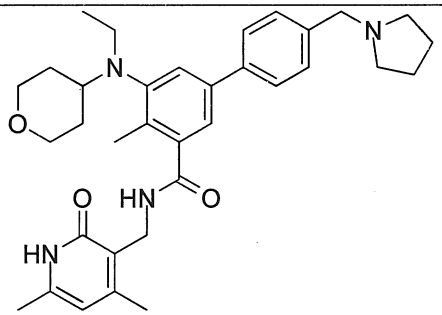
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
43		572,6
44		573,40
45		477,35
46		477,30
47		530,35

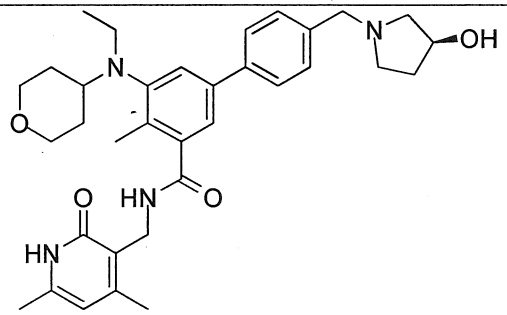
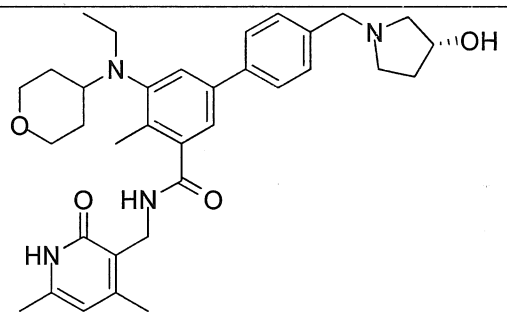
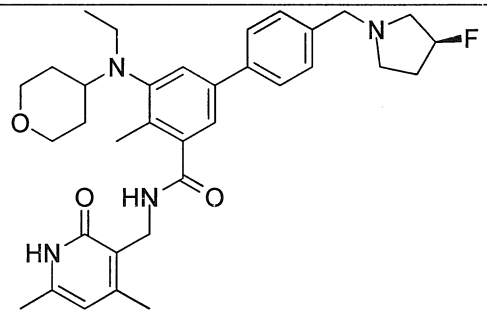
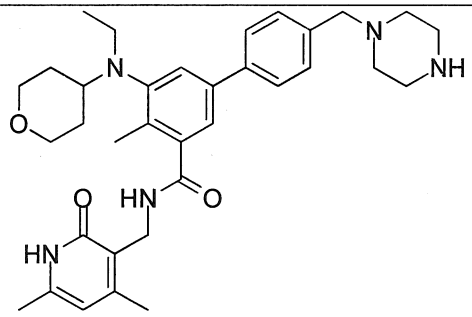
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
48		576,40
49		573,45
50		573,40
51		576,45
52		531,25

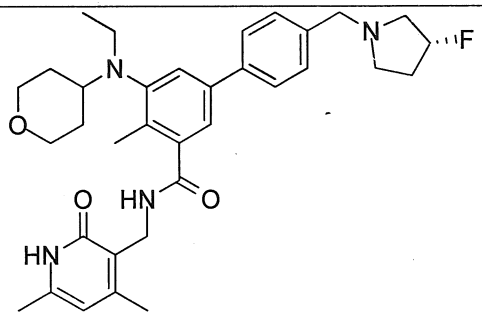
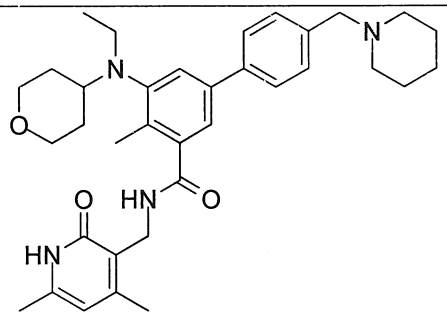
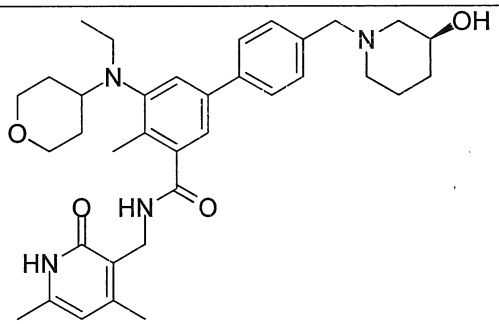
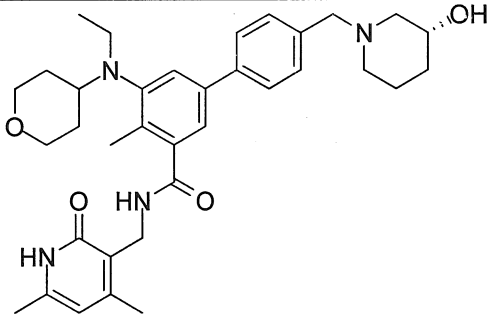
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
53		531,30
54		615,55
55		573,40
56		546,40
57		615,40

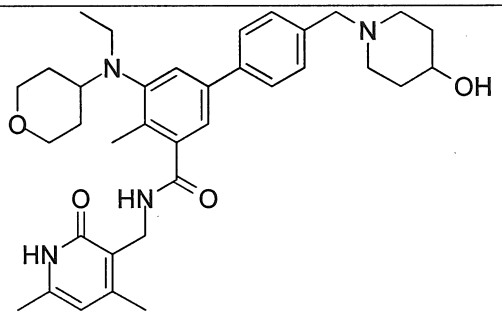
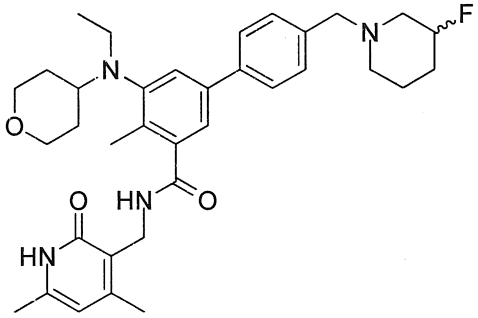
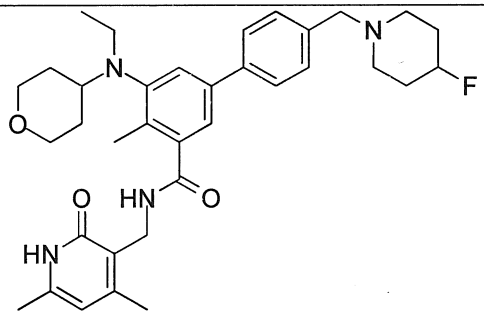
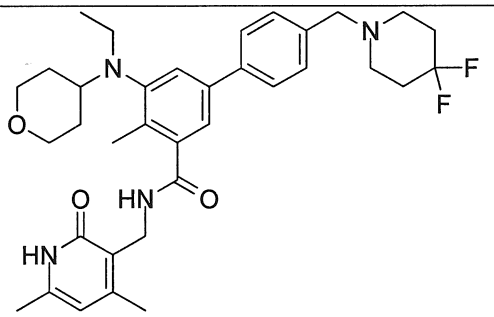
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
58		
59		587,40
60		601,30
61		599,35

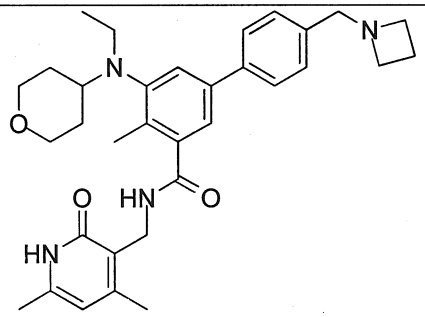
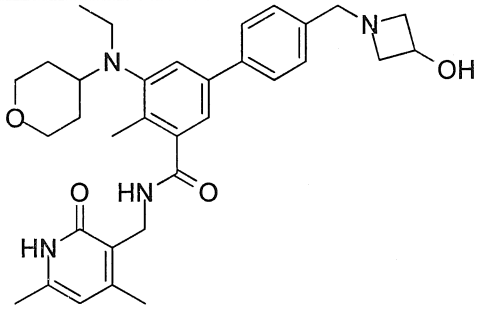
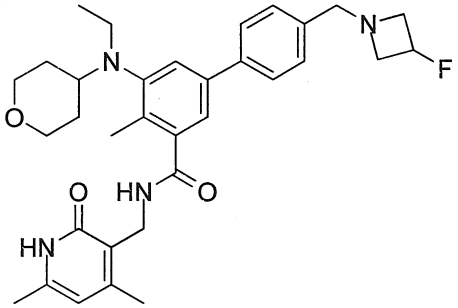
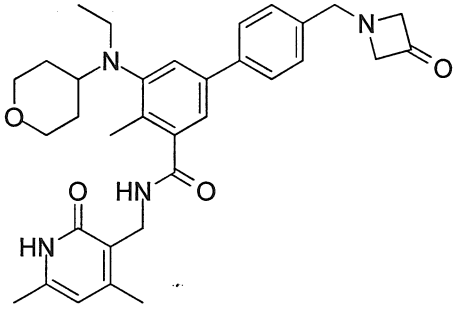
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
62		601,35
63		613,35
64		574,25
65		531,30

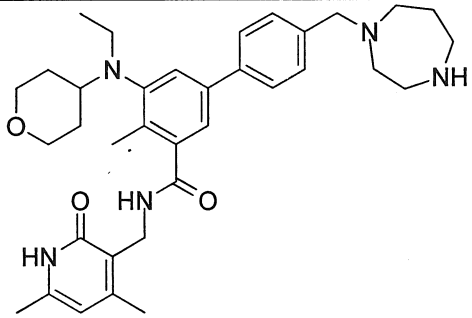
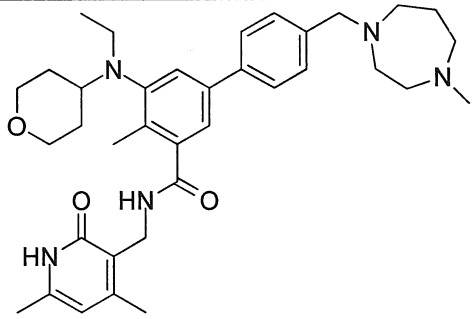
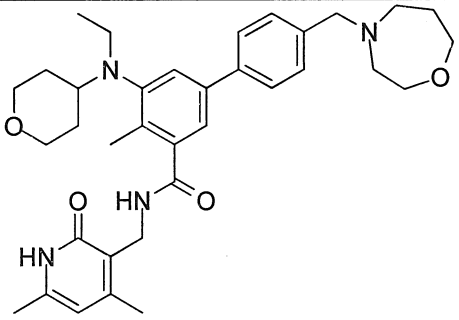
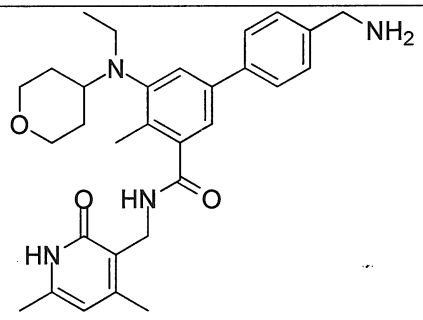
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
66		586,40
67		585,25
68		585,35
69		557,25

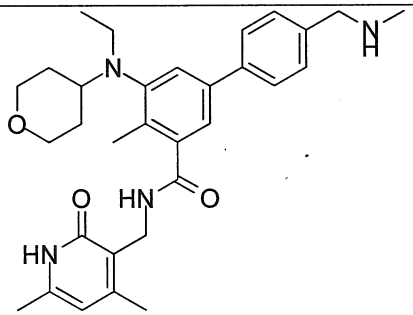
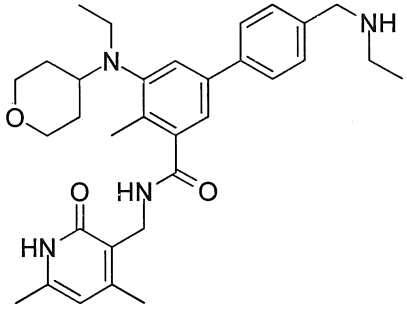
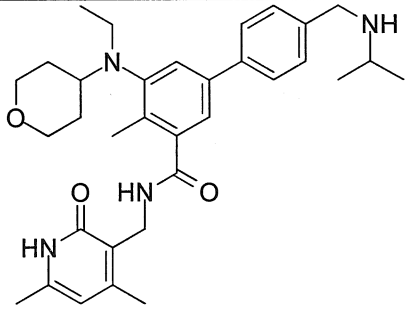
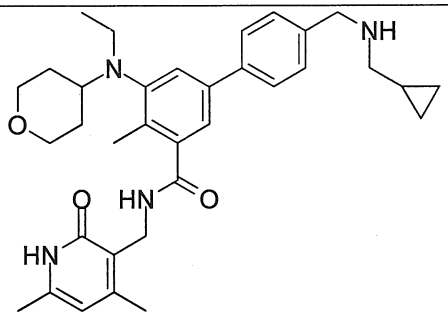
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
70		573,40
71		573,40
72		575,35
73		572,10

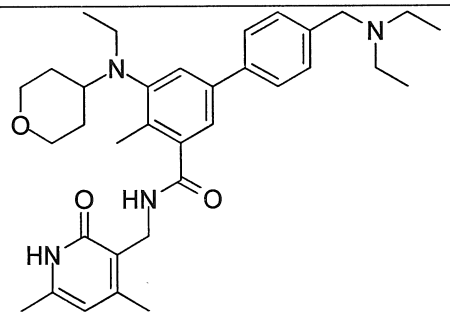
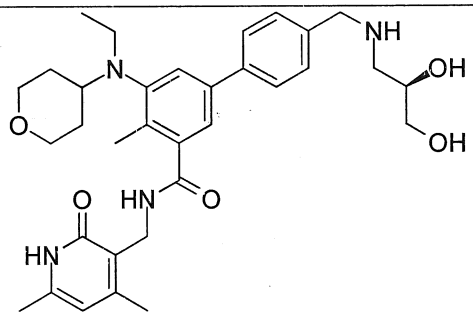
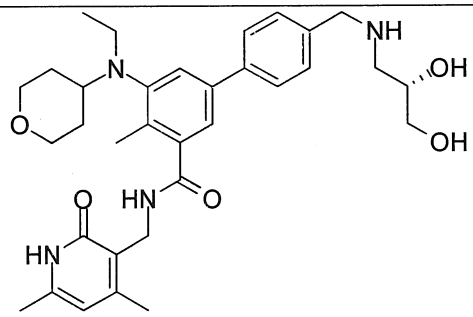
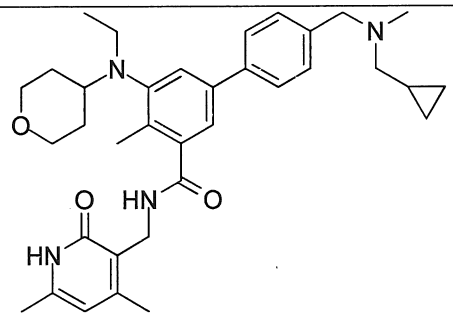
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
74		575,35
75		571,25
76		587,40
77		587,45

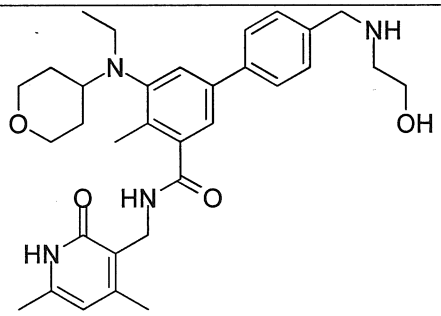
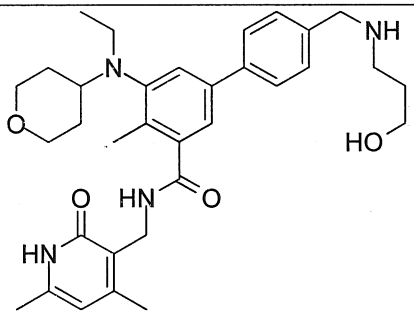
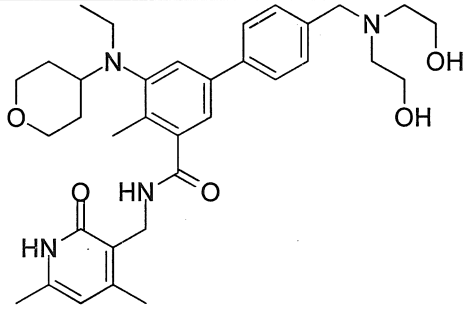
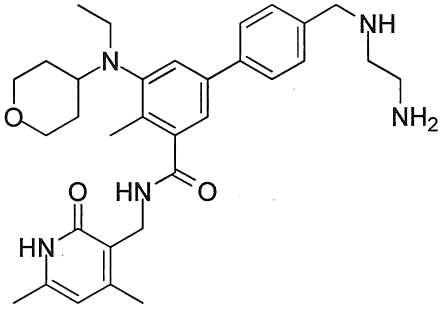
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
78		587,20
79		589,35
80		589,30
81		607,35

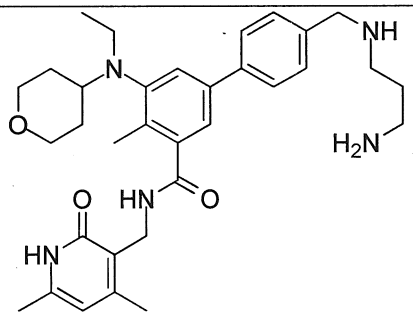
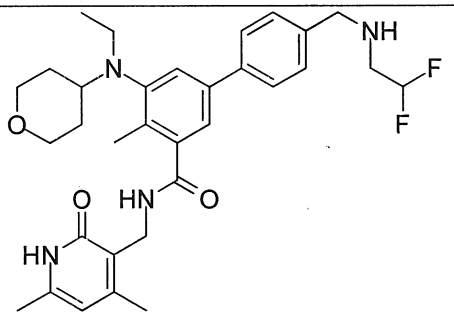
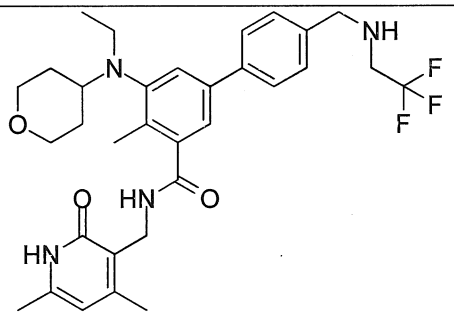
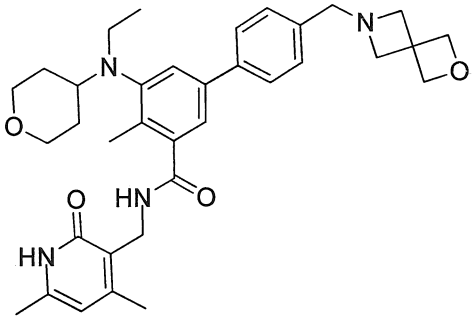
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
82		543,40
83		559,80
84		561,25
85		

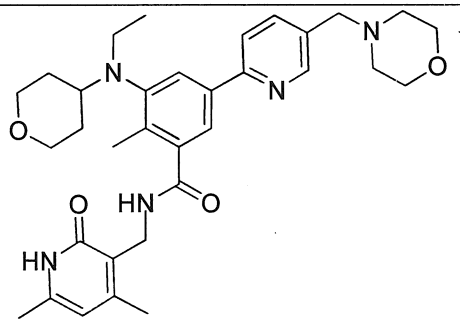
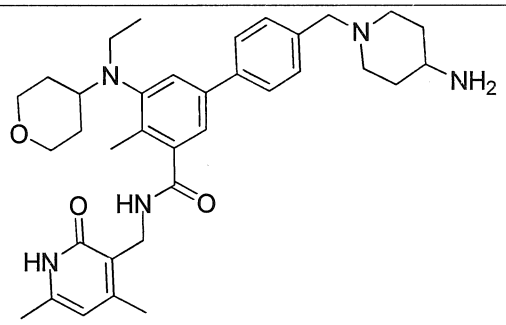
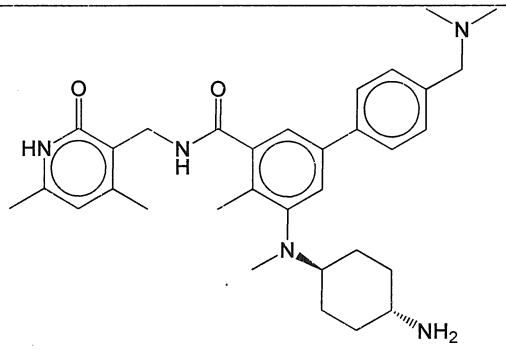
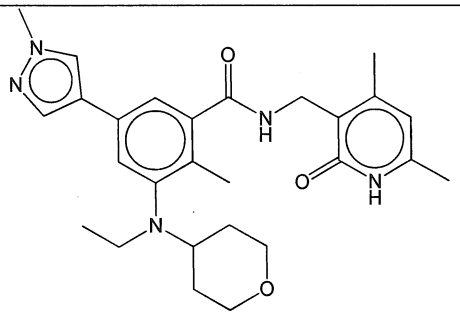
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
86		585,37
87		600,30
88		587,40
89		503,40

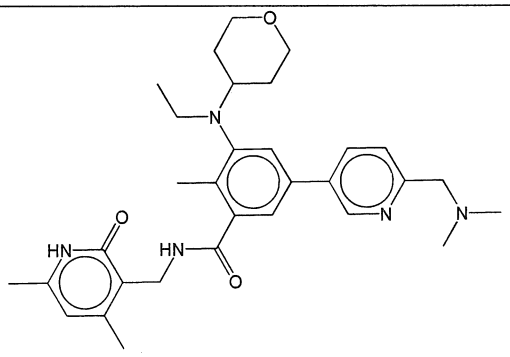
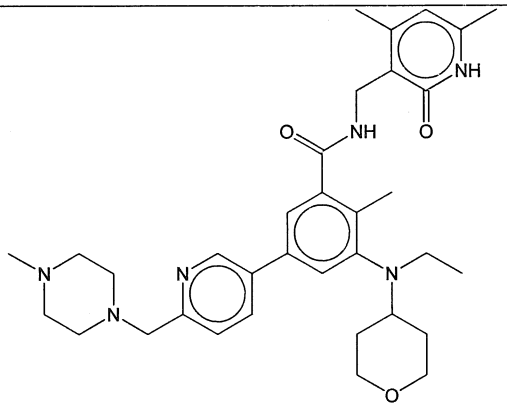
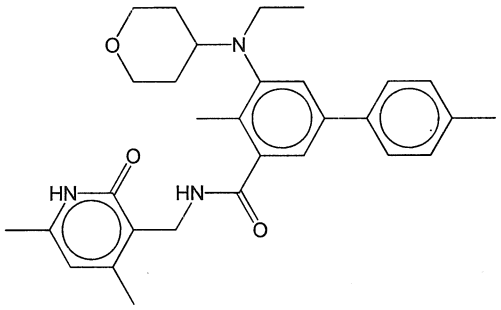
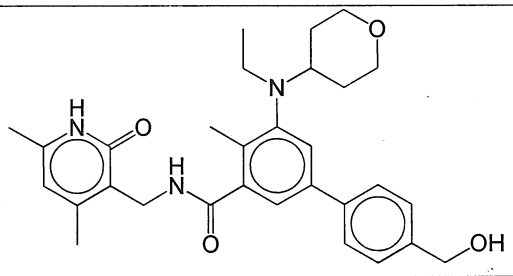
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
90		517,30
91		531,35
92		545,40
93		557,35

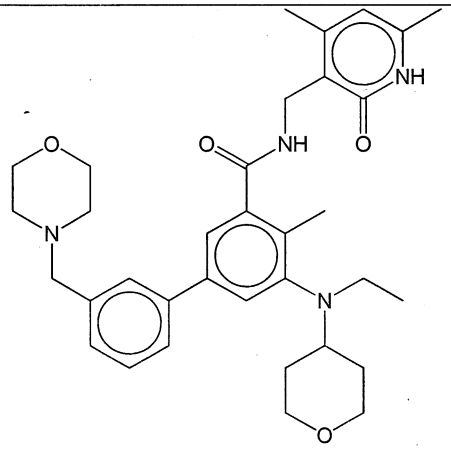
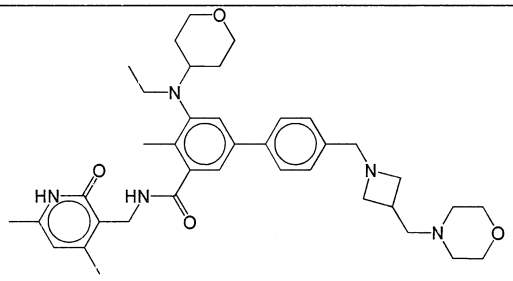
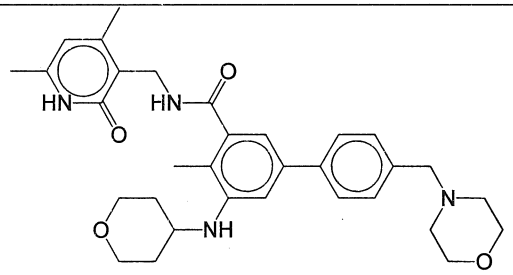
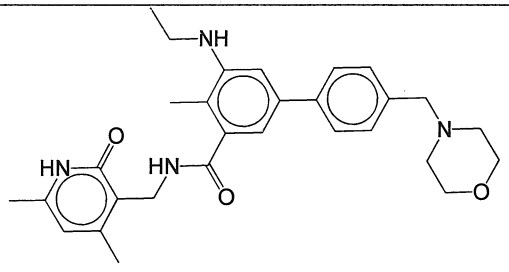
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
94		559,20
95		599,35 (M+Na)
96		577,25
97		571,40

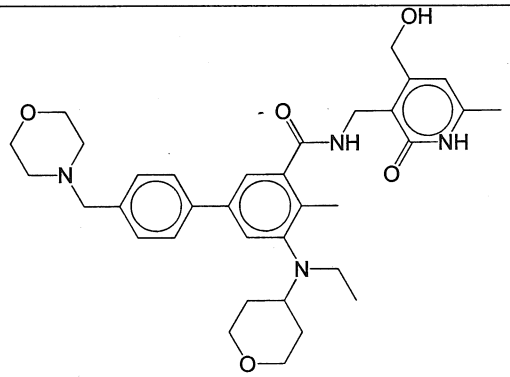
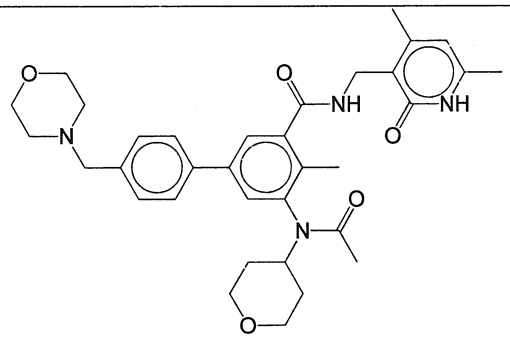
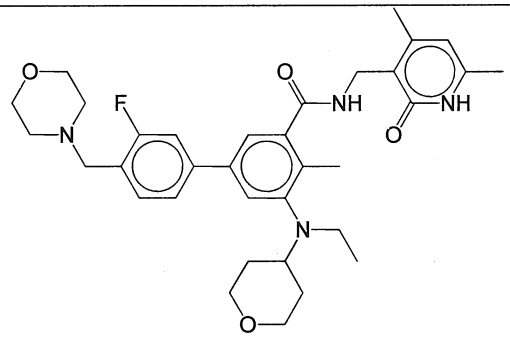
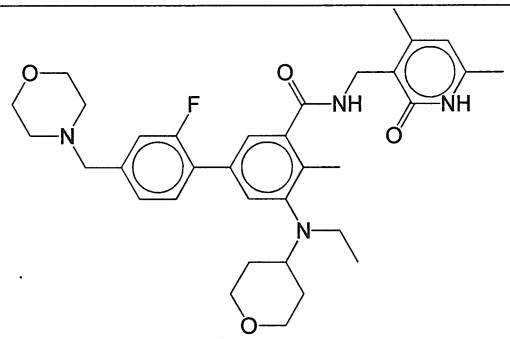
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
98		547,35
99		561,30
100		591,25
101		546,35

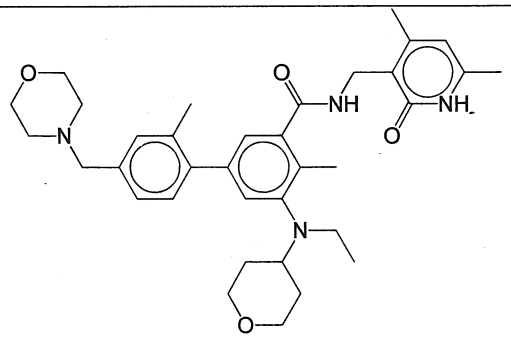
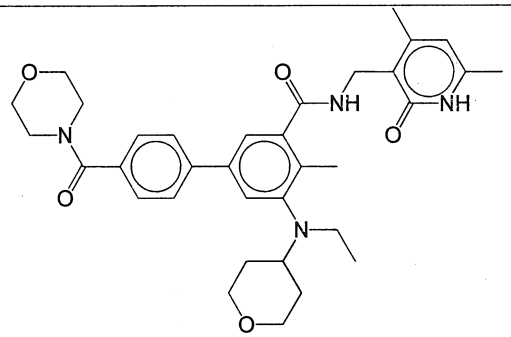
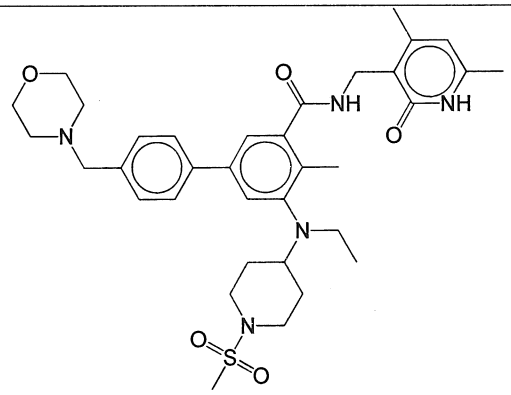
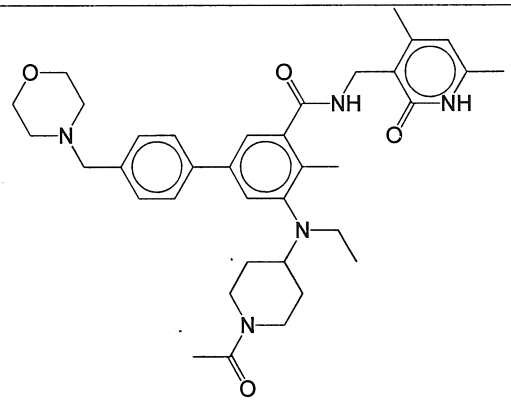
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
102		560,20
103		567,30
104		585,25
105		585,40

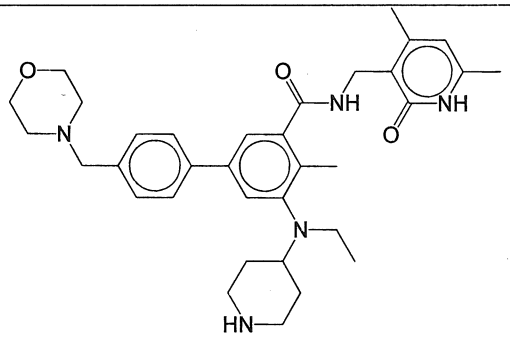
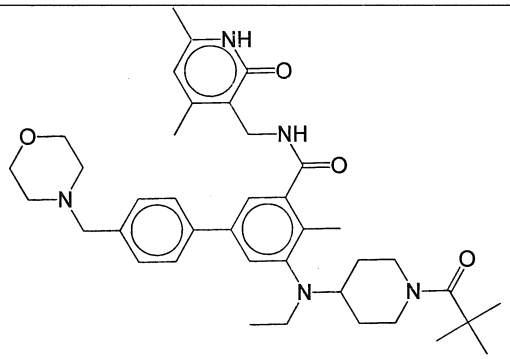
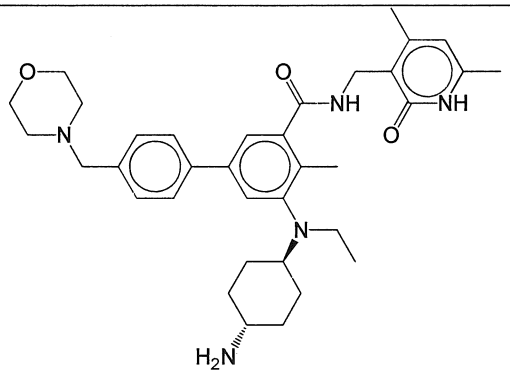
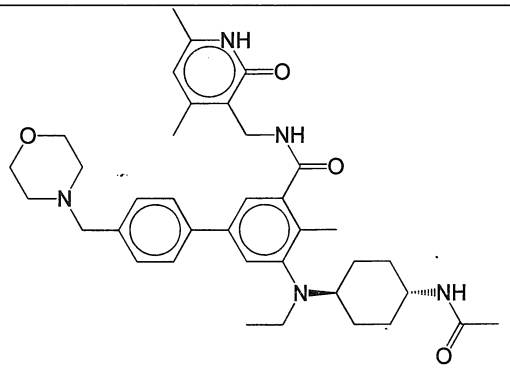
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
106		
107		
108		530,35
109		578,20

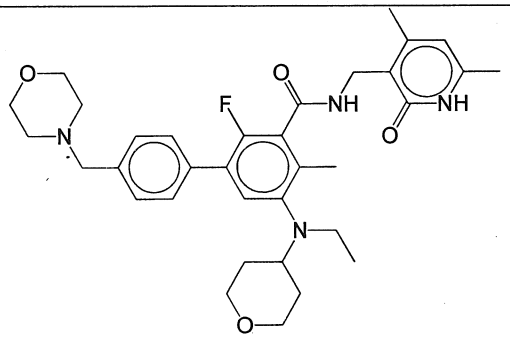
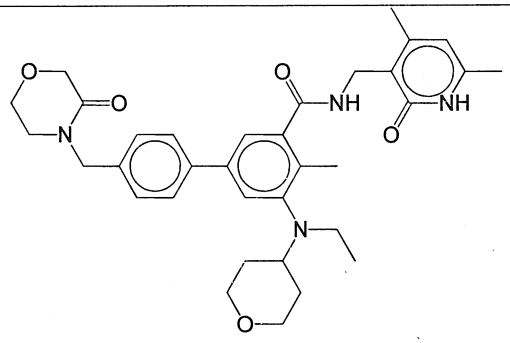
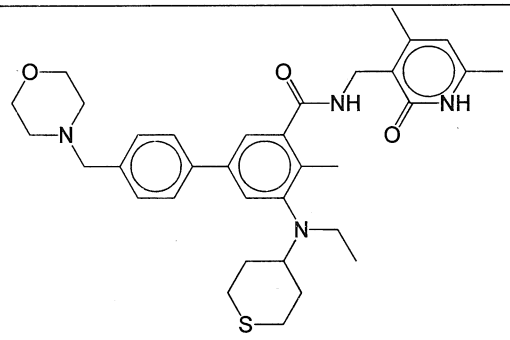
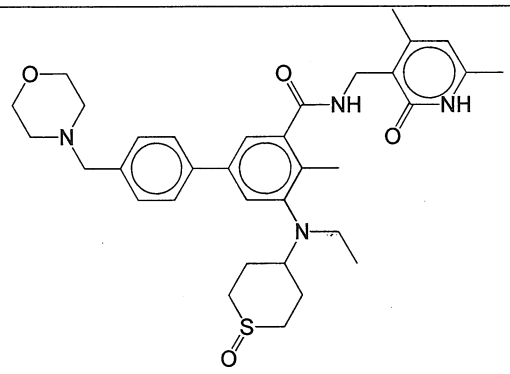
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
110		532,30
111		587,40
112		488,20
113		504,15

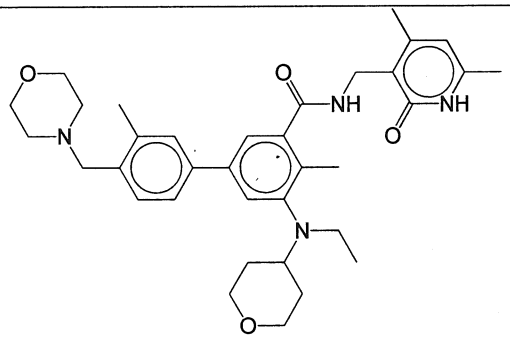
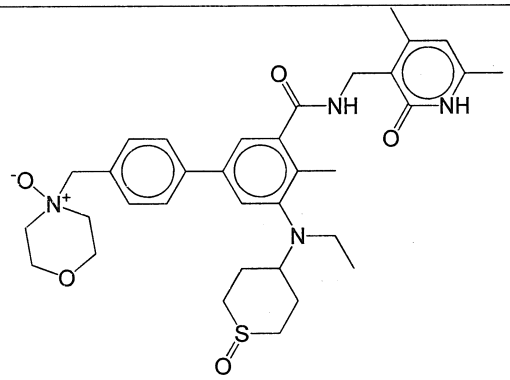
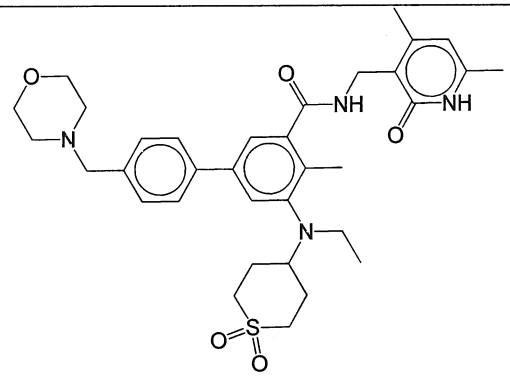
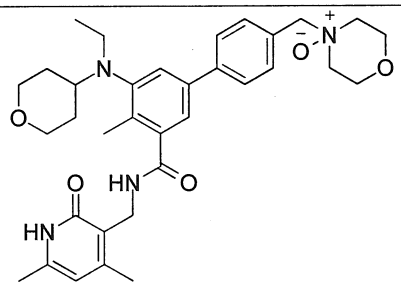
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
114		573,25
115		642,45
116		545,15
117		489,20

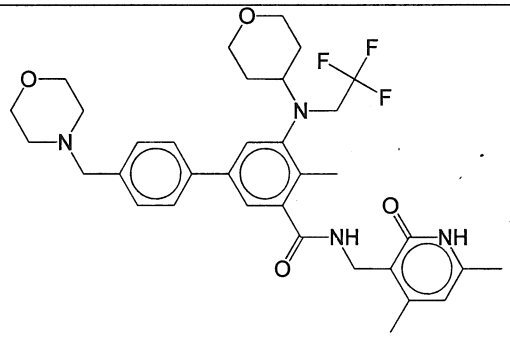
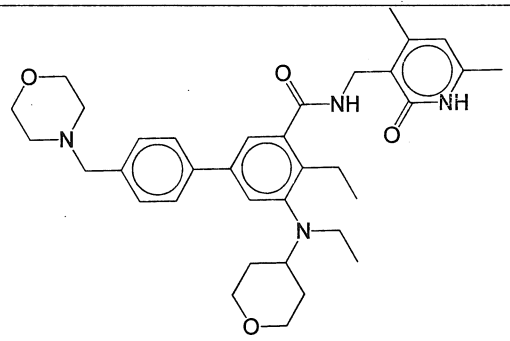
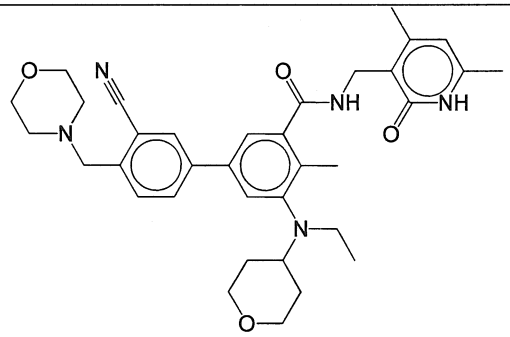
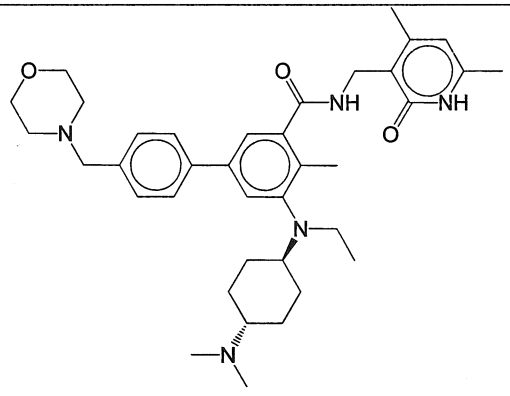
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
118		589,35
119		609,35
120		591,45
121		591,30

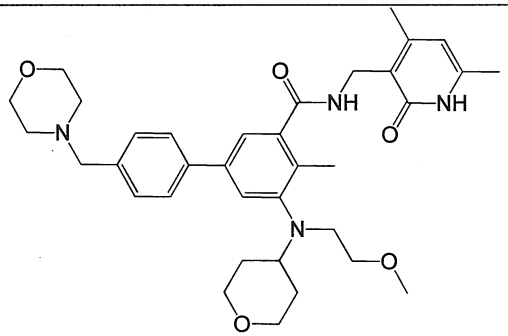
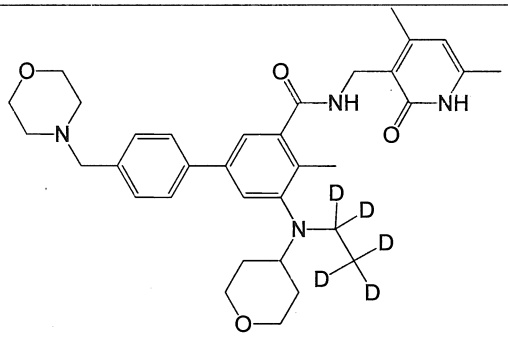
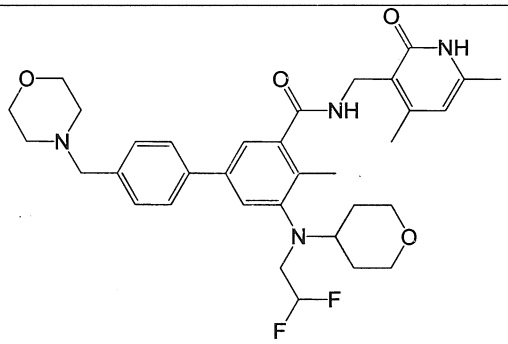
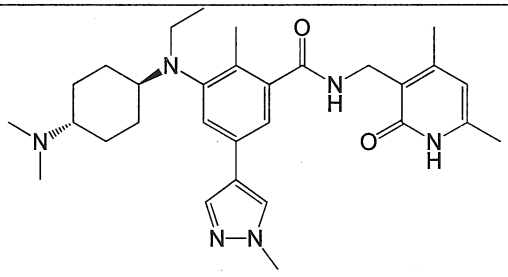
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
122		587,55
123		587,35
124		650,85
125		614,75

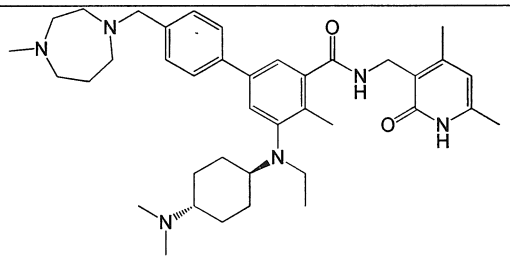
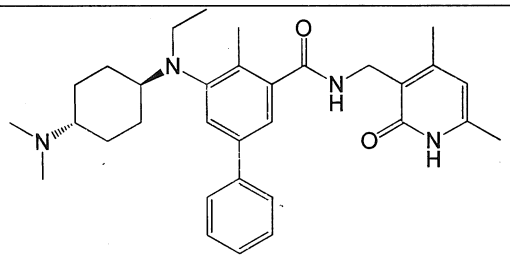
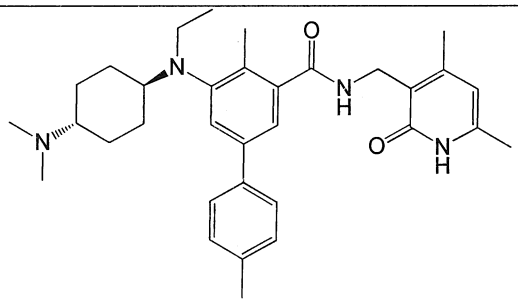
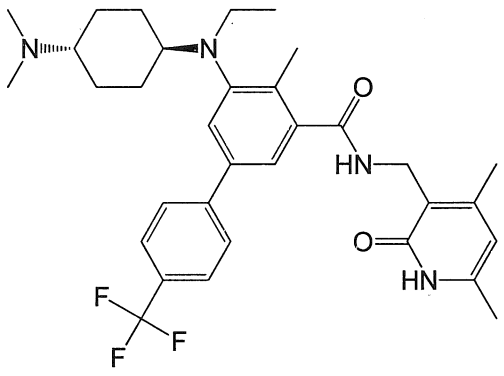
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
126		572,35
127		656,65
128		586,45
129		628,35

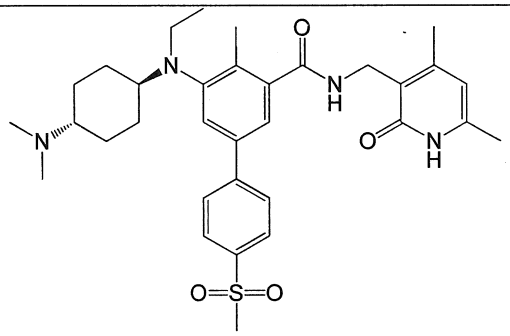
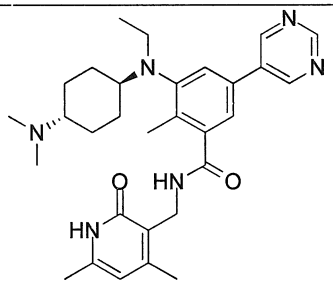
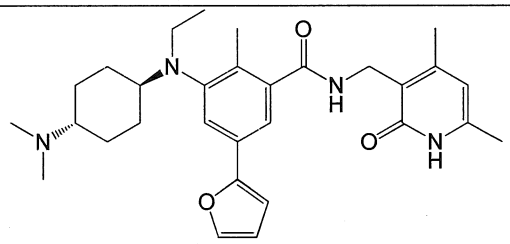
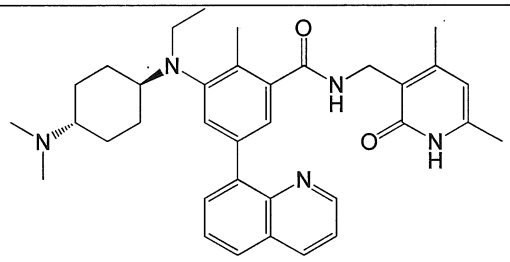
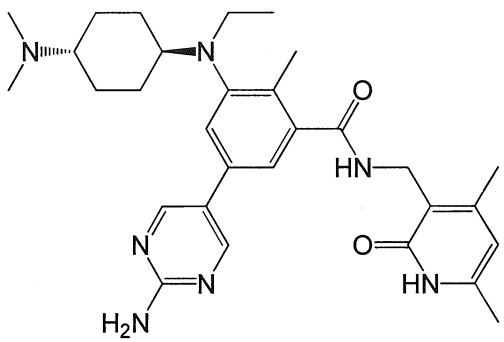
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
130		591,2
131		587,35
132		589,25
133		605,25

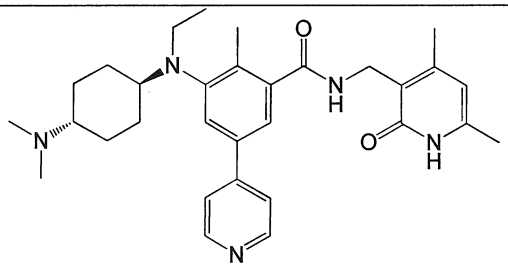
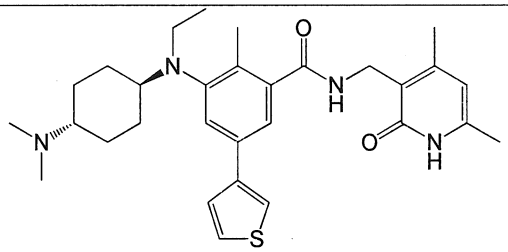
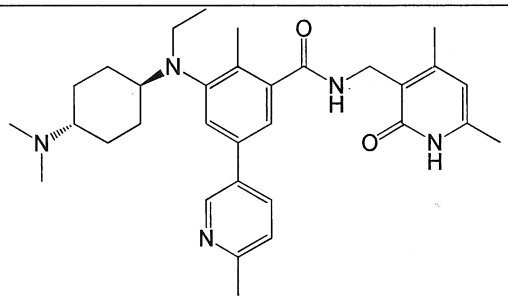
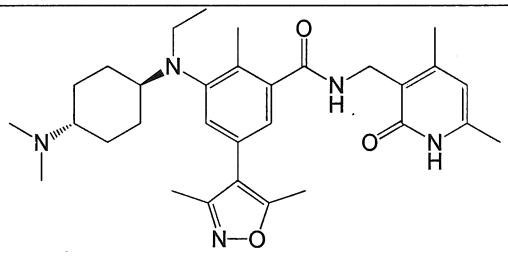
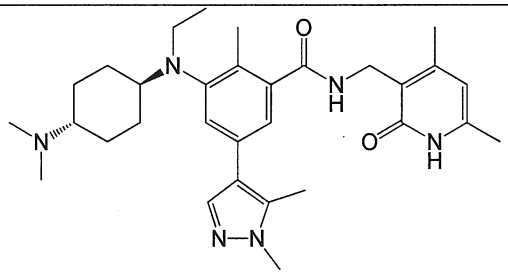
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
134		587,4
135		621,40
136		621,45
137		589,35

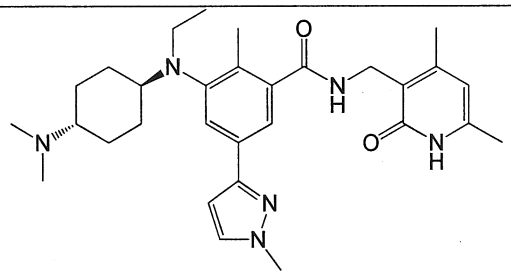
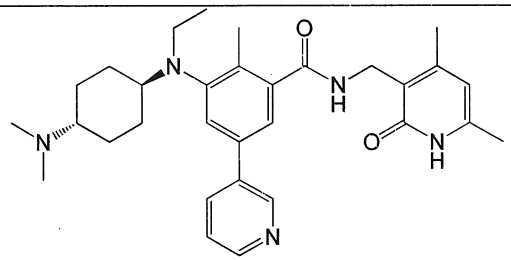
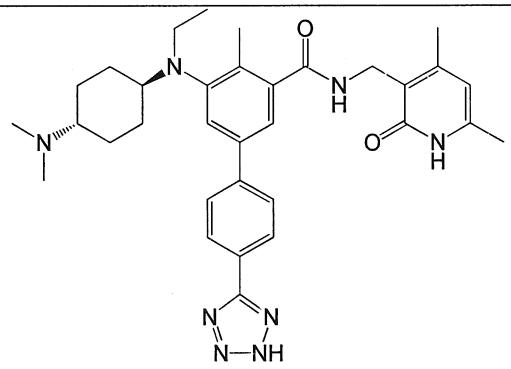
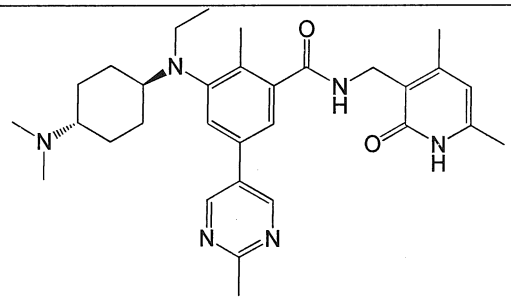
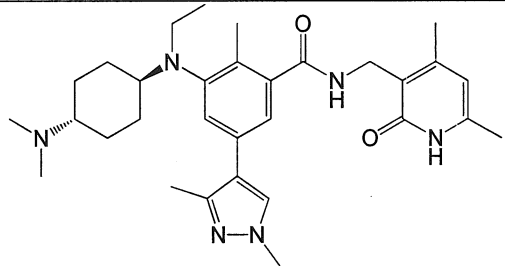
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
138		627,5
139		294,3 (M+H)/2
140		598,20
141		614,65

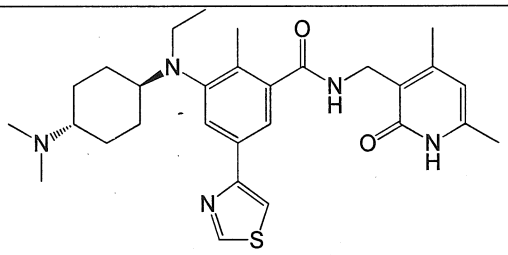
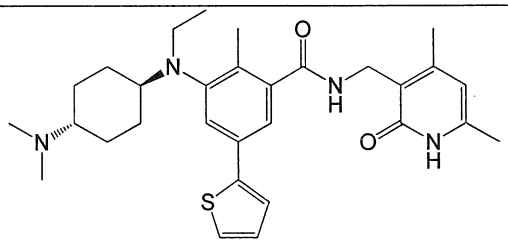
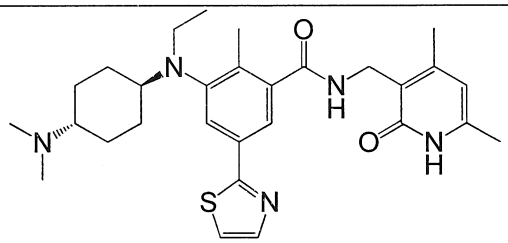
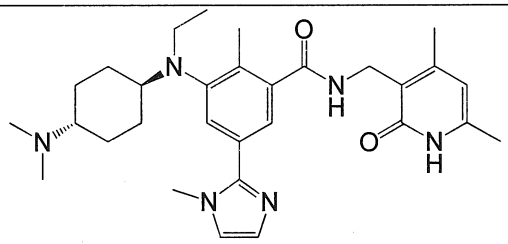
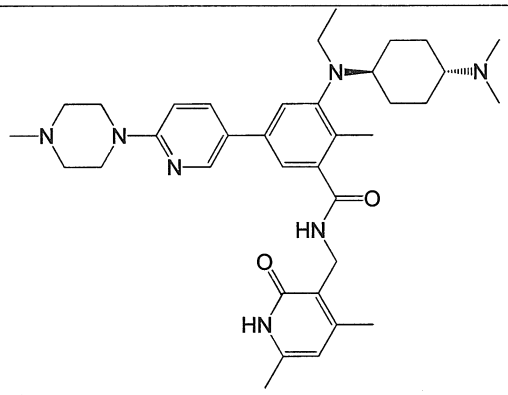
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
142		603,45
143		578,35
144		609,15
145		519,40

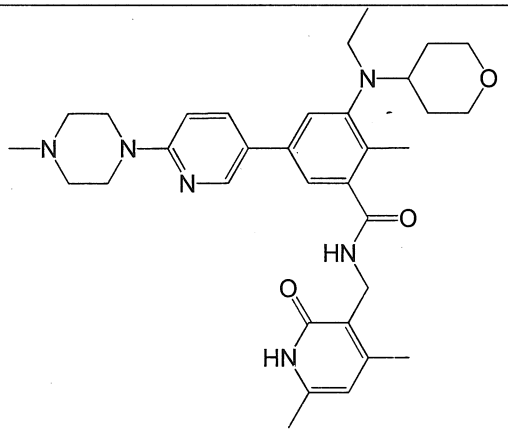
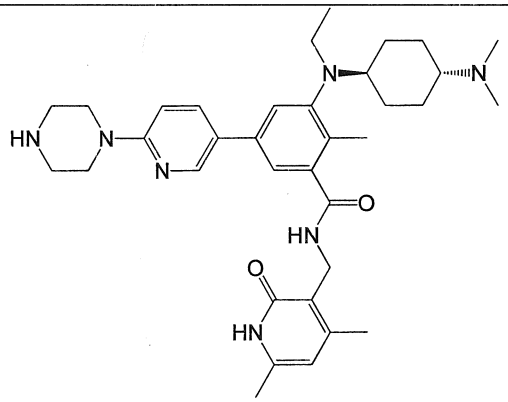
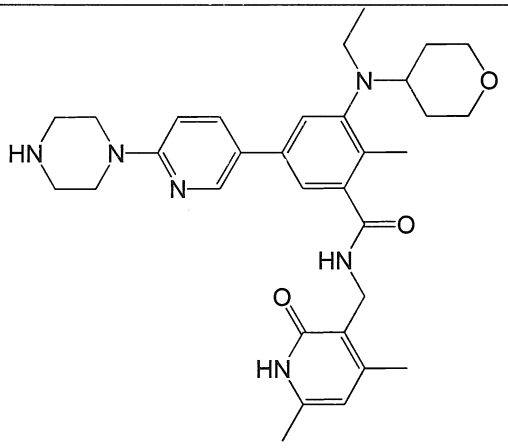
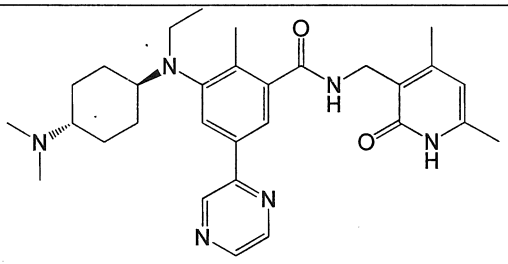
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
146		641,50
147		515,45
148		529,40
149		583,45

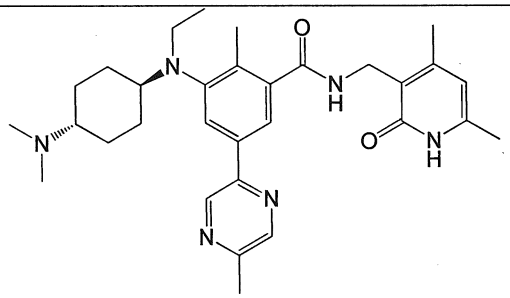
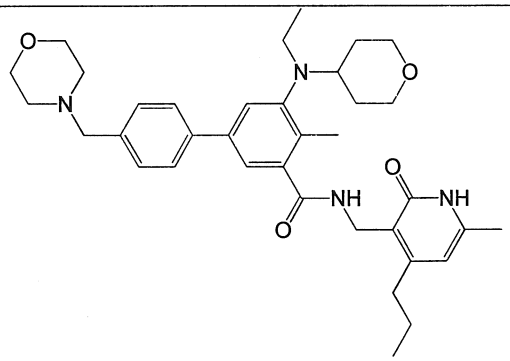
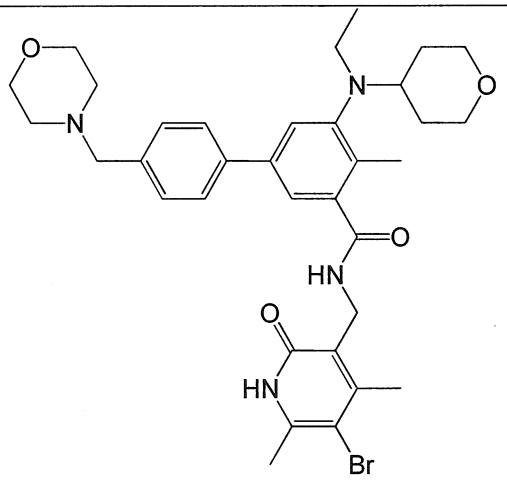
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
150		593,45
151		517,60
152		505,55
153		566,70
154		532,65

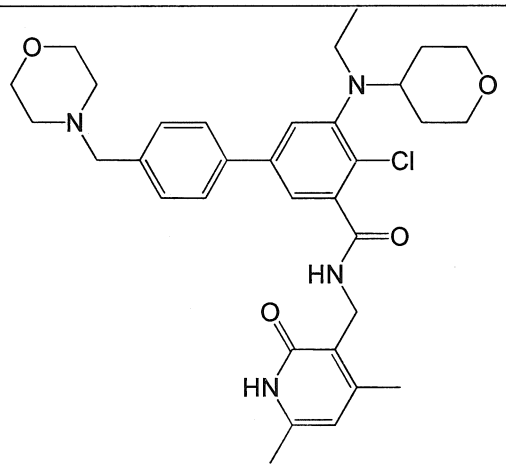
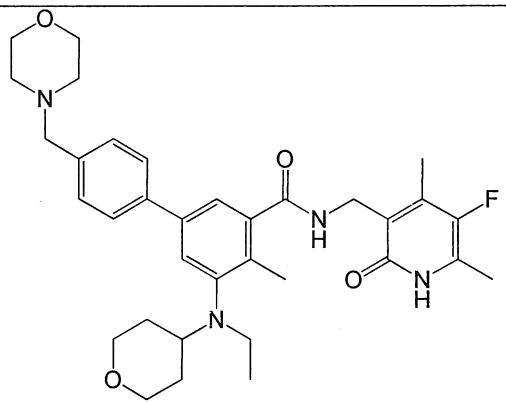
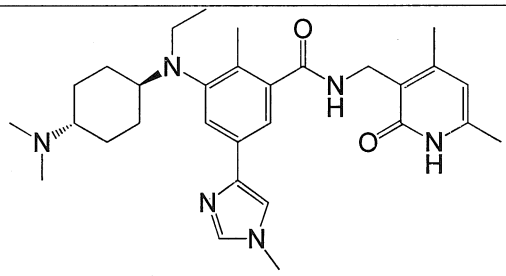
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
155		516,60
156		521,55
158		530,55
159		534,60
160		533,80

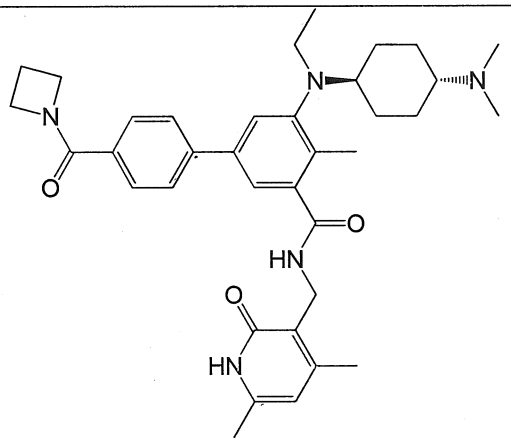
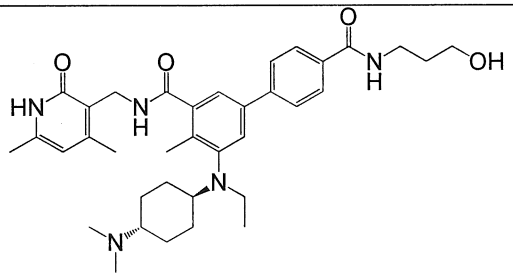
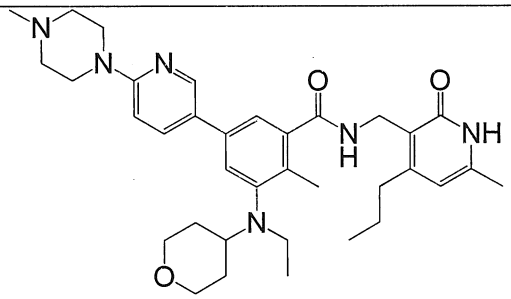
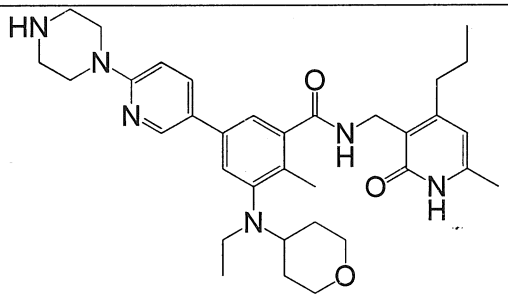
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
161		519,45
162		516,50
163		583,40
164		531,65
165		533,80

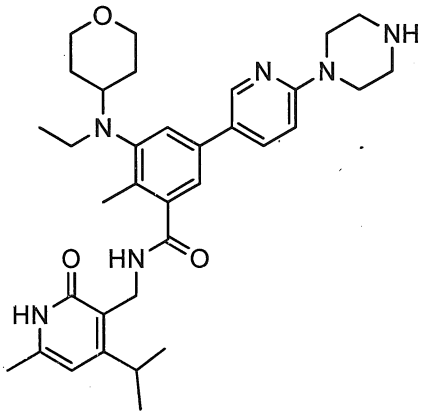
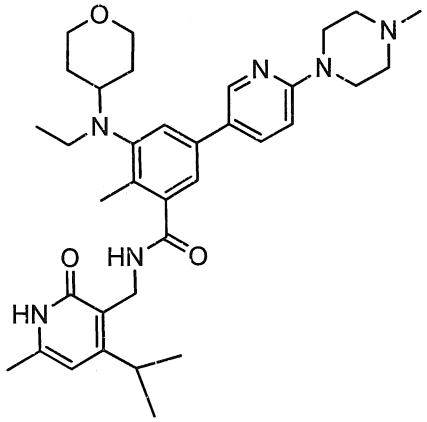
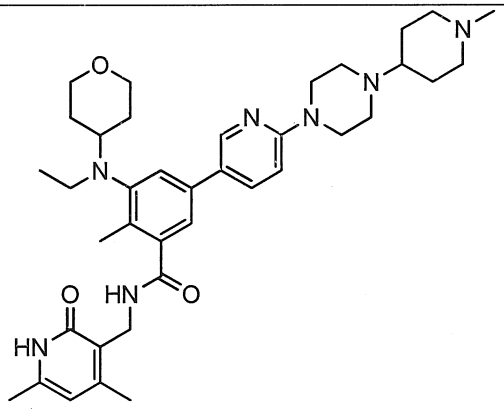
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
166		522,50
167		521,55
168		522,60
169		519,65
170		614,75

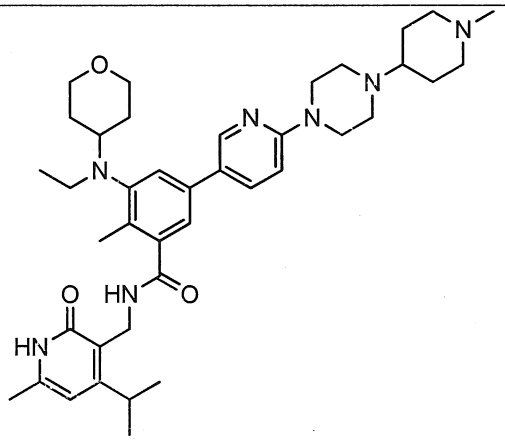
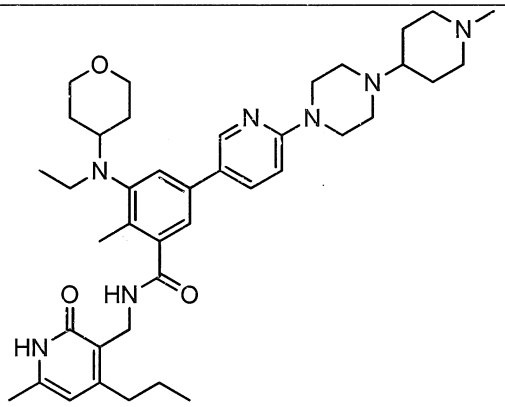
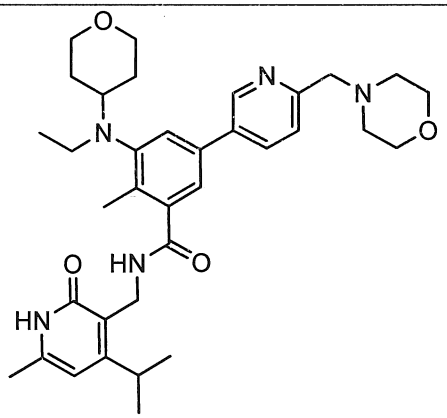
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
171		573,75
172		600,75
173		559,55
174		517,50

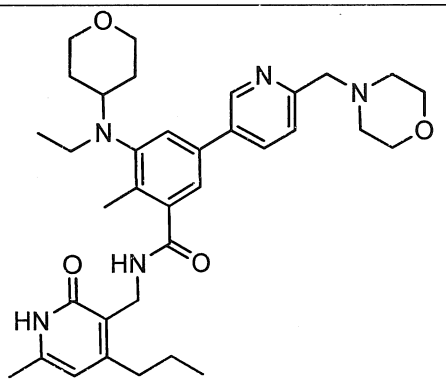
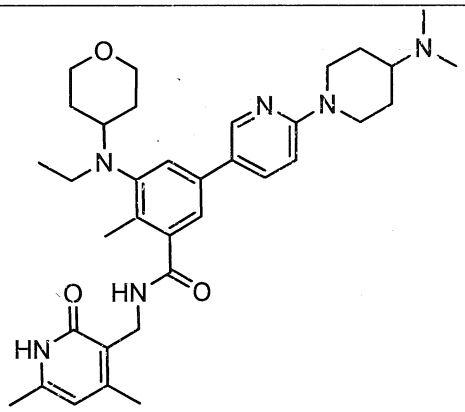
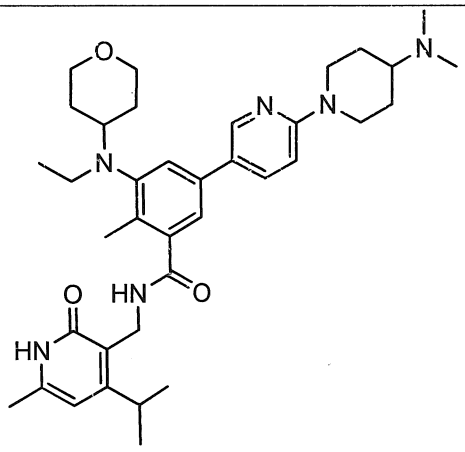
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
175		531,50
176		601,55
177		653,65

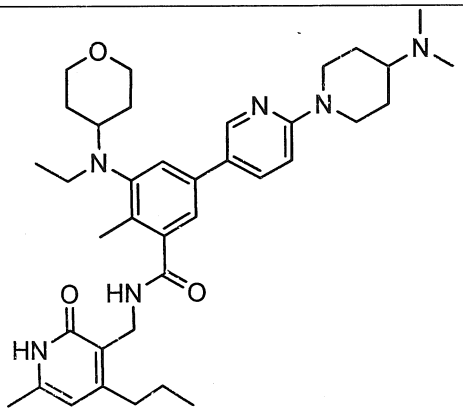
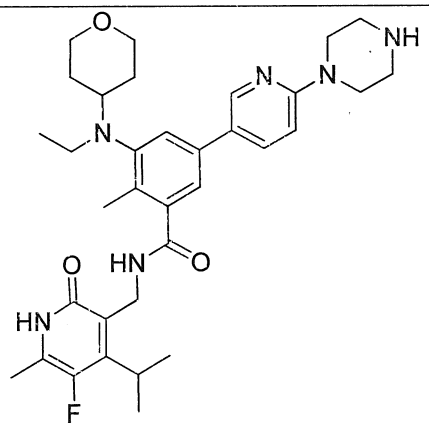
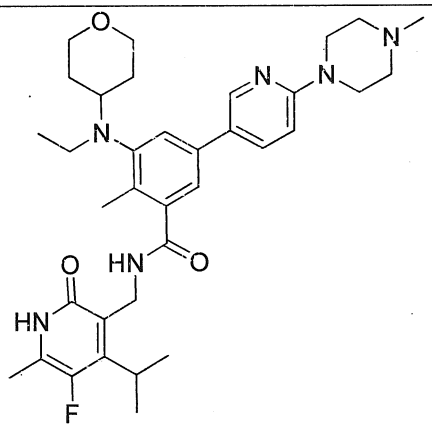
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
178		593,60
179		591,2
180		519,55

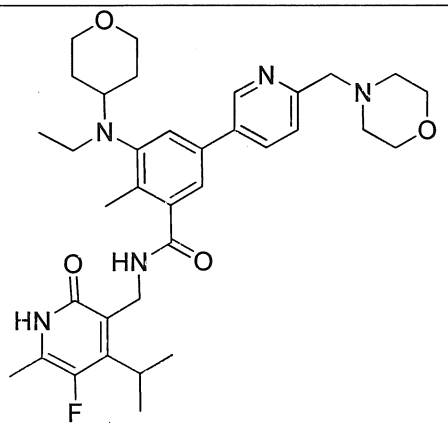
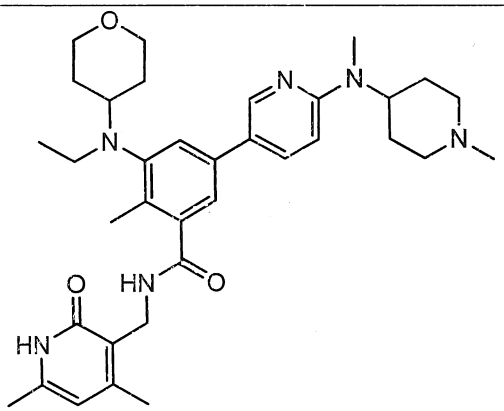
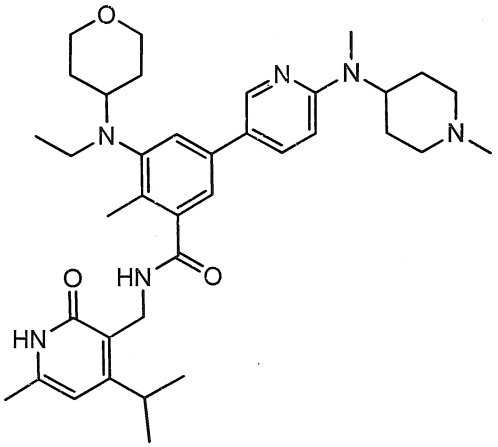
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
181		598,60
182		617,70
183		601,65
184		587,55

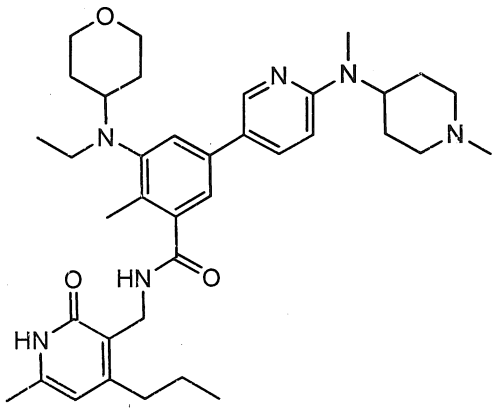
Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
185		586,36
186		601,55
187		656,41

Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
188		683,45
189		684,45
190		601,36

Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
191		602,60
192		602,00
193		629,70

Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
194		630,00
195		605,6
196		619,7

Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
197		620,6
198		
199		

Số hợp chất	Cấu trúc	MS $(M+1)^+$
200		

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "alkyl", "C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 hoặc C_6 alkyl" hoặc "C_1-C_6 alkyl" được dự định bao gồm các nhóm hyđrocacbon béo bão hoà mạch thẳng (tuyến tính) C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 hoặc C_6 và các nhóm hyđrocacbon béo bão hòa mạch nhánh C_3, C_4, C_5 hoặc C_6. Ví dụ, C_1-C_6 alkyl được dự định bao gồm nhóm alkyl C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 và C_6. Ví dụ về alkyl bao gồm, các gốc có từ một đến sáu nguyên tử cacbon như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, s-butyl, t-butyl, n-pentyl, s-pentyl hoặc n-hexyl.

Theo một số phương án thực hiện, alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có sáu hoặc ít hơn nguyên tử cacbon (ví dụ, C_1-C_6 đối với mạch thẳng, C_3-C_6 đối với mạch nhánh), và theo phương án thực hiện khác, alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có bốn hoặc ít hơn nguyên tử cacbon.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ hệ một vòng hoặc nhiều vòng hyđrocacbon không thơm bão hoà hoặc chưa bão hoà (ví dụ, các vòng được ngưng tụ, liên kết cầu nối, hoặc spiro) có từ 3 đến 30 nguyên tử cacbon (ví dụ, C_3-C_{10}). Ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, và adamantyl. Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" dùng để chỉ một vòng có từ 3 đến 8 cạnh, hai vòng có từ 7 đến 12 cạnh không thơm bão hoà hoặc chưa bão hoà (các vòng được ngưng tụ, liên kết cầu nối, hoặc spiro), hoặc hệ nhân ba vòng có từ 11 đến 14 cạnh (các vòng được ngưng tụ, liên kết cầu nối, hoặc spiro) có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (như O, N, S, hoặc Se), trừ khi có quy định khác. Ví dụ về nhóm heteroxycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, piperidinyl, piperazinyl, pyrolidinyl, đioxanyl, tetrahyđrofuranyl, isoindolinyl, indolinyl, imidazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, triazolidinyl, tetrahyđrofuranyl, oxiranyl, azetidinyl, oxetanyl, thietanyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyridinyl, tetrahyđropyranyl, đihyđropyranyl, pyranyl, morpholinyl, 1,4-điazepanyl, 1,4-oxazepanyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptanyl,

2,5-điazabixyclo[2,2,1]heptanyl, 2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptanyl, 2,6-điazaspiro[3,3]heptanyl, 1,4-đioxa-8-azaspiro[4,5]đecanyl và các hợp chất tương tự.

Thuật ngữ "alkyl tuỳ ý được thế" dùng để chỉ alkyl hoặc alkyl không được thế có phần tử thế đã chỉ định thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hyđro trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của mạch chính hyđrocacbon. Phần tử thế như vậy có thể bao gồm, ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hyđroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylat, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, đialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, đialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureido), amiđino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamiđo, nitro, triflometyl, xyano, aziđo, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc gốc thơm hoặc dị thơm.

Gốc "arylalkyl" hoặc "aralkyl" là alkyl được thế bằng aryl (ví dụ, phenylmetyl (benzyl)). Gốc "alkylaryl" là an aryl được thế bằng an alkyl (ví dụ, metylphenyl).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "alkyl cầu nối" được dự định bao gồm các nhóm hyđrocacbon béo có hóa trị hai bão hòa mạch thẳng (tuyến tính) C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 hoặc các nhóm hyđrocacbon béo bão hòa mạch nhánh C_6và C_3, C_4, C_5 hoặc C_6. Ví dụ, C_1-C_6 alkyl cầu nối được dự định bao gồm nhóm cầu nối alkyl C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 và C_6. Ví dụ về alkyl cầu nối bao gồm, các gốc có từ một đến sáu nguyên tử cacbon như, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl (-CH_2-), etyl (-CH_2CH_2-), n-propyl (-$CH_2CH_2CH_2$-), i-propyl (-$CHCH_3CH_2$-), n-butyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-), s-butyl (-$CHCH_3CH_2CH_2$-), i-butyl (-$C(CH_3)_2CH_2$-), n-pentyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-), s-pentyl (-$CHCH_3CH_2CH_2CH_2$-) hoặc n-hexyl (-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-).

"Alkenyl" bao gồm các nhóm béo chưa bão hoà tương tự về chiều dài và có thể thay thế cho các alkyl đã mô tả ở trên, nhưng chứa ít nhất một liên kết đôi. Ví dụ, thuật ngữ "alkenyl" bao gồm các nhóm alkenyl mạch thẳng (ví dụ, etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl,oCtenyl, nonenyl, đexenyl), và nhóm alkenyl mạch nhánh. Theo một số phương án thực hiện, nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có bằng hoặc ít hơn sáu nguyên tử cacbon trong mạch chính của nó (ví dụ, C_2-C_6 đối với mạch thẳng, C_3-C_6 đối với mạch nhánh). Thuật ngữ "C_2-C_6" bao gồm các nhóm alkenyl chứa hai đến sáu nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_3-C_6" bao gồm các nhóm alkenyl chứa ba đến sáu nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkenyl tuỳ ý được thế" dùng để chỉ alkenyl không được thế hoặc alkenyl có phần tử thế đã chỉ định thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hyđro trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của mạch chính hyđrocacbon. Phần tử thế như vậy có thể bao gồm, ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hyđroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylat, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl,

alkylaminocarbonyl, đialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, đialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureido), amiđino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamiđo, nitro, triflometyl, xyano, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc gốc thơm hoặc dị thơm.

"Alkynyl" bao gồm các nhóm béo chưa bão hoà tương tự về chiều dài và có thể thay thế cho các alkyl đã mô tả ở trên, nhưng chứa ít nhất một liên kết ba. Ví dụ, "alkynyl" bao gồm các nhóm alkynyl mạch thẳng (ví dụ, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl,oCtynyl, nonynyl, decynyl), và các nhóm alkynyl mạch nhánh. Theo một số phương án thực hiện, mạch thẳng hoặc mạch nhánh alkynyl nhóm có bằng hoặc ít hơn sáu nguyên tử cacbon trong mạch chính của nó (ví dụ, C_2-C_6 đối với mạch thẳng, C_3-C_6 đối với mạch nhánh). Thuật ngữ "C_2-C_6" bao gồm alkynyl các nhóm chứa hai đến sáu nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "C_3-C_6" bao gồm alkynyl các nhóm chứa ba đến sáu nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "alkynyl tuỳ ý được thế" dùng để chỉ alkynyl không được thế hoặc alkynyl có phần tử thế đã chỉ định thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hyđro trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của mạch chính hyđrocacbon. Phần tử thế như vậy có thể bao gồm, ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hyđroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylat, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, đialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, đialkylamino, arylamino, diarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureido), amiđino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamiđo, nitro, triflometyl, xyano, aziđo, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc gốc thơm hoặc dị thơm.

Các gốc tuỳ ý được thế khác (như xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl tuỳ ý được thế) bao gồm cả các gốc không được thế và các gốc có một hoặc nhiều phần tử thế đã chỉ định. Ví dụ, heteroxycloalkyl được thế bao gồm các heteroxycloalkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl như 2,2,6,6-tetrametyl-piperiđinyl và 2,2,6,6-tetrametyl-1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl.

"Aryl" bao gồm các nhóm có tính thơm, bao gồm "conjugated," hoặc hệ đa vòng có ít nhất một nhân thơm và không chứa nguyên tử khác loại bất kỳ trong cấu trúc vòng này. Ví dụ bao gồm phenyl, benzyl, 1,2,3,4-tetrahyđronaphtalenyl, v.v.

Các nhóm "heteroaryl" là các nhóm aryl, như được xác định nêu trên, trừ khi có từ một đến bốn nguyên tử khác loại trong cấu trúc vòng này, và cũng có thể được gọi là "dị vòng aryl" hoặc "dị vòng thơm." Trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroaryl" được dự định bao gồm nhân dị vòng thơm hai vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh một vòng hoặc có 7, 8, 9, 10, 11 hoặc

12 cạnh ổn định chứa nguyên tử cacbon và một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, ví dụ, 1 hoặc nguyên tử khác loại 1-2 hoặc 1-3 hoặc 1-4 hoặc 1-5 hoặc 1-6, hoặc ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6 nguyên tử khác loại, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (tức là, N hoặc NR trong đó R là H hoặc phần tử thế khác, như đã được xác định). Nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (tức là, N→O và $S(O)_p$, trong đó p = 1 hoặc 2). Lưu ý rằng tổng số nguyên tử S và O trong dị vòng thơm không lớn hơn 1.

Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm pyrol, furan, thiophen, thiazol, isothiazol, imiđazol, triazol, tetrazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, pyriđin, pyrazine, pyriđazin, pyrimiđin, và các hợp chất tương tự.

Hơn nữa, các thuật ngữ "aryl" và "heteroaryl" bao gồm nhóm aryl đa vòng và heteroaryl, ví dụ, ba vòng, hai vòng, ví dụ, naphtalen, benzoxazol, benzođioxazol, benzothiazol, benzoimiđazol, benzothiophen, metylenđioxyphenyl, quinolin, isoquinolin, naphthryđin, inđol, benzofuran, purin, benzofuran, đeazapurin, inđolizin.

Trong trường hợp của nhân thơm đa vòng, chỉ một trong số các vòng cần là thơm (ví dụ, 2,3-đihyđroinđol), mặc dù tất cả các các vòng có thể là thơm (ví dụ, quinolin). Vòng thứ hai cũng có thể được ngưng tụ hoặc liên kết cầu nối.

Vòng xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, hoặc heteroaryl có thể được thế ở một hoặc nhiều vị trí vòng (ví dụ, nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại như N tạo ra vòng) với phần tử thế như vậy như được mô tả nêu trên, ví dụ, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hyđroxyl, alkoxy, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylat, alkylcarbonyl, alkylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkenylaminocarbonyl, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, aralkylcarbonyl, alkenylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, đialkylamino, arylamino, điarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureiđo), amiđino, imino, sulfhydryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamiđo, nitro, triflometyl, xyano, aziđo, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc gốc thơm hoặc dị thơm. Các nhóm aryl và heteroaryl cũng có thể được ngưng tụ hoặc liên kết cầu nối với vòng béo hoặc nhân dị vòng, không phải là thơm để tạo ra hệ đa vòng (ví dụ, tetralin, metylenđioxyphenyl).

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "vòng cacbon" hoặc "nhân vòng cacbon" được dự định bao gồm nhân một vòng, hai vòng hoặc ba vòng ổn định bất kỳ có số cacbon cụ thể, số bất kỳ trong số đó có thể là bão hoà, chưa bão hoà, hoặc thơm. Vòng cacbon bao gồm xycloalkyl và aryl. Ví dụ, vòng cacbon C_3-C_{14} được dự định bao gồm nhân một vòng, hai vòng hoặc ba vòng có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 hoặc 14 nguyên tử cacbon. Ví dụ về vòng cacbon bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclobutenyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xycloheptenyl, xycloheptyl, xycloheptenyl,

adamantyl, xyclooctyl, xycloоctenyl, xyclooctadienyl, fluorenyl, phenyl, naphtyl, indanyl, adamantyl và tetrahydronaphtyl. Các vòng được liên kết cầu nối cũng bao gồm trong định nghĩa về vòng cacbon, bao gồm, ví dụ, [3.3.0]bixyclooctan, [4.3.0]bixyclononan, [4.4.0]bixyclodecan và [2.2.2]bixyclooctan. Vòng được liên kết cầu nối xảy ra khi một hoặc nhiều nguyên tử cacbon nối hai nguyên tử cacbon không liền kề. Theo một phương án thực hiện, các vòng liên kết cầu nối là một hoặc hai nguyên tử cacbon. Lưu ý rằng liên kết cầu nối luôn chuyển hóa nhân một vòng thành nhân ba vòng. Khi vòng là liên kết cầu nối, phần tử thế được đề cập cho vòng này cũng có thể có mặt trên liên kết cầu nối. Các vòng được ngưng tụ (ví dụ, naphtyl, tetrahydronaphtyl) và spiro cũng bao gồm.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "dị vòng" hoặc "nhóm dị vòng" bao gồm cấu trúc vòng bất kỳ (bão hoà, chưa bão hoà, hoặc thơm) chứa ít nhất một nguyên tử nhân khác loại (ví dụ, N, O hoặc S). Dị vòng bao gồm heteroxycloalkyl và heteroaryl. Ví dụ về dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, morpholin, pyroliđin, tetrahydrothiophen, piperiđin, piperazin, oxetane, pyran, tetrahydropyran, azetiđin, và tetrahydrofuran.

Ví dụ về các nhóm dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, acriđinyl, azocinyl, benzimiđazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzoxazolinyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimiđazolinyl, carbazolyl, 4a*H*-carbazolyl, carbolinyl, chromanyl, chromenyl, cinnolinyl, đecahyđroquinolinyl, 2*H*,6*H*-1,5,2-đithiazinyl, đihyđrofuro[2,3-*b*]tetrahyđrofuran, furanyl, furazanyl, imiđazoliđinyl, imiđazolinyl, imiđazolyl, 1*H*-inđazolyl, inđolnyl, inđolinyl, inđolizinyl, inđolyl, 3H-inđolyl, isatinoyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoinđazolyl, isoinđolinyl, isoinđolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, metylenđioxyphenyl, morpholinyl, naphthyriđinyl,oCtahyđroisoquinolinyl, oxađiazolyl, 1,2,3-oxađiazolyl, 1,2,4-oxađiazolyl, 1,2,5-oxađiazolyl, 1,3,4-oxađiazolyl, 1,2,4-oxađiazol5(4H)-on, oxazoliđinyl, oxazolyl, oxinđolyl, pyrimiđinyl, phenanthriđinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathinyl, phenoxazinyl, phtalazinyl, piperazinyl, piperiđinyl, piperiđonyl, 4-piperiđonyl, piperonyl, pteriđinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazoliđinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyriđazinyl, pyriđooxazol, pyriđoimiđazol, pyriđothiazol, pyriđinyl, pyriđyl, pyrimiđinyl, pyroliđinyl, pyrolinyl, 2H-pyrolyl, pyrolyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4*H*-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinucliđinyl, tetrahyđrofuranyl, tetrahyđroisoquinolinyl, tetrahyđroquinolinyl, tetrazolyl, 6*H*-1,2,5-thiađiazinyl, 1,2,3-thiađiazolyl, 1,2,4-thiađiazolyl, 1,2,5-thiađiazolyl, 1,3,4-thiađiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, tienothiazolyl, tienooxazolyl, tienoimiđazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl và xantenyl.

Thuật ngữ "được thế," khi được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử hyđro bất kỳ trên nguyên tử cho thấy được thay thế bằng một lựa chọn từ các nhóm cho thấy, với điều kiện hóa trị bình thường của nguyên tử cho thấy không vượt quá, và việc

thay thế này dẫn đến hợp chất ổn định. Khi phần tử thế là oxo hoặc keto (tức là, =O), thì 2 nguyên tử hyđro trên nguyên tử được thay thế. Phần tử thế keton không có mặt trên các gốc thơm. Các liên kết đôi của vòng khi được sử dụng trong bản mô tả này, là các liên kết đôi được tạo ra giữa hai nguyên tử vòng liền kề (ví dụ, C=C, C=N hoặc N=N). "Hợp chất ổn định" và "cấu trúc ổn định" nghĩa là để chỉ hợp chất đủ mạnh để tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng đến độ tinh khiết hữu ích, và điều chế thành tác nhân trị liệu hiệu lực.

Khi liên kết với phần tử thế được thể hiện qua liên kết nối hai nguyên tử trong vòng, thì phần tử thế như vậy có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ trong vòng này. Khi phần tử thế được liệt kê mà không chỉ ra nguyên tử mà phần tử thế như vậy được liên kết qua với phần còn lại của hợp chất có công thức đã định, thì phần tử thế như vậy có thể được liên kết qua nguyên tử bất kỳ trong công thức này. Sự kết hợp của phần tử thế và/hoặc các biến là chấp nhận được, nhưng chỉ khi các kết hợp này dẫn đến các hợp chất ổn định.

Khi biến bất kỳ (ví dụ, R_1) xảy ra nhiều hơn một lần trong phần tử hoặc công thức bất kỳ đối với hợp chất, xác định của nó mỗi khi có mặt là độc lập với xác định của nó ở mọi trường hợp khác. Do vậy, ví dụ, nếu nhóm được thể hiện được thế bằng các gốc 0-2 R_1, thì nhóm này có thể tùy ý được thế bằng lên đến gốc R_1 và R_1 mỗi khi có mặt được chọn độc lập từ xác định về R_1. Ngoài ra, sự kết hợp của phần tử thế và/hoặc các biến là chấp nhận được, nhưng chỉ khi các kết hợp này dẫn đến các hợp chất ổn định.

Thuật ngữ "hyđroxy" hoặc "hyđroxyl" bao gồm các nhóm có -OH hoặc $-O^-$.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "halo" hoặc "halogen" dùng để chỉ flo, clo, brom và iođo. Thuật ngữ "được perhalogenat hóa" thường dùng để chỉ gốc trong đó tất cả các nguyên tử hyđro được thay thế bằng nguyên tử halogen. Thuật ngữ "haloalkyl" hoặc "haloalkoxyl" dùng để chỉ alkyl hoặc alkoxyl được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Thuật ngữ "cacbonyl" bao gồm các hợp chất và các gốc chứa nguyên tử cacbon được nối bằng liên kết đôi với nguyên tử oxy. Ví dụ về các gốc chứa cacbonyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alđehyt, keton, axit carboxylic, amit, este, anhyđrit, v.v.

Thuật ngữ "carboxyl" dùng để chỉ —COOH hoặc C_1-C_6 alkyl este của nó.

"Axyl" bao gồm các gốc chứa gốc axyl (R-C(O)-) hoặc nhóm cacbonyl. "axyl được thế" bao gồm axyl các nhóm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hyđro được thay thế bằng, ví dụ, nhóm alkyl, nhóm alkynyl, halogen, hyđroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylat, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, đialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, đialkylamino, arylamino, điarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureiđo), amiđino, imino, sulfhydryl,

alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamiđo, nitro, triflometyl, xyano, aziđo, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc gốc thơm hoặc dị thơm.

"Aroyl" bao gồm các gốc có gốc aryl hoặc dị thơm gắn với nhóm cacbonyl. Ví dụ về các nhóm aroyl bao gồm phenylcarboxy, naphtyl carboxy, v.v.

"Alkoxyalkyl," "alkylaminoalkyl," và "thioalkoxyalkyl" bao gồm nhóm alkyl, như được mô tả nêu trên, trong đó oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh nguyên tử thay thế một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của mạch chính hyđrocacbon.

Thuật ngữ "alkoxy" hoặc "alkoxyl" bao gồm các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl được thế và không được thế được liên kết cộng hóa trị với nguyên tử oxy. Ví dụ về các nhóm alkoxy hoặc các gốc alkoxyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm metoxy, etoxy, isopropyloxy, propoxy, butoxy và pentoxy. Ví dụ về các nhóm alkoxy được thế bao gồm các nhóm alkoxy được halogen hóa. Các nhóm alkoxy có thể được thế bằng các nhóm như alkenyl, alkynyl, halogen, hyđroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylat, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, đialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, phosphat, phosphonato, phosphinato, amino (bao gồm alkylamino, đialkylamino, arylamino, điarylamino, và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureiđo), amiđino, imino, sulfhyđryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamiđo, nitro, triflometyl, xyano, aziđo, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc các gốc thơm hoặc dị thơm. Ví dụ về các nhóm halogen alkoxy được thế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometoxy, điflometoxy, triflometoxy, clometoxy, điclometoxy và triclometoxy.

Thuật ngữ "ete" hoặc "alkoxy" bao gồm các hợp chất hoặc các gốc chứa nguyên tử oxy bất kỳ được liên kết với hai nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Ví dụ, thuật ngữ bao gồm "alkoxyalkyl," dùng để chỉ nhóm alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl được liên kết cộng hoá trị với nguyên tử oxy được liên kết cộng hoá trị với nhóm alkyl.

Thuật ngữ "este" bao gồm các hợp chất hoặc các gốc chứa nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại được liên kết với nguyên tử oxy được liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl. Thuật ngữ "este" bao gồm các nhóm alkoxycarboxy như metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, v.v.

Thuật ngữ "thioalkyl" bao gồm các hợp chất hoặc các gốc chứa nhóm alkyl được nối với nguyên tử lưu huỳnh. Nhóm thioalkyl có thể được thế bằng các nhóm như alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, hyđroxyl, alkylcarbonyloxy, arylcarbonyloxy, alkoxycarbonyloxy, aryloxycarbonyloxy, carboxylat, carboxyaxit, alkylcarbonyl, arylcarbonyl, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, đialkylaminocarbonyl, alkylthiocarbonyl, alkoxyl, amino (bao gồm alkylamino, đialkylamino, arylamino, điarylamino và alkylarylamino), axylamino (bao gồm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureiđo), amiđino, imino,

sulfhyđryl, alkylthio, arylthio, thiocarboxylat, sulfat, alkylsulfinyl, sulfonato, sulfamoyl, sulfonamiđo, nitro, triflometyl, xyano, aziđo, heteroxyclyl, alkylaryl, hoặc gốc thơm hoặc gốc dị thơm.

Thuật ngữ "thiocarbonyl" hoặc "thiocarboxy" bao gồm các hợp chất và các gốc chứa nguyên tử cacbon được nối bằng liên kết đôi với nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ "thioete" bao gồm các gốc chứa nguyên tử lưu huỳnh được liên kết với hai nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Ví dụ về thioete bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở alkthioalkyl, alkthioalkenyl, và alkthioalkynyl. Thuật ngữ "alkthioalkyl" bao gồm các gốc có nhóm alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl được liên kết với nguyên tử lưu huỳnh được liên kết với nhóm alkyl. Tương tự, thuật ngữ "alkthioalkenyl" dùng để chỉ các gốc trong đó nhóm alkyl, alkenyl hoặc alkynyl được liên kết với nguyên tử lưu huỳnh được liên kết cộng hoá trị với nhóm alkenyl; và alkthioalkynyl" dùng để chỉ các gốc trong đó alkyl, alkenyl hoặc alkynyl nhóm được liên kết với nguyên tử lưu huỳnh được liên kết cộng hoá trị với nhóm alkynyl.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "amin" hoặc "amino" dùng để chỉ $-NH_2$ không được thế hoặc được thế. "Alkylamino" bao gồm các nhóm hợp chất trong đó nitơ của $-NH_2$ được liên kết với ít nhất một nhóm alkyl. Ví dụ về nhóm alkylamin bao gồm benzylamino, metylamino, etylamino, phenetylamino, v.v. "Đialkylamino" bao gồm các nhóm trong đó nitơ của $-NH_2$ được liên kết với ít nhất hai nhóm alkyl bổ sung. Ví dụ về nhóm đialkylamin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đimetylamino và đietylamino. "Arylamino" và "điarylamino" bao gồm các nhóm trong đó nitơ được liên kết với lần lượt ít nhất một hoặc hai nhóm aryl. "Aminoaryl" và "aminoaryloxy" dùng để chỉ aryl và aryloxy được thế bằng amino. "Alkylarylamino," "alkylaminoaryl" hoặc "arylaminoalkyl" dùng để chỉ nhóm amino được liên kết với ít nhất một nhóm alkyl và ít nhất một nhóm aryl. "Alkaminoalkyl" dùng để chỉ nhóm alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl được liên kết với nguyên tử nitơ cũng được liên kết với nhóm alkyl. "Axylamino" bao gồm các nhóm trong đó nitơ được liên kết với nhóm axyl. Ví dụ về axylamino bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, carbamoyl và ureiđo.

Thuật ngữ "amit" hoặc "aminocarboxy" bao gồm các hợp chất hoặc các gốc chứa nguyên tử nitơ được liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl hoặc thiocacbonyl. Thuật ngữ bao gồm nhóm "alkaminocarboxy" bao gồm các nhóm alkyl, alkenyl hoặc alkynyl được liên kết với nhóm amino được liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl hoặc thiocacbonyl. Nó cũng bao gồm các nhóm "arylaminocarboxy" bao gồm các gốc aryl hoặc heteroaryl được liên kết với nhóm amino được liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl hoặc thiocacbonyl. Các thuật ngữ "alkylaminocarboxy", "alkenylaminocarboxy", "alkynylaminocarboxy" và "arylaminocarboxy" bao gồm các gốc trong đó các gốc alkyl, alkenyl, alkynyl và aryl lần lượt được liên kết với nguyên tử nitơ được liên kết trở lại với nguyên tử cacbon của nhóm cacbonyl. Amit có thể được thế bằng phần tử thế như alkyl mạch

thẳng, mạch nhánh alkyl, xycloalkyl, aryl, heteroaryl hoặc dị vòng. Phần tử thế trên các nhóm amit có thể được thế tiếp.

Các hợp chất theo sáng chế chứa nitơ có thể được chuyển hoá thành N-oxit bằng cách xử lý với chất oxy hoá (ví dụ, axit 3-cloperoxybenzoic (*m*CPBA) và/hoặc hyđro peroxit) để tạo ra các hợp chất khác theo sáng chế. Do vậy, tất cả các hợp chất chứa nitơ đã nêu hoặc đã yêu cầu bảo hộ được xem như khi được cho phép bởi hóa trị và cấu trúc, bao gồm cả hợp chất đã được thể hiện và dẫn xuất N-oxit của nó (có thể được gọi là N→O hoặc N^+-O^-). Hơn nữa, trong các trường hợp khác, nitơ trong các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hoá thành các hợp chất N-hyđroxy hoặc N-alkoxy. Ví dụ, các hợp chất N-hyđroxy có thể được điều chế bằng cách oxy hoá amin gốc bằng chất oxy hoá như *m*-CPBA. Tất cả các hợp chất chứa nitơ đã nêu hoặc đã yêu cầu bảo hộ cũng được xem như khi được cho phép bởi hóa trị và cấu trúc, bao hàm cả hợp chất đã được thể hiện và dẫn xuất N-hyđroxy (tức là, N-OH) và N-alkoxy của nó (tức là, N-OR, trong đó R là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkenyl, C_1-C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế, vòng cacbon có từ 3 đến 14 cạnh hoặc dị vòng có từ 3 đến 14 cạnh).

Trong bản mô tả này, công thức cấu trúc của hợp chất là một số chất đồng phân để thuận tiện trong một số trường hợp, nhưng sáng chế bao hàm tất cả các chất đồng phân, như chất đồng phân dị hình, chất đồng phân dị cấu quang học tính theo nguyên tử cacbon không đối xứng, chất đồng phân lập thể, chất hỗ biến, và các hợp chất tương tự, cần hiểu rằng không phải tất cả các chất đồng phân có thể có cùng mức hoạt tính. Ngoài ra, hiện tượng đa hình tinh thể có thể có đối với các hợp chất được đại diện bằng công thức. Lưu ý rằng dạng tinh thể bất kỳ, hỗn hợp của dạng tinh thể, hoặc anhyđrit hoặc hyđrat của chúng nằm trong phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, cái gọi là chất chuyển hóa điều chế được bằng quá trình thoái biến của hợp chất theo sáng chế *in vivo* nằm trong phạm vi của sáng chế.

"Hiện tượng đồng phân" nghĩa là các hợp chất có phân tử công thức giống nhau nhưng khác nhau về trình tự liên kết nguyên tử của chúng hoặc sự bố trí nguyên tử của chúng trong không gian. Chất đồng phân khác nhau về sự bố trí nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là "chất đồng phân lập thể." Chất đồng phân lập thể không phải là hình phản chiếu của chất đồng phân lập thể khác được gọi là "diachất đồng phân lập thể," và chất đồng phân lập thể là các hình phản chiếu không thể chồng khít lên nhau được của nhau được gọi là "chất đồng phân đối ảnh" hoặc đôi khi là chất đồng phân dị cấu quang học. Hỗn hợp chứa lượng bằng nhau của các dạng đồng phân đối ảnh riêng rẽ của tính không đối xứng đối nhau được gọi là "hỗn hợp raxemic."

Nguyên tử cacbon được liên kết với bốn phần tử thế không giống nhau được gọi là "tâm không đối xứng."

"Chất đồng phân không đối xứng" nghĩa là hợp chất với ít nhất một tâm không đối xứng. Các hợp chất với nhiều hơn một tâm không đối xứng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân không đối quang riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp chứa chất đồng phân không đối quang, được

gọi là "hỗn hợp đồng phân không đối quang." Khi một tâm không đối xứng có mặt, chất đồng phân lập thể có thể là, khác biệt ở chỗ, cấu hình tuyệt đối (R hoặc S) của tâm không đối xứng đó. Cấu hình tuyệt đối dùng để chỉ sự bố trí trong không gian của phần tử thế được gắn vào tâm không đối xứng. Phần tử thế được gắn vào tâm không đối xứng đang xem xét được xếp vị trí theo Trình tự *Rule* of Cahn, Ingold và Prelog. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn và Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116).

"Chất đồng phân dị hình" nghĩa là chất đồng phân không đối quang tồn tại được nhờ sự quay chậm quanh khoảng các liên kết đôi hoặc cầu nối xycloalkyl (ví dụ, 1,3-xylcobutyl). Các cấu hình này được phân biệt về tên gọi của chúng bởi các tiền tố cis và trans, hoặc Z và E, cho biết các nhóm nằm trên cùng một phía hoặc khác phía của liên kết đôi trong phân tử theo quy luật Cahn-Ingold-Prelog.

Cần phải hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được mô tả dưới dạng các chất đồng phân không đối xứng hoặc chất đồng phân dị hình khác nhau. Cũng cần phải hiểu rằng khi các hợp chất có dạng đồng phân không đối xứng hoặc đồng phân dị hình, tất cả các dạng đồng phân được dự định đều nằm trong phạm vi của sáng chế, và việc đặt tên của các hợp chất cũng không loại trừ các dạng đồng phân bất kỳ, cần hiểu rằng không phải tất cả các chất đồng phân đều có thể có cùng mức hoạt tính.

Hơn nữa, các cấu trúc và các hợp chất khác được mô tả trong sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân atropy của chúng, cần hiểu rằng không phải tất cả các chất đồng phân atropy có thể có cùng mức hoạt tính. "Chất đồng phân atropy" là dạng chất đồng phân lập thể trong đó nguyên tử của hai chất đồng phân được sắp xếp trong không gian một cách khác nhau. Chất đồng phân atropy tồn tại nhờ việc quay chậm gây ra bởi sự cản trở quay của các nhóm lớn quanh liên kết trung tâm. Chất đồng phân atropy thường tồn tại ở dạng hỗn hợp, tuy nhiên do bởi những tiến bộ hiện nay trong kỹ thuật sắc ký, đã có thể tách các hỗn hợp của hai chất đồng phân atropy trong các trường hợp đã chọn.

"Chất hỗ biến" là một trong số hai hoặc nhiều chất đồng phân cấu trúc tồn tại ở dạng cân bằng và được chuyển hóa một cách dễ dàng từ một dạng đồng phân này sang dạng đồng phân khác. Sự chuyển hoá này dẫn đến sự dịch chuyển về mặt hình thức của nguyên tử hyđro đi với việc chuyển của các liên kết đôi ngẫu hợp liền kề. Chất hỗ biến có mặt dưới dạng hỗn hợp chứa nhóm hỗ biến trong dung dịch. Trong các dung dịch có thể xảy ra sự hỗ biến sẽ đạt được sự cân bằng hóa học của chất hỗ biến. Tỷ lệ chính xác của chất hỗ biến tùy thuộc vào một số yếu tố, bao gồm nhiệt độ, dung môi và pH. Khái niệm về chất hỗ biến có thể hoán chuyển bởi sự hỗ biến được gọi là hiện tượng hỗ biến.

Trong số các dạng hiện tượng hỗ biến khác nhau có thể sử dụng, thường quan sát được có 2 dạng. Trong hiện tượng hỗ biến keto-enol xảy ra sự dịch chuyển đồng thời của điện tử và

nguyên tử hyđro. Hiện tượng hỗ biến mạch vòng xảy ra do bởi nhóm alđehyt (-CHO) trong phân tử mạch đường phản ứng với một trong số các nhóm hyđroxy (-OH) trong cùng phân tử để tạo ra dạng vòng (hình tròn) được thể hiện bởi glucoza.

Cặp hỗ biến thông thường là: hiện tượng hỗ biến keton-enol, amit-nitril, lactam-lactim, amit-axit imiđic trong nhân dị vòng (ví dụ, trong các bazơ nucleotit như guanin, thymin và xytosin), imin-enamin và enamin-enamin. Một ví dụ về sự cân bằng keto-enol là giữa pyriđin-2(1H)-on và pyriđin-2-ol tương ứng, như được thể hiện dưới đây.

pyridin-2(1*H*)-on pyridin-2-ol

Cần phải hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được mô tả dưới dạng các chất hỗ biến khác nhau. Cũng cần phải hiểu rằng khi các hợp chất có các dạng hỗ biến, tất cả các các dạng hỗ biến được dự định đều nằm trong phạm vi của sáng chế, và việc đặt tên của các hợp chất không loại trừ dạng hỗ biến bất kỳ. Đã biết rằng một số chất hỗ biến có thể có mức hoạt tính cao hơn các chất khác.

Thuật ngữ "tinh thể đa hình", "chất đa hình" hoặc "các dạng tinh thể" nghĩa là các cấu trúc tinh thể trong đó hợp chất (hoặc muối hoặc solvat của chúng) có thể kết tinh dưới các dạng gói tinh thể khác nhau, tất cả các dạng này đều có cùng thành phần cơ bản. Các dạng tinh thể khác nhau thường có kiểu nhiễu xạ tia X, quang phổ hồng ngoại, điểm nóng chảy, độ cứng khối, hình dạng tinh thể, quang học và điện các đặc tính, độ ổn định và khả năng hoà tan khác nhau. Dung môi kết tinh lại, tốc độ kết tinh, nhiệt độ bảo quản, và các yếu tố khác có thể tạo ra một dạng tinh thể chiếm ưu thế. Tinh thể đa hình của các hợp chất có thể được điều chế bằng cách kết tinh trong các điều kiện khác nhau.

Các hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này bao gồm chính bản thân các hợp chất, cũng như các muối của chúng, các este của chúng, các solvat của chúng, và các tiền dược chất của chúng, nếu có thể dùng. Muối, ví dụ, có thể được tạo ra giữa anion và nhóm tích điện dương (ví dụ, amino) trên hợp chất benzen được thế aryl hoặc heteroaryl. Các anion thích hợp bao gồm clorua, bromua, iođua, sulfat, bisulfat, sulfamat, nitrat, phosphat, xitrat, metansulfonat, trifloaxetat, glutamat, glucuronat, glutarat, malat, maleat, suxinat, fumarat, tartrat, tosylat, salixilat, lactat, naphtalensulfonat, và axetat (ví dụ, trifloaxetat). Thuật ngữ "anion dược dụng" dùng để chỉ anion thích hợp để tạo ra muối dược dụng. Tương tự, muối cũng có thể được tạo ra giữa cation và nhóm tích điện dương (ví dụ, carboxylat) trên hợp chất benzen được thế aryl hoặc heteroaryl. Cation thích hợp bao gồm ion natri, ion kali, ion magie,

ion canxi, và cation amoni như ion tetrametylamoni. Hợp chất benzen được thế aryl hoặc heteroaryl cũng bao gồm các muối chứa nguyên tử nitơ bậc bốn. Ví dụ về tiền dược chất bao gồm các este và dẫn xuất dược dụng khác, mà khi dùng cho đối tượng thì có khả năng tạo ra hợp chất benzen được thế aryl hoặc heteroaryl hoạt tính.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế, ví dụ, các muối của các hợp chất, có thể tồn tại ở dạng hyđrat hoá hoặc chưa hyđrat hoá (khan) hoặc dưới dạng các solvat với các phân tử dung môi khác. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về hyđrat bao gồm monohyđrat, đihyđrat, v.v. Ví dụ không giới hạn phạm vi của sáng chế về các solvat bao gồm các solvat etanol, các solvat axeton, v.v.

"Solvat" nghĩa là các dạng cộng dung môi chứa lượng dung môi theo hệ số tỷ lượng hoặc lượng không theo hệ số tỷ lượng. Một số hợp chất có xu hướng giữ tỷ lệ mol cố định của các phân tử dung môi ở trạng thái rắn kết tinh, do đó tạo ra solvat. Nếu dung môi là nước thì solvat được tạo ra là hyđrat; và nếu dung môi là rượu thì solvat được tạo ra là alcoholat. Hyđrat được tạo ra bằng cách kết hợp một hoặc nhiều phân tử nước với một phân tử chất trong đó nước giữ trạng thái phân tử của nó dưới dạng H_2O.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất tương tự" dùng để chỉ hợp chất hoá học tương tự về mặt cấu trúc với các hợp chất khác nhưng hơi khác về thành phần (như thay thế một nguyên tử bằng một nguyên tử của nguyên tố khác hoặc với sự có mặt củnhóm chức cụ thể, hoặc thay thế một nhóm chức bằng một nhóm chức khác). Do vậy, một chất tương tự là hợp chất tương tự hoặc tương hợp về mặt chức năng và vẻ bề ngoài chứ không phải về mặt cấu trúc hoặc nguồn gốc với hợp chất tham chiếu.

Như được xác định ở đây, thuật ngữ "dẫn xuất" dùng để chỉ các hợp chất có cấu trúc lõi chung, và được thế bằng các nhóm khác nhau như mô tả ở đây. Ví dụ, tất cả các các hợp chất được đại diện bằng công thức (I) là hợp chất benzen được thế aryl hoặc heteroaryl, và có công thức (I) là lõi chung.

Thuật ngữ "bioisostere" dùng để chỉ hợp chất thu được từ sự trao đổi nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử với dạng khác, tương tự ở mức rộng, nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử. Mục đích của việc thay thế bioisostere là để tạo ra hợp chất mới với các đặc tính sinh học tương tự với hợp chất gốc. Việc thay thế bioisostere này có thể dựa trên cơ sở hóa lý hoặc hình học tô pô. Ví dụ về các bioisostere của axit carboxylic bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axyl sulfonimit, tetrazol, sulfonat và phosphonat. Xem, ví dụ, Patani và LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996.

Sáng chế được dự định bao gồm tất cả các isotop của nguyên tử xảy ra ở các hợp chất theo sáng chế. Isotop bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khác nhau về số khối. Qua các ví dụ chung và không giới hạn phạm vi của sáng chế, isotop của hyđro bao gồm triti và đơteri, và isotop của cacbon bao gồm C-13 và C-14.

Tổng hợp hợp chất benzen được thế aryl hoặc heteroaryl

Sáng chế mô tả phương pháp tổng hợp của các hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tổng hợp chi tiết của các hợp chất theo sáng chế được bộc lộ khác nhau theo các sơ đồ sau như được thể hiện trong các ví dụ.

Trong toàn bản mô tả khi chế phẩm được mô tả có, bao gồm, hoặc chứa các hợp phần đặc biệt, dự định rằng chế phẩm cũng hầu như chứa, hoặc bao gồm, các hợp phần được mô tả. Tương tự, trong đó phương pháp hoặc các quy trình được mô tả có, bao gồm, hoặc chứa các bước xử lý đặc biệt, các quy trình cũng hầu như chứa, hoặc bao gồm, các bước xử lý được mô tả. Ngoài ra, cần phải hiểu rằng khoảng bước hoặc trình tự để thực hiện một số tác động là không quan trọng chừng nào sáng chế vẫn còn có thể vận hành. Ngoài ra, hai hoặc nhiều bước hoặc tác động có thể được tiến hành đồng thời.

Quy trình tổng hợp theo sáng chế có thể chịu được nhiều loại nhóm chức khác nhau, vì vậy các nguyên liệu ban đầu được thế khác nhau có thể được sử dụng. Các quy trình thường tạo ra hợp chất cuối mong muốn ở cuối hoặc gần cuối toàn bộ quy trình, mặc dù có thể mong muốn trong một số trường hợp chuyển hóa tiếp hợp chất thành muối, este, hoặc tiền dược chất dược dụng của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo nhiều cách bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu đang có trên thị trường, các hợp chất đã biết trong tài liệu, hoặc từ một cách dễ dàng được điều chế các sản phẩm trung gian, bằng cách sử dụng phương pháp tổng hợp chuẩn và phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, hoặc là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dựa trên phần mô tả ở đây. Phương pháp tổng hợp chuẩn và phương pháp điều chế các phân tử hữu cơ và chuyển hónhóm chức và thao tác có thể thu được từ tài liệu khoa học liên quan hoặc từ sách giáo khoa chuẩn trong lĩnh vực. Mặc dù không chỉ giới hạn ở một hoặc một số nguồn bất kỳ, các thử nghiệm truyền thống như Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995), được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn, là các sách giáo khoa tham khảo hữu ích và đã được công nhận về tổng hợp hữu cơ đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phần mô tả dưới đây về phương pháp tổng hợp nhằm minh họa, chứ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế, phương pháp điều chế chung các hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế một cách thuận lợi bằng nhiều phương pháp quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các hợp chất theo sáng chế với công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này có thể được điều chế theo phương pháp được minh họa trong các Sơ đồ 1-10 dưới đây, từ các nguyên liệu ban đầu đang có trên thị trường hoặc các nguyên liệu ban đầu có thể được điều chế bằng cách sử dụng các phương pháp trong tài liệu. Các nhóm Ż và R (như R_2, R_3, R_4, R_6, R_7, R_8, và R_{12}) trong các Sơ đồ 1-10 là như được xác định theo công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần lưu ý rằng, trong các trình tự phản ứng và các sơ đồ tổng hợp được đề cập trong bản mô tả này, thứ tự của một số bước có thể được thay đổi, như đưa vào và loại bỏ các nhóm bảo vệ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng một số nhóm có thể đòi hỏi sự bảo vệ tránh khỏi các điều kiện phản ứng qua việc sử dụng các nhóm bảo vệ. Các nhóm bảo vệ cũng có thể được sử dụng để phân hóa các nhóm chức tương tự trong phân tử. Danh mục các nhóm bảo vệ và cách thức đưa vào và loại bỏ các nhóm này có thể được tìm thấy trong Greene, T.W., Wuts, P.G. M., bảo vệ*ive Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999.

Các nhóm bảo vệ được ưu tiên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

Đối với gốc hyđroxyl: TBS, benzyl, THP, Ac

Đối với axit carboxylic: benzyl este, metyl este, etyl este, alyl este

Đối với amin: Cbz, BOC, DMB

Đối với các điol: Ac (X_2) TBS (X_2), hoặc khi cùng với axetonua

Đối với thiols: Ac

Đối với benzimiđazol: SEM, benzyl, PMB, DMB

Đối với alđehyt: đi-alkyl axetal như đimetoxy axetal hoặc đietyl axetyl.

Trong các sơ đồ phản ứng được đề cập trong bản mô tả này, nhiều chất đồng phân lập thể có thể được tạo ra. Khi không có chất đồng phân lập thể cụ thể cho thấy, cần phải hiểu rằng tất cả các chất đồng phân lập thể có thể dùng đều có thể được tạo ra từ phản ứng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng tốt hơn là các phản ứng có thể được tối ưu hóa để tạo ra một chất đồng phân, hoặc các sơ đồ mới có thể được đề xuất để tạo ra chỉ một chất đồng phân. Nếu hỗn hợp được tạo ra, các kỹ thuật như phương pháp sắc ký bản mỏng điều chế, HPLC điều chế, HPLC không đối xứng điều chế, hoặc SFC điều chế có thể được sử dụng để tách chất đồng phân.

Các từ viết tắt sau được sử dụng xuyên suốt bản mô tả và được xác định dưới đây:

AA	amoni axetat
ACN	axetonitril
Ac	axetyl

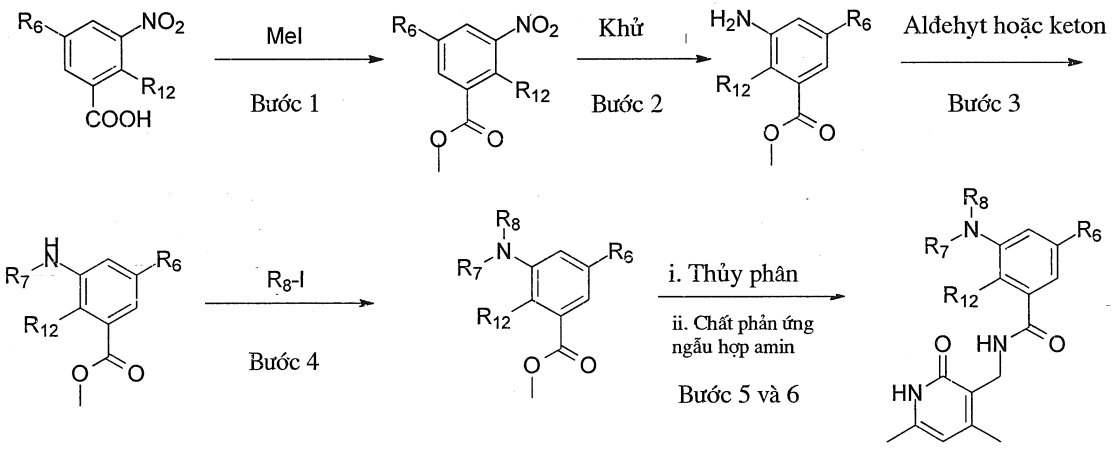
AcOH	axit axetic
atm	khí quyển
aq.	trong nước
BID hoặc b.i.d.	chế độ bis (hai lần một ngày)
tBuOK	kali t-butoxit
Bn	benzyl
BOC	tert-butoxy cacbonyl
BOP	(benzotriazol-1-yloxy)tris(đimetylamino)-phosphonihexaflophosphat
Cbz	benzyloxy cacbonyl
$CDCl_3$	clofom được đơtêri hóa
CH_2Cl_2	điclometan
COMU	(1-xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminooxy)đimetyl-amino-morpholino-carbeni hexaflophosphat
d	ngày
DBU	1,8-điazabixyclo[5.4.0]unđec-7-en
DCE	1,2 đicloetan
DCM	điclometan
DEAD	đietyl azođicarboxylat
DIAD	điisopropyl azođicarboxylat
DiBAL-H	điisobutyl nhôm hyđrit
DIPEA	N,N-điisopropyletylamin (bazơ Hunig)
DMA	đimetylaxetamit
DMAP	N,N đimetyl-4-aminopyriđin
DMB	2,4 đimetoxy benzyl
DMF	N,N đimetylformamit
DMSO	đimetyl sulfoxit
DPPA	điphenylphosphonic azit
EA hoặc EtOAc	etyl axetat
EDC hoặc EDCI	N-(3-đimetylaminopropyl)-N′-etylcarbođiimit
ET_2O	đietyl ete
ELS	Tán xạ ánh sáng bay hơi
ESI-	Kiểu phun điện âm
ESI+	Kiểu phun điện dương
Et_3N hoặc TEA	trietylamin
EtOH	etanol
FA	axit formic

FC hoặc FCC	Sắc ký nhanh
h	giờ
H_2O	nước
HATU	O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluroni hexaflophosphat
HOAT	1-Hyđroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-Hyđroxybenzotriazol
HO-Su	N-Hyđroxysucxinimit
HCl	hyđro clorua hoặc axit clohyđric
HPLC	Sắc ký lỏng cao áp
K_2CO_3	kali cacbonat
KHMDs	kali hexametylđisilazit
LC/MS hoặc LC-MS	Quang phổ sắc ký lỏng
LDA	lithi điisopropylamit
LiHMDs	lithi hexametylđisilazit
LG	nhóm dời chuyển
M	phân tử lượng
m/z	tỷ lệ khối lượng/điện tích
m-CPBA	axit meta-cloperbenzoic
MeCN	Axetonitril
MeOD	d4-metanol
MeI	Metyl iođua
MS3 Å	sàng phân tử 3 Å
$MgSO_4$	Magie Sulfat
min	phút
Ms	Mesyl
MsCl	Mesyl clorua
MsO	Mesylat
MS	Phổ khối
MWI	chiếu xạ bằng vi sóng
Na_2CO_3	natri cacbonat
Na_2SO_4	natri sulfat
$NaHCO_3$	natri bicarbonat
NaHMDs	natri hexametylđisilazit
NaOH	natri hyđroxit
$NaHCO_3$	natri bicarbonat
Na_2SO_4	natri sulfat

NIS	N-iođosucxinimit
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
o/n hoặc O/N	qua đêm
Pd/C	Paladi trên cacbon
Pd(dppf)Cl_2.DCM	[1,1′-Bis(điphenylphosphin)feroxen] điclopaladi(II), phức hợp với điclometan
PP AA	anhyđrit vòng của axit 1-propanphosphonic
$Pd(OH)_2$	Paladi đihyđroxit
PE	Ete dầu mỏ
PG	nhóm bảo vệ
PMB	para metoxybenzyl
p.o.	per os (dùng qua đường miệng)
ppm	phần triệu
HPLC điều chế	Sắc ký lỏng cao áp điều chế
prep TLC	phương pháp sắc ký bản mỏng điều chế
p-TsOH	axit para-toluensulfonic
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tripyroliđinophosphoni hexaflophosphat
QD hoặc q.d.	chế độ quaque (mỗi ngày một lần)
RBF	bình đáy tròn
RP-HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo
Rt hoặc RT	Nhiệt độ trong phòng
SEM	(Trimetylsilyl)etoxymetyl
SEMCl	(Trimetylsilyl)etoxymetyl clorua
SFC	Sắc ký siêu tới hạn
SGC	silicagel sắc ký
STAB	Natri triaxetoxy borohyđrua
TBAF	tetra-n-butylamoni florua
TBME	*tert*-Butyl metyl ete
TEA	Trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
TfO	triflat
THF	tetrahyđrofuran
THP	tetrahyđropyran
TID hoặc t.i.d	chế độ ter (ba lần một ngày)
TLC	phương pháp sắc ký bản mỏng
TMSCl	Trimetylsilyl clorua

Ts	tosyl
TsOH	axit tosic
UV	tia cực tím

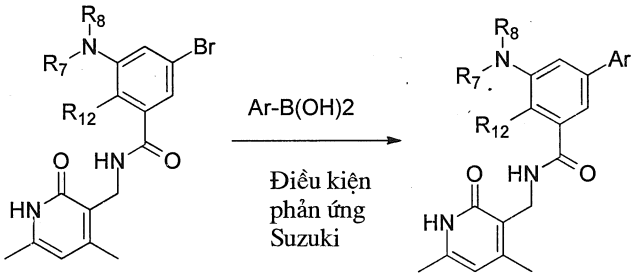
Sơ đồ 1



Sơ đồ 1 thể hiện quy trình tổng hợp các chất tương tự aryl được cải biến theo con đường chung sử dụng môn hóa học đã tồn tại lâu dài. Các axit nitrobenzoic được thế, nhiều axit bất kỳ trong số đó đang có trên thị trường hoặc có thể nitrat hóa các axit benzoic được thế thích hợp hoặc các hóa chất khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, có thể được chuyển hoá thành các este metyl của chúng bằng cách xử lý với metyliođua trong dung môi phân cực như DMF với sự có mặt của bazơ thích hợp như natri cacbonat ở nhiệt độ thích hợp như 60°C (Bước 1). Nhóm nitro có thể được khử thành amin bằng cách sử dụng chất khử thích hợp như sắt với sự có mặt của axit như amoni clorua trong dung môi proton như etanol ở nhiệt độ thích hợp như 80°C (Bước 2). Việc đưa R_7 vào có thể được thực hiện bằng cách sử dụng amin hóa khử bằng keton hoặc alđehyt thích hợp với sự có mặt của chất khử thích hợp như natri xyanoborohyđrua và axit xúc tác như axit axetic trong dung môi thích hợp như metanol. Nhiều nhóm R_8 có thể được đưa vào bằng cách alkyl hóa sử dụng R_8-LG, trong đó LG là nhóm dời chuyển như iot, với sự có mặt của bazơ yếu như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp phân cực như axetonitril ở nhiệt độ thích hợp như 80°C (Bước 4). Theo cách khác, các nhóm R8 có thể được đưa vào bằng cách amin hóa khử bằng R_8-keton hoặc R_8-alđehyt với sự có mặt của chất khử thích hợp như natri xyanoborohyđrua và axit xúc tác như axit axetic trong dung môi thích hợp như metanol. Gốc este có thể được chuyển hoá thành amit bằng cách sử dụng quy trình 2 bước chuẩn. Este có thể được thủy phân thành axit tương ứng bằng cách sử dụng bazơ thích hợp như natri hyđroxit trong dung môi phân cực như etanol (Bước 5). Sau đó, axit này sẽ tham gia phản ứng ngẫu hợp amit chuẩn tiếp

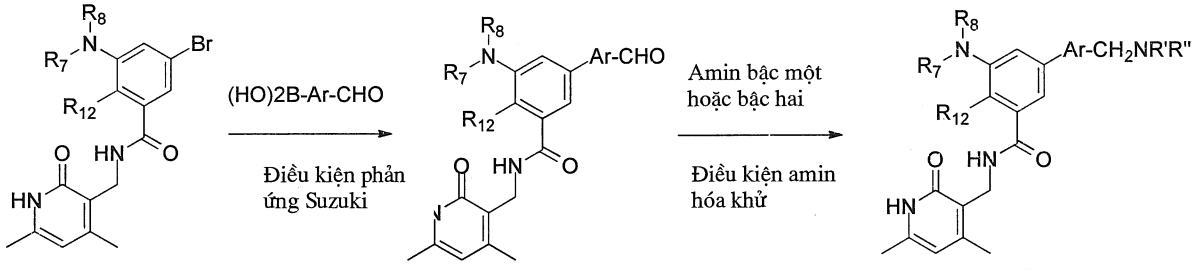
theo amin thích hợp sẽ được bổ sung cùng với chất phản ứng ngẫu hợp amit thích hợp như PYBOP trong dung môi thích hợp như DMSO để tạo ra amit mong muốn (Bước 6).

Sơ đồ 2



Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R_6, cải biến hóa học khác nữa có thể được sử dụng để chuyển hóa phần tử thế R_6 thành phần tử thế R_6 thay thế khác. Việc lấy mẫu đại diện các cải biến này có thể bao gồm hydro hóa, loại bỏ nhóm bảo vệ tiếp đó là phản ứng ngẫu hợp amit bổ sung, phản ứng ngẫu hợp được xúc tác paladi, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa. Ví dụ, như được mô tả trong Sơ đồ 2, nếu R_6 là bromua, phần tử thế R_6 thay thế sau đó có thể được đưa vào bằng cách sử dụng các trình tự trên cơ sở kim loại chuyển tiếp chuẩn dựa vào nhóm dời chuyển như bromua làm điểm nối. Bromua sẽ được kết hợp với dẫn xuất este boronic thích hợp, với sự có mặt của bazơ yếu và chất xúc tác paladi trong dung môi phân cực như đioxan/nước, ở nhiệt độ tăng để tạo ra phần tử thế R_6 mới mong muốn (tức là Phản ứng Suzuki). Ví dụ, như được mô tả trong Sơ đồ 3, nếu phản ứng Suzuki được tiến hành với dẫn xuất este boronic mang cải biến tiếp nhóm formyl bằng phản ứng amin hóa khử bằng amin bậc một và bậc hai (ví dụ, morpholin, đimetylamin) có thể được tiến hành để đưa vào nhóm amin.

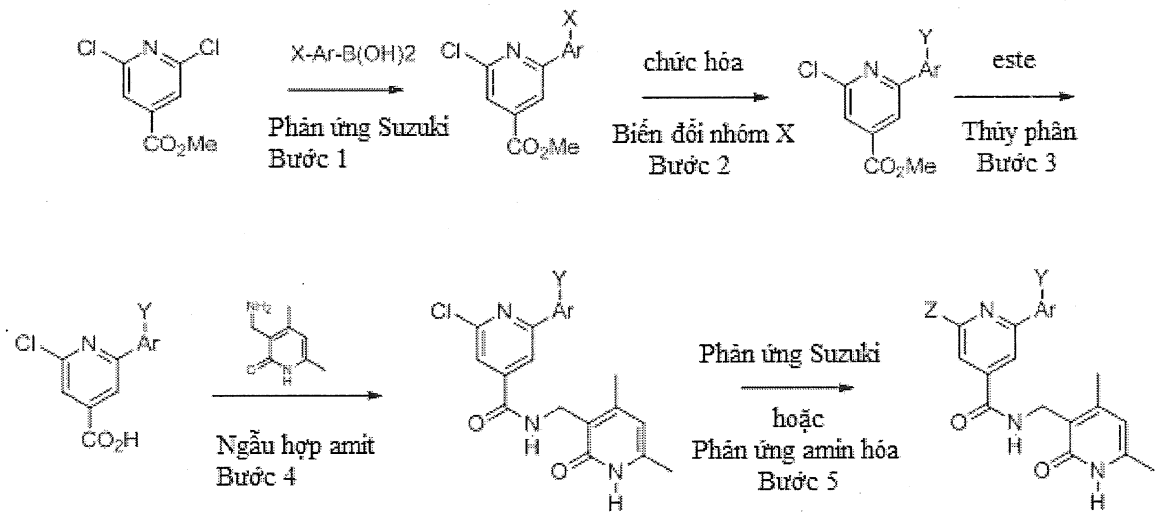
Sơ đồ 3



Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R_7, cải biến hóa học khác nữa sau đó với Bước 6 của Sơ đồ 1 có thể được sử dụng để chuyển hóa phần tử thế R_7 thành phần tử thế R_7 thay thế. Ví dụ nhóm amin được bảo vệ chứa trong R_7 có thể tham gia phản ứng khử bảo vệ (ví dụ, sự phân tách nhóm Boc) để tạo ra các nhóm amin tự do. Các nhóm amin tự do này có thể tham gia phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa để tạo ra amin được thế.

Sơ đồ 4 thể hiện quy trình tổng hợp chung các hợp chất isonicotinamit được thế ở 2 vị trí 2,6. Phản ứng Suzuki Trong bước 1 của hợp chất axit aryl boronic với nguyên liệu ban đầu metyl 2,6-đicloisonicotinat có thể được sử dụng để đưa vào nhóm aryl có thể được thế bằng nhóm chức X thích hợp để chuyển hóa tiếp. Các nhóm X này bao gồm formyl hoặc hyđroxymetyl có thể được được chuyển hóa một cách dễ dàng Trong bước 2 thành các nhóm khác nhau Y. Các nhóm Y này bao gồm các nhóm aminometyl, monoalkylaminometyl và đialkylaminometyl. Nhóm Y có thể được điều chế bằng amin hóa khử trong trường hợp khi X là formyl hoặc bằng cách chuyển hóa X = hyđroxymetyl thành bromometyl tiếp đó là alkyl hóa bằng amin. Tiếp theo, bước thủy phân este bước thu được sản phẩm trung gian axit có thể được ngẫu hợp với 3-(aminometyl)-pyriđin-2(1H)-on thích hợp để tạo ra sản phẩm trung gian penultimat 2-clo-6-aryl-isonicotin amit. Phản ứng Suzuki hoặc phản ứng amin hóa tiếp theo thu được các hợp chất được thế ở vị trí 2 với nhóm Z. Trong trường hợp phản ứng amin hóa, ví dụ về Z có thể là monoalkylamino hoặc đialkylamino. Trong trường hợp của phản ứng Suzuki, Z có thể là aryl, đihyđroaryl hoặc tetrahyđroaryl như xyclohexenyl.

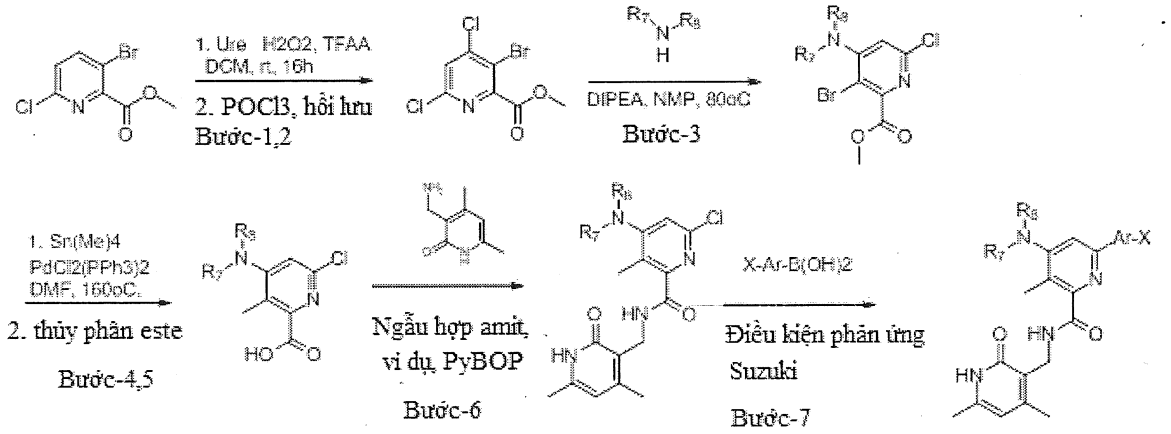
Sơ đồ 4



Sơ đồ 5 thể hiện quy trình tổng hợp chung 6-aryl-3-metyl-picolinamit có monoalkylamino hoặc nhóm đialkylamin ở vị trí thứ 4. Đi từ oxy hoá metyl 3-bromo-6-clopicolinat đến N-oxit tiếp đó là clo hóa bằng phospho oxyclorua thu được metyl 3-bromo-4,6-điclopicolinat. Nhóm 4-clo có thể được thế một cách có chọn lọc bằng các mono và đialkyl amin khác nhau có thể còn chứa các nhóm chức mang chức năng hoặc bảo vệ có thể được bộc lộ ở giai đoạn sau. Metyl hóa được xúc tác paladi bằng tetrametyltin tiếp đó là thủy phân este và ngẫu hợp amit bằng 3-(aminometyl)-pyriđin-2(1H)-on thích hợp thu được các sản phẩm trung gian 2-clo pyriđin cuối cùng. Nhóm phản ứng Suzuki ngẫu hợp của các sản phẩm trung gian này với các axit aryl boronic dẫn đến thay thế nhóm 2-clo bằng nhóm aryl. Do vậy,

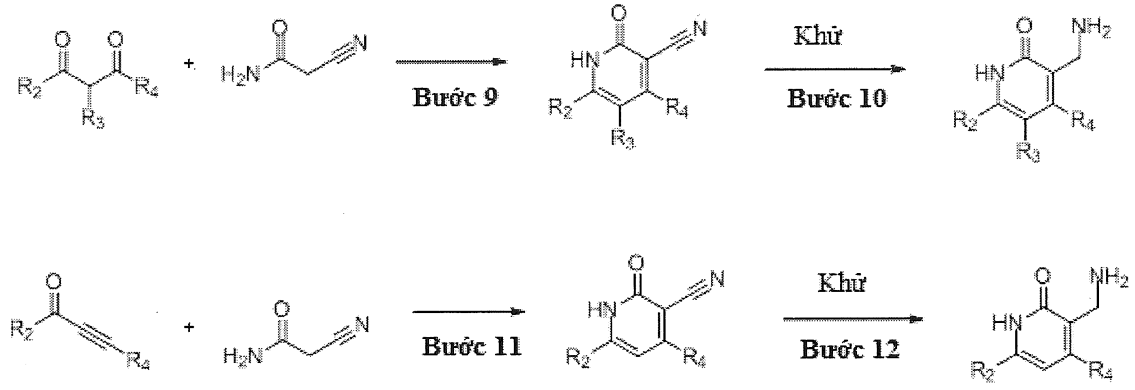
phản ứng này thu được 6-aryl-3-metyl-picolinamit có monoalkylamino hoặc nhóm đialkylamin ở vị trí thứ 4. Nhóm aryl có thể được thế bằng nhóm chức X duy trì trong sản phẩm cuối hoặc được chuyển hóa thành nhóm khác bằng phản ứng khử bảo vệ hoặc chuyển hoá nhóm chức, ví dụ, amin hóa khử.

Sơ đồ 5



Các quy trình tổng hợp chung các sản phẩm trung gian 3-(aminometyl)-pyriđin-2(1H)-on đối với phản ứng ngẫu hợp amit từ Sơ đồ 1 được mô tả trong Sơ đồ 6 dưới đây. Theo một phương pháp, điketon có thể được ngưng tụ với 2-xyanoaxetamit với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp như piperiđin axetat trong dung môi phân cực như etanol để thu được xyanopyriđon (Bước 9). Theo phương pháp khác khi R_3 là H, alkynyl keton được thế thích hợp có thể được ngưng tụ với 2-xyanoaxetamit với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp như piperiđin axetat trong dung môi phân cực như etanol để thu được xyanopyriđon (Bước 11). Nhóm xyano có thể được khử trong các điều kiện thích hợp như hyđro hóa với sự có mặt của Niken Raney xúc tác trong dung môi phân cực như amoni trong metanol để thu được amin (Bước 10).

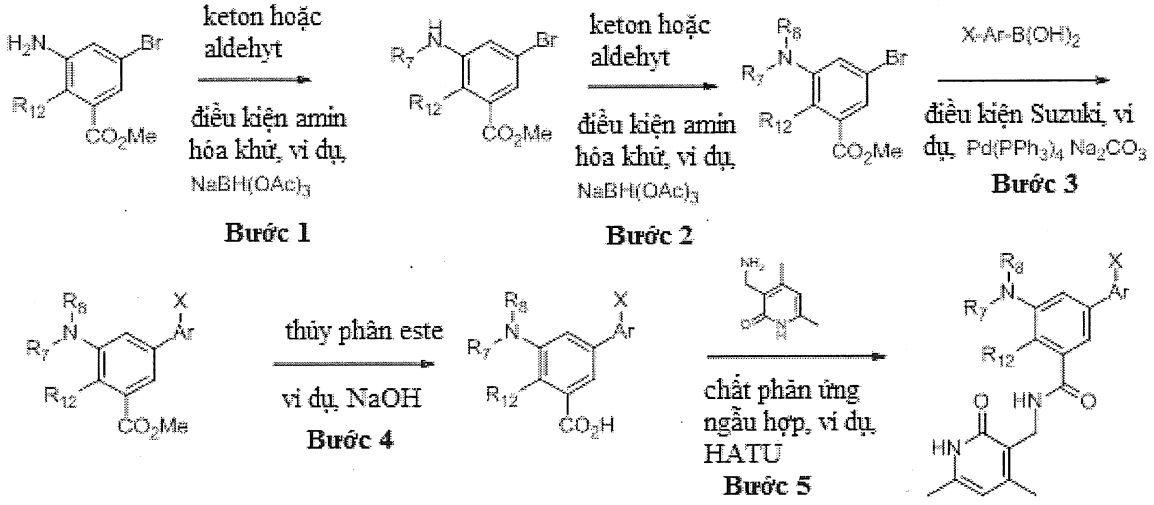
Sơ đồ 6



Ngoài ra, tùy thuộc vào bản chất của nhóm R_2, R_3, hoặc R_4, cải biến hóa học khác nữa có thể được sử dụng để chuyển hóa mỗi phần tử trong số chúng độc lập thành phần tử thế thay thế. Việc lấy mẫu đại diện các cải biến này có thể bao gồm hyđro hóa, loại bỏ nhóm bảo vệ, tiếp đó là bổ sung phản ứng ngẫu hợp amit, phản ứng ngẫu hợp được xúc tác paladi, phản ứng amin hóa khử, và phản ứng alkyl hóa.

Sơ đồ 4 thể hiện các thay đổi của con đường tổng hợp chung của Sơ đồ 1 tính theo các nguyên liệu ban đầu metyl 3-amino-5-bromo-benzoat được thế ở vị trí 2 (phần tử thế là nhóm R_{12}). Các nguyên liệu ban đầu này có thể lần lượt được điều chế từ axit 2-được thế 3-nitro-benzoic đang có trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng cách nitrat hóa các axit 2-benzoic được thế. Do vậy, brom hóa axit 2-được thế 3-nitro-benzoic bằng chất phản ứng thích hợp như 1,3-dibrom-5,5-đimetyl-2,4-imiđazoliđinđion thu được thích hợp axit 3-nitro-5-bromo-benzoic được thế ở vị trí 2. Các phương pháp este hóa khác nhau và tiếp theo là khử nhóm nitro có thể được thực hiện liên tiếp để thu được các nguyên liệu ban đầu metyl 3-amino-5-bromo-benzoat được thế ở vị trí 2 từ axit 3-nitro-5-bromo-benzoic được thế ở vị trí 2.

Sơ đồ 7

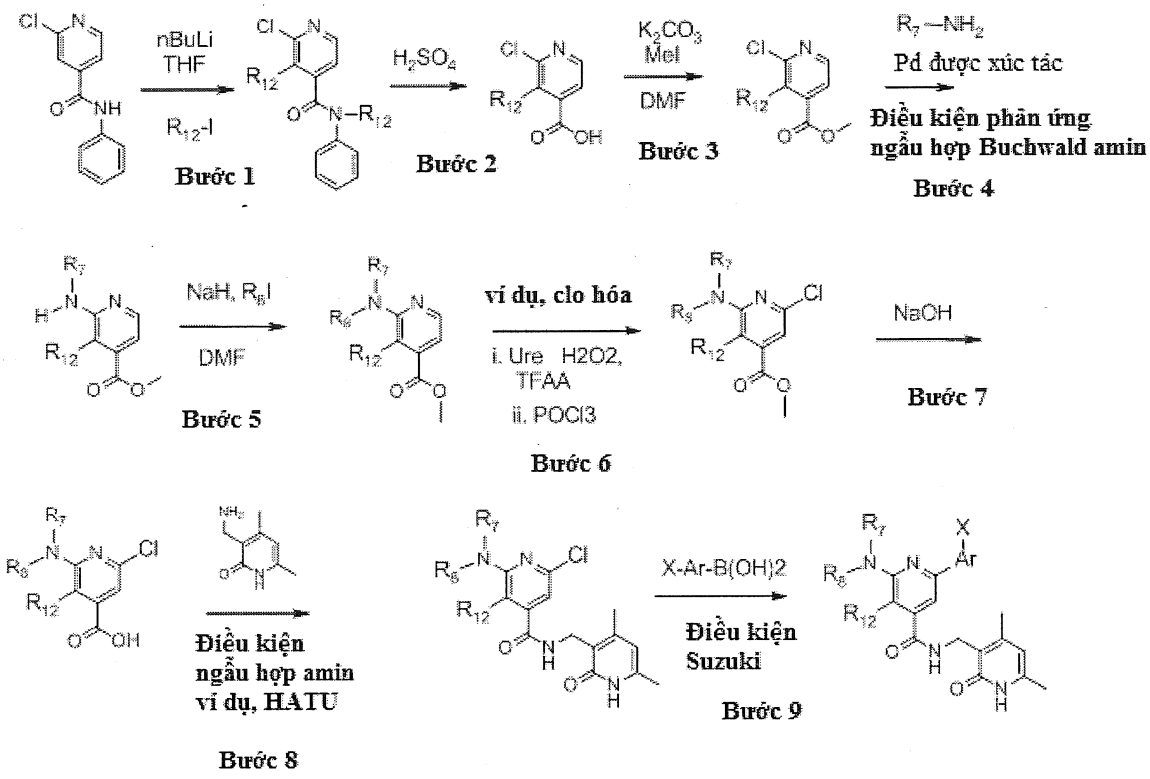


Như được mô tả trong Sơ đồ 7 nhóm R_7 có thể được đưa vào từ metyl 3-amino-5-bromo-benzoat được thế ở vị trí 2 Trong bước 1 bằng cách sử dụng amin hóa khử bằng R_7-keton hoặc R_7-alđehyt thích hợp với sự có mặt của chất khử thích hợp như natri xyanoborohyđrua và axit xúc tác như axit axetic trong dung môi thích hợp như metanol. Tương tự, các nhóm R8 có thể được đưa vào trong bước 2 bằng cách amin hóa khử bằng R_8-keton hoặc R_8-alđehyt với sự có mặt của chất khử thích hợp như natri xyanoborohyđrua và axit xúc tác như axit axetic trong dung môi thích hợp như metanol. Theo cách khác, nhiều nhóm R8 có thể được đưa vào bằng cách alkyl hóa bằng cách sử dụng R_8-LG, trong đó LG là nhóm dời chuyển như iot, với sự có

mặt của bazơ yếu như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp phân cực như axetonitril ở nhiệt độ thích hợp như 80°C. Trong bước 3, các nhóm aryl tương ứng với R_6 có thể được đưa vào bằng phản ứng Suzuki của sản phẩm trung gian bromua với axit aryl boronic hoặc dẫn xuất este thích hợp, ví dụ, X-Ar-$B(OH)_2$, với sự có mặt của bazơ yếu và chất xúc tác paladi trong dung môi phân cực như đioxan/nước, ở nhiệt độ tăng. Nhóm X trong X-Ar-$B(OH)_2$ có thể là phần tử thế được elaborat hoàn toàn trên vòng aryl hoặc có thể là nhóm chức có thể được chuyển hoá thành nhóm khác bằng cách cải biến nhóm chức. Việc lấy mẫu đại diện các cải biến này có thể bao gồm hyđro hóa, loại bỏ nhóm bảo vệ tiếp đó là bổ sung phản ứng ngẫu hợp amit, phản ứng ngẫu hợp được xúc tác paladi, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa. Ví dụ nếu phản ứng Suzuki được tiến hành với dẫn xuất axit boronic mang nhóm formyl cải biến tiếp bằng phản ứng amin hóa khử với amin bậc một và bậc hai (ví dụ morpholin, đimetylamin) có thể được tiến hành để đưa vào nhóm amin. Trong bước 4, gốc este có thể được thủy phân thành axit tương ứng bằng cách sử dụng bazơ thích hợp như natri hyđroxit trong dung môi phân cực như etanol. Trong bước 5, axit có thể tham gia phản ứng ngẫu hợp amit chuẩn tiếp theo thích hợp amin sẽ được bổ sung cùng với chất phản ứng ngẫu hợp amit thích hợp như PYBOP trong dung môi thích hợp như DMSO để tạo ra amit mong muốn. Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R_7, cải biến hóa học khác nữa sau đó với Bước 5 của Sơ đồ 4 có thể được sử dụng để chuyển hóa phần tử thế R_7 thành phần tử thế R_7 thay thế. Ví dụ, nhóm amin được bảo vệ chứa trong R_7 có thể tham gia phản ứng khử bảo vệ (ví dụ Sự phân tách nhóm Boc) để tạo ra các nhóm amin tự do. Các nhóm amin tự do này có thể tham gia phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa để tạo ra amin được thế.

Sơ đồ 8 dưới đây thể hiện quy trình tổng hợp chung 2-monoalkylamino và 2-đialkylmino-3-được thế-6-aryl-isonicotinamit trong đó phần tử thế ở vị trí 3 tương ứng với R_{12} và nhóm 6-aryl tương ứng với R_6, Công thức I trong bước 1, phần tử thế ở vị trí 3 có thể được đưa vào bằng phương pháp được mô tả bởi Epsztain J. et al. *Tetrahedron*, 1991, v. 47, 1697-16708, bằng cách kim loại hóa 2-clo-isonicotinanilit bằng n-butyllithi tiếp đó là giữ bằng alkyliođua như metyliođua hoặc alđehyt hoặc các nhóm ưa điện tử khác.

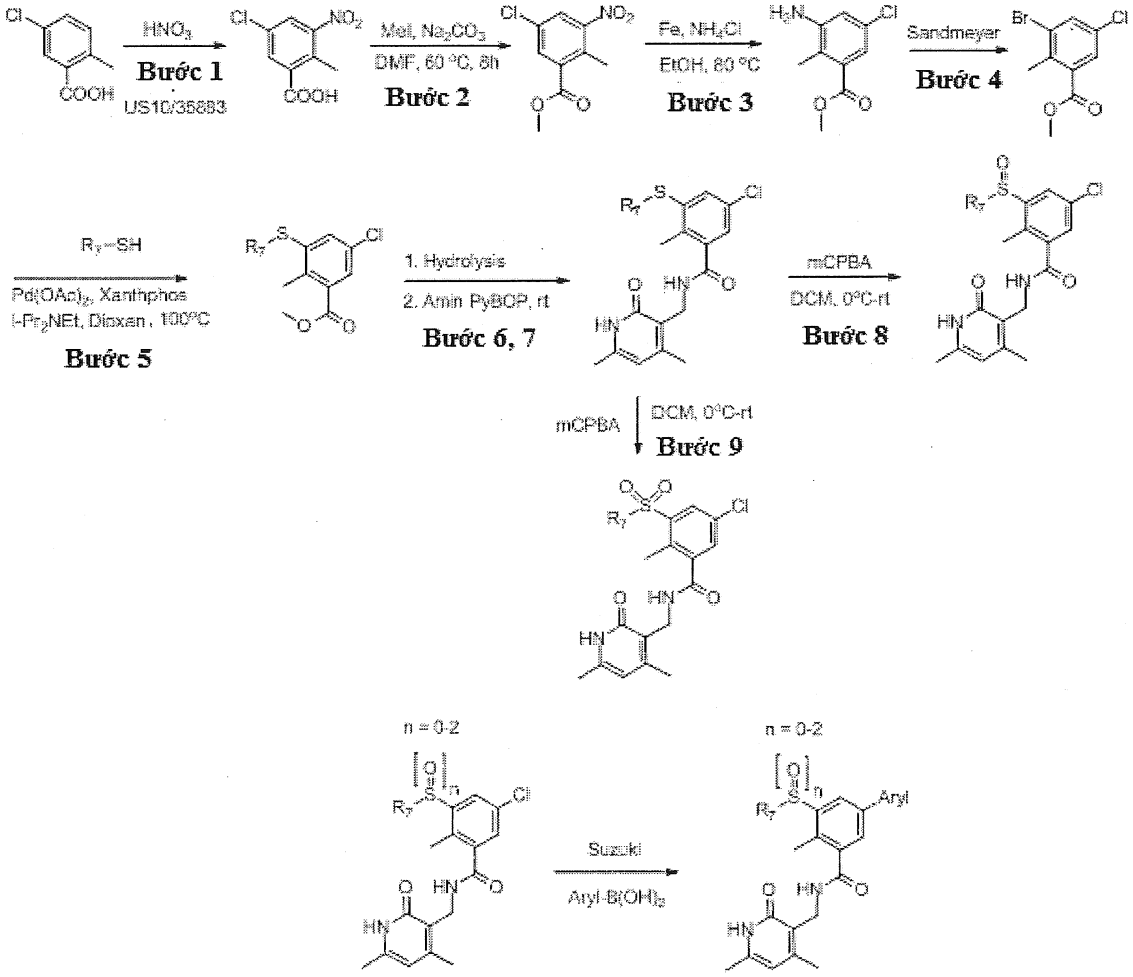
Sơ đồ 8



Trong trường hợp khi chất phản ứng bẫy thu được phần tử thế có nhóm chức thì nhóm này có thể được ẩn hoặc được chuyển hóa thành nhóm chức khác tương hợp với bước xử lý hóa học tiếp theo. Trong bước 2, thủy phân anilit amit trong điều kiện axit chuẩn có thể được tiến hành tiếp đó là metyl este tổng hợp trong các điều kiện chuẩn, ví dụ, đã được thể hiện với metyl iođua và bazơ thu được metyl 2-clo-3-được thế isonicotinat tương ứng. Trong bước 4, nhóm alkylamin có thể được đưa vào bằng phản ứng ngẫu hợp Buchwald của R_7NH_2 monoalkylamin với metyl 2-clo-3-được thế isonicotinat. Phản ứng này có tiền lệ tốt đối với các hệ 2-clopyriđin khác nhau trong tài liệu hoá học. Trong Bước tùy chọn 5 đối với các hợp chất đialkylamino, các nhóm R8 có thể được đưa vào bằng cách amin hóa khử bằng R_8-keton hoặc R_8-alđehyt với sự có mặt của chất khử thích hợp như natri xyanoborohyđrua và axit xúc tác như axit axetic trong dung môi thích hợp như metanol. Theo cách khác, nhiều nhóm R8 có thể được đưa vào bằng cách alkyl hóa bằng cách sử dụng R_8-LG, trong đó LG là nhóm dời chuyển như iot, với sự có mặt của bazơ yếu như xesi cacbonat trong dung môi thích hợp phân cực như axetonitril ở nhiệt độ thích hợp như 80°C. Trong bước 6, sự oxy hoá thành N-oxit tiếp đó là clo hóa bằng phospho oxyclorua thu được metyl 6-clo-2-mono hoặc đialkylamino-3-được thế isonicotinat. Trong bước 7, gốc este có thể được thủy phân thành axit tương ứng bằng cách sử dụng bazơ thích hợp như natri hyđroxit trong dung môi phân cực như etanol. Trong bước 8, axit có thể tham gia phản ứng ngẫu hợp amit chuẩn tiếp theo thích hợp amin hoặc được thế 3-(aminometyl)-pyriđin-2(1H)-on sẽ được bổ sung cùng với chất phản ứng ngẫu hợp

amit thích hợp như PYBOP trong dung môi thích hợp như DMSO để tạo ra amit mong muốn. Trong bước 9, các nhóm aryl tương ứng với R_6 có thể được đưa vào bằng phản ứng Suzuki của sản phẩm trung gian bromua với axit aryl boronic hoặc dẫn xuất este thích hợp, ví dụ, X-Ar-$B(OH)_2$, với sự có mặt của bazơ yếu và chất xúc tác paladi trong dung môi phân cực như đioxan/nước, ở nhiệt độ tăng. Nhóm X trong X-Ar-$B(OH)_2$ có thể là phần tử thế được elaborat hoàn toàn trên vòng aryl hoặc có thể là nhóm chức có thể được chuyển hoá thành nhóm khác bằng cách cải biến nhóm chức. Việc lấy mẫu đại diện các cải biến này có thể bao gồm hyđro hóa, loại bỏ nhóm bảo vệ, tiếp đó là bổ sung phản ứng ngẫu hợp amit, phản ứng ngẫu hợp được xúc tác paladi, phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa. Ví dụ nếu phản ứng Suzuki được tiến hành với dẫn xuất axit boronic mang nhóm formyl cải biến tiếp bằng phản ứng amin hóa khử với amin bậc một và bậc hai (ví dụ morpholin, đimetylamin) có thể được tiến hành để đưa vào nhóm amin. Tùy thuộc vào bản chất của phần tử thế R_7, cải biến hóa học khác nữa bước có thể được dùng để chuyển hóa phần tử thế R_7 thành phần tử thế R_7 thay thế. Ví dụ, nhóm amin được bảo vệ chứa trong R_7 có thể tham gia phản ứng khử bảo vệ (ví dụ Sự phân tách nhóm Boc) để tạo ra các nhóm amin tự do. Các nhóm amin tự do này có thể tham gia phản ứng amin hóa khử hoặc phản ứng alkyl hóa để tạo ra amin được thế.

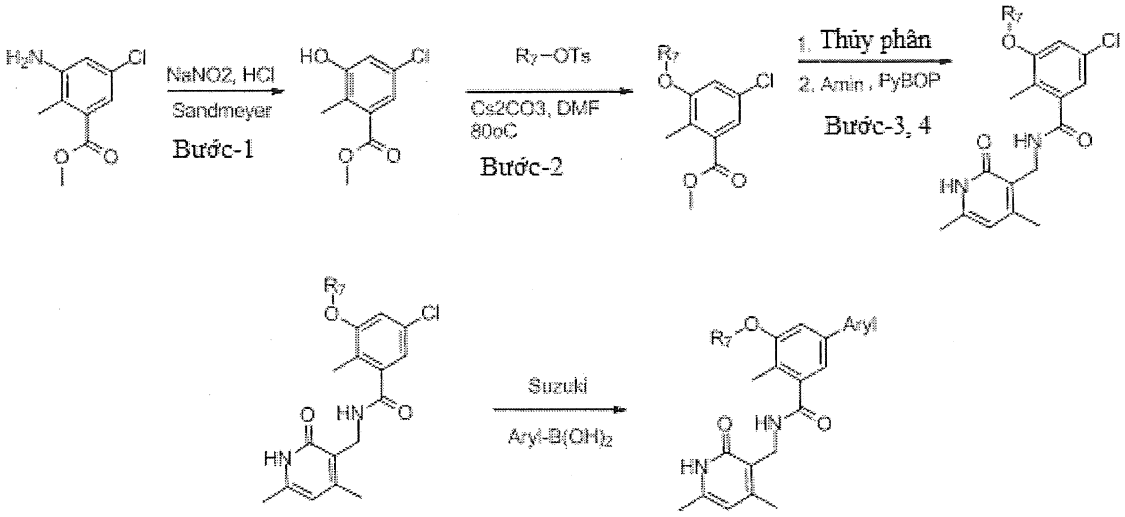
Sơ đồ 9



Sơ đồ 9 thể hiện quy trình tổng hợp các chất tương tự aryl được cải biến theo con đường chung sử dụng môn hóa học đã tồn tại lâu dài. Bắt đầu bằng axit benzoic được thế như axit 5-clo-2-metylbenzoic, nitrat hóa bằng cách sử dụng các điều kiện chuẩn như xử lý với H_2SO_4 đặc và HNO3 đặc có thể thu được chất tương tự nitro. Este hóa axit có thể đạt được bằng cách sử dụng chất alkyl hoá như metyl iođua với sự có mặt của bazơ như natri cacbonat trong dung môi phân cực như DMF. Nhóm nitro có thể được khử bằng cách sử dụng các điều kiện như sắt và amoni clorua trong dung môi proton như etanol kết hợp làm nóng đến nhiệt độ như 80°C. Anilin thu được có thể được chuyển hoá thành bromua bằng cách sử dụng phản ứng Sandmeyer như xử lý với $CuBr_2$ và t-butyl nitrit trong dung môi như axetonitril. Ngẫu hợp thiol được xúc tác paladi bằng bromua có thể đạt được bằng cách sử dụng nguồn paladi như $Pd(OAc)_2$ với phối tử như Xanthphos với sự có mặt của bazơ như N,N-điisopropyl etylamin trong dung môi như 1,4-đioxan, tuỳ ý làm nóng đến nhiệt độ như 100°C. Este có thể được thủy phân bằng dung dịch nước bazơ như NaOH trong nước. Axit thu được có thể được ngẫu hợp

với 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on bằng cách sử dụng các điều kiện ngẫu hợp axit amin chuẩn như PyBOP trong DMSO. Thioete thu được có thể được oxy hóa thành sulfoxit hoặc sulfon tương ứng bằng cách sử dụng các dạng tương đương thích hợp của chất oxy hóa như m-CPBA trong dung môi như DCM. Phần tử thế aryl có thể được đưa vào bằng cách sử dụng các phản ứng ngẫu hợp như phản ứng Suzuki như được mô tả nêu trên.

Sơ đồ 10



Sơ đồ 10 thể hiện quy trình tổng hợp các chất tương tự aryl được cải biến theo con đường chung sử dụng môn hóa học đã tồn tại lâu dài. Bắt đầu bằng anilin được thế như metyl 3-amino-5-clo-2-metylbenzoat, anilin có thể được chuyển hoá thành phenol bằng cách sử dụng phản ứng Sandmeyer như xử lý với trong dung dịch nước $NaNO_2$ trong dung dịch nước axit như H_2SO_4 50%. Phenol có thể được alkyl hoá bằng cách sử dụng chất alkyl hoá như tetrahyđro-2H-pyran-4-yl 4-metylbenzensulfonat với sự có mặt của bazơ thích hợp như xesi cacbonat trong dung môi phân cực như DMF tuỳ ý làm nóng đến nhiệt độ như 80°C. Este có thể được thủy phân bằng dung dịch nước bazơ như NaOH trong nước. Axit thu được có thể được ngẫu hợp với 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on bằng cách sử dụng các điều kiện ngẫu hợp axit amin chuẩn như PyBOP trong DMSO. Phần tử thế aryl có thể được đưa vào bằng cách sử dụng các phản ứng ngẫu hợp như phản ứng Suzuki như được mô tả nêu trên.

Phương pháp điều trị

Các hợp chất theo sáng chế ức chế hoạt tính histon metyltransferaza của EZH2 hoặc thể đột biến của chúng và, do đó, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị căn bệnh hoặc căn bệnh mà diễn biến của chúng có thể được tác động bằng cách điều biến trạng thái metyl hóa của histon hoặc các protein khác, trong đó trạng thái metyl hóa này được gián tiếp tạo ra ít nhất một phần bởi hoạt tính của EZH2. Theo một khía cạnh sáng chế, một số hợp chất được đề

cập trong bản mô tả này là các ứng viên để điều trị, hoặc ngăn ngừa một số căn bệnh hoặc căn bệnh. Quá trình điều biến trạng thái metyl hóa của histon có thể lần lượt tác động đến mức biểu hiện của các gen đích được hoạt hóa bằng cách metyl hóa, và/hoặc các gen đích được ức chế bằng cách metyl hóa. Phương pháp bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị bệnh này dùng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình, solvat, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

Rối loạn trong đó quá trình metyl hóa protein qua trung gian EZH2 đóng một phần vai trò có thể là bệnh ung thư hoặc căn bệnh tiền ung thư. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng trong điều trị bệnh ung thư hoặc căn bệnh tiền ung thư mà diễn biến của nó có thể được tác động bằng cách điều biến quá trình metyl hóa protein qua trung gian EZH2, hoặc, để bào chế thuốc hữu ích để điều trị bệnh ung thư hoặc căn bệnh tiền ung thư này. Bệnh ung thư được lấy làm ví dụ có thể được điều trị bao gồm u bạch huyết, bao gồm u bạch huyết không Hodgkin, u bạch huyết có nang (FL) và u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL); khối u ác tính; và bệnh bạch cầu, bao gồm CML. Căn bệnh tiền ung thư được lấy làm ví dụ bao gồm hội chứng loạn sản tủy (MDS; trước đây được biết đến là tiền ung thư máu).

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp bảo vệ đối với rối loạn trong đó quá trình metyl hóa protein qua trung gian EZH2 đóng một phần vai trò ở đối tượng cần điều trị bằng cách cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, cho đối tượng cần điều trị bệnh này. Rối loạn có thể là bệnh ung thư, ví dụ, bệnh ung thư trong đó quá trình metyl hóa protein qua trung gian EZH2 đóng vai trò. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình, solvat, hoặc chất đồng phân lập thể của chúng, để bào chế thuốc có thể dùng để ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào liên quan, ít nhất một phần, đến quá trình metyl hóa protein qua trung gian EZH2.

Các hợp chất theo sáng chế có thể hoặc có thể được sử dụng để điều biến quá trình metyl hóa protein (ví dụ, histon), ví dụ, để điều biến hoạt tính enzym histon metyltransferaza hoặc histon đemetylaza. Ít nhất một số hợp chất trong số các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng in vivo hoặc in vitro để điều biến metyl hóa protein. Đã được báo cáo rằng quá trình metyl hóa histon có liên quan đến sự biểu hiện bất thường của một số gen ở bệnh ung thư, và trong việc làm câm các gen nơron ở các tế bào không phải là nơron. Ít nhất một số hợp chất được đề cập trong bản mô tả này là các ứng viên thích hợp để điều trị các bệnh này, tức là, làm giảm quá trình metyl hóa hoặc khôi phục quá trình metyl hóa mạnh đến mức của nó ở các tế bào bình thường tương ứng.

Các hợp chất là các chất điều biến metyl hóa có thể hoặc có thể được sử dụng để điều biến quá trình tăng sinh tế bào. Ví dụ, trong một số trường hợp quá trình tăng sinh quá mức có thể được khử bằng chất làm giảm metyl hóa, trong đó khi quá trình tăng sinh không đủ có thể

được kích thích bằng chất làm tăng metyl hóa. Do đó, các bệnh có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm bệnh quá tăng sinh, như phát triển tế bào lành tính và phát triển tế bào ác tính.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "đối tượng cần điều trị" là đối tượng có rối loạn trong đó quá trình metyl hóa protein qua trung gian EZH2 đóng một phần vai trò, hoặc đối tượng có nguy cơ mắc các rối loạn này tăng so với quần thể nói chung. Đối tượng cần điều trị có thể có căn bệnh tiền ung thư. Tốt hơn là, đối tượng cần điều trị có bệnh ung thư. "Đối tượng" bao gồm động vật có vú. Động vật có vú có thể là, ví dụ, người hoặc động vật có vú không phải là người thích hợp như linh trưởng, chuột nhắt, chuột đồng, chó, mèo, bò, ngựa, dê, lạc đà, cừu hoặc lợn. Đối tượng cũng có thể là chim hoặc gà. Theo một phương án thực hiện, động vật có vú là người.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "rối loạn tăng sinh tế bào" dùng để chỉ các điều kiện trong đó sự sinh trưởng bất thường hoặc không bình thường, hoặc cả hai, của các tế bào có thể dẫn đến phát triển bệnh hoặc căn bệnh không mong muốn, có thể là hoặc có thể không phải là bệnh ung thư. Các rối loạn tăng sinh tế bào được lấy làm ví dụ có thể được xử lý bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhiều các điều kiện trong đó quá trình phân chia tế bào bị mất điều chỉnh. Rối loạn tăng sinh tế bào được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư, khối u lành tính, khối u ác tính, căn bệnh tiền ung thư, khối u tại chỗ, khối u tạo nang, khối u di căn, khối u lỏng, khối u rắn, khối u miễn dịch, khối u máu, bệnh ung thư, caxinom, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, bệnh sacôm, và các tế bào phân chia nhanh. Thuật ngữ "tế bào phân chia nhanh" khi được sử dụng trong bản mô tả này được xác định là tế bào bất kỳ phân chia với tốc độ vượt quá mức hoặc lớn hơn tốc độ mong muốn hoặc quan sát được giữa các tế bào liền kề hoặc bên cạnh trong cùng một mô. Rối loạn tăng sinh tế bào bao gồm bệnh tiền ung thư hoặc căn bệnh tiền ung thư. Rối loạn tăng sinh tế bào bao gồm bệnh ung thư. Các phương pháp và mục đích được đề cập ở đây có thể là hoặc có thể được sử dụng để điều trị hoặc làm thuyên giảm triệu chứng bệnh ung thư hoặc để xác định các ứng viên thích hợp cho các mục đích này. Thuật ngữ "bệnh ung thư" bao gồm khối u rắn, cũng như, khối u máu và/hoặc ác tính. "Tế bào bệnh tiền ung thư" hoặc "tế bào tiền ung thư" là tế bào biểu hiện rối loạn tăng sinh tế bào là bệnh tiền ung thư hoặc căn bệnh tiền ung thư. "Tế bào bệnh ung thư" hoặc "tế bào ung thư" là tế bào biểu hiện rối loạn tăng sinh tế bào là bệnh ung thư. Các phương tiện đo có thể dùng lại bất kỳ có thể được sử dụng để xác định các tế bào ung thư hoặc các tế bào tiền ung thư. Các tế bào ung thư hoặc các tế bào tiền ung thư có thể được nhận diện bằng phân loại hoặc xếp loại mô học các mẫu mô (ví dụ, mẫu sinh thiết). Các tế bào ung thư hoặc các tế bào tiền ung thư có thể được nhận diện thông qua việc sử dụng các chất đánh dấu phân tử thích hợp.

Các căn bệnh hoặc các rối loạn không phải là bệnh ung thư được lấy làm ví dụ có thể được điều trị bằng cách sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ

giới hạn ở, bệnh thấp khớp; bệnh viêm; bệnh tự miễn; căn bệnh tăng sinh lympho bào; bệnh to cực; bệnh viêm đốt sống dạng thấp; bệnh xương khớp; bệnh gút, các căn bệnh viêm khớp khác; bệnh nhiễm khuẩn; chứng sốc do nhiễm khuẩn; chứng sốc nội độc tố; bệnh nhiễm khuẩn gram âm; hội chứng sốc độc tố; bệnh hen; hội chứng suy giảm hô hấp người trưởng thành; bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính; bệnh viêm phổi mãn tính; bệnh viêm ruột; bệnh Crohn; bệnh vảy nến; bệnh nấm eczema; bệnh viêm loét ruột kết mạn tính; chứng xơ hóa tụy; chứng xơ hóa gan; bệnh thận cấp tính và mãn tính; hội chứng kích ứng ruột; pyresis; chứng tắc hẹp lại; bệnh sốt rét não; tổn thương đột quỵ và thiếu máu cụ bộ; chấn thương thần kinh; bệnh Alzheimer; bệnh Huntington; bệnh Parkinson; bệnh đau cấp tính và mãn tính; bệnh viêm mũi dị ứng; bệnh viêm màng kết dị ứng; bệnh suy tim m•n tính; hội chứng động mạch vành cấp tính; chứng suy mòn; bệnh sốt rét; bệnh phong; leishbệnh hưng cảmsis; bệnh Lyme; hội chứng Reiter; viêm màng hoạt dịch cấp tính; chứng thoái hóa cơ, viêm túi thanh mạc; viêm gân; chứng đau nhức; chứng thoát vị, gãy, hoặc hội chứng đốt sống thắt lưng sa đĩa liên sống; xươngpetrosis; chứng huyết khối; chứng tắc hẹp lại; bệnh bụi phổi; phổi sarcosis; các bệnh về tái hấp thu xương, như chứng loãng xương; phản ứng ghép với vật chủ; Bệnh đa xơ cứng; bệnh luput; bệnh đau cơ; AIDS và các bệnh về virut khác như Hecpet Zoster, ecpet simplex I hoặc II, virut cúm và cytomegalovirut; và bệnh đái tháo đường.

Bệnh ung thư được lấy làm ví dụ có thể được điều trị bằng cách sử dụng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, caxinom thượng thận, bệnh ung thư liên quan đến AIDS, u bạch huyết liên quan đến AIDS, bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư viền trực tràng, bệnh ung thư ống hậu môn, bệnh ung thư ruột thừa, u tế bào hình sao tiểu não trẻ em, u tế bào hình sao não trẻ em, caxinom tế bào cơ bản, bệnh ung thư da (không phải khối u ác tính), bệnh ung thư mật, bệnh ung thư mật ống dẫn ngoài gan, bệnh ung thư mật ống dẫn trong gan, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư bàng quang tiết niệu, bệnh ung thư xương và khớp, bệnh sacôm xương và bướu sợi mô bào ác tính, bệnh ung thư não, khối u não, u thần kinh đệm thân não, u tế bào hình sao tiểu não, u tế bào hình sao não/u thần kinh đệm ác tính, u màng nội tủy, u nguyên tủy bào, u thần kinh ngoại bì nguyên thủy, đường dẫn mắt và u thần kinh đệm vùng dưới đồi, bệnh ung thư vú, u tuyến phế quản/u ưa bạc, khối u ưa bạc, bệnh ung thư dạ dày-ruột non, bệnh ung thư hệ thần kinh, u bạch huyết hệ thần kinh, bệnh ung thư hệ thần kinh trung ương, hệ u bạch huyết thần kinh trung ương, bệnh ung thư cổ, bệnh ung thư trẻ em, bệnh bạch cầu limphô mãn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, rối loạn tăng sinh tủy mãn tính, bệnh ung thư ruột kết, đại bệnh ung thư trực tràng, u bạch huyết tế bào T ở da, chứng tân sinh bạch huyết, bệnh u sùi dạng nấm, hội chứng Seziary, bệnh ung thư màng trong dạ con, bệnh ung thư thực quản, khối u tế bào phôi ngoài sọ, khối u tế bào phôi tuyến sinh dục ngoài, bệnh ung thư mật ống dẫn ngoài gan, bệnh ung thư mắt, khối u ác tính trong mắt, nguyên bào lưới, bệnh ung thư sạn mật, bệnh ung thư dạ dày, khối u ưa bạc dạ dày-ruột non, khối u dạ dày-ruột non (GIST), khối u tế bào phôi, khối u tế bào phôi buồng trứng, u thần kinh đệm nguyên bào nuôi do thai

nghén, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tế bào gan (gan), u bạch huyết Hodgkin, bệnh ung thư hạ hầu, khối u ác tính trong mắt, bệnh ung thư mắt, khối u tế bào khóm (nội tiết tụy), sacom Kaposi, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư thanh quản, bệnh bạch cầu limphô nguyên bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu limphô mãn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, tế bào lông bệnh bạch cầu, bệnh ung thư môi và khoang miệng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, u bạch huyết liên quan đến AIDS, u bạch huyết không Hodgkin, hệ u bạch huyết thần kinh trung ương nguyên thủy, đa u tủy xương Waldenstram, u nguyên tủy bào, khối u ác tính, khối u ác tính trong mắt (mắt), caxinom tế bào Merkel, u trung biểu mô ác tính, u trung biểu mô, bệnh ung thư cổ có vảy di căn, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư lưỡi, hội chứng đa u nội tiết, bệnh u sùi dạng nấm, hội chứng loạn sản tủy, loạn sản tủy/ tăng sinh tủy các bệnh, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, đa u tuỷ, rối loạn tăng sinh tủy mãn tính, bệnh ung thư vòm họng, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư cổ họng, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, khối u buồng trứng có khả năng ác tính thấp, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tụy tế bào khóm, bệnh ung thư khoang mũi và xoang bên mũi, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư hầu, u tủy thượng thận, khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy tuyến tùng và trên lều, khối u tuyến yên, khối u tương bào/đa u tuỷ, u nguyên bào phổi, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng, khung xương chậu và niệu quản thận, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, nguyên bào lưới, bệnh sacôm cơ vân, bệnh ung thư tuyến nước bọt, dòng khối u sacôm ewing, sacom Kaposi, bệnh sacôm mô mềm, bệnh ung thư tử cung, bệnh sacôm tử cung, bệnh ung thư da (không phải khối u ác tính), bệnh ung thư da (khối u ác tính), caxinom da tế bào Merkel, bệnh ung thư ruột non, bệnh sacôm mô mềm, caxinom tế bào hình vảy, bệnh ung thư dạ dày, trên lều khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư vòm họng, u tuyến ức, u tuyến ức và caxinom tuyến ức, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp khung xương chậu và niệu quản thận và các cơ quan niệu đạo khác, khối u nguyên bào nuôi do thai nghén, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư tử cung màng trong dạ con, bệnh sacôm tử cung, bệnh ung thư thể tử cung, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung thư âm hộ, và khối u Wilm.

"Rối loạn tăng sinh tế bào của hệ bạch huyết" là rối loạn tăng sinh tế bào liên quan đến các tế bào hệ bạch huyết. Rối loạn tăng sinh tế bào của hệ bạch huyết có thể bao gồm u bạch huyết, bệnh bạch cầu, ung thư tủy bào, ung thư tế bào khổng lồ, loạn sản tủy, bệnh gamma đơn dòng lành tính, bệnh u hạt lympho, sần sạng u lympho, bệnh đa hồng cầu, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, dị sản tủy bào không rõ căn nguyên, và bệnh tăng tiểu cầu tiên phát. Rối loạn tăng sinh tế bào của hệ bạch huyết có thể bao gồm chứng tăng sản, loạn sản, và dị sản của các tế bào hệ bạch huyết. Theo một khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư máu theo sáng chế hoặc rối

loạn tăng sinh tế bào máu theo sáng chế, hoặc được sử dụng để xác định các ứng viên thích hợp cho các mục đích này. Bệnh ung thư máu theo sáng chế có thể bao gồm đa u tuỷ, u bạch huyết (bao gồm u bạch huyết Hodgkin, u bạch huyết không phải dạng Hodgkin, u bạch huyết trẻ em, và u bạch huyết lympho bào và khởi nguyên da), bệnh bạch cầu (bao gồm bệnh bạch cầu trẻ em, bệnh bạch cầu tế bào tóc, bệnh bạch cầu limphô cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu limphô mãn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính, và bệnh bạch cầu tế bào khổng lồ), ung thư tủy bào và ung thư tế bào khổng lồ.

"Rối loạn tăng sinh tế bào phổi" là rối loạn tăng sinh tế bào liên quan đến các tế bào phổi. Các rối loạn tăng sinh tế bào phổi có thể bao gồm tất cả các dạng rối loạn tăng sinh tế bào ảnh hưởng đến các tế bào phổi. Các rối loạn tăng sinh tế bào phổi có thể bao gồm bệnh ung thư phổi, bệnh tiền ung thư hoặc căn bệnh tiền ung thư phổi, phát triển hoặc tổn thương lành tính của phổi, và phát triển hoặc tổn thương ác tính của phổi, và các tổn thương di căn ở mô và các cơ quan trong cơ thể ngoài phổi. Theo một khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư phổi hoặc các rối loạn tăng sinh tế bào phổi, hoặc được sử dụng để xác định các ứng viên thích hợp cho các mục đích này. Bệnh ung thư phổi có thể bao gồm tất cả các dạng bệnh ung thư phổi. Bệnh ung thư phổi có thể bao gồm ung thư phổi ác tính, caxinom tại chỗ, khối u caxinom điển hình, và khối u caxinom không điển hình. Bệnh ung thư phổi có thể bao gồm bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ ("SCLC"), bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ ("NSCLC"), caxinom tế bào hình vảy, ađenocaxinom, caxinom tế bào nhỏ, caxinom tế bào lớn, caxinom tế bào hình vảy, và u trung biểu mô. Bệnh ung thư phổi có thể bao gồm "caxinom từ sẹo", caxinom tiểu phế quản - phế nang, caxinom tế bào khổng lồ, caxinom tế bào xương sống, và caxinom nội tiết thần kinh tế bào lớn. Bệnh ung thư phổi có thể bao gồm bệnh ung thư phổi có tính không đồng nhất về mặt mô học và siêu cấu trúc (ví dụ, dạng tế bào phối hợp).

Các rối loạn tăng sinh tế bào phổi có thể bao gồm tất cả các dạng các rối loạn tăng sinh tế bào ảnh hưởng đến các tế bào phổi. Các rối loạn tăng sinh tế bào phổi có thể bao gồm bệnh ung thư phổi, căn bệnh tiền ung thư của phổi. Các rối loạn tăng sinh tế bào phổi có thể bao gồm chứng tăng sản, dị sản, và loạn sản của phổi. Các rối loạn tăng sinh tế bào phổi có thể bao gồm chứng tăng sản do amiăng, chứng dị sản hình vảy, và dị sản tế bào trung biểu mô hoạt động lành tính. Các rối loạn tăng sinh tế bào phổi có thể bao gồm thay thế biểu mô bì trụ bằng biểu mô lát tầng, và loạn sản niêm mạc. Các cá thể được tiếp xúc với các chất ngoài môi trường gây hại do hít vào như khói thuốc lá và amiăng có thể có thể tăng nguy cơ mắc các rối loạn tăng sinh tế bào phổi. Trước bệnh phổi có thể khiến cho các cá thể mắc các rối loạn tăng sinh tế bào phổi có thể bao gồm bệnh viêm phổi kẽ mãn tính, bệnh phổi chết hoại, bệnh cứng da, bệnh dạng thấp, bệnh sacoit, bệnh viêm mô phổi kẽ, bệnh lao, bệnh viêm phổi tái phát, bệnh xơ hoá phổi tự phát, bệnh u hạt, bệnh bụi phổi do amiăng, viêm phế nang xơ hóa, và bệnh Hodgkin.

"Rối loạn tăng sinh tế bào của ruột kết" là rối loạn tăng sinh tế bào liên quan đến các tế bào ruột kết. Tốt hơn là, rối loạn tăng sinh tế bào của ruột kết là bệnh ung thư ruột kết. Theo một khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư ruột kết hoặc các rối loạn tăng sinh tế bào của ruột kết, hoặc được sử dụng để xác định các ứng viên thích hợp cho các mục đích này. Bệnh ung thư ruột kết có thể bao gồm tất cả các dạng bệnh ung thư ruột kết. Bệnh ung thư ruột kết có thể bao gồm bệnh ung thư ruột kết ngẫu nhiên và di truyền. Bệnh ung thư ruột kết có thể bao gồm ung thư ruột kết ác tính, caxinom tại chỗ, khối u caxinom điển hình, và khối u caxinom không điển hình. Bệnh ung thư ruột kết có thể bao gồm ađenocaxinom, caxinom tế bào hình vảy, và caxinom tế bào hình vảy. Bệnh ung thư ruột kết có thể đi liền với hội chứng di truyền được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng di truyền không phải polyp, bệnh polyp u tuyến gia đình, hội chứng Gardner, hội chứng Peutz-Jeghers, hội chứng Turcot và bệnh polyp thiếu niên. Bệnh ung thư ruột kết có thể gây ra bởi hội chứng di truyền được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng di truyền không phải polyp, bệnh polyp u tuyến gia đình, hội chứng Gardner, hội chứng Peutz-Jeghers, hội chứng Turcot và bệnh polyp thiếu niên.

Các rối loạn tăng sinh tế bào của ruột kết có thể bao gồm tất cả các dạng các rối loạn tăng sinh tế bào ảnh hưởng đến các tế bào ruột kết. Các rối loạn tăng sinh tế bào của ruột kết có thể bao gồm bệnh ung thư ruột kết, căn bệnh tiền ung thư của ruột kết, polyp u tuyến ruột kết và các tổn thương khác thì của ruột kết. Rối loạn tăng sinh tế bào của ruột kết có thể bao gồm u tuyến. Các rối loạn tăng sinh tế bào của ruột kết có thể là, khác biệt ở chỗ, chứng tăng sản, dị sản, và loạn sản của ruột kết. Trước bệnh ruột kết có thể khiến cho các cá thể mắc các rối loạn tăng sinh tế bào của ruột kết có thể bao gồm trước bệnh ung thư ruột kết. Hiện các bệnh có thể khiến cho các cá thể mắc các rối loạn tăng sinh tế bào của ruột kết có thể bao gồm bệnh Crohn và bệnh viêm loét ruột kết mạn tính. Rối loạn tăng sinh tế bào của ruột kết có thể đi liền với đột biến trong gen được chọn từ nhóm bao gồm p53, *ras*, *FAP* và *DCC*. Một cá thể có thể có nguy cơ mắc cao rối loạn tăng sinh tế bào của ruột kết do sự có mặt của đột biến trong gen được chọn từ nhóm bao gồm p53, *ras*, *FAP* và *DCC*.

"Rối loạn tăng sinh tế bào của tụy" là rối loạn tăng sinh tế bào liên quan đến các tế bào của tụy. Các rối loạn tăng sinh tế bào của tụy có thể bao gồm tất cả các dạng các rối loạn tăng sinh tế bào ảnh hưởng đến các tế bào tụy. Các rối loạn tăng sinh tế bào của tụy có thể bao gồm bệnh ung thư tụy, bệnh tiền ung thư hoặc căn bệnh tiền ung thư tụy, chứng tăng sản tụy, và loạn sản tụy, phát triển hoặc tổn thương lành tính của tụy, và phát triển hoặc tổn thương ác tính của tụy, và các tổn thương di căn ở mô và các cơ quan trong cơ thể ngoài tụy. Bệnh ung thư tụy bao gồm tất cả các dạng bệnh ung thư tụy. Bệnh ung thư tụy có thể bao gồm ađenocaxinom ống, caxinom hình vảy, caxinom tế bào khổng lồ đa hình, ađenocaxinom tuyến nhày, caxinom tế bào khổng lồ giống tế bào huỷ xương, ung thư nang tuyến nhày, caxinom tuyến ống, caxinom tế bào lớn chưa được phân loại, caxinom tế bào nhỏ, u nguyên bào tụy,

ung thư tuyến giáp thể nhú, u nang tuyết nhày, u nang thể nhú, và u nang tuyến thanh dịch. Bệnh ung thư tụy cũng có thể bao gồm ung thư tụy có tính không đồng nhất về mặt mô học và siêu cấu trúc (ví dụ, dạng tế bào phối hợp).

"Rối loạn tăng sinh tế bào của tuyến tiền liệt" là rối loạn tăng sinh tế bào liên quan đến các tế bào của tuyến tiền liệt. Các rối loạn tăng sinh tế bào của tuyến tiền liệt có thể bao gồm tất cả các dạng các rối loạn tăng sinh tế bào ảnh hưởng đến tuyến tiền liệt các tế bào. Các rối loạn tăng sinh tế bào của tuyến tiền liệt có thể bao gồm bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh tiền ung thư hoặc căn bệnh tiền ung thư tuyến tiền liệt, phát triển hoặc tổn thương lành tính của tuyến tiền liệt, và phát triển hoặc tổn thương ác tính của tuyến tiền liệt, và các tổn thương di căn ở mô và các cơ quan trong cơ thể ngoài tuyến tiền liệt. Các rối loạn tăng sinh tế bào của tuyến tiền liệt có thể bao gồm chứng tăng sản, dị sản, và loạn sản của tuyến tiền liệt.

"Rối loạn tăng sinh tế bào của da" là rối loạn tăng sinh tế bào liên quan đến các tế bào của da. Các rối loạn tăng sinh tế bào của da có thể bao gồm tất cả các dạng các rối loạn tăng sinh tế bào ảnh hưởng đến các tế bào da. Các rối loạn tăng sinh tế bào của da có thể bao gồm bệnh tiền ung thư hoặc căn bệnh tiền ung thư da, phát triển hoặc tổn thương lành tính của da, u tế bào hắc tố, u tế bào hắc tố ác tính và khác phát triển hoặc tổn thương ác tính của da, và các tổn thương di căn ở mô và các cơ quan trong cơ thể ngoài da. Các rối loạn tăng sinh tế bào của da có thể bao gồm chứng tăng sản, dị sản, và loạn sản của da.

"Rối loạn tăng sinh tế bào của buồng trứng" là rối loạn tăng sinh tế bào liên quan đến các tế bào của buồng trứng. Các rối loạn tăng sinh tế bào của buồng trứng có thể bao gồm tất cả các dạng các rối loạn tăng sinh tế bào ảnh hưởng đến các tế bào của buồng trứng. Các rối loạn tăng sinh tế bào của buồng trứng có thể bao gồm bệnh tiền ung thư hoặc căn bệnh tiền ung thư buồng trứng, phát triển hoặc tổn thương lành tính của buồng trứng, bệnh ung thư buồng trứng, phát triển hoặc tổn thương ác tính của buồng trứng, và các tổn thương di căn ở mô và các cơ quan trong cơ thể ngoài buồng trứng. Các rối loạn tăng sinh tế bào của da có thể bao gồm chứng tăng sản, dị sản, và loạn sản của các tế bào của buồng trứng.

"Rối loạn tăng sinh tế bào của vú" là rối loạn tăng sinh tế bào liên quan đến các tế bào của vú. Các rối loạn tăng sinh tế bào của vú có thể bao gồm tất cả các dạng các rối loạn tăng sinh tế bào ảnh hưởng đến các tế bào vú. Các rối loạn tăng sinh tế bào của vú có thể bao gồm bệnh ung thư vú, bệnh tiền ung thư hoặc căn bệnh tiền ung thư vú, phát triển hoặc tổn thương lành tính của vú, và phát triển hoặc tổn thương ác tính của vú, và các tổn thương di căn ở mô và các cơ quan trong cơ thể ngoài vú. Các rối loạn tăng sinh tế bào của vú có thể bao gồm chứng tăng sản, dị sản, và loạn sản của vú.

Rối loạn tăng sinh tế bào của vú có thể là căn bệnh tiền ung thư vú. Chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị căn bệnh tiền ung thư vú. Căn bệnh tiền ung thư vú có thể bao gồm chứng tăng sản của vú không điển hình, caxinom ống tại chỗ (DCIS), caxinom trong ống, caxinom thùy tại chỗ (LCIS), ung thư tiểu thùy vú, và giai đoạn 0 hoặc độ 0 phát triển hoặc

tổn thương của vú (ví dụ, giai đoạn 0 hoặc độ 0 bệnh ung thư vú, hoặc caxinom tại chỗ). căn bệnh tiền ung thư vú có thể được chia giai đoạn theo sơ đồ phân loại TNM đã được chấp nhận bởi Uỷ ban phối hợp về ung thư Hoa Kỳ (the American Joint Committee on Cancer - AJCC), trong đó khối u nguyên phát (T) cho thấy là giai đoạn T0 hoặc Tis; và trong đó hạch bạch huyết vùng (N) cho thấy là giai đoạn N0; và trong đó di căn xa (M) cho thấy là giai đoạn M0.

Rối loạn tăng sinh tế bào của vú có thể là bệnh ung thư vú. Theo một khía cạnh, chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư vú, hoặc được sử dụng để xác định các ứng viên thích hợp cho các mục đích này. Bệnh ung thư vú có thể bao gồm tất cả các dạng bệnh ung thư vú. Bệnh ung thư vú có thể bao gồm bệnh ung thư biểu mô vú nguyên phát. Bệnh ung thư vú có thể bao gồm bệnh ung thư trong đó vú liên quan đến các khối u khác như u bạch huyết, bệnh sacôm hoặc khối u ác tính. Bệnh ung thư vú có thể bao gồm caxinom của vú, caxinom ống của vú, caxinom thùy của vú, caxinom chưa biệt hóa của vú, bước diệp thể của vú, bệnh sacôm mạch máu của vú, và u bạch huyết nguyên phát của vú. Bệnh ung thư vú có thể bao gồm bệnh ung thư vú Giai đoạn I, II, IIIA, IIIB, IIIC và IV. Caxinom ống của vú có thể bao gồm caxinom xâm lấn, caxinom xâm lấn tại chỗ với thành phần trong ống chiếm ưu thế, bệnh ung thư vú do viêm, và caxinom ống của vú với dạng mô được chọn từ nhóm bao gồm mụn trứng cá, tuyến nhày (coloit), tủy xương, tủy xương bị thâm nhiễm bào lympho, u nhú, u cứng, và hình ống. Caxinom thùy của vú có thể bao gồm caxinom thùy xâm lấn với thành phần tại chỗ chiếm ưu thế, caxinom thùy xâm lấn, và caxinom thùy thâm nhiễm. Bệnh ung thư vú có thể bao gồm bệnh Paget, bệnh Paget với caxinom trong ống, và bệnh Paget với caxinom xâm lấn ống. Bệnh ung thư vú có thể bao gồm vú ung thư có tính không đồng nhất về mặt mô học và siêu cấu trúc (ví dụ, dạng tế bào phối hợp).

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình, hoặc solvat của chúng, có thể được dùng để điều trị bệnh ung thư vú, hoặc được sử dụng để xác định các ứng viên thích hợp cho các mục đích này. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể bao gồm bệnh ung thư vú gia đình. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể bao gồm bệnh ung thư vú rải rác. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể xuất hiện ở đối tượng nam giới. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể xuất hiện ở đối tượng nữ giới. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể xuất hiện ở đối tượng nữ giới tiền mãn kinh hoặc đối tượng nữ giới sau mãn kinh. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể xuất hiện ở đối tượng bằng hoặc lớn hơn 30 tuổi, hoặc đối tượng trẻ hơn 30 tuổi. Bệnh ung thư vú cần được điều trị đã xuất hiện ở đối tượng bằng hoặc lớn hơn 50 tuổi, hoặc đối tượng trẻ hơn 50 tuổi. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể xuất hiện ở đối tượng bằng hoặc lớn hơn 70 tuổi, hoặc đối tượng trẻ hơn 70 tuổi.

Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được phân loại để xác định đột biến gia đình hoặc đột biến tự phát trong BRCA1, BRCA2, hoặc p53. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng có phóng đại gen HER2/neu, dưới dạng biểu hiện quá mức

HER2/neu, hoặc dưới dạng có mức biểu hiện HER2/neu thấp, trung bình hoặc cao. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được phân loại theo chất đánh dấu được chọn từ nhóm bao gồm thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesterone (PR), thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu bì của người-2, Ki-67, CA15-3, CA 27-29, và c-Met. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng chưa biết ER, giàu ER hoặc nghèo ER. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng âm tính ER hoặc dương tính ER. ER-typing bệnh ung thư vú có thể được thực hiện bởi phương tiện có thể sử dụng lại bất kỳ. Việc phân loại ER của bệnh ung thư vú có thể được thực hiện như được nêu trong Onkologie 27: 175-179 (2004). Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng chưa biết PR, giàu PR, hoặc nghèo PR. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng âm tính PR hoặc dương tính PR. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng dương tính thụ thể hoặc âm tính thụ thể. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng đi liền với mức máu tăng của CA 15-3, hoặc CA 27-29, hoặc cả hai.

Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể bao gồm khối u khu trú của vú. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể bao gồm khối u của vú đi liền với sinh thiết hạch bạch huyết (sentinel lymph node - SLN) âm tính. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể bao gồm khối u của vú đi liền với sinh thiết hạch bạch huyết (sentinel lymph node - SLN) dương tính. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể bao gồm khối u của vú đi liền với một hoặc nhiều hạch bạch huyết dưới nách dương tính, trong đó hạch bạch huyết dưới nách đã được chia giai đoạn bằng phương pháp dùng bất kỳ. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể bao gồm khối u của vú đã được phân loại dưới dạng có tình trạng âm tính với hạch (ví dụ, âm tính với hạch) hoặc tình trạng dương tính với hạch (ví dụ, dương tính với hạch). Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể bao gồm khối u của vú đã di căn đến các vị trí khác trong cơ thể. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng đã di căn đến vị trí được chọn từ nhóm bao gồm xương, phổi, gan, hoặc não. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được phân loại theo dấu hiệu đặc trưng được chọn từ nhóm bao gồm di căn, khu trú, vùng, khu trú-vùng, phát triển khu trú, xa, nhiều tâm, song phương, cùng bên, đối bên, được chẩn đoán mới, tái diễn theo định kỳ, và không phẫu thuật được.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào của vú, hoặc để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư vú, ở đối tượng có nguy cơ mắc tăng bệnh ung thư vú so với quần thể nói chung, hoặc được sử dụng để xác định các ứng viên thích hợp cho các mục đích này. Đối tượng có nguy cơ mắc tăng bệnh ung thư vú so với quần thể nói chung là đối tượng nữ giới có tiền sử gia đình hoặc tiền sử cá nhân mắc bệnh ung thư vú. Đối tượng có nguy cơ mắc tăng bệnh ung thư vú so với quần thể nói chung là đối tượng nữ giới có đột biến tự phát hoặc đột biến dòng phôi trong BRCA1 hoặc BRCA2, hoặc cả hai. Đối tượng có nguy cơ mắc tăng bệnh ung thư vú so với quần thể nói chung là đối tượng nữ

giới có tiền sử gia đình của bệnh ung thư vú và đột biến tự phát hoặc đột biến dòng phôi trong BRCA1 hoặc BRCA2, hoặc cả hai. Đối tượng có nguy cơ mắc tăng bệnh ung thư vú so với quần thể nói chung là nữ giới lớn hơn 30 tuổi, lớn hơn 40 tuổi, lớn hơn 50 tuổi, lớn hơn 60 tuổi, lớn hơn 70 tuổi, lớn hơn 80 tuổi, hoặc lớn hơn 90 tuổi. Đối tượng có nguy cơ mắc tăng bệnh ung thư vú so với quần thể nói chung là đối tượng mắc chứng tăng sản của vú không điển hình, caxinom ống *tại chỗ* (DCIS), caxinom trong ống, caxinom thùy *tại chỗ* (LCIS), ung thư tiểu thùy vú, hoặc phát triển hoặc tổn thương của vú giai đoạn 0 (ví dụ, giai đoạn 0 hoặc độ 0 bệnh ung thư vú, hoặc caxinom tại chỗ).

Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể được chia giai đoạn về mô theo hệ Scarff-Bloom-Richardson, trong đó khối u vú cho thấy là điểm phân tích phân bào có tơ là 1, 2, hoặc 3; điểm hiện tượng đa hình nhân là 1, 2, hoặc 3; điểm hình thành ống là 1, 2, hoặc 3; và tổng điểm Scarff-Bloom-Richardson nằm trong khoảng từ 3 đến 9. Bệnh ung thư vú cần được điều trị có thể cho thấy độ của khối u theo Bảng đồng thuận quốc tế về điều trị bệnh ung thư vú được chọn từ nhóm bao gồm độ 1, độ 1-2, độ 2, độ 2-3, hoặc độ 3.

Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được chia giai đoạn theo hệ phân loại TNM của Uỷ ban phối hợp về ung thư Hoa Kỳ (the American Joint Committee on Cancer (AJCC), trong đó khối u (T) cho thấy là giai đoạn TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T_2, T3, T4, T4a, T4b, T4c, hoặc T4d; và trong đó hạch bạch huyết vùng (N) cho thấy là giai đoạn NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, hoặc N3c; và trong đó di căn xa (M) có thể cho thấy là giai đoạn MX, M0, hoặc M1. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được chia giai đoạn theo phân loại của American Joint Committee on Cancer (AJCC) dưới dạng giai đoạn I, giai đoạn IIA, giai đoạn IIB, giai đoạn IIIA, giai đoạn IIIB, giai đoạn IIIC, hoặc giai đoạn IV. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể cho thấy độ theo phân loại AJCC dưới dạng độ GX (ví dụ, độ không thể đánh giá được), độ 1, độ 2, độ 3 hoặc độ 4. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được chia giai đoạn theo phân loại bệnh lý AJCC (pN) là pNX, pN0, PN0 (I-), PN0 (I+), PN0 (mol-), PN0 (mol+), PN1, PN1(mi), PN1a, PN1b, PN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b, hoặc pN3c.

Bệnh ung thư cần được điều trị có thể bao gồm khối u được xác định có đường kính nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 2 xentimet. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể bao gồm khối u có đường kính được xác định nằm trong khoảng từ 2 đến 5 xentimet. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể bao gồm khối u có đường kínhđược xác định lớn hơn hoặc bằng khoảng 3 xentimet. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể bao gồm khối u được xác định lớn hơn 5 xentimet có đường kính. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại theo vẻ bề ngoài dưới kính hiển vi cũng như biệt hóa, biệt hóa nhẹ, biệt hóa kém, hoặc không biệt hóa. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại theo vẻ bề ngoài dưới kính hiển vi đối với phân tích nguyên phân (ví dụ, số lượng quá trình phân chia tế bào) hoặc hiện tượng đa hình nhân (ví dụ, sự thay đổi về tế bào). Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại theo vẻ bề ngoài dưới kính hiển vi dưới dạng đi liền với các khu vực hoại tử (ví dụ, *các* khu vực các tế bào khô hoặc

suy biến). Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng có karyotyp không bình thường, có số lượng không bình thường của nhiễm sắc thể, hoặc có một hoặc nhiều nhiễm sắc thể không bình thường về vẻ bề ngoài. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng bội số không chỉnh, tam bội, tứ bội, hoặc dưới dạng có bội thay đổi. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng có hoán vị nhiễm sắc thể, hoặc khuyết đoạn hoặc nhân đôi toàn bộ nhiễm sắc thể, hoặc vùng có khuyết đoạn, nhân đôi hoặc phóng đại một phần nhiễm sắc thể.

Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được đánh giá bằng thiết bị đo ADN tế bào, thiết bị đo dòng chảy tế bào, hoặc thiết bị đo hình ảnh tế bào. Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng có 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, hoặc 90% tế bào trong giai đoạn tổng hợp của quá trình phân chia tế bào (ví dụ, trong pha S của quá trình phân chia tế bào). Bệnh ung thư cần được điều trị có thể được phân loại dưới dạng có phân đoạn pha S thấp hoặc phân đoạn pha S cao.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "tế bào bình thường" là tế bào không thể phân loại được như phần "Rối loạn tăng sinh tế bào". Tế bào bình thường thiếu sự sinh trưởng bất thường hoặc không bình thường, hoặc cả hai, có thể dẫn đến mắc bệnh hoặc căn bệnh không mong muốn. Tốt hơn là, tế bào bình thường có cơ chế kiểm soát chu trình tế bào hoạt động chức năng bình thường.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "cho tế bào tiếp xúc" dùng để chỉ điều kiện trong đó hợp chất hoặc chế phẩm chứa chất khác tiếp xúc trực tiếp với tế bào, hoặc đủ gần để gây ra hiệu quả sinh học mong muốn trong tế bào.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "hợp chất ứng viên" dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, đã được hoặc sẽ được thử nghiệm trong một hoặc nhiều thử nghiệm sinh học *in vitro* hoặc *in vivo*, để xác định hợp chất đó có phù hợp để mang lại đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng thuốc mong muốn trong tế bào, mô, hệ, động vật hoặc người đang được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu hoặc thầy thuốc. Hợp chất ứng viên là hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, este, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng. Đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng thuốc có thể là điều trị bệnh ung thư. Đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng thuốc có thể là điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào. Đáp ứng hoặc hiệu quả sinh học cũng có thể bao gồm thay đổi trong quá trình tăng sinh hoặc sinh trưởng tế bào xảy ra in vitro hoặc ở mô hình động vật, cũng như các thay đổi sinh học khác có thể quan sát được in vitro. Thử nghiệm sinh học *in vitro* hoặc *in vivo* có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thử nghiệm hoạt tính enzym, thử nghiệm dịch chuyển lưu động điện chuyển, thử nghiệm gen thông tin, thử nghiệm về khả năng sống sót tế bào in vitro, và thử nghiệm được đề cập trong bản mô tả này.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "đơn liệu pháp" dùng để chỉ việc dùng một hoạt chất hoặc hợp chất trị liệu cho đối tượng cần điều trị. Tốt hơn là, đơn liệu pháp sẽ bao gồm việc dùng lượng có tác dụng điều trị của hoạt chất. Ví dụ, bệnh ung thư đơn liệu pháp với một trong số các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, tương tự hoặc dẫn xuất của chúng, cho đối tượng cần điều trị bệnh ung thư. Đơn liệu pháp có thể là trái ngược với trị liệu kết hợp, trong đó hỗn hợp của nhiều hoạt chất được dùng, tốt hơn là với mỗi thành phần của hỗn hợp có mặt trong lượng có tác dụng điều trị. Đơn liệu pháp với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, có thể có hiệu quả hơn so với trị liệu kết hợp để tạo ra hiệu quả sinh học mong muốn.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "việc điều trị" hoặc "điều trị" mô tả việc quản lý và chăm sóc bệnh nhân nhằm mục đích chống lại bệnh, căn bệnh, hoặc rối loạn và bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, để làm thuyên giảm các triệu chứng hoặc các biến chứng của bệnh, căn bệnh hoặc rối loạn, hoặc loại bỏ bệnh, căn bệnh hoặc rối loạn. Thuật ngữ "điều trị" cũng có thể bao gồm điều trị các tế bào in vitro hoặc mô hình động vật.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, có thể hoặc cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh, căn bệnh hoặc rối loạn liên quan, hoặc được sử dụng để xác định các ứng viên thích hợp cho các mục đích này. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "ngăn ngừa" hoặc "ngăn ngừa" mô tả việc làm giảm hoặc khử bỏ sự tiến triển mạnh của các triệu chứng hoặc các biến chứng của bệnh, căn bệnh hoặc rối loạn này.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "làm thuyên giảm" nghĩa là mô tả quy trình mà nhờ đó mức nghiêm trọng của dấu hiệu hoặc triệu chứng của rối loạn được giảm. Điều quan trọng là, dấu hiệu hoặc triệu chứng có thể được làm thuyên giảm mà không bị khử bỏ. Việc dùng dược phẩm theo sáng chế có thể hoặc có thể dẫn đến việc khử bỏ dấu hiệu hoặc triệu chứng, tuy nhiên, không đòi hỏi việc khử bỏ. Mong muốn liều lượng hữu hiệu để làm giảm mức nghiêm trọng của dấu hiệu hoặc triệu chứng. Ví dụ, dấu hiệu hoặc triệu chứng của rối loạn như bệnh ung thư, có thể được xảy ra ở nhiều vị trí, được làm thuyên giảm nếu mức nghiêm trọng của bệnh ung thư được giảm trong ít nhất một trong số nhiều vị trí.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "mức nghiêm trọng" nghĩa là mô tả khả năng của bệnh ung thư chuyển từ trạng thái tiền ung thư hoặc lành tính sang trạng thái ác tính. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, mức nghiêm trọng nghĩa là mô tả giai đoạn bệnh ung thư, ví dụ, theo hệ TNM (được chấp nhận bởi Hiệp hội quốc tế về chống Bệnh ung thư (UICC) và Uỷ ban phối hợp về ung thư Hoa Kỳ (the American Joint Committee on Cancer (AJCC)) hoặc bằng các phương pháp đã được thừa nhận trong lĩnh vực khác. Giai đoạn bệnh ung thư dùng để chỉ phạm vi hoặc mức nghiêm trọng của bệnh ung thư, tính theo các yếu tố như vị trí của khối u nguyên

phát, kích cỡ khối u, số lượng khối u, và sự liên quan của u bạch huyết (sự lan tràn của bệnh ung thư vào hạch bạch huyết). Theo cách khác, hoặc ngoài ra, mức nghiêm trọng nghĩa là mô tả độ của khối u bằng các phương pháp đã được thừa nhận trong lĩnh vực (xem, Viện nghiên cứu ung thư quốc gia, www.cancer.gov). Độ của khối u là hệ được sử dụng để phân loại các tế bào ung thư về sự bất thường của chúng khi nhìn dưới kính hiển vi và cách thức khối u phát triển và lan tràn nhanh ra sao. Nhiều yếu tố được xem xét khi xác định độ của khối u, bao gồm cấu trúc và kiểu phát triển của các tế bào. Các yếu tố đặc hiệu được sử dụng để xác định độ của khối u thay đổi với từng dạng bệnh ung thư. Mức nghiêm trọng cũng mô tả độ về mô học, còn được gọi là quá trình biệt hóa, dùng để chỉ bao nhiêu tế bào khối u tương tự với các tế bào bình thường của cùng một dạng mô (xem, Viện nghiên cứu ung thư quốc gia, www.cancer.gov). Hơn nữa, mức nghiêm trọng mô tả độ của nhân, dùng để chỉ kích cỡ và hình dạng nhân trong các tế bào khối u và tỷ lệ phần trăm các tế bào khối u đang phân chia (xem, Viện nghiên cứu ung thư quốc gia, www.cancer.gov).

Mức nghiêm trọng cũng có thể mô tả mức độ mà khối u đã tiết các yếu tố sinh trưởng vào, làm suy biến mạng ngoại bào, become vascularized, làm mất kết dính với các mô kề nhau, hoặc gây di căn. Ngoài ra, mức nghiêm trọng có thể mô tả số lượng các vị trí mà khối u nguyên phát đã gây di căn. Sau cùng, mức nghiêm trọng có thể bao gồm sự khác nhau về điều trị khối u có các dạng và các vị trí khác nhau. Ví dụ, khối u không phẫu thuật được, các bệnh ung thư này có khả năng tiếp cận lớn hơn với nhiều hệ của cơ thể (khối u bạch huyết và khối u miễn dịch), và các bệnh ung thư kháng mạnh nhất với các phương pháp điều trị truyền thống được xem là nghiêm trọng nhất. Trong các trường hợp này, việc kéo dài tuổi thọ của đối tượng và/hoặc việc làm giảm chứng đau, làm giảm tỷ lệ các tế bào ung thư hoặc hạn chế các tế bào đi đến một hệ, và cải thiện giai đoạn ung thư /độ của khối u/độ về mô/độ về nhân được xem là làm thuyên giảm dấu hiệu hoặc triệu chứng bệnh ung thư.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ "triệu chứng" được xác định là dấu hiệu của bệnh, đau ốm, tổn thương, hoặc dấu hiệu nào đó không chuẩn trong cơ thể. Các triệu chứng được cảm nhận hoặc lưu ý bởi cá nhân mắc triệu chứng, nhưng có thể không được lưu ý một cách dễ dàng bởi các cá nhân khác. Các cá nhân khác này được xác định là các người có hiểu biết trung bình không phải trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này thuật ngữ "tín hiệu" cũng được xác định là dấu hiệu nào đó không chuẩn trong cơ thể. Nhưng các tín hiệu được xác định là những dấu hiệu có thể quan sát được bởi bác sỹ, y tá, hoặc người có hiểu biết trung bình chăm sóc sức khỏe khác.

Bệnh ung thư là nhóm các bệnh có thể gây ra phần lớn tín hiệu hoặc triệu chứng bất kỳ. Các tín hiệu và các triệu chứng sẽ phụ thuộc vào bệnh ung thư nằm ở đâu, kích cỡ của bệnh ung thư, và nó ảnh hưởng như thế nào đến các cơ quan hoặc cấu trúc không xa. Nếu bệnh ung thư lan tràn (di căn), thì các triệu chứng có thể xuất hiện ở các bộ phận khác nhau của cơ thể.

Khi bệnh ung thư phát triển, nó bắt đầu đẩy đi cơ quan, mạch máu, và dây thần kinh không xa. Áp suất này tạo ra một số tín hiệu và triệu chứng của bệnh ung thư. Nếu bệnh ung thư nằm ở khu vực quan trọng, như một số bộ phận của não, thì ngay cả khối u nhỏ nhất có thể gây ra các triệu chứng sớm.

Nhưng đôi khi bệnh ung thư khởi đầu ở các vị trí mà nó không gây ra các triệu chứng bất kỳ cho đến khi bệnh ung thư đã phát triển khá lớn. Bệnh ung thư tụy, ví dụ, thường không phát triển đủ lớn để cảm nhận được từ bên ngoài của cơ thể. Một số bệnh ung thư tụy không gây ra các triệu chứng cho đến khi chúng bắt đầu phát triển quanh các dây thần kinh không xa (hiện tượng này gây ra chứng đau lưng). Một số khác phát triển quanh ống dẫn mật, phong bế dòng chảy của mật và dẫn đến làm vàng da được biết là bệnh vàng da. Vào thời điểm bệnh ung thư tụy gây ra các tín hiệu hoặc các triệu chứng này, nó đã thường đạt đến giai đoạn sau.

Bệnh ung thư cũng có thể gây ra các triệu chứng như sốt, mệt mỏi, hoặc giảm trọng lượng. Điều này có thể là bởi vì các tế bào ung thư sử dụng nhiều năng lượng của cơ thể để cung cấp hoặc giải phóng các chất làm thay đổi sự trao đổi chất của cơ thể. Hoặc bệnh ung thư có thể làm cho hệ miễn dịch đạt đến theo cách tạo ra các triệu chứng này.

Đôi khi, các tế bào ung thư giải phóng các chất vào dòng máu gây ra các triệu chứng mà thường không nghĩ là do bởi bệnh ung thư. Ví dụ, một số bệnh ung thư tụy có thể giải phóng các chất gây ra các cục máu phát triển trong tĩnh mạch chân. Một số bệnh ung thư phổi làm cho các chất giống hormon gây ảnh hưởng đến mức canxi trong máu, ảnh hưởng đến dây thần kinh và cơ và gây suy yếu và chóng mặt

Bệnh ung thư có một số tín hiệu hoặc triệu chứng chung xảy ra khi nhiều phân nhóm các tế bào ung thư có mặt. Đa số người mắc bệnh ung thư sẽ giảm trọng lượng ở một số thời điểm mắc bệnh. Việc giảm trọng lượng không rõ lý do (không có chủ đích) 10 pao hoặc lớn hơn có thể là tín hiệu đầu tiên của bệnh ung thư, đặc biệt là bệnh ung thư tụy, dạ dày, thực quản, hoặc phổi.

Sốt là tín hiệu rất phổ biến với bệnh ung thư, nhưng thông thường hơn là quan sát được ở bệnh đã phát triển. Hầu hết tất cả các bệnh nhân mắc bệnh ung thư sẽ có sốt ở một số thời điểm, đặc biệt là nếu bệnh ung thư hoặc việc điều trị nó gây ảnh hưởng đến hệ miễn dịch và gây khó khăn hơn cho cơ thể để chống lại nhiễm khuẩn. Thông thường ở mức ít hơn, sốt có thể là một tín hiệu sớm của bệnh ung thư, như với bệnh bạch cầu hoặc u bạch huyết.

Mệt mỏi có thể là một triệu chứng quan trọng khi bệnh ung thư tiến triển. Mặc dù nó có thể xảy ra sớm ở bệnh ung thư như với bệnh bạch cầu, hoặc nếu bệnh ung thư gây ra mất máu, như đối với một số bệnh ung thư ruột kết hoặc dạ dày.

Chứng đau có thể là một triệu chứng sớm với một số bệnh ung thư như bệnh ung thư xương hoặc bệnh ung thư tinh hoàn. Nhưng thông thường nhất, chưng đâu là triệu chứng của bệnh đã phát triển.

Cùng với bệnh ung thư da (xem phần tiếp theo), một số bệnh ung thư bên trong có thể gây ra các dấu hiệu ở da có thể quan sát được. Các thay đổi này bao gồm da nhìn sậm màu hơn (tăng sắc tố da), màu vàng (bệnh vàng da), hoặc đỏ (ban đỏ); ngứa; hoặc phát triển lông quá mức.

Theo cách khác, hoặc ngoài ra, phân nhóm bệnh ung thư có các tín hiệu hoặc các triệu chứng đặc biệt. Các thay đổi về bowel habits hoặc chức năng của bàng quang có thể chỉ ra bệnh ung thư. Chứng táo bón, tiêu chảy kéo dài, hoặc thay đổi về kích cỡ của phân có thể là dấu hiệu của bệnh ung thư ruột kết. Chứng đau khi đi tiểu, máu trong nước tiểu, hoặc thay đổi về chức năng của bàng quang (như đi tiểu thường xuyên hơn hoặc ít thường xuyên hơn) có thể liên quan đến bệnh ung thư bàng quang hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

Các thay đổi về căn bệnh về da hoặc vẻ bề ngoài của căn bệnh về da mới có thể chỉ ra bệnh ung thư. Bệnh ung thư da có thể chảy máu và nhìn giống như vết đau nhức không lành. Đau nhức kéo dài ở mồm có thể là bệnh ung thư miệng, đặc biệt là ở các bệnh nhân hút thuốc, chew tobacco, hoặc uống rượu thường xuyên. Đau nhức ở dương vật hoặc âm đạo có thể là các tín hiệu của nhiễm khuẩn hoặc bệnh ung thư sớm.

Việc chảy máu bất thường hoặc việc chảy mủ có thể chỉ ra bệnh ung thư. Việc chảy máu bất thường có thể xảy ra ở bệnh ung thư sớm hoặc bệnh ung thư đã phát triển. Máu trong nước bọt (đờm dãi) có thể là dấu hiệu của bệnh ung thư phổi. Máu trong phân (hoặc phân đen hoặc sẫm màu) có thể là dấu hiệu của bệnh ung thư ruột kết hoặc trực tràng. Bệnh ung thư cổ tử cung hoặc nội mạc tử cung (lớp lót của dạ con) có thể gây ra chảy máu âm đạo. Máu trong nước tiểu có thể là dấu hiệu của bệnh ung thư bàng quang hoặc thận. A máuy việc chảy mủ from the nipple có thể là dấu hiệu của bệnh ung thư vú.

Việc dầy lên hoặc sưng lên ở vú hoặc ở các bộ phận khác của cơ thể có thể chỉ ra sự có mặt của bệnh ung thư. Nhiều bệnh ung thư có thể được cảm nhận thông qua da, phần lớn là ở vú, tinh hoàn, hạch bạch huyết (các tuyến), và các mô mềm của cơ thể. Việc sưng lên hoặc dầy lên có thể là tín hiệu sớm hoặc tín hiệu muộn của bệnh ung thư. Việc sưng lên hoặc dầy lên có thể là dấu hiệu của bệnh ung thư, đặc biệt là nếu sự tạo ra này là mới hoặc kích cỡ đã phát triển.

Chứng khó tiêu hoặc việc nuốt có vấn đề có thể chỉ ra bệnh ung thư. Mặc dù các triệu chứng này thường có các nguyên nhân khác, chứng khó tiêu hoặc nuốt có vấn đề có thể là dấu hiệu của bệnh ung thư thực quản, dạ dày, hoặc họng (cổ họng).

Các thay đổi gần đây về mụn cóc hoặc nốt ruồi có thể là dấu hiệu của bệnh ung thư. Mụn cóc, nốt ruồi, hoặc tàn nhang làm thay đổi về màu sắc, kích cỡ, hoặc hình dạng, hoặc loses its definite borders chỉ ra sự phát triển tiềm năng của bệnh ung thư. Ví dụ, tổn thương về da có thể là khối u ác tính.

Ho hoặc tình trạng khản giọng dai dẳng có thể là dấu hiệu của bệnh ung thư. Ho không khỏi có thể là dấu hiệu của bệnh ung thư phổi. Tình trạng khản giọng có thể là dấu hiệu của bệnh ung thư thanh quản (voice box) hoặc tuyến giáp.

Mặc dù các tín hiệu và các triệu chứng được nêu trên đây các tín hiệu và các triệu chứng phổ biến hơn quan sát được với bệnh ung thư, nhưng có nhiều tín hiệu và dấu hiệu khác ít phổ biến hơn và không được liệt kê ở đây.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm kích cỡ của khối u. Việc giảm kích cỡ của khối u cũng có thể được gọi là "khối u mức thoái biến". Tốt hơn là, sau điều trị, kích cỡ khối u có thể giảm được 5% hoặc lớn hơn so với kích cỡ của nó trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, kích cỡ khối u giảm được 10% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 20% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 30% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 40% hoặc lớn hơn; thậm chí tốt hơn nữa là giảm được 50% hoặc lớn hơn; và tốt nhất là, giảm được lớn hơn 75% hoặc lớn hơn. Kích cỡ của khối u có thể đo được bằng các phương tiện đo có thể dùng lại bất kỳ. Kích cỡ của khối u có thể được đo là đường kính của khối u.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm thể tích khối u. Tốt hơn là, sau điều trị, thể tích khối u có thể giảm được 5% hoặc lớn hơn so với kích cỡ của nó trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, thể tích khối u giảm 10% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 20% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 30% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 40% hoặc lớn hơn; thậm chí tốt hơn nữa là giảm được 50% hoặc lớn hơn; và tốt nhất là, giảm được lớn hơn 75% hoặc lớn hơn. Thể tích khối u có thể đo được bằng các phương tiện đo có thể dùng lại bất kỳ.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm số lượng khối u. Tốt hơn là, sau điều trị, số lượng khối u có thể giảm được 5% hoặc lớn hơn so với số lượng trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, số lượng khối u giảm 10% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 20% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 30% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 40% hoặc lớn hơn; thậm chí tốt hơn nữa là giảm được 50% hoặc lớn hơn; và tốt nhất là, giảm được lớn hơn 75%. Số lượng khối u có thể đo được bằng các phương tiện đo có thể dùng lại bất kỳ. Số lượng khối u có thể đo được bằng cách đếm khối u nhìn thấy được bằng mắt thường hoặc ở mức phóng đại cụ thể. Tốt hơn, nếu mức phóng đại cụ thể là 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, hoặc 50x.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm số lượng các tổn thương di căn ở các mô hoặc cơ quan khác cách xa vị trí khối u nguyên phát. Tốt hơn là, sau điều trị, số lượng các tổn thương di căn có thể giảm được 5% hoặc lớn hơn so với số lượng trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, số lượng các tổn thương di căn giảm 10% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 20% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 30% hoặc lớn hơn; tốt hơn nữa là giảm được 40% hoặc lớn hơn; thậm chí tốt hơn nữa là giảm được 50% hoặc lớn hơn; và tốt nhất là, giảm được lớn hơn 75%. Số lượng các tổn thương di căn có thể đo được bằng các phương tiện đo có thể dùng lại bất kỳ. Số lượng các tổn thương di căn có thể đo được bằng cách đếm các tổn thương di căn nhìn thấy được bằng mắt thường hoặc ở mức phóng đại cụ thể. Tốt hơn, nếu mức phóng đại cụ thể là 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, hoặc 50x.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể đối tượng được điều trị so với quần thể tiếp nhận chất mang một mình. Tốt hơn là, thời gian sống sót trung bình sẽ được tăng lên hơn 30 ngày; tốt hơn nữa là, hơn 60 ngày; tốt hơn nữa là, hơn 90 ngày; và tốt nhất là, hơn 120 ngày. Mức tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể có thể đo được bằng phương tiện có thể sử dụng lại bất kỳ. Mức tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể có thể được đo, ví dụ, bằng cách tính toán cho quần thể độ dài sống sót trung bình sau khi bắt đầu điều trị bằng hoạt chất. Mức tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể cũng có thể được đo, ví dụ, bằng cách tính toán cho quần thể độ dài sống sót trung bình sau khi hoàn thành vòng điều trị thứ nhất bằng hoạt chất.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể đối tượng được điều trị so với quần thể của đối tượng không được điều trị. Tốt hơn là, thời gian sống sót trung bình sẽ được tăng lên hơn 30 ngày; tốt hơn nữa là, hơn 60 ngày; tốt hơn nữa là, hơn 90 ngày; và tốt nhất là, hơn 120 ngày. Mức tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể có thể đo được bằng phương tiện có thể sử dụng lại bất kỳ. Mức tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể có thể được đo, ví dụ, bằng cách tính toán cho quần thể độ dài sống sót trung bình sau khi bắt đầu điều trị bằng hoạt chất. Mức tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể cũng có thể được đo, ví dụ, bằng cách tính toán cho quần thể độ dài sống sót trung bình sau khi hoàn thành vòng điều trị thứ nhất bằng hoạt chất.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể đối tượng được điều trị so với quần thể tiếp nhận đơn liệu pháp bằng thuốc không phải là hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, tương tự hoặc dẫn xuất của chúng. Tốt hơn là, thời gian sống sót trung bình sẽ được tăng lên hơn 30 ngày; tốt hơn nữa là, hơn 60 ngày; tốt hơn nữa là, hơn 90 ngày; và tốt nhất là, hơn 120 ngày. Mức tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể có thể đo được bằng phương tiện có thể sử dụng lại bất kỳ. Mức tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể có thể được đo, ví dụ, bằng cách tính toán cho quần thể độ dài sống sót trung bình sau khi bắt đầu điều trị bằng hoạt chất. Mức tăng thời gian sống sót trung bình của quần thể cũng có thể được đo, ví dụ, bằng cách tính toán cho quần thể độ dài sống sót trung bình sau khi hoàn thành vòng điều trị thứ nhất bằng hoạt chất.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm tỷ lệ tử vong của quần thể đối tượng được điều trị so với quần thể tiếp nhận chất mang một mình. Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm tỷ lệ tử vong của quần thể đối tượng được điều trị so với quần thể không được điều trị. Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm tỷ lệ tử vong của quần thể đối tượng được điều trị so với quần thể tiếp nhận đơn liệu pháp bằng thuốc không phải là hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, tương tự hoặc dẫn xuất của chúng. Tốt hơn là, tỷ lệ tử vong sẽ giảm hơn 2%; tốt hơn nữa là hơn 5%; tốt hơn nữa là hơn 10%; và tốt nhất là hơn 25%. Mức giảm tỷ lệ tử

vong của quần thể đối tượng được điều trị có thể đo được bằng phương tiện có thể sử dụng lại bất kỳ. Mức giảm tỷ lệ tử vong của quần thể có thể được đo, ví dụ, bằng cách tính toán cho quần thể số lượng trung bình của mức tử vong liên quan đến bệnh cho mỗi đơn vị thời gian sau khi bắt đầu điều trị bằng hoạt chất. Mức giảm tỷ lệ tử vong của quần thể cũng có thể được đo, ví dụ, bằng cách tính toán cho quần thể số lượng trung bình mức tử vong liên quan đến bệnh cho mỗi đơn vị thời gian sau khi hoàn thành vòng điều trị thứ nhất bằng hoạt chất.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm tốc độ phát triển khối u. Tốt hơn là, sau điều trị, tốc độ phát triển khối u có thể giảm được ít nhất 5% so với số lượng trước khi điều trị; tốt hơn nữa là, tốc độ phát triển khối u có thể giảm được ít nhất 10%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 20%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 30%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 40%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 50%; thậm chí tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 50%; và tốt nhất là, giảm được ít nhất 75%. Tốc độ phát triển khối u có thể đo được bằng các phương tiện đo có thể dùng lại bất kỳ. Tốc độ phát triển khối u có thể được đo theo mức thay đổi về đường kính khối u cho mỗi đơn vị thời gian.

Việc điều trị bệnh ung thư có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm sự tái phát triển khối u. Tốt hơn là, sau điều trị, sự tái phát triển khối u sẽ nhỏ hơn 5%; tốt hơn nữa là, sự tái phát triển khối u sẽ nhỏ hơn 10%; tốt hơn nữa là nhỏ hơn 20%; tốt hơn nữa là nhỏ hơn 30%; tốt hơn nữa là nhỏ hơn 40%; tốt hơn nữa là nhỏ hơn 50%; thậm chí tốt hơn nữa là nhỏ hơn 50%; và tốt nhất là, nhỏ hơn 75%. Sự tái phát triển khối u có thể đo được bằng các phương tiện đo có thể dùng lại bất kỳ. Sự tái phát triển khối u được đo, ví dụ, bằng cách đo mức tăng đường kính của khối u sau khi khối u trước co sau điều trị. Mức giảm sự tái phát triển khối u được chỉ ra bởi sự không hoạt động của khối u xảy ra lại sau điều trị đã ngừng.

Việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm tốc độ tăng sinh tế bào. Tốt hơn là, sau điều trị, tốc độ tăng sinh tế bào có thể giảm được ít nhất 5%; tốt hơn nữa là ít nhất 10%; tốt hơn nữa là ít nhất 20%; tốt hơn nữa là ít nhất 30%; tốt hơn nữa là ít nhất 40%; tốt hơn nữa là ít nhất 50%; thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất 50%; và tốt nhất là ít nhất 75%. Tốc độ tăng sinh tế bào có thể đo được bằng các phương tiện đo có thể dùng lại bất kỳ. Tốc độ tăng sinh tế bào được đo, ví dụ, bằng cách đo số lượng các tế bào phân chia trong các mẫu mô cho mỗi đơn vị thời gian.

Việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm tỷ lệ của các tế bào tăng sinh. Tốt hơn là, sau điều trị, tỷ lệ của các tế bào tăng sinh có thể giảm được ít nhất 5%; tốt hơn nữa là ít nhất 10%; tốt hơn nữa là ít nhất 20%; tốt hơn nữa là ít nhất 30%; tốt hơn nữa là ít nhất 40%; tốt hơn nữa là ít nhất 50%; thậm chí tốt hơn nữa là ít nhất 50%; và tốt nhất là ít nhất 75%. Tỷ lệ của các tế bào tăng sinh có thể đo được bằng các phương tiện đo có thể dùng lại bất kỳ. Tốt hơn là, tỷ lệ của các tế bào tăng sinh được đo, ví dụ, bằng cách định lượng số lượng các tế bào phân chia so với số lượng các tế bào không phân

chia trong các mẫu mô. Tỷ lệ của các tế bào tăng sinh có thể tương đương với chỉ số nguyên phân.

Việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm kích cỡ của khu vực hoặc vùng tăng sinh tế bào. Tốt hơn là, sau điều trị, kích cỡ của khu vực hoặc vùng tăng sinh tế bào có thể giảm được ít nhất 5% so với kích cỡ của nó trước khi điều trị; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 10%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 20%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 30%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 40%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 50%; thậm chí tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 50%; và tốt nhất là, giảm được ít nhất 75%. Kích cỡ của khu vực hoặc vùng tăng sinh tế bào có thể đo được bằng các phương tiện đo có thể dùng lại bất kỳ. Kích cỡ của khu vực hoặc vùng tăng sinh tế bào có thể được đo là đường kính hoặc bề rộng của khu vực hoặc vùng tăng sinh tế bào.

Việc điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn tăng sinh tế bào có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra giảm số lượng hoặc tỷ lệ của các tế bào có vẻ bề ngoài hoặc hình thái học không bình thường. Tốt hơn là, sau điều trị, số lượng các tế bào có hình thái học không bình thường có thể giảm được ít nhất 5% so với kích cỡ của nó trước khi điều trị; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 10%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 20%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 30%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 40%; tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 50%; thậm chí tốt hơn nữa là giảm được ít nhất 50%; và tốt nhất là, giảm được ít nhất 75%. Vẻ bề ngoài hoặc hình thái học tế bào không bình thường có thể đo được bằng các phương tiện đo có thể dùng lại bất kỳ. Hình thái học tế bào không bình thường có thể đo được bằng kính hiển vi, ví dụ, bằng cách sử dụng kính hiển vi nuôi cấy mô nghịch. Tế bào không bình thường hình thái học có thể mang dạng hiện tượng đa hình nhân.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "một cách có chọn lọc" nghĩa là có xu hướng xảy ra ở tần số cao hơn trong một quần thể so với trong quần thể khác. Các quần thể được so sánh có thể là các quần thể tế bào. Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, có thể hoặc có thể tác động một cách có chọn lọc đến bệnh ung thư hoặc tế bào tiền ung thư chứ không phải đến tế bào bình thường. Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, có thể hoặc có thể tác động một cách có chọn lọc để điều biến một đích phân tử (ví dụ, protein metyltransferaza đích) nhưng không điều biến đáng kể đích phân tử khác (ví dụ, đích không phải là protein metyltransferaza). Sáng chế cũng đề xuất phương pháp ức chế một cách có chọn lọc hoạt tính của enzym như protein metyltransferaza. Tốt hơn là, trường hợp xảy ra một cách có chọn lọc trong quần thể A so với quần thể B nếu nó xảy ra lớn hơn hai lần thường xuyên hơn trong quần thể A so với quần thể B. Trường hợp xảy ra một cách có chọn lọc nếu nó xảy ra lớn hơn năm lần thường xuyên hơn trong quần thể A. Trường hợp xảy ra một cách có chọn lọc nếu nó xảy ra lớn hơn mười lần thường xuyên hơn trong quần thể A; tốt hơn nữa là, lớn hơn năm mươi lần; thậm chí tốt hơn nữa là, lớn hơn 100 lần; và tốt

nhất là lớn hơn 1000 lần thường xuyên hơn trong quần thể A so với quần thể B. Ví dụ, nói rằng tỷ lệ tử vong của tế bào xảy ra một cách có chọn lọc trong các tế bào ung thư nếu nó xảy ra lớn hơn hai lần như thường xuyên trong các tế bào ung thư so với các tế bào bình thường.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, có thể hoặc có thể điều biến hoạt tính của đích phân tử (ví dụ, protein metyltransferaza đích). Điều biến dùng để chỉ việc kích thích hoặc ức chế hoạt tính của đích phân tử. Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, điều biến hoạt tính của đích phân tử nếu nó kích thích hoặc ức chế hoạt tính của đích phân tử ít nhất là 2 lần so với hoạt tính của đích phân tử trong cùng điều kiện nhưng chỉ thiếu sự có mặt của hợp chất này. Tốt hơn nữa là, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, điều biến hoạt tính của đích phân tử nếu nó kích thích hoặc ức chế hoạt tính của đích phân tử ít nhất là 5 lần, ít nhất 10 lần, ít nhất 20 lần, ít nhất 50 lần, ít nhất 100 lần so với hoạt tính của đích phân tử trong cùng điều kiện nhưng chỉ thiếu sự có mặt của hợp chất này. Hoạt tính của đích phân tử có thể đo được bằng phương tiện có thể sử dụng lại bất kỳ. Hoạt tính của đích phân tử có thể được đo *in vitro* hoặc *in vivo*. Ví dụ, hoạt tính của đích phân tử có thể được đo *in vitro* bằng thử nghiệm hoạt tính enzym hoặc thử nghiệm gắn kết ADN, hoặc hoạt tính của đích phân tử có thể được đo *in vivo* bằng cách thử nghiệm sự biểu hiện của gen thông tin.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, không điều biến đáng kể hoạt tính của đích phân tử nếu the bổ sung hợp chất không kích thích hoặc ức chế hoạt tính của đích phân tử lớn hơn là 10% so với hoạt tính của đích phân tử trong cùng điều kiện nhưng chỉ thiếu sự có mặt của hợp chất này.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "chọn lọc isozym" nghĩa là ức chế hoặc kích thích ưu tiên dạng đồng phân thứ nhất của enzym so với dạng đồng phân thứ hai của enzym (ví dụ, ức chế hoặc kích thích ưu tiên protein metyltransferaza isozym alpha so với protein metyltransferaza isozym beta). Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, chứng minh mức khác nhau tối thiểu là gấp bốn lần, tốt hơn là mức khác nhau gấp mười lần, tốt hơn nữa là mức khác nhau gấp năm mươi lần, về liều lượng cần để đạt được hiệu quả sinh học. Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, chứng minh mức khác nhau này qua khoảng ức chế, và mức khác nhau này được lấy làm ví dụ ở IC_{50}, tức là, ức chế 50%, đối với đích phân tử đang quan tâm.

Cho tế bào hoặc đối tượng cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra quá trình điều biến (tức là, kích thích hoặc ức chế) hoạt tính của protein metyltransferaza đang quan tâm.

Sáng chế mô tả phương pháp đánh giá hoạt tính sinh học của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng hoặc phương pháp nhận diện hợp chất thử nghiệm dưới dạng chất ức chế thể đột biến Y641 của EZH2. Theo một phương án thực hiện phương pháp bao gồm bước kết hợp thể đột biến Y641 phân lập EZH2 với cơ chất histon, chất cho nhóm metyl (như *S*-adenosylmetionin (SAM)), và hợp chất thử nghiệm, trong đó cơ chất histon bao gồm dạng H3-K27 được chọn từ nhóm bao gồm H3-K27 không được metyl hóa, H3-K27 được monometyl hóa, H3-K27 được đimetyl hóa, và hỗn hợp bất kỳ của chúng; và thực hiện thử nghiệm dò quá trình metyl hóa H3-K27 trong cơ chất histon, nhờ đó nhận diện được hợp chất thử nghiệm dưới dạng chất ức chế thể đột biến Y641 của EZH2 khi metyl hóa H3-K27 với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm ít hơn metyl hóa H3-K27 khi không có mặt hợp chất thử nghiệm. Thử nghiệm dò quá trình metyl hóa H3-K27 có thể được chọn để đo tốc độ metyl hóa, mức độ metyl hóa, hoặc cả tốc độ và mức độ metyl hóa.

Thể đột biến Y641 của EZH2 được phân lập dưới dạng phức hợp PRC2 hoặc dạng tương đương về mặt chức năng của chúng. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "phân lập" nghĩa là về cơ bản được tách khỏi các hợp phần khác mà phức hợp có thể được phát hiện khi nó xảy ra trong tự nhiên. Hợp chất có thể được tách mà không nhất thiết phải được tinh chế. Theo một phương án thực hiện, thể đột biến của EZH2 được phân lập dưới dạng phức hợp của thể đột biến Y641 của EZH2 cùng với EED và SUZ12. Theo phương án thực hiện khác, thể đột biến của EZH2 được phân lập dưới dạng phức hợp của thể đột biến Y641 của EZH2 cùng với EED, SUZ12, và RbAp48. Trong các điều kiện thích hợp, phức hợp PRC2 hoặc dạng tương đương về mặt chức năng của chúng có hoạt tính histon metyltransferaza đối với H3-K27. Theo một phương án thực hiện, phức hợp bao gồm thành phần được biểu hiện tái tổ hợp polypeptit, ví dụ, EZH2, EED, SUZ12, có hoặc không có RbAp48.

Thể đột biến Y641 phân lập của EZH2 được kết hợp với cơ chất histon. Cơ chất histon bao gồm nguồn thích hợp bất kỳ của histon polypeptit hoặc các mảnh của chúng có thể dùng làm cơ chất cho EZH2. Theo một phương án thực hiện, cơ chất histon bao gồm histon được tách ra từ đối tượng. Histon có thể được tách ra từ các tế bào của đối tượng bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ; phương pháp này là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và không cần chỉ rõ hơn nữa ở đây. Xem, ví dụ, Fang et al. (2004) *Phương pháp Enzymol* 377:213-26. Phù hợp với các ví dụ dưới đây, theo một phương án thực hiện, cơ chất histon được tạo ra dưới dạng nucleosom. Phù hợp với các ví dụ dưới đây, theo một phương án thực hiện, cơ chất histon được tạo ra dưới dạng nucleosom hồng cầu chim (gà).

Cơ chất histon được đề xuất như vậy có thể bao gồm hỗn hợp của các trạng thái của cải biến histon, bao gồm các trạng thái khác nhau của quá trình metyl hóa H3-K27 khi quan sát được bằng phân tích nhuộm Western bằng các kháng thể đặc hiệu trạng thái metyl hóa H3-

K27. Theo một phương án thực hiện, cơ chất histon có thể được tạo ra dưới dạng histon H3 tinh chế có chiều dài đầy đủ. Histon H3 tinh chế có chiều dài đầy đủ này có thể được tạo ra dưới dạng chế phẩm đồng nhất về các trạng thái của quá trình metyl hóa H3-K27, hoặc dưới dạng hỗn hợp của các trạng thái khác nhau của quá trình metyl hóa H3-K27. Chế phẩm đồng nhất của histon H3 phân lập về các trạng thái của quá trình metyl hóa H3-K27 có thể được điều chế một phần bằng cách đi qua cột ái lực miễn dịch chứa các kháng thể đặc hiệu trạng thái metyl hóa H3-K27 thích hợp hoặc bằng cách kết tủa miễn dịch sử dụng các hạt từ được phủ bằng các kháng thể đặc hiệu trạng thái metyl hóa H3-K27 thích hợp. Theo cách khác hoặc ngoài ra, trạng thái metyl hóa của H3-K27 có thể được đặc trưng là một phần của thực hiện thử nghiệm. Ví dụ, nguyên liệu ban đầu cơ chất histon có thể được đặc trưng là chứa 50 phần trăm H3-K27 không được metyl hóa, 40 phần trăm H3-K27 được monometyl hóa, 10 phần trăm H3-K27 được đimetyl hóa, và 0 phần trăm H3-K27 được trimetyl hóa.

Theo một phương án thực hiện, cơ chất histon bao gồm thư viện peptit hoặc peptit thích hợp bao gồm một hoặc nhiều trình tự axit amin liên quan đến histon H3, bao gồm, đặc biệt là, trình tự bao gồm H3-K27. Ví dụ, theo một phương án thực hiện, cơ chất histon là mảnh peptit tương ứng với các gốc axit amin 21-44 của histon H3. Thư viện peptit hoặc peptit có thể được điều chế bằng peptit tổng hợp theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này và tuỳ ý được cải biến để đưa vào mức metyl hóa lysin mong muốn bất kỳ tương ứng với H3-K27. Như được mô tả trong các ví dụ dưới đây, các peptit này cũng có thể được cải biến đểđưa vào nhãn, như biotin, hữu ích trong thực hiện thử nghiệm xuôi dòng. Theo một phương án thực hiện, nhãn được nối vào đầu tận amino (N) của peptit. Theo một phương án thực hiện nhãn được nối vào đầu tận carboxy (C) của peptit.

Việc phát hiện metyl hóa H3-K27 có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ. Theo một phương án thực hiện, nguồn nhóm metyl cho bao gồm metyl các nhóm được đánh dấu bằng nhãn có thể dò được. Nhãn có thể dò được theo một phương án thực hiện là nhãn đồng vị, ví dụ, triti. Các dạng nhãn khác có thể bao gồm, ví dụ, nhãn huỳnh quang.

Việc phát hiện quá trình tạo ra H3-K27 được trimetyl hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ. Ví dụ, việc phát hiện quá trình tạo ra H3-K27 được trimetyl hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm để dò việc hợp nhất của các nhóm metyl được đánh dấu, như được mô tả nêu trên, tuỳ ý kết hợp với sắc ký hoặc phương pháp khác để tách các sản phẩm được đánh dấu theo kích cỡ, ví dụ, điện di gel polyacrylamit (PAGE), điện di mao dẫn (CE), hoặc sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC). Theo cách khác hoặc ngoài ra, việc phát hiện quá trình tạo ra H3-K27 được trimetyl hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu với H3-K27 được trimetyl hóa.

Việc phát hiện quá trình chuyển hoá của H3-K27 được monometyl hóa thành H3-K27 được đimetyl hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ.

Theo một phương án thực hiện, sự chuyển hoá được đo bằng cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu với H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được đimetyl hóa. Ví dụ, lượng hoặc nồng độ ban đầu của H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được đimetyl hóa có thể được xác định bằng cách sử dụng các kháng thể thích hợp đặc hiệu với H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được đimetyl hóa. Sau khi kết hợp enzym, cơ chất, chất cho nhóm metyl, và hợp chất thử nghiệm, lượng hoặc nồng độ thu được của H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được đimetyl hóa có thể được xác định sau đó bằng cách sử dụng thích hợp các kháng thể đặc hiệu với H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được đimetyl hóa. Lượng hoặc nồng độ ban đầu và thu được của H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được đimetyl hóa sau đó có thể được so sánh. Theo cách khác hoặc ngoài ra, lượng hoặc nồng độ ban đầu và thu được của H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được đimetyl hóa sau đó có thể so với lượng tương ứng của các nồng độ từ mẫu kiểm chứng âm tính. Phản ứng của mẫu kiểm chứng âm tính, trong đó không có chất thử nghiệm trong thử nghiệm, có thể chạy song song hoặc dưới dạng mẫu kiểm chứng lịch sử. Kết quả của phản ứng kiểm chứng này có thể tuỳ ý được trừ kết quả của phản ứng thử nghiệm tương ứng trước khi hoặc kết hợp với việc so sánh nêu trên.

Do dạng đimetyl hóa của H3-K27 có thể được metyl hóa tiếp trong cùng thử nghiệm, việc giảm lượng hoặc nồng độ của H3-K27 được monometyl hóa có thể không xuất hiện tương ứng trực tiếp với mức tăng H3-K27 được đimetyl hóa. Trong trường hợp này, có thể cho rằng, tuy nhiên, việc giảm lượng hoặc nồng độ của H3-K27 được monometyl hóa, bởi tự nó, phản ánh quá trình chuyển hoá của H3-K27 được monometyl hóa thành H3-K27 được đimetyl hóa.

Việc phát hiện quá trình chuyển hoá của H3-K27 được đimetyl hóa thành H3-K27 được trimetyl hóa có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thích hợp bất kỳ. Theo một phương án thực hiện, sự chuyển hoá được đo bằng cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu với H3-K27 được đimetyl hóa và H3-K27 được trimetyl hóa. Ví dụ, lượng hoặc nồng độ ban đầu của H3-K27 được đimetyl hóa và H3-K27 được trimetyl hóa có thể được xác định bằng cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu với H3-K27 được đimetyl hóa và H3-K27 được trimetyl hóa thích hợp. Sau khi kết hợp của enzym, cơ chất, và hợp chất thử nghiệm, lượng hoặc nồng độ thu được của H3-K27 được đimetyl hóa và H3-K27 được trimetyl hóa có thể được xác định sau đó bằng cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu với H3-K27 được đimetyl hóa và H3-K27 được trimetyl hóa thích hợp. Lượng hoặc nồng độ ban đầu và thu được của H3-K27 được đimetyl hóa và H3-K27 được trimetyl hóa sau đó có thể được so sánh. Theo cách khác hoặc ngoài ra, lượng hoặc nồng độ ban đầu và thu được của H3-K27 được đimetyl hóa và H3-K27 được trimetyl hóa sau đó có thể so với lượng tương ứng của các nồng độ từ mẫu kiểm chứng âm tính. Phản ứng kiểm chứng âm tính, trong đó không có chất thử nghiệm nằm trong thử nghiệm, có thể chạy song song hoặc dưới dạng mẫu kiểm chứng lịch sử. Kết quả của phản

ứng kiểm chứng này có thể tuỳ ý được trừ tương ứng kết quả của phản ứng thử nghiệm trước khi hoặc kết hợp với việc làm so sánh nêu trên.

Chất thử nghiệm được nhận diện dưới dạng chất ức chế thể đột biến Y641 của EZH2 khi metyl hóa H3-K27 bằng hợp chất thử nghiệm ít hơn metyl hóa H3-K27 mà không có hợp chất thử nghiệm. Theo một phương án thực hiện, chất thử nghiệm được nhận diện dưới dạng chất ức chế thể đột biến Y641 của EZH2 khi quá trình tạo ra H3-K27 được trimetyl hóa với sự có mặt của hợp chất thử nghiệm ít hơn quá trình tạo ra H3-K27 được trimetyl hóa khi không có mặt hợp chất thử nghiệm.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp nhận diện chất ức chế chọn lọc thể đột biến Y641 của EZH2. Theo một phương án thực hiện phương pháp bao gồm bước kết hợp thể đột biến Y641 phân lập EZH2 với cơ chất histon, chất cho nhóm metyl (ví dụ, SAM), và hợp chất thử nghiệm, trong đó cơ chất histon bao gồm dạng H3-K27 được chọn từ nhóm bao gồm H3-K27 được monometyl hóa, H3-K27 được đimetyl hóa, và hỗn hợp của H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được đimetyl hóa, nhờ đó tạo ra hỗn hợp thử nghiệm; kết hợp EZH2 kiểu dại đã phân lập với cơ chất histon, chất cho nhóm metyl (ví dụ, SAM), và hợp chất thử nghiệm, trong đó cơ chất histon bao gồm dạng H3-K27 được chọn từ nhóm bao gồm H3-K27 được monometyl hóa, H3-K27 được đimetyl hóa, và hỗn hợp của H3-K27 được monometyl hóa và H3-K27 được đimetyl hóa, nhờ đó tạo ra hỗn hợp kiểm chứng; thực hiện thử nghiệm để dò trimetyl hóa cơ chất histon trong mỗi hỗn hợp thử nghiệm và hỗn hợp kiểm chứng; tính toán tỷ lệ giữa (a) trimetyl hóa với thể đột biến Y641 của EZH2 và hợp chất thử nghiệm (M+) với (b) trimetyl hóa với thể đột biến Y641 của EZH2 mà không có hợp chất thử nghiệm (M-); tính toán tỷ lệ giữa (c) trimetyl hóa với EZH2 kiểu dại và hợp chất thử nghiệm (WT+) với (d) trimetyl hóa với EZH2 kiểu dại mà không có hợp chất thử nghiệm (WT-); so sánh tỷ lệ (a)/(b) với tỷ lệ (c)/(d); và nhận diện hợp chất thử nghiệm dưới dạng chất ức chế chọn lọc thể đột biến Y641 của EZH2 khi tỷ lệ (a)/(b) thấp hơn tỷ lệ (c)/(d). Theo một phương án thực hiện, phương pháp còn bao gồm bước tính đến mẫu kiểm chứng âm tính mà không có hợp chất thử nghiệm cho một trong hai hoặc cả hai hỗn hợp thử nghiệm và hỗn hợp kiểm chứng.

Trong một số thử nghiệm, các chất phản ứng miễn dịch, ví dụ, các kháng thể và kháng nguyên, được sử dụng. Huỳnh quang có thể được sử dụng để đo hoạt tính enzym trong một số thử nghiệm. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "huỳnh quang" dùng để chỉ quy trình thông qua đó phân tử phát ra photon, do đó hấp thụ photon đi vào có năng lượng cao hơn bởi cùng phân tử. Phương pháp đặc hiệu để đánh giá hoạt tính sinh học của các hợp chất được bộc lộ được mô tả trong các ví dụ.

Việc cho tế bào hoặc đối tượng cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng có thể hoặc có thể dẫn đến quá trình điều biến (tức là, kích thích hoặc ức chế) hoạt tính của đích nội bào (ví

dụ, cơ chất). Một số đích nội bào có thể hoặc có thể được điều biến bằng các hợp chất theo sáng chế, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, protein metyltrasferaza.

Hoạt hóa dùng để chỉ việc đặt chế phẩm chứa chất (ví dụ, protein hoặc axit nucleic) ở trạng thái thích hợp để thực hiện chức năng sinh học mong muốn. Chế phẩm chứa chất có khả năng được hoạt hóa cũng có trạng thái chưa được hoạt hóa. Chế phẩm chứa chất được hoạt hóa có thể có chức năng sinh học ức chế hoặc kích thích, hoặc cả hai.

Việc tăng dùng để chỉ việc tăng hoạt tính sinh học mong muốn của chế phẩm chứa chất (ví dụ, protein hoặc axit nucleic). Việc tăng có thể xảy ra thông qua việc tăng nồng độ chế phẩm chứa chất.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "đường kiểm soát chu trình tế bào" dùng để chỉ đường sinh hóa liên quan đến quá trình điều biến kiểm soát chu trình tế bào. Đường kiểm soát chu trình tế bào có thể có hiệu quả kích thích hoặc ức chế, hoặc cả hai, đối với một hoặc nhiều chức năng bao gồm kiểm soát chu trình tế bào. Đường kiểm soát chu trình tế bào bao gồm ít nhất hai chế phẩm chứa chất, tốt hơn là các protein, cả hai chế phẩm này đều góp phần vào quá trình điều biến kiểm soát chu trình tế bào. Đường kiểm soát chu trình tế bào có thể được hoạt hóa thông qua sự hoạt hóa một hoặc nhiều thành viên của đường kiểm soát chu trình tế bào. Tốt hơn, nếu đường kiểm soát chu trình tế bào là đường tạo tín hiệu sinh hóa.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "chất điều chỉnh kiểm soát chu trình tế bào" dùng để chỉ chế phẩm chứa chất có thể hoạt động chức năng, ít nhất là một phần, trong quá trình điều biến việc kiểm soát chu trình tế bào. Chất điều chỉnh kiểm soát chu trình tế bào có thể có hiệu quả kích thích hoặc ức chế, hoặc cả hai, đối với một hoặc nhiều chức năng bao gồm kiểm soát chu trình tế bào. Chất điều chỉnh kiểm soát chu trình tế bào có thể là protein hoặc không phải là protein.

Việc điều trị bệnh ung thư hoặc rối loạn tăng sinh tế bào có thể dẫn đến hoặc có thể gây ra tỷ lệ tử vong của tế bào, và tốt hơn là, tỷ lệ tử vong của tế bào sẽ dẫn đến làm giảm ít nhất 10% số lượng tế bào trong quần thể. Tốt hơn nữa là, tỷ lệ tử vong của tế bào nghĩa là làm giảm ít nhất 20%; tốt hơn nữa là làm giảm ít nhất 30%; tốt hơn nữa là làm giảm ít nhất 40%; tốt hơn nữa là làm giảm ít nhất 50%; tốt nhất là làm giảm ít nhất 75%. Số lượng các tế bào trong quần thể có thể đo được bằng phương tiện có thể sử dụng lại bất kỳ. Số lượng các tế bào trong quần thể có thể đo được bằng phân loại tế bào hoạt hóa bằng huỳnh quang (FACS), kính hiển vi huỳnh quang miễn dịch và kính hiển vi quang học. Phương pháp đo tỷ lệ tử vong của tế bào được thể hiện trong Li *et al.*, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100(5): 2674-8, 2003. Theo một khía cạnh, tỷ lệ tử vong của tế bào xảy ra bằng cách chết theo chương trình.

Tốt hơn là, lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, sẽ không gây độc tế bào đáng kể đến các tế bào bình thường. Lượng có tác dụng điều trị của hợp chất không gây độc tế bào đáng kể đến các tế bào bình thường nếu việc dùng hợp chất với lượng có tác dụng điều trị

không gây ra tỷ lệ tử vong của tế bào lớn hơn 10% tế bào bình thường. Lượng có tác dụng điều trị của hợp chất không gây ảnh hưởng đáng kể khả năng sống sót của các tế bào bình thường nếu việc dùng hợp chất với lượng có tác dụng điều trị không gây ra tỷ lệ tử vong của tế bào lớn hơn 10% tế bào bình thường. Theo một khía cạnh, tỷ lệ tử vong của tế bào xảy ra bằng cách chết theo chương trình.

Cho tế bào tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, có thể hoặc có thể gây ra hoặc hoạt hóa tỷ lệ tử vong của tế bào một cách có chọn lọc trong các tế bào ung thư. Việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, có thể hoặc có thể gây ra hoặc hoạt hóa tỷ lệ tử vong của tế bào một cách có chọn lọc trong các tế bào ung thư. Việc cho tế bào tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, có thể hoặc có thể gây ra tỷ lệ tử vong của tế bào một cách có chọn lọc trong một hoặc nhiều tế bào bị ảnh hưởng bởi rối loạn tăng sinh tế bào. Tốt hơn là, việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, sẽ gây ra tỷ lệ tử vong của tế bào một cách có chọn lọc trong một hoặc nhiều tế bào bị ảnh hưởng bởi rối loạn tăng sinh tế bào.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư (ví dụ, diễn biến của có thể được tác động bằng cách điều biến quá trình metyl hóa protein qua trung gian EZH2) bằng cách cho đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, trong đó việc dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, dẫn đến một hoặc nhiều kết quả sau: ngăn ngừa quá trình tăng sinh tế bào ung thư bằng cách tích tụ các tế bào trong một hoặc nhiều pha của chu trình tế bào (ví dụ, G1, G1/S, G2/M), hoặc gây ra suy yếu tế bào, hoặc thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào khối u; thúc đẩy tỷ lệ tử vong của tế bào trong các tế bào ung thư nhờ gây độc tế bào, gây hoại tử hoặc chết theo chương trình, mà không có lượng đáng kể tỷ lệ chết tế bào trong các tế bào bình thường, hoạt tính kháng khối u ở các động vật với chỉ số trị liệu ít nhất là 2. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "chỉ số trị liệu" là liều lượng chống chịu tối đa được chia cho liều lượng có hiệu lực. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp được sử dụng để xác định các ứng viên thích hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể viện dẫn đến các tài liệu tham khảo chung cho phần mô tả chi tiết các kỹ thuật đã biết được đề cập trong bản mô tả này hoặc kỹ thuật tương đương. Các tài liệu này bao gồm Ausubel *et al., Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley và Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et*

al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Các tài liệu này có thể, tất nhiên, cũng được viện dẫn đến khi thực hiện hoặc sử dụng khía cạnh theo sáng chế.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "trị liệu kết hợp" hoặc "đồng trị liệu" bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, và ít nhất chất thứ hai là một phần của phác đồ điều trị đặc biệt được dự định để thu được hiệu quả có lợi từ sự đồng tác động của các tác nhân trị liệu này. Hiệu quả có lợi của sự kết hợp này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đồng tác động dược động học hoặc dược động lực học thu được từ sự kết hợp của các tác nhân trị liệu. Việc dùng các tác nhân trị liệu kết hợp thông thường được thực hiện qua khoảng thời gian xác định (thường là phút, giờ, ngày hoặc tuần tùy thuộc vào sự kết hợp được chọn). "Trị liệu kết hợp" có thể, nhưng thường không chỉ giới hạn ở, được dự định để bao gồm việc dùng hai hoặc nhiều tác nhân trị liệu là một phần của phác đồ đơn liệu pháp riêng rẽ dẫn đến sự kết hợp ngẫu nhiên và tùy ý của sáng chế.

"Trị liệu kết hợp" được dự định bao hàm việc dùng các tác nhân trị liệu theo cách lần lượt, trong đó mỗi tác nhân trị liệu được dùng ở thời điểm khác nhau, cũng như việc dùng các tác nhân trị liệu này, hoặc ít nhất hai trong số tác nhân trị liệu, theo cách đồng thời về cơ bản. Việc dùng đồng thời về cơ bản có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cho đối tượng sử dụng một viên nang có tỷ lệ cố định của mỗi tác nhân trị liệu hoặc trong nhiều viên nang, một viên nang cho mỗi nhân trị liệu. Việc dùng lần lượt hoặc việc dùng về cơ bản là đồng thời mỗi tác nhân trị liệu có thể bị ảnh hưởng bởi con đường thích hợp bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường miệng, đường trong tĩnh mạch, đường trong cơ, và hấp thu trực tiếp thông qua mô màng niêm dịch. Các tác nhân trị liệu có thể được dùng bằng con đường giống nhau hoặc bằng con đường khác nhau. Ví dụ, tác nhân trị liệu thứ nhất của sự kết hợp được chọn có thể được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch mặc dù các tác nhân trị liệu khác của sự kết hợp có thể được dùng qua đường miệng. Theo cách khác, ví dụ, tất cả các tác nhân trị liệu có thể được dùng qua đường miệng hoặc tất cả các tác nhân trị liệu có thể được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch. Trình tự các tác nhân trị liệu được dùng không phải là giới hạn chặt chẽ.

"Trị liệu kết hợp" cũng bao hàm việc dùng các tác nhân trị liệu như được mô tả nêu trên kết hợp tiếp với các thành phần có hoạt tính sinh học khác và phép trị liệu không dùng thuốc (ví dụ, *ph*ẫu thuật hoặc điều trị bằng phóng xạ). Khi việc trị liệu kết hợp còn bao gồm việc điều trị không dùng thuốc, việc điều trị không dùng thuốc có thể được tiến hành ở thời điểm thích hợp bất kỳ chừng nào hiệu quả có lợi từ sự đồng tác động của sự kết hợp của các tác nhân trị liệu và việc điều trị không dùng thuốc đạt được. Ví dụ, trong các trường hợp thích hợp, hiệu quả có lợi vẫn đạt được khi việc điều trị không dùng thuốc được loại tạm thời ra khỏi việc dùng các tác nhân trị liệu, tất nhiên là nhiều ngày hoặc thậm chí là nhiều tuần.

Hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, tương tự hoặc dẫn xuất của chúng, có thể được dùng kết hợp với chất hóa trị liệu thứ hai. Chất hóa trị liệu thứ hai (cũng được gọi là chất chống ung thư hoặc chất chống tăng sinh) có thể là chất alkyl hoá; chất kháng sinh; chất chống chuyển hóa; chất khử độc; interferon; kháng thể đơn dòng hoặc kháng thể đa dòng; chất ức chế EGFR; chất ức chế HER2; chất ức chế histon đeaxetylaza; hormon; chất ức chế nguyên phân; chất ức chế MTOR; chất ức chế đa kinaza; chất ức chế serin/threonin kinaza; chất ức chế tyrosin kinaza; chất ức chế VEGF/VEGFR; taxan hoặc dẫn xuất taxan, chất ức chế aromataza, antraxyclin, thuốc đích vi ống, thuốc độc topoisomeraza, chất ức chế đích phân tử hoặc enzym (ví dụ, kinaza hoặc protein metyltransferaza), thuốc tương tự xytiđin hoặc các chất hóa trị liệu khác, chất chống ung thư hoặc chất chống tăng sinh được liệt kê trong www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp.

Chất alkyl hoá được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclophosphamit (Cytoxan; Neosar); clorambuxil (Leukeran); melphalan (Alkeran); carmustine (BiCNU); busulfan (Busulfex); lomustine (CeeNU); dacarbazine (DTIC-Dome); oxaliplatin (Eloxatin); carmustine (Gliadel); nếuosfamit (Ifex); mecloetamin (Mustargen); busulfan (Myleran); carboplatin (Paraplatin); xisplatin (CDDP; Platinol); temozolomide (Temodar); thiotepa (Thioplex); bendamustine (Treanda); hoặc streptozocin (Zanosar).

Chất kháng sinh được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đoxorubixin (Adriamycin); đoxorubixin liposomal (Doxil); mitoxantrone (Novantrone); bleomycin (Blenoxane); daunorubicin (Cerubidine); daunorubicin liposomal (DaunoXome); dactinomycin (Cosmegen); epirubicin (Ellence); idarubicin (Idamycin); plicamycin (Mithracin); mitomycin (Mutamycin); pentostatin (Nipent); hoặc valrubicin (Valstar).

Chất chống chuyển hóa được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, fluorouracil (Adrucil); capecitabine (Xeloda); hyđroxyure (Hydrea); mercaptopurin (Purintol); pemetrexed (Alimta); fludarabine (Fludara); nelarabine (Arranon); cladribine (Cladribine Novaplus); clofarabine (Clolar); xytarabin (Cytosar-U); decitabine (Dacogen); xytarabin liposomal (DepoCyt); hyđroxyure (Droxia); pralatrexate (Folotyn); floxuriđine (FUDR); gemcitabine (Gemzar); cladribine (Leustatin); fludarabine (Oforta); metotrexate (MTX; Rheumatrex); metotrexate (Trexall); thioguanine (Tabloid); TS-1 hoặc xytarabin (Tarabine PFS).

Chất khử độc được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amifostin (Ethyol) hoặc mesna (Mesnex).

Interferon được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, interferon alfa-2b (Intron A) hoặc interferon alfa-2a (Roferon-A).

Các kháng thể đa dòng hoặc đơn dòng được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trastuzumab (Herceptin); ofatumumab (Arzerra); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); cetuximab (Erbitux); panitumumab (Vectibix); tositumomab/iodine131

tositumomab (Bexxar); alemtuzumab (Campath); ibritumomab (Zevalin; In-111; Y-90 Zevalin); gemtuzumab (Mylotarg); eculizumab (Soliris) ordenosumab.

Chất ức chế EGFR được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gefitinib (Iressa); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbitux); erlotinib (Tarceva); panitumumab (Vectibix); PKI-166; canertinib (CI-1033); matuzumab (Emd7200) hoặc EKB-569.

Chất ức chế HER2 được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trastuzumab (Herceptin); lapatinib (Tykerb) hoặc AC-480.

Chất ức chế histon đeaxetylaza bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vorinostat (Zolinza).

Hormon được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tamoxifen (Soltamox; Nolvadex); raloxifene (Evista); megestrol (Megace); leuprolide (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur) ; fulvestrant (Faslodex); letrozole (Femara); triptorelin (Trelstar LA; Trelstar Depot) ; exemestane (Aromasin) ; goserelin (Zoladex) ; bicalutamit (Casodex); anastrozole (Arimidex); fluoxymesterone (Androxy; Halotestin); medroxyprogesterone (Provera; Depo-Provera); estramustine (Emcyt); flutamit (Eulexin); toremifene (Fareston); degarelix (Firmagon); nilutamit (Nilandron); abarelix (Plenaxis); hoặc testolactone (Teslac).

Chất ức chế nguyên phân được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paclitaxel (Taxol; Onxol; Abraxane); đoxetaxel (Taxotere); vincristine (Oncovin; Vincasar PFS); vinblastine (Velban); etoposide (Toposar; Etopophos; VePesid); teniposide (Vumon); ixabepilone (Ixempra); nocodazol; epothilone; vinorelbine (Navelbine); camptothecin (CPT); irinotecan (Camptosar); topotecan (Hycamtin); amsacrine hoặc lamellarin D (LAM-D).

Chất ức chế MTOR được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, everolimus (Afinitor) hoặc temsirolimus (Torisel); rapamune, ridaforolimus; hoặc AP23573.

Chất ức chế đa kinaza được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); BIBW 2992; E7080; Zd6474; PKC-412; motesanib; hoặc AP24534.

Chất ức chế serin/threonin kinaza được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ruboxistaurin; eril/easudil hyđroclorua; flavopiridol; seliciclib (CYC202; Roscovitrine); SNS-032 (BMS-387032); Pkc412; bryostatin; KAI-9803;SF1126; VX-680; Azd1152; Arry-142886 (AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP-1347 hoặc PD 332991.

Chất ức chế tyrosin kinaza được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, erlotinib (Tarceva); gefitinib (Iressa); imatinib (Gleevec); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); trastuzumab (Herceptin); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbitux); panitumumab (Vectibix); everolimus (Afinitor); alemtuzumab (Campath); gemtuzumab (Mylotarg); temsirolimus (Torisel); pazopanib (Votrient); dasatinib (Sprycel); nilotinib (Tasigna); vatalanib (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606 CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; hoặc AMG888.

Chất ức chế VEGF/VEGFR được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bevacizumab (Avastin); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); ranibizumab; pegaptanib; hoặc vandetinib.

Thuốc đích vi ống được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paclitaxel, đoxetaxel, vincristin, vinblastin, nocodazol, epothilones và navelbine.

Thuốc độc topoisomeraza được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, teniposide, etoposide, adriamycin, camptothecin, daunorubicin, dactinomycin, mitoxantrone, amsacrine, epirubicin và idarubicin.

Taxan hoặc dẫn xuất taxan được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paclitaxel và docetaxol.

Các chất hóa trị liệu, chất chống ung thư, chất chống tăng sinh chung được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, altretamin (Hexalen); isotretinoin (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); tretinoin (Vesanoid); azacitidine (Vidaza); bortezomib (Velcade) asparaginase (Elspar); levamisole (Ergamisol); mitotane (Lysodren); procarbazine (Matulane); pegaspargase (Oncaspar); denileukin diftitox (Ontak); porfimer (Photofrin); aldesleukin (Proleukin); lenalidomide (Revlimid); bexarotene (Targretin); thalidomide (Thalomid); temsirolimus (Torisel); arsen trioxit (Trisenox); verteporfin (Visudyne); mimosine (Leucenol); (1M tegafur - 0,4 M 5-clo-2,4-đihyđroxypyrimiđin - 1 M kali oxonate) hoặc lovastatin.

Theo một khía cạnh khác, chất hóa trị liệu thứ hai có thể là xytokin như G-CSF (bạch cầu hạt yếu tố kích thích quần thể). Theo một khía cạnh khác, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, tương tự hoặc dẫn xuất của chúng, có thể được dùng kết hợp với trị liệu phóng xạ. Trị liệu phóng xạ cũng có thể được dùng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và chất hóa trị liệu khác được đề cập trong bản mô tả này là một phần của phép trị liệu nhiều chất. Theo một khía cạnh khác nữa, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, tương tự hoặc dẫn xuất của chúng, có thể được dùng kết hợp với các hỗn hợp hóa trị liệu chuẩn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, CMF (xyclophosphamit, metotrexate và 5-fluorouracil), CAF (xyclophosphamit, adriamycin và 5-fluorouracil), AC (adriamycin và xyclophosphamit), FEC (5-fluorouracil, epirubicin, và xyclophosphamit), ACT hoặc ATC (adriamycin, xyclophosphamit, và paclitaxel), rituximab, Xeloda (capecitabine), Xisplatin (CDDP), Carboplatin, TS-1 (tegafur, gimestat và otastat kali ở tỷ lệ mol là 1:0,4:1), Camptothecin-11 (CPT-11, Irinotecan hoặc Camptosar□), CHOP (xyclophosphamit, hyđroxydaunorubicin, oncovin, và prednisone hoặc prednisolone), R-CHOP (rituximab, xyclophosphamit, hyđroxydaunorubicin, oncovin, prednisone hoặc prednisolone), hoặc CMFP (xyclophosphamit, metotrexate, 5-fluorouracil và prednisone).

Theo các phương án được ưu tiên, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng, tiền dược chất, chất chuyển hóa, chất đa hình hoặc solvat của chúng, có thể được dùng với chất ức

chế enzym, như kinaza thụ thể hoặc không thụ thể. Kinaza thụ thể và không thụ thể là, ví dụ, tyrosin kinaza hoặc serin/threonin kinaza. Chất ức chế kinaza được đề cập trong bản mô tả này là các phân tử nhỏ, axit polynucleic, polypeptit, hoặc các kháng thể.

Chất ức chế kinaza được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Bevacizumab (các đích VEGF), BIBW 2992 (các đích EGFR và Erb2), Cetuximab/Erbitux (các đích Erb1), Imatinib/Gleevic (các đích Bcr-Abl), Trastuzumab (các đích Erb2), Gefitinib/Iressa (các đích EGFR), Ranibizumab (các đích VEGF), Pegaptanib (các đích VEGF), Erlotinib/Tarceva (các đích Erb1), Nilotinib (các đích Bcr-Abl), Lapatinib (các đích Erb1 và Erb2/Her2), GW-572016/lapatinib ditosylat (các đích HER2/Erb2), Panitumumab/Vectibix (các đích EGFR), Vandetinib (các đích RET/VEGFR), E7080 (multiple các đích bao gồm RET và VEGFR), Herceptin (các đích HER2/Erb2), PKI-166 (các đích EGFR), Canertinib/CI-1033 (các đích EGFR), Sunitinib/SU-11464/Sutent (các đích EGFR và FLT3), Matuzumab/Emd7200 (các đích EGFR), EKB-569 (các đích EGFR), Zd6474 (các đích EGFR và VEGFR), PKC-412 (các đích VEGR và FLT3), Vatalanib/Ptk787/ZK222584 (các đích VEGR), CEP-701 (các đích FLT3), SU5614 (các đích FLT3), MLN518 (các đích FLT3), XL999 (các đích FLT3), VX-322 (các đích FLT3), Azd0530 (các đích SRC), BMS-354825 (các đích SRC), SKI-606 (các đích SRC), CP-690 (các đích JAK), AG-490 (các đích JAK), WHI-P154 (các đích JAK), WHI-P131 (các đích JAK), sorafenib/Nexavar (các đích RAF kinaza, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-ß, KIT, FLT-3, và RET), Dasatinib/Sprycel (BCR/ABL và Src), AC-220 (các đích Flt3), AC-480 (hướng đích tất cả các protein HER, "panHER"), Motesanib diphosphat (các đích VEGF1-3, PDGFR, và c-kit), Denosumab (các đích RANKL, ức chế SRC), AMG888 (các đích HER3), và AP24534 (nhiều đích bao gồm Flt3).

Chất ức chế serin/threonin kinaza được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Rapamune (các đích mTOR/FRAP1), Deforolimus (các đích mTOR), Certican/Everolimus (các đích mTOR/FRAP1), AP23573 (các đích mTOR/FRAP1), Eril/Fasudil hyđroclorua (các đích RHO), Flavopiridol (các đích CDK), Seliciclib/CYC202/Roscovitrine (các đích CDK), SNS-032/BMS-387032 (các đích CDK), Ruboxistaurin (các đích PKC), Pkc412 (các đích PKC), Bryostatin (các đích PKC), KAI-9803 (các đích PKC), SF1126 (các đích PI3K), VX-680 (các đích Aurora kinaza), Azd1152 (các đích Aurora kinaza), Arry-142886/AZD-6244 (các đích MAP/MEK), SCIO-469 (các đích MAP/MEK), GW681323 (các đích MAP/MEK), CC-401 (các đích JNK), CEP-1347 (các đích JNK), và PD 332991 (các đích CDK).

Rối loạn trong đó Quá trình metyl hóa protein qua trung gian EZH2 đóng một phần vai trò có thể là bệnh thần kinh. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể cũng được sử dụng để điều trị hoặc nghiên cứu các bệnh thần kinh như bệnh động kinh, bệnh tâm thần phân liệt, bệnh lưỡng cực hoặc các rối loạn tâm lý và/hoặc tâm thần khác, bệnh thần kinh, bệnh teo cơ xương,

và bệnh thoái biến thần kinh, ví dụ, bệnh thoái biến thần kinh. Bệnh thoái biến thần kinh được lấy làm ví dụ bao gồm: bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), và bệnh Parkinson. Các nhóm khác của bệnh thoái biến thần kinh bao gồm các bệnh gây ra bởi ít nhất một phần bởi sự kết tập của đa glutamin. Các bệnh của nhóm này bao gồm: bệnh Huntington, bệnh teo cơ hành tủy (SBMA hoặc bệnh Kennedy), chứng teo răng cưa nhân đỏ thể nhạt (DRPLA), chứng mất điều hòa tủy sống-tiểu não 1 (SCA1), chứng mất điều hòa tủy sống-tiểu não 2 (SCA2), bệnh Machado-Joseph (MJD; SCA3), chứng mất điều hòa tủy sống-tiểu não 6 (SCA6), chứng mất điều hòa tủy sống-tiểu não 7 (SCA7), và chứng mất điều hòa tủy sống-tiểu não 12 (SCA12).

Các bệnh khác bất kỳ trong đó quá trình metyl hóa biểu sinh, được thực hiện qua EZH2, đóng vai trò có thể điều trị được hoặc ngăn ngừa được bằng cách sử dụng các hợp chất và phương pháp được đề cập trong bản mô tả này, hoặc các bệnh và phương pháp điều trị tiềm năng của chúng có thể được nghiên cứu với các hợp chất được đề cập trong bản mô tả này.

Dược phẩm

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ được đề cập trong bản mô tả này kết hợp với ít nhất một tá dược hoặc chất mang dược dụng.

"Dược phẩm" là hỗn hợp chứa các hợp chất theo sáng chế ở dạng thích hợp để dùng cho đối tượng. Theo một phương án thực hiện, dược phẩm là ở dạng liều lớn hoặc liều đơn vị. Dạng liều đơn vị là dạng bất kỳ trong số nhiều dạng khác nhau bao gồm, ví dụ, viên nang, túi IV, viên nén, bơm đơn lẻ trên máy xông sol khí hoặc lọ nhỏ. Lượng hoạt chất (ví dụ, hỗn hợp của hợp chất hoặc muối, hydrat, solvat hoặc chất đồng phân của chúng được mô tả) ở dạng liều đơn vị của chế phẩm là lượng hữu hiệu và thay đổi theo việc điều trị cụ thể liên quan. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng đôi khi cần tiến hành thay đổi đường dùng theo liều lượng tùy thuộc vào độ tuổi và căn bệnh của bệnh nhân. Liều lượng cũng sẽ phụ thuộc vào đường dùng thuốc. Nhiều đường dùng được dự định bao gồm miệng, phổi, trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, da, dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, ngửi, khoang miệng, dưới lưỡi, trong màng phổi, nội tủy sống, qua mũi, và các hợp chất tương tự. Dạng liều lượng để dùng khu trú hoặc qua da hợp chất theo sáng chế bao gồm dạng bột, thuốc phun xịt, thuốc mỡ, dạng bột nhão, kem bôi, nước thơm, gel, dung dịch, miếng dán và dạng xông hít. Theo một phương án thực hiện, hoạt chất được trộn trong các điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng, và với chất bảo quản, chất đệm, hoặc chất đẩy bất kỳ được đòi hỏi.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, cụm từ "dược dụng" dùng để chỉ các hợp chất, anion, cation, nguyên liệu, chế phẩm, chất mang, và/hoặc dạng liều lượng, trong phạm vi đánh giá của y học, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và các động vật mà không có

đáp ứng độc tính, kích thích, dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ có lợi/rủi ro hợp lý.

"Tá dược dược dụng" nghĩa là tá dược có thể được sử dụng để bào chế dược phẩm nói chung là an toàn, không độc và không phải là tá dược sinh học cũng không phải là tá dược không mong muốn, và bao gồm tá dược có thể chấp nhận được để sử dụng trong thú y cũng như sử dụng cho con người. "Tá dược dược dụng" khi được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ bao gồm cả một và nhiều hơn một tá dược này.

Dược phẩm theo sáng chế được bào chế để tương hợp với đường dùng thuốc dự định của nó. Ví dụ về đường dùng bao gồm ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong da, dưới da, qua miệng (ví dụ, ngửi), da (khu trú), và qua niêm mạc. Các dung dịch hoặc huyền phù được sử dụng để dùng ngoài đường tiêu hóa, trong da, hoặc dưới da có thể bao gồm các hợp phần sau: chất pha loãng vô trùng như nước để tiêm, dung dịch nước muối, dầu không bay hơi, polyetylen glycol, glyxerin, propylen glycol hoặc các dung môi tổng hợp khác; chất kháng khuẩn như rượu benzylic hoặc metyl paraben; chất chống oxy hoá như axit ascorbic hoặc natri bisulfit; chất càng hóa như axit etylenđiamintetraaxetic; chất đệm như axetat, xitchuột hoặc phosphat, và chất điều chỉnh đếnnicity như natri clorua hoặc đextroza. Độ pH có thể được điều chỉnh bằng các axit hoặc các bazơ như axit clohyđric hoặc natri hyđroxit. Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được gắn kèm trong ống thuốc tiêm, bơm tiêm dùng một lần hoặc lọ nhỏ chứa nhiều liều được làm bằng thủy tinh hoặc nhựa.

Hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho đối tượng theo nhiều phương pháp đã biết hiện được sử dụng để điều trị hóa trị liệu. Ví dụ, để điều trị bệnh ung thư, hợp chất theo sáng chế có thể được tiêm trực tiếp vào khối u, được tiêm vào dòng máu hoặc cơ thể hoặc dùng qua đường miệng hoặc đưa vào thông qua da bằng miếng dán. Liều lượng được chọn phải đủ để tạo ra việc điều trị hiệu quả nhưng không quá cao để gây ra các tác dụng phụ không thể chấp nhận được. Tình trạng của căn bệnh (ví dụ, bệnh ung thư, bệnh tiền ung thư, và các bệnh tương tự) và sức khỏe của bệnh nhân tốt hơn là phải được kiểm tra kỹ trong quá trình sau điều trị và trong giai đoạn hợp lý sau điều trị.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng điều trị" khi được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ lượng dược chất để điều trị, cải thiện, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc căn bệnh đã xác định, hoặc để có hiệu quả ức chế hoặc điều trị phát hiện được. Hiệu quả này có thể dò được bằng phương pháp thử nghiệm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Lượng hữu hiệu chính xác cho đối tượng sẽ phụ thuộc vào thể trọng, kích cỡ, và sức khỏe của đối tượng; bản chất và mức độ của căn bệnh; và phương pháp điều trị hoặc kết hợp của phương pháp điều trị được chọn để dùng. Lượng có tác dụng điều trị cho trường hợp đã định có thể được xác định bằng thử nghiệm thông thường nằm trong chuyên môn và chỉ định của thầy thuốc. Theo khía cạnh được ưu tiên, bệnh hoặc căn bệnh cần được điều trị là bệnh ung thư. Theo một khía cạnh khác, bệnh hoặc căn bệnh cần được điều trị là rối loạn tăng sinh tế bào.

Đối với hợp chất bất kỳ, lượng có tác dụng điều trị có thể được ước tính vào lúc đầu trong thử nghiệm nuôi cấy tế bào, ví dụ, của các tế bào ung thư, hoặc ở các mô hình động vật, thông thường là chuột đồng, chuột nhắt, thỏ, chó, hoặc lợn. Mô hình động vật cũng có thể được sử dụng để xác định khoảng nồng độ thích hợp và đường dùng thuốc. Thông tin như vậy sau đó có thể được sử dụng để xác định liều lượng và đường dùng thuốc hữu ích để dùng ở người. Hiệu quả điều trị/phòng ngừa và độc tính có thể được xác định bằng phương pháp dược chuẩn trong môi trường nuôi cấy tế bào hoặc các động vật thử nghiệm, ví dụ, ED_{50} (liều lượng có tác dụng điều trị 50% quần thể) và LD_{50} (liều gây chết cho 50% quần thể). Tỷ lệ liều lượng giữa tác dụng gây độc và tác dụng điều trị là chỉ số trị liệu, và nó có thể được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ, LD_{50}/ED_{50}. Dược phẩm có chỉ số trị liệu cao là được ưu tiên. Liều lượng có thể thay đổi trong khoảng này tùy thuộc vào dạng liều lượng được sử dụng, độ nhạy của bệnh nhân, và đường dùng thuốc.

Liều lượng và việc dùng được điều chỉnh để thu được mức hoạt chất đủ hoặc để duy trì hiệu quả mong muốn. Các yếu tố có thể được tính đến bao gồm mức nghiêm trọng của tình trạng bệnh, tình trạng sức khỏe chung của đối tượng, độ tuổi, trọng lượng, và giới tính của đối tượng, chế độ ăn uống, thời gian và tần suất dùng, kết hợp thuốc, độ nhạy phản ứng, và sự dung nạp/đáp ứng với trị liệu. Dược phẩm tác động dài có thể được dùng hằng 3 đến 4 ngày, hằng tuần, hoặc mỗi hằng hai tuần tùy thuộc vào chu kỳ bán rã và tỷ lệ có hại của chế phẩm cụ thể.

Dược phẩm chứa hoạt chất theo sáng chế có thể được bào chế theo cách đã biết thông thường, ví dụ, bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, tạo viên bao đường, nghiền mịn, tạo nhũ tương, tạo nang, bẫy hoạt chất, hoặc dung môi hóa thông thường. Dược phẩm có thể được bào chế theo cách thông thường bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng bao gồm tá dược và/hoặc chất bổ trợ làm thuận lợi việc xử lý hoạt chất vào chế phẩm có thể được sử dụng trong dược. Tất nhiên, chế phẩm thích hợp tùy thuộc vào đường dùng thuốc đã chọn.

Dược phẩm thích hợp cho mục đích tiêm bao gồm dung dịch nước vô trùng (khi nước hòa tan được) hoặc dung dịch phân tán và bột vô trùng cho chế phẩm ngay tức thì chứa dung dịch tiêm vô trùng hoặc dung dịch phân tán. Đối với việc dùng trong tĩnh mạch, chất mang thích hợp bao gồm nước muối sinh lý, nước ức chế vi khuẩn, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) hoặc dung dịch nước muối đệm phosphat (PBS). Trong tất cả các trường hợp, chế phẩm phải là vô trùng và phải là lỏng để khả năng tiêm dễ dàng. Nó phải ổn định trong các điều kiện sản xuất và bảo quản và phải được bảo quản chống lại tác động gây nhiễm của vi sinh vật như vi khuẩn và nấm. Chất mang có thể là dung môi hoặc môi trường phân tán chứa, ví dụ, nước, etanol, polyol (ví dụ, glyxerol, propylen glycol, và polyetylen glycol lỏng, và các hợp chất tương tự), và hỗn hợp thích hợp của chúng. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng lớp phủ như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt theo yêu cầu trong trường hợp của dung dịch phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt. Việc ngăn ngừa tác

động của vi sinh vật có thể đạt được bằng các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit ascorbic, thimerosal, và các hợp chất tương tự. Trong một số trường hợp, sẽ tốt hơn là bao gồm chất đẳng trương, ví dụ, đường, các rượu poly như manitol và sorbitol, và natri clorua trong chế phẩm. Sự hấp thu kéo dài của chế phẩm tiêm được có thể xảy ra bằng cách chứa trong chế phẩm một chất làm trì hoãn sự hấp thu, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Dung dịch tiêm vô trùng có thể được điều chế bằng cách đưa hoạt chất vào một lượng theo yêu cầu trong dung môi thích hợp bằng một hoặc hỗn hợp của các thành phần được liệt kê nêu trên, khi yêu cầu, tiếp đó là lọc khử trùng. Nói chung, dung dịch phân tán được điều chế bằng cách đưa hoạt chất vào chất dẫn vô trùng chứa môi trường phân tán bazơ và các thành phần khác theo yêu cầu từ các thành phần được liệt kê nêu trên. Trong trường hợp của bột vô trùng cho chế phẩm chứa dung dịch tiêm vô trùng, phương pháp điều chế là làm khô bằng chân không và làm đông khô thu được bột chứa hoạt chất cộng với thành phần bổ sung mong muốn bất kỳ từ dung dịch đã lọc vô trùng trước đó của chúng.

Chế phẩm dùng qua đường miệng nói chung bao gồm chất pha loãng trơ hoặc chất mang dược dụng ăn được. Chúng có thể được gắn kèm trong viên nang gelatin hoặc được ép thành viên nén. Nhằm mục đích dùng điều trị qua đường miệng, hoạt chất có thể được đưa vào với tá dược và được sử dụng ở dạng viên nén, thuốc viên, hoặc viên nang. Chế phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể được bào chế bằng cách sử dụng chất mang lỏng để dùng làm chất sát trùng xúc miệng, trong đó hợp chất trong chất mang lỏng được đưa vào qua đường miệng và được xúc và nhổ hoặc nuốt. Các chất gắn kết, và/hoặc tá dược tương thích về mặt dược học có thể được chứa là một phần của chế phẩm. Viên nén, viên tròn, viên nang, thuốc viên và các dạng tương tự có thể chứa thành phần bất kỳ trong số các thành phần sau, hoặc các hợp chất có bản chất tương tự: chất gắn kết như vi tinh thể xenluloza, gôm tragacan hoặc gelatin; tá dược như tinh bột hoặc lactoza, chất phân rã như axit alginic, primogel, hoặc ngũ cốc tinh bột; chất bôi trơn như magie stearat hoặc sterote; tá dược chảy như silic đioxit coloit; chất làm ngọt như sucroza hoặc saccarin; hoặc chất điều hương như dầu bạc hà, metyl salixilat, hoặc vị cam.

Để dùng bằng cách ngửi, các hợp chất được phân phối ở dạng phun sol khí từ đồ chứa hoặc thiết bị phân phối nén áp, chứa chất đẩy thích hợp, ví dụ, khí như cacbon đioxit, hoặc máy phun mù.

Việc dùng nội hấp cũng có thể bằng phương tiện qua niêm mạc hoặc da. Để dùng qua niêm mạc hoặc da, các chất thấm thích hợp cho hàng rào cản thấm qua được sử dụng trong chế phẩm. Các chất thấm này nói chung đã biết trong lĩnh vực này, và bao gồm, ví dụ, để dùng qua niêm mạc, chất tẩy rửa, muối mật, và dẫn xuất axit fusidic. Việc dùng qua niêm mạc có thể được thực hiện thông qua việc sử dụng bình xịt vào mũi hoặc viên thuốc đạn. Để dùng qua da, hoạt chất được bào chế thành thuốc mỡ, sáp, gel, hoặc kem bôi là đã biết thông thường trong lĩnh vực này.

Hoạt chất có thể được bào chế với chất mang dược dụng sẽ bảo vệ hợp chất chống lại sự thanh thải nhanh ra khỏi cơ thể như chế phẩm giải phóng có kiểm soát, bao gồm các vật cấy ghép và hệ phân phối vi nang. Polyme dễ bị vi sinh vật phá hủy, tương hợp sinh học có thể được sử dụng như etylen vinyl axetat, polyanhyđrit, axit polyglycolic, colagen, polyorthoeste, và axit polylactic. Phương pháp bào chế các chế phẩm này là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Nguyên liệu cũng có thể thu được trên thị trường từ Alza Corporation và Nova Pharmaceuticals, Inc. Huyền phù liposomal (bao gồm liposom hướng đích các tế bào bị nhiễm với các kháng thể đơn dòng đến kháng nguyên virut) cũng có thể được sử dụng làm chất mang dược dụng. Các chất này có thể được điều chế theo phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, ví dụ, như được mô tả trong patent Mỹ số 4,522,811.

Có lợi là bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa ở dạng đơn vị liều lượng để dễ dàng cho việc dùng và độ đồng đều của liều lượng. Dạng đơn vị liều lượng khi được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều lượng đơn nhất cho đối tượng cần được điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng hoạt chất đã xác định trước được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị kết hợp mong muốn với chất mang dược tính theo yêu cầu. Phần mô tả về dạng đơn vị liều lượng theo sáng chế cho thấy bằng và trực tiếp phụ thuộc vào đặc điểm đặc trưng độc đáo của hoạt chất và tác dụng điều trị cụ thể đạt được.

Trong các ứng dụng trị liệu, liều lượng của dược phẩm được sử dụng theo sáng chế thay đổi tùy thuộc vào chất, độ tuổi, trọng lượng, và tình trạng lâm sàng của bệnh nhân tiếp nhận, và kinh nghiệm và chỉ định của thầy thuốc hoặc nhà thực hành chuyên nghiệp dùng phương pháp trị liệu, trong số các yếu tố khác ảnh hưởng đến liều lượng được chọn. Nói chung, liều lượng phải đủ để làm chậm lại, và tốt hơn là thoái lui, sự phát triển của khối u và cũng tốt hơn là làm thoái biến hoàn toàn bệnh ung thư. Liều lượng này có thể nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg mỗi ngày đến 5000 mg/kg mỗi ngày. Theo các khía cạnh được ưu tiên, liều lượng có thể nằm trong khoảng từ 1 mg/kg mỗi ngày đến 1000 mg/kg mỗi ngày. Theo một khía cạnh, liều lượng sẽ nằm trong khoảng từ 0,1 mg/ngày đến 50 g/ngày; nằm trong khoảng 0,1 mg/ngày đến 25 g/ngày; nằm trong khoảng 0,1 mg/ngày đến 10 g/ngày; nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 3 g/ngày; hoặc nằm trong khoảng từ 0,1 mg đến 1 g/ngày, ở dạng một liều, liều chia nhỏ, hoặc liều liên tục (liều lượng này có thể được điều chỉnh theo trọng lượng của bệnh nhân theo kg, diện tích bề mặt cơ thể theo m^2, và độ tuổi theo năm). Lượng hữu hiệu của dược chất là lượng tạo ra sự cải thiện xác định được một cách khách quan như lưu ý của thầy thuốc hoặc người theo dõi định lượng khác. Ví dụ, mức thoái biến của khối u ở bệnh nhân có thể được đo dựa vào đường kính của khối u. Việc giảm đường kính của khối u chỉ ra mức thoái biến. Mức thoái biến cũng được chỉ ra bởi sự không hoạt động của khối u tái diễn sau

điều trị đã ngừng. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "cách hiệu quả theo liều lượng" dùng để chỉ lượng hoạt chất để tạo ra hiệu quả sinh học mong muốn ở đối tượng hoặc tế bào.

Dược phẩm có thể được chứa trong đồ chứa, bao gói, hoặc thiết bị phân phối cùng với hướng dẫn sử dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo ra tiếp các muối. Tất cả các dạng này cũng được dự định trong phạm vi của sáng chế.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, "các muối dược dụng" dùng để chỉ dẫn xuất của các hợp chất theo sáng chế trong đó hợp chất gốc được cải biến bằng cách điều chế muối axit hoặc bazơ của chúng. Ví dụ về các muối dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axit hữu cơ và axit vô cơ của các gốc bazơ như amin, các muối kiềm hoặc hữu cơ của các gốc axit như axit carboxylic, và các axit tương tự. Các muối dược dụng bao gồm các muối không độc thông thường hoặc các muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc được tạo ra, ví dụ, từ axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Ví dụ, các muối không độc thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ và hữu cơ được chọn từ 2-axetoxybenzoic, 2-hyđroxyetan sulfonic, axetic, ascorbic, benzen sulfonic, benzoic, bicacbonic, cacbonic, xitric, eđetic, etan đisulfonic, 1,2-etan sulfonic, fumaric, glucoheptonic, gluconic, glutamic, glycolic, glycollyarsanilic, hexylresorcinic, hyđrabamic, hyđrobromic, clohyđric, hyđroiođic, hyđroxymaleic, hyđroxynaphtoic, isethionic, lactic, lactobionic, lauryl sulfonic, maleic, malic, mandelic, metan sulfonic, napsylic, nitric, oxalic, pamoic, pantothenic, phenylaxetic, phosphoric, polygalacturonic, propionic, salixyclic, stearic, subaxetic, sucxinic, sulfamic, sulfanilic, sulfuric, tannic, tartric, toluen sulfonic, và các axit amin xảy ra thông thường, ví dụ, glyxin, alanin, phenylalanin, arginin, v.v.

Ví dụ về các muối dược dụng khác bao gồm axit hexanoic, axit xyclopentan propionic, axit pyruvic, axit malonic, axit 3-(4-hyđroxybenzoyl)benzoic, axit xinnamic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbixyclo-[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxylic, axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit tertiary butylaxetic, axit muconic, và các hợp chất tương tự. Sáng chế cũng bao gồm các muối được tạo ra khi proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ, hoặc ion nhôm; hoặc kết hợp với bazơ hữu cơ như etanolamin, đietanolamin, trietanolamin, trometamin, N-metylglucamin, và các hợp chất tương tự.

Cần phải hiểu rằng tất cả các viện dẫn đến các muối dược dụng bao gồm các dạng cộng dung môi (các solvat) hoặc các dạng tinh thể (chất đa hình) như được xác định ở đây, của cùng một muối.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế dưới dạng este, ví dụ, các este dược dụng. Ví dụ, nhóm chức axit carboxylic trong hợp chất có thể được chuyển hoá thành

este tương ứng của nó, ví dụ, metyl, etyl hoặc este khác. Ngoài ra, nhóm rượu trong hợp chất có thể được chuyển hoá thành este tương ứng của nó, ví dụ, axetat, propionat hoặc este khác.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế dưới dạng tiền dược chất, ví dụ, dược dụng tiền dược chất. Các thuật ngữ "tiền thuốc" và "tiền dược chất" được sử dụng lẫn cho nhau ở đây và để chỉ hợp chất bất kỳ giải phóng thuốc gốc có hoạt tính *in vivo*. Do tiền dược chất đã biết làm tăng cường nhiều đặc tính mong muốn của dược phẩm (ví dụ, khả năng hoà tan, tính sinh khả dụng, sản xuất, v.v.), các hợp chất theo sáng chế có thể được phân phối ở dạng tiền dược chất. Do vậy, sáng chế được dự định bao hàm tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế, phương pháp phân phối chúng và chế phẩm chứa chúng. "Tiền dược chất" được dự định bao gồm chất mang có liên kết cộng hoá trị bất kỳ giải phóng thuốc gốc có hoạt tính theo sáng chế *in vivo* khi tiền dược chất này được dùng cho đối tượng. Tiền dược chất theo sáng chế được điều chế bằng cách cải biến các nhóm chức có mặt trong hợp chất sao cho các cải biến này được phân giải, bằng thao tác thông thường hoặc *in vivo*, thành hợp chất gốc. Tiền dược chất bao gồm các hợp chất theo sáng chế trong đó hyđroxy, amino, sulfhyđryl, carboxy hoặc nhóm cacbonyl được liên kết với nhóm bất kỳ có thể được phân giải *in vivo* để tạo ra lần lượt hyđroxyl tự do, amino tự do, sulfhyđryl tự do, carboxy tự do hoặc nhóm cacbonyl tự do.

Ví dụ về tiền dược chất bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các este (ví dụ, dẫn xuất axetat, đialkylaminoaxetat, format, phosphat, sulfat và benzoat) và carbamat (ví dụ, N,N-đimetylaminocarbonyl) của nhóm chức hyđroxy, este (ví dụ, etyl este , morpholinoetanol este) của nhóm chức carboxyl, dẫn xuất N-axyl (ví dụ, N-axetyl) các bazơ N-Mannich, các bazơ Schiff và enaminon của các nhóm chức amino, oxim, axetal, ketal và enol este của các nhóm chức keton và alđehyt trong các hợp chất theo sáng chế, và các hợp chất tương tự, xem Bundegaard, H., *Design of Prodrugs*, p1-92, Elesevier, New York-Oxford (1985).

Các hợp chất, hoặc các muối dược dụng, các este hoặc tiền dược chất của chúng, được dùng qua đường miệng, qua mũi, qua da, phổi, ngửi, qua khoang miệng, dưới lưỡi, trong màng bụng, dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, trực tràng, trong màng phổi, nội tủy sống và ngoài đường tiêu hóa. Theo một phương án thực hiện, hợp chất được dùng qua đường miệng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu được những lợi ích của các đường dùng nhất định.

Phác đồ liều lượng sử dụng các hợp chất được chọn phù hợp với nhiều yếu tố bao gồm loại, loài, độ tuổi, trọng lượng, giới tính và tình trạng dùng thuốc của bệnh nhân; mức nghiêm trọng của căn bệnh cần được điều trị; đường dùng thuốc; chức năng thận và gan của bệnh nhân; và hợp chất cụ thể hoặc muối của chúng được sử dụng. Thầy thuốc hoặc bác sỹ thú y có hiểu biết trung bình có thể xác định một cách dễ dàng và chính xác lượng hữu hiệu của thuốc cần để ngăn ngừa, chặn lại, hoặc làm ngừng sự tiến triển của căn bệnh.

Kỹ thuật bào chế và việc dùng các hợp chất được bộc lộ theo sáng chế có thể được tìm thấy trong *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co.,

Easton, PA (1995). Theo một phương án, các hợp chất được đề cập trong bản mô tả này, và các muối dược dụng của chúng, được sử dụng trong dược phẩm kết hợp với chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng. Chất mang thích hợp dược dụng bao gồm chất độn rắn trơ hoặc các chất pha loãng và vô trùng trong nước hoặc hữu cơ các dung dịch. Các hợp chất sẽ có mặt trong dược phẩm này với lượng đủ để thu được lượng liều lượng mong muốn nằm trong khoảng được đề cập trong bản mô tả này.

Tất cả phần trăm và tỷ lệ được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, là khối lượng. Các dấu hiệu và lợi ích khác theo sáng chế là hiển nhiên từ các ví dụ khác nhau. Các ví dụ được đưa ra để minh họa các hợp phần và phương pháp khác nhau hữu ích để ứng dụng thực tế sáng chế. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế. Trên cơ sở phần bộc lộ theo sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể nhận diện và sử dụng các hợp phần khác và phương pháp khác hữu ích để ứng dụng thực tế sáng chế.

Trong các sơ đồ tổng hợp được đề cập trong bản mô tả này, các hợp chất có thể được vẽ với một cấu hình cụ thể để đơn giản hóa. Cấu hình cụ thể này không giới hạn phạm vi của sáng chế sáng chế ở một hoặc chất đồng phân, chất hỗ biến, chất đồng phân vùng hoặc chất đồng phân lập thể khác, cũng không loại trừ hỗn hợp của chất đồng phân, chất hỗ biến, chất đồng phân vùng hoặc chất đồng phân lập thể; tuy nhiên, đã biết rằng chất đồng phân, chất hỗ biến, chất đồng phân vùng hoặc chất đồng phân lập thể đã định có thể có mức hoạt tính cao hơn so với chất đồng phân, chất hỗ biến, chất đồng phân vùng hoặc chất đồng phân lập thể khác.

Các hợp chất được thiết kế, được chọn và/hoặc được tối ưu hóa bằng phương pháp đã mô tả ở trên, khi đã được điều chế, có thể được đặc trưng bằng cách sử dụng nhiều thử nghiệm đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để xác định các hợp chất này có hoạt tính sinh học hay không. Ví dụ, các phân tử có thể được xác định đặc điểm bằng thử nghiệm thông thường, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các thử nghiệm được mô tả dưới đây, để xác định chúng có hoạt tính dự đoán, hoạt tính gắn kết và/hoặc tính đặc hiệu gắn kết hay không.

Hơn nữa, việc sàng lọc hiệu suất cao có thể được sử dụng để tăng tốc phân tích bằng cách sử dụng các thử nghiệm. Do đó, có thể sàng lọc nhanh các phân tử được đề cập trong bản mô tả này về hoạt tính, bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này. Các phương pháp chung để thực hiện sàng lọc hiệu suất cao được mô tả, ví dụ, trong Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; và patent Mỹ số 5,763,263. Thử nghiệm hiệu suất cao có thể sử dụng một hoặc nhiều kỹ thuật thử nghiệm khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các kỹ thuật được mô tả dưới đây.

Tất cả các công bố và tài liệu patent được nêu ở đây được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn như thể mỗi công bố hoặc tài liệu này cho thấy cụ thể và riêng biệt được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Trích dẫn của các công bố và tài liệu patent

này không được dự định là tài liệu thừa nhận rằng tài liệu bất kỳ này là tình trạng kỹ thuật thích hợp, nó cũng không phải là tài liệu thừa nhận về nội dung và ngày của các tài liệu này. Sáng chế sẽ được mô tả bằng phần mô tả được viết ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng sáng chế có thể được ứng dụng thực tế theo nhiều phương án và phần mô tả nêu trên và các ví dụ dưới đây nhằm mục đích minh họa và không giới hạn phạm vi của yêu cầu bảo hộ sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Thử nghiệm chung

NMR

Phổ ^{1}H-NMR được lấy bằng cách sử dụng $CDCl_3$ trừ khi có quy định khác và được ghi lại ở 400 hoặc 500 MHz bằng cách sử dụng các thiết bị từ Varian hoặc Oxford (500 MHz). Độ bội cho thấy là s=vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, quint = vạch năm, sxt = sextet, m = đa trùng, dd =vạch đôi của vạch đôi, dt = vạch đôi của vạch ba; br chỉ ra tín hiệu rộng.

LCMS và HPLC

Shimadzu LC-Q, Shimadzu LCMS-2010EV hoặc Waters Acquity Ultra Performance LC. HPLC: Sản phẩm được phân tích bằng Shimadzu SPD-20A với cột 150 x 4,5mm YMC ODS-M80 hoặc cột 150 x 4,6mm YMC-Pack Pro C18 ở 1,0ml/phút.

Pha động là MeCN:H2O=3:2 (chứa 0,3% SDS và 0,05% H_3PO_4),

0,05% TFA trong nước, 0,05% TFA trong axetonitril (gradien Initial 20%, tiếp theo là 0,05%TFA/MeCN đặc đến 95% trong 3 phút giữ trong 0,5 phút ở 3,51 đến 4,50 phút, tiếp theo là 0,05%TFA/MeCN đặc 20%).

Theo cách khác, LCMS, 2 phương pháp khác nhau được sử dụng; một phương pháp sử dụng hầu hết pH cao (METCR1600) và phương pháp kia sử dụng nhiều hợp chất chuẩn(METCR1416).

Axit formic 0,1% trong nước — Pha động "A" axit formic 0,1% trong axetonitril — Pha động "B" sử dụng Waters Atlantis dC18, 2,1 mm x 100 mm, cột 3um, với tốc độ dòng = 0,6 ml/phút nhiệt độ cột = 40□C; Thời gian (phút)%B 0,00 phút 5% B. 5,0 phút 100% B, 5,4 phút 100% B và .42 phút 5%B

Phương pháp 3,5 phút dùng để chỉ Atlantis dC18, 2,1 mm x 50 mm, cột 3um, tốc độ dòng 1ml/phút ở 40°C. Pha động A Axit formic (dung dịch nước) 0,1% pha động B axit formic (MeCN) 0,1%, tiêm 3 uL, gradien 0 phút (5% hữu cơ), 2,5 phút (100% hữu cơ), 2,7 phút (100% hữu cơ), 2,71 phút (5% hữu cơ), 3,5 phút (5% hữu cơ)

Phương pháp 7,0 phút dùng để chỉ Atlantis dC18, 2,1 mm x 100 mm, cột 3um, tốc độ dòng 0,6ml/phút ở 40°C. Pha động A Axit formic (dung dịch nước) 0,1% pha động B axit formic

(MeCN) 0,1%, bơm 3 uL, građien 0 phút (5% hữu cơ), 5 phút (100% hữu cơ), 5,4 phút (100% hữu cơ), 5,42 phút (5% hữu cơ), 7 phút (5% hữu cơ)

Cả hai phương pháp 3.5 và 7 phút được thực hiện trên hệ MS18 Shimadzu LCMS-2010EV hoặc a MS19 Shimadzu LCMS-2010EV sử dụng bơm LC-20AB và bộ dò SPD-M20A PDA.

Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC/MS bằng cách sử dụng hệ Waters AutoPurification với bộ dò khối 3100.

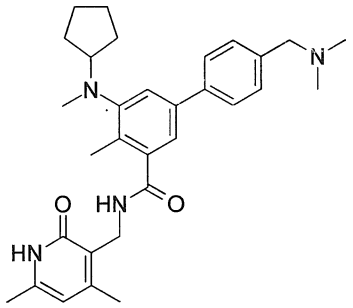
Phân tích HPLC cũng có thể được thực hiện trên Shimdazu LC-2010 CHT bằng cách sử dụng cột YMC ODS-A, C18, (150x4,6 x5 um) ở nhiệt độ môi trường với tốc độ dòng 1,4 ml/phút. Thể tích bơm là 10 ul được sử dụng và việc dò xảy ra nhờ UV/PDA. Pha động A là 0,05% TFA trong nước và pha động B là 0,05% TFA trong axetonitril với chương trình građien là khơi mào 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, ở 9,51 đến 12 phút B. đặc 0,5%. Chất pha loãng là pha động

Các yếu tố khác

Sắc ký cột nhanh tự động được thực hiện trên Biotage Isolera phiên bản 4. 10g hộp SNAP chạy ở 12 ml/phút hoặc hộp 25g SNAP chạy ở 25 ml/phút và dò ở 254 nm và 280 nm.

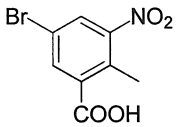
Việc khử nitril chọn lọc có thể được thực hiện trên ThalesNano H-Cube® theo các điều kiện đã được mô tả trong quy trình thử nghiệm.

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất 1: 5-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropuriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 1

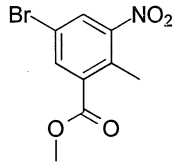
Bước 1: Axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic



Dung dịch đang khuấy chứa axit 2-metyl-3-nitrobenzoic (50g, 276,2mmol) trong H_2SO_4 đặc (200mL), 1,3-đibromo-5,5-đimetyl-2,4-imiđazoliđinđion (43,4g, 151,8mmol) được bổ sung vào từng phần ở nhiệt độ trong phòng và chất phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Khi hoàn thành, chất phản ứng được rót lên nước đá lạnh, chất rắn kết tủa được

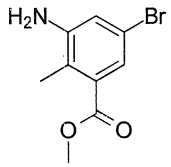
lọc, phần cặn thu được được rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn (71,7g, hiệu suất 100%).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat



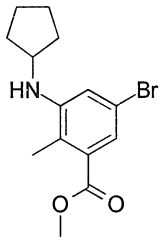
Dung dịch đang khuấy chứa axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic (287g, 1103mmol) trong DMF (150mL), natri cacbonat (468g, 4415mmol) và metyl iođua (626,63g, 4415mmol) được bổ sung vào. Chất phản ứng thu được được làm nóng ở 60°C trong 8 giờ. Khi hoàn thành, chất rắn kết tủa được lọc, phần cặn rửa bằng đietyl ete (5 lần). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô mong muốn (302g, hiệu suất 99%).

Bước 3: Metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat



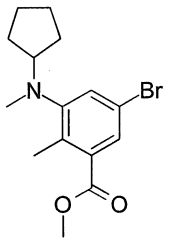
Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat (150g, 544mmol) trong etanol (750mL), clorua amoni (150g, 2777mmol) được hòa tan trong nước (750mL) và bột sắt (93,3g, 1636mmol) được bổ sung vào kết hợp khuấy. Chất phản ứng thu được được làm nóng ở 80°C trong 7 giờ. Khi hoàn thành, chất phản ứng được lọc qua xelit thu được nước rửa và etyl axetat, phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn.

Bước 4: Metyl 5-bromo-3-(xyclopentylamino)-2-metylbenzoat



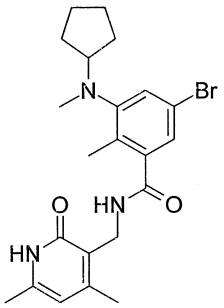
Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (0,3g, 1,33mmol) và xyclopentanon (0,56g, 6,6mmol) trong metanol (3mL), axit axetic (0,159g, 2,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, natri xyanobohyđrit (0,208g, 3,3mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất mong muốn.

Bước 5: Metyl 5-bromo-3-(xyclopentyl(metyl)amino)-2-metylbenzoat



Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(xyclopentylamino)-2-metylbenzoat thô (0,7g, 2,25mmol) trong axetonitril (15mL), cesi cacbonat (1,47g, 4,50mmol) và metyl iođua (1,6g, 11,26mmol) được bổ sung vào; chất phản ứng thu được được làm nóng ở 80°C trong 7 giờ. Khi hoàn thành, chất phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc, phần cặn được rửa bằng etyl axetat và phần dịch lọc được cô và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất mong muốn (0,6g, hiệu suất 82%).

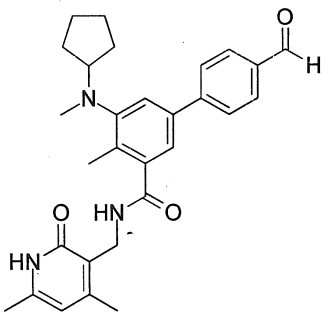
Bước 6: 5-bromo-3-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit



Dung dịch nước NaOH (0,11g, 2,75mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(xyclopentyl(metyl)amino)-2-metylbenzoat (0,6g, 1,8mmol) trong MeOH (1,5mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng lên đến độ pH 6 và pH 4 được điều chỉnh bằng cách sử dụng axit xitric. Quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và được cô để tạo ra axit tương ứng (0,5g, hiệu suất 87%).

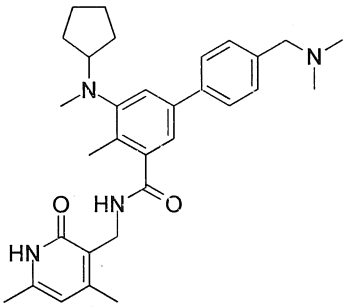
Axit (0,5g, 1,60mmol) sau đó được hòa tan trong DMSO (3mL) và 3-(amino metyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,49g, 3,22mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (1,25g, 2,41mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất phản ứng được rót vào nước đá để thu được chất rắn, chất rắn này được lọc và rửa bằng axetonitril tiếp đó là ete để thu được hợp chất mong muốn (0,315g, hiệu suất 44%).

Bước 7: Tổng hợp 5-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Dung dịch của 5-bromo-3-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng), axit (4-formylphenyl)boronic (1,2 đương lượng) và Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) trong 1,4-đioxan (4mL) được sục khí agon trong 10 phút. Sau đó, dung dịch Na_2CO_3 2M (3,6 đương lượng) được bổ sung vào nó và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào nó và quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (cỡ lưới 60-120) để tạo ra hợp chất mong muốn (0,1g, hiệu suất 44%).

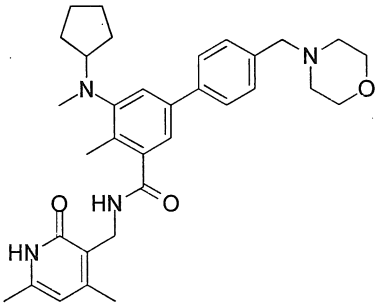
Bước 8: Tổng hợp 5-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropuriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Dung dịch đang khuấy chứa 5-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (0,1g, 0,212mmol) và N,N-đimetylamin (0,047g, 1,06mmol) trong metanol (3mL), axit axetic (0,1g, 0,21mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, natri xyanobohyđrit (0,033g, 0,53mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn (0,04g, hiệu suất 37%). LCMS: 501,39 $(M + 1)^+$; HPLC: 90,78% (@ 254 nm) (R_t;4,171; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,33-7,37 (m, 3H), 7,17 (s, 1H),

5,85 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,52 (t, 1H, J=7,2 Hz), 3,04 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,70-1,72 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 4H).

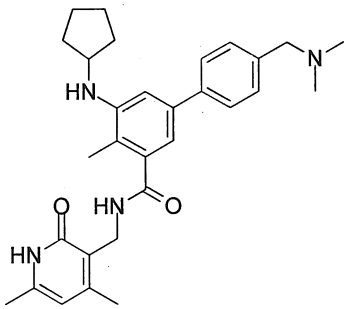
Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất 2: 5-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 2

Dung dịch của 5-bromo-3-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng), axit (4-(morpholinometyl)phenyl)boronic (1,2 đương lượng) và Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) trong 1,4-đioxan (4mL) được sục khí agon trong 10 phút. Sau đó, dung dịch Na_2CO_3 2M (3,6 đương lượng) được bổ sung vào nó và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào nó và quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (cỡ lưới 60-120) để tạo ra hợp chất mong muốn (0,02g, hiệu suất 16%). LCMS: 543,22 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,53% (@ 254 nm) (R_t;4,181; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,17 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,98 (s, 1H), 7,73 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,57 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,37 (s, 2H), 7,17 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,44-3,57 (m, 7H), 2,54 (s, 3H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,69-1,72 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,43-1,50 (m, 4H).

Ví dụ 3: Tổng hợp 5-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 3

Bước 1: Tổng hợp 5-bromo-3-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit

Dung dịch nước NaOH (0,1g, 2,5mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(xyclopentylamino)-2-metylbenzoat (0,39g, 1,25mmol) trong MeOH (5mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Etanol được loại ra dưới áp suất giảm, và dung dịch được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng đến độ pH 6 và axit xitric đến độ pH 4. Sản phẩm được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ gom lại được cô để tạo ra the mong muốn axit (0,26g, 0,82mmol). Axit được hoà tan trong DMSO (3mL) và 3-(amino metyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,25g, 1,68mmol) được bổ sung vào dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (0,65g, 1,26mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào đá để thu được chất rắn, và chất rắn này được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng axetonitril tiếp đó là ete để thu được 5-bromo-3-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,178g, hiệu suất 50%).

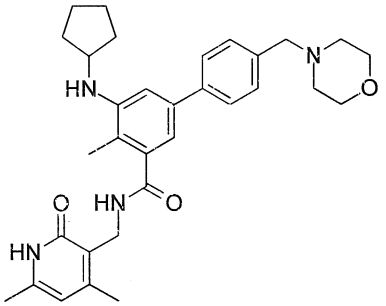
Bước 2: Tổng hợp 5-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch của 5-bromo-3-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng), axit (4-formylphenyl)boronic (1,2 đương lượng) và Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) trong 1,4-đioxan (4mL) được sục khí agon trong 10 phút. Sau đó, dung dịch Na_2CO_3 2M (3,6 đương lượng) được bổ sung vào nó và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng nước được bổ sung vào hỗn hợp và sau đó sản phẩm được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (cỡ lưới 60-120) để tạo ra 5-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit.

Bước 3: 5-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (0,11g, 0,24mmol) và N,N-đimetylamin (0,044g, 1,2mmol) trong metanol (3mL) được bổ sung vào axit axetic (0,014g, 0,24mmol) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, natri xyanobohyđrit (0,030g, 0,48mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy qua đêm. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra mong muốn 5-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit
LCMS: 486,21 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,84% (@ 254 nm) (R_t;4,799; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,44 (s,1H), 8,02-8,03 (m,1H), 7,62 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,44 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,65 (d, 1H, J=6,4 Hz), 4,27 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,89 (d, 2H, J= 5,2 Hz), 2,49 (7H hợp nhất trong đỉnh dung môi), 1,98-2,19 (m, 11H), 1,55-1,70 (m, 6H).

Ví dụ 4: Tổng hợp 5-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

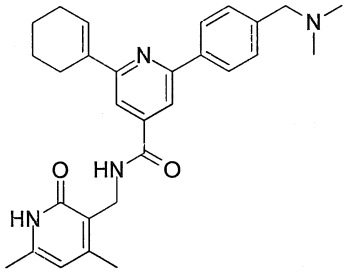


Hợp chất 4

Dung dịch của 5-bromo-3-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng), axit (4-(morpholinometyl)phenyl)boronic (1,2 đương lượng) và Pd (PPh3)4 (0,1 đương lượng) trong 1,4-đioxan (4mL) được sục khí agon trong 10 phút. Sau đó, dung dịch Na_2CO_3 2M (3,6 đương lượng) được bổ sung vào nó và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào nó và quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (cỡ lưới 60-120) để tạo ra 5-(xyclopentylamino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit được tinh chế tiếp bằng cách sử dụng HPLC điều chế thu được muối TFA.

LCMS: 529,30 (M + 1)+; HPLC: 99,46% (@ 254 nm) (Rt;4,782; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, 2H, J=8 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,86 (s, 1H),4,37 (s, 2H), 4,27 (d, 2H, J=4 Hz), 3,89-3,98 (m, 3H), 3,28-3,31 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98-1,99 (m, 2H), 1,70 (s, 2H), 1,55 (s, 4H).

Ví dụ 5: Tổng hợp 2-(xyclohex-1-en-1-yl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)isonicotinamit



Hợp chất 5

Bước 1: Tổng hợp metyl 2-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)phenyl)isonicotinat

Dung dịch của metyl 2,6-đicloisonicotinat (1g, 4,85mmol), axit boronic (0,73g, 4,8mmol) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,15g, 0,218mmol) trong THF (20mL) được loại khí trong 15 phút. Sau đó, Cs_2CO_3 được bổ sung và chất phản ứng được thổi again trong 10 phút. Phản ứng được làm nóng ở 70°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành, chất phản ứng được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được metyl 2-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)phenyl)isonicotinat (0,45g, hiệu suất 33%).

Bước 2: Tổng hợp metyl 2-(4-(brommetyl)phenyl)-6-cloisonicotinat

Dung dịch của metyl 2-clo-6-(4-(hyđroxymetyl)phenyl)isonicotinat (0,67g, 2,418mmol) trong DCM (10mL), triphenyl phosphin (1g, 3,86mmol) và carbon tetrabromua (1,63g, 3,87mmol) được bổ sung vào ở 0°C và chất phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, chất phản ứng được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được metyl 2-(4-(brommetyl)phenyl)-6-cloisonicotinat (0,53g, hiệu suất 64%).

Bước 3: Tổng hợp metyl 2-clo-6-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)isonicotinat

Dung dịch của metyl 2-(4-(brommetyl)phenyl)-6-cloisonicotinat (0,533g, 1,56mmol) trong THF, đimetylamin (7,8mL, dung dịch 2M trong THF) được bổ sung và chất phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong qua đêm. Khi hoàn thành, chất phản ứng được cô và chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được metyl 2-clo-6-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)isonicotinat tinh khiết (0,48g, hiệu suất 99%).

Bước 4: Tổng hợp 2-clo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)isonicotinamit

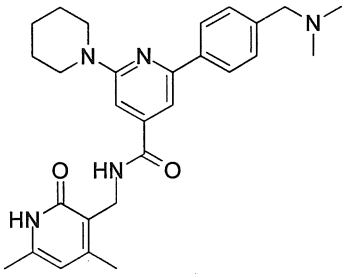
Dung dịch của metyl 2-clo-6-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)isonicotinat (0,48g, 1,578mmol) trong etanol (5mL), NaOH (0,094g, 2,368mmol), được hòa tan trong nước (1mL), được bổ sung và chất phản ứng được làm nóng ở 60°C trong 1 giờ. Khi hoàn thành, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng ete và được axit hóa bằng HCl 1N cho đến khi pH 8 và sau đó bằng axit xitric cho đến khi pH 5-6. Trong lớp nước được chiết bằng 20%MeOH/DCM và các lớp hữu cơ gom lại được cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit (0,47g, thô) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Dung dịch của axit này (0,47g, 1,64mmol) trong DMSO (4mL), PyBOP (1,26g, 2,43mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,49g, 3,28mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, nước được bổ sung và trong lớp nước chiết bằng MeOH/DCM 20%. Các lớp hữu cơ gom lại được cô và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel thu được 2-clo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)isonicotinamit (0,3g, hiệu suất 43,6%)

Bước 5: Tổng hợp 2-(xyclohex-1-en-1-yl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)isonicotinamit

Dung dịch đang khuấy chứa 2-clo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)isonicotinamit (0,11g, 0,25mmol), axit boronic (0,059g, 0,27mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (3mL+1,5mL), Na_2CO_3 (0,098g, 3,6mmol) được bổ sung và chất phản ứng được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd(PPh3)4 (0,028g, 0,025mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 3 giờ. Khi hoàn thành, chất phản ứng lọc qua xelit và tầng xelit được rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô được tinh chế bằng cột trên silicagel để thu được 2-(xyclohex-1-en-1-yl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)isonicotinamit.

Dữ liệu phân tích: LCMS: 471,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,64% (@ 254 nm) (R_t;5,661; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,52 (s, 1H), 8,79 (t, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10 (d, 2H, J= 7,60 Hz), 7,81 (s, 1H), 7,41 (d, 2H, J= 7,60 Hz), 6,90 (bs, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,34 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,44 (s, 2H), 2,56 (bs, 2H), 2,26 (bs, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 6H), 2,12 (s, 3H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H).

Ví dụ 6: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinamit



Hợp chất 6

Bước 1: Tổng hợp metyl 2-clo-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinat

Dung dịch của metyl 2,6-đicloisonicotinat (1g, 4,85mmol), piperiđin (0,61g, 7,28mmol), K_2CO_3 (1,38g, 9,7mmol) trong axetonitril (20mL) được làm nóng ở 90°C trong 20 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất phản ứng được lọc, phần dịch lọc được cô và được tinh chế bằng cột để thu được metyl 2-clo-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinat tinh khiết (1,23g, hiệu suất 90%).

Bước 2: Tổng hợp 2-clo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinamit

Dung dịch của metyl 2-clo-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinat (1,1g, 4,33mmol) trong etanol (10mL), NaOH (0,207g, 5,196mmol), được hòa tan trong nước (2mL), được bổ sung và chất phản ứng được làm nóng ở 60°C trong 1 giờ. Khi hoàn thành, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng ete và được axit hóa bằng HCl 1N cho đến khi pH 8 và sau đó bằng axit xitric cho đến khi pH 5-6. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước và Cuối cùng được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra axit (0,92g, 89%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Dung dịch của axit này (0,9g, 3,75mmol) trong DMSO (10mL), PyBOP (3,9g, 7,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (1,5g, 10mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, nước được bổ sung và chất rắn kết tủa ra được lọc, rửa bằng nước và được làm khô để thu được 2-clo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinamit (1g, hiệu suất 74%).

Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-formylphenyl)-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinamit

Dung dịch đang khuấy chứa 2-clo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinamit (0,6g, 1,6mmol), axit boronic (0,263g, 1,76mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (15mL+5mL), Na_2CO_3 (0,61g, 5,76mmol) được bổ sung và chất phản ứng được thổi trong 15 phút bằng khí agon. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,184g, 0,16mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 3 giờ. Khi hoàn thành, chất phản ứng lọc qua xelit và tầng xelit được rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc

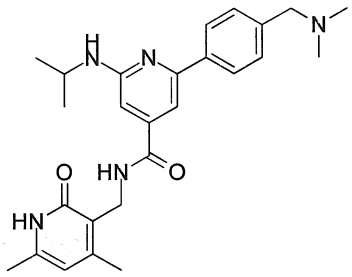
gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô được tinh chế bằng cột trên silicagel để thu được N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-formylphenyl)-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinamit (0,5g, hiệu suất 71%).

Bước 4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinamit

Dung dịch của N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-formylphenyl)-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinamit (0,2g, 0,45mmol) trong metanol (12mL), đimetyl amin (2,6mL, 4,5mmol, dung dịch 2M trong THF) và axit axetic (0,02g, 0,45mmol) được bổ sung và chất phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 min. Sau đó, chất phản ứng được làm lạnh đến 0°C và natri xyanobohyđrit (0,056g, 0,9mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 h và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong qua đêm. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm, phần cặn được xử lý bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các lớp etyl axetat gom lại được làm khô trên natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)-6-(piperiđin-1-yl)isonicotinamit dưới dạng chất rắn màu xanh lá cây nhạt (0,173g, hiệu suất 79%).

Dữ liệu phân tích: LCMS: 474,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,15% (@ 254 nm) (R_t;5,257; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,50 (s, 1H), 8,61 (t, 1H, J=4,4 Hz), 8,03 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,40 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 7,13 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,32 (d, 2H, J=4 Hz), 3,63 (bs, 6H), 2,26 (bs, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,59 (bs, 6H).

Ví dụ 7: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)-6-(isopropylamino)isonicotinamit



Hợp chất 7

Bước 1: Tổng hợp metyl 2-clo-6-(isopropylamino)isonicotinat

Dung dịch của metyl 2,6-đicloisonicotinat (1g, 4,85mmol), isopropyl amin (0,286g, 4,85mmol), Cs_2CO_3 (2,06g, 6,3mmol) trong toluen (30mL) được sục khí agon trong 10 phút. Sau đó, $Pd(OAc)_2$ (0,108g, 0,485mmol) và BINAP (0,3g, 0,485mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được khuấy ở 80°C trong 6 h. Khi hoàn thành, chất phản ứng được lọc và phần cặn được rửa đều bằng etyl axetat. Phần dịch lọc gom lại được cô và được tinh chế bằng cột trên silicagel để thu được tinh khiết metyl 2-clo-6-(isopropylamino)isonicotinat (0,3g, hiệu suất 27,27%).

Bước 2: Tổng hợp 2-clo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(isopropylamino)isonicotinamit

Dung dịch của metyl 2-clo-6-(isopropylamino)isonicotinat (0,393g, 1,7mmol) trong etanol (4mL), NaOH (0,082g, 2,06mmol), nước (0,8mL) được bổ sung và chất phản ứng được làm nóng ở 60°C trong 1 giờ. Khi hoàn thành, dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng ete và được axit hóa bằng HCl 1N cho đến khi pH 8 và sau đó bằng axit xitric cho đến khi pH 5-6. Chất rắn thu được được lọc, rửa bằng nước và Cuối cùng được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra axit (0,36g, hiệu suất 97%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Dung dịch của axit này (0,36g, 1,68mmol) trong DMSO (1,5mL), PyBOP (1,3g, 2,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,383g, 2,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, nước được bổ sung và trong lớp nước chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên natri sulfat và được cô để thu được 2-clo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(isopropylamino)isonicotinamit thô (0,58g, hiệu suất 100%) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-formylphenyl)-6-(isopropylamino)isonicotinamit

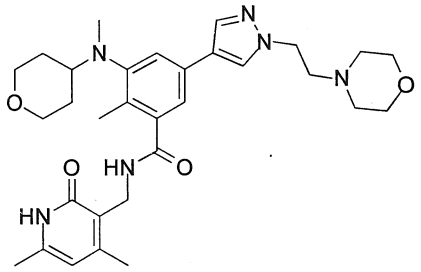
Dung dịch đang khuấy chứa 2-clo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-6-(isopropylamino)isonicotinamit (0,58g, 1,67mmol), axit boronic (0,277g, 1,84mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (7mL+3mL), Na_2CO_3 (0,64g, 6,037mmol) được bổ sung và chất phản ứng được thổi trong 15 phút bằng khí agon. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,194g, 0,168mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 3 giờ. Khi hoàn thành, chất phản ứng lọc qua xelit và tầng xelit được rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô được tinh chế bằng cột trên silicagel để thu được N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-formylphenyl)-6-(isopropylamino)isonicotinamit (0,6g, hiệu suất 85,7%).

Bước 4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)-6-(isopropylamino)isonicotinamit

Dung dịch của N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-formylphenyl)-6-(isopropylamino)isonicotinamit (0,6g, 1,44mmol) trong metanol (6mL), đimetyl amin (7,1mL, 14,33mmol, dung dịch 2M trong THF) và axit axetic (0,086g, 1,44mmol) được bổ sung và chất phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (0,18g, 2,8mmol) được bổ sung vào phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm, phần cặn được xử lý bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Các lớp etyl axetat gom lại được làm khô trên natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được phân tử tổng hợp đích N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-(4-((đimetylamino)metyl)phenyl)-6-(isopropylamino)isonicotinamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Dữ liệu phân tích: LCMS: 448,25 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,22% (@ 254 nm) (R_t;4,170, phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (CD3OD, 400 MHz) δ 8,01 (d, 2H, J=8 Hz), 7,67 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,33 (d, 6H, J=6H).

Ví dụ 8: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 8

Bước 1: : Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (2,5g, 10,2mmol) và đihyđro-2H-pyran-4(3H)-on (1,3g, 13,3mmol) trong metanol (20mL), axit axetic (0,61g, 10,2mmol) được bổ sung và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (1,2g, 20,48mmol) được bổ sung vào ở 0°C và tiếp tục khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzoat (2,2g, hiệu suất 66%).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-(metyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzoat (1,0g, 3,15mmol) trong axetonitril (15mL), cesi cacbonat (1,97g, 6,10mmol) và metyl iođua (2,15g, 15,27mmol) được bổ sung vào; dung dịch thu được được làm nóng ở 80°C trong 20 giờ. Dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc, và phần cặn được rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được cô và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra metyl 5-bromo-2-metyl-3-(metyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzoat (0,82g, 80%).

Bước 3: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metyl-3-(metyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzamit

Dung dịch nước NaOH (0,19g, 4,89mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-2-metyl-3-(metyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzoat (0,82g, 2,4mmol) trong MeOH (20mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Etanol được loại ra dưới áp suất giảm và dung dịch được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng đến độ pH 6 và axit xitric đến độ pH 4. Sản phẩm được chiết bằng etyl axetat và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và được cô để tạo ra axit tương ứng (0,70 g). Axit sau đó được hòa tan trong DMSO (3mL) và 3-(amino metyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,74g, 4,89mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút tiếp theo là PYBOP (1,9g, 3,6mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Dung dịch được rót vào nước đá để thu được chất rắn, chất rắn này được lọc và rửa bằng axetonitril tiếp đó là tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metyl-3-(metyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzamit (0,6g, hiệu suất 54%).

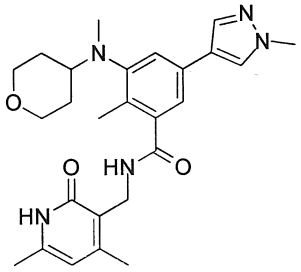
Bước 4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metyl-3-(metyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzamit (1 đương lượng) và 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)morpholin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Dung dịch được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit mong muốn (0,045g, hiệu suất 36,9%).

LCMS: 563,00(M + 1)$^+$; HPLC% 99,26(@ 254 nm) (R_t;3,774; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6,

400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,06 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,82 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8 Hz), 4,21 (t, 2H, J=6,4 Hz), 3,85 (d, 2H, J=11,2 Hz), 3,54 (t, 4H), 3,23-3,26 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,72 (t, 2H, J=6,4 Hz), 2,60 (s, 3H), 2,40 (bs, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58-1,59 (m, 4H).

Ví dụ 9: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

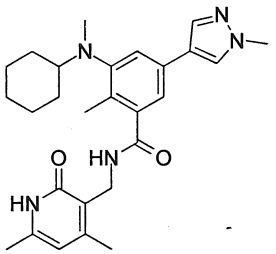


Hợp chất 9

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metyl-3-(metyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzamit (1 đương lượng) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Dung dịch được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit mong muốn (0,02g, hiệu suất 20%).

LCMS: 464,30(M + 1)$^+$; HPLC% 97,80(@ 254 nm) (R_t;4,286; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,83-3,86 (m, 5H), 3,23-3,29 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58 (m, 4H).

Ví dụ 10: Tổng hợp 3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 10

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(xyclohexylamino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (5,0g, 20,6mmol) và xyclohexanon (4,03g, 41,2mmol) trong metanol (50mL), axit axetic (0,247g, 20,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, natri xyanobohyđrit (1,55g, 24,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra metyl 5-bromo-3-(xyclohexylamino)-2-metylbenzoat (2,75g, hiệu suất 41%).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(xyclohexyl (metyl) amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(xyclohexylamino)-2-metylbenzoat (2,75g, 8,45mmol) trong axetonitril (25mL), cesi cacbonat (5,45g, 16,9mmol) và metyl iođua (6g, 42,3mmol) được bổ sung vào; dung dịch thu được được làm nóng ở 80°C trong 20 giờ. Khi hoàn thành, dung dịch được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc, và phần cặn được rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được cô và sau đó được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra metyl 5-bromo-3-(xyclohexyl (metyl) amino)-2-metylbenzoat (2,5g, hiệu suất 87%).

Bước 3: Tổng hợp 5-bromo-3-(xyclohexyl (metyl) amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metylbenzamit

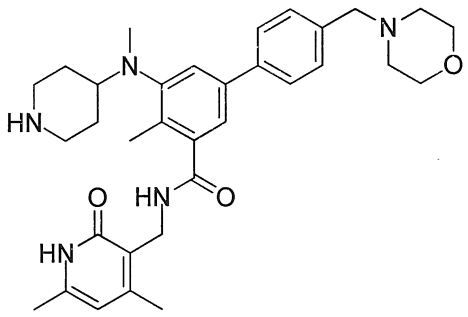
Dung dịch nước NaOH (0,55g, 14,7mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(xyclohexyl (metyl) amino)-2-metylbenzoat (2,5g, 7,35mmol) trong MeOH (15mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng đến độ pH 6 và axit xitric đến pH 4. Sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và được cô để tạo ra axit tương ứng (2,5g, 87%). Axit sau đó được hòa tan trong DMSO (20mL) và 3-(amino metyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (2,34g, 15,1mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (5,85g, 11,05mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau đó, phản ứng được rót vào nước đá để thu được chất rắn được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng axetonitril. Tinh chế cột trên silic đioxit thu được 5-bromo-3-(xyclohexyl (metyl) amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metylbenzamit (1,5g, hiệu suất 44,19%).

Bước 4: Tổng hợp 3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-(xyclohexyl (metyl) amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 20%).

LCMS: 462,40(M + 1)$^+$; HPLC% 88,48(@ 254 nm) (R_t;4,683; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4 Hz), 3,83 (s, 3H), 2,71 (t, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,69 (m, 4H), 1,53-1,55 (m, 1H), 1,39-1,41 (m, 2H), 1,06-1,19 (m, 3H).

Ví dụ 11: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-5-(metyl(piperiđin-4-yl)amino)-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 11

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl) amino) piperiđin-1-carboxylat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (5,0g, 20,6mmol) và tert-butyl 4-oxopiperiđin-1-carboxylat (8,2g, 41,1mmol) trong metanol (50mL), axit axetic (1,2g, 20,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (1,55g, 24,6mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl) amino) piperiđin-1-carboxylat (5,0g, hiệu suất 57%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-metylphenyl (metyl) amino) piperiđin-1-carboxylat

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl) amino) piperiđin-1-carboxylat (3,0g, 7,06mmol) trong axetonitril (25mL), cesi cacbonat (4,57g, 14,1mmol) và metyl iođua (5,0g, 35,2mmol) được bổ sung vào. Phản ứng được làm nóng đến 80°C trong 20 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc, rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được cô và sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-metylphenyl (metyl) amino) piperiđin-1-carboxylat (2,5g, hiệu suất 81%).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl) carbamoyl)-2-metylphenyl) (metyl) amino) piperiđin-1-carboxylat

Dung dịch nước NaOH (0,37g, 9,38mmol) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-metylphenyl (metyl) amino) piperiđin-1-carboxylat (2,0g, 4,69mmol) trong MeOH (20mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và dung dịch được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng đến độ pH 6 và axit xitric đến độ pH 4. Sản phẩm được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và được cô để tạo ra axit tương ứng (1,7g, hiệu suất 90%). Axit sau đó được hòa tan trong DMSO (10mL) và 3-(amino metyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (1,42g, 9,38mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (3,66g, 7,04mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành, chất phản ứng được rót vào nước đá để thu được chất rắn, chất rắn này được lọc và rửa bằng axetonitril tiếp đó là tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra tert-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl) carbamoyl)-2-metylphenyl) (metyl) amino) piperiđin-1-carboxylat (1,3g, hiệu suất 50%).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)piperiđin-1-carboxylat

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl) carbamoyl)-2-metylphenyl) (metyl) amino) piperiđin-1-carboxylat (1 đương lượng) và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và sản phẩm được chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng

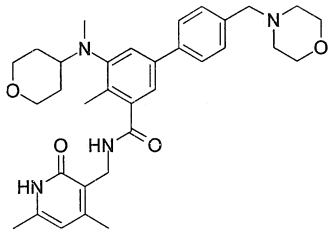
sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl 4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)piperiđin-1-carboxylat

Bước 5: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-5-(metyl(piperiđin-4-yl)amino)-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl 4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)piperiđin-1-carboxylat (1mmol) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi hoàn thành, dung dịch được cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07g, hiệu suất 86%).

LCMS: 558,45 $(M + 1)^+$; HPLC% 98,81(@ 254 nm) (R_t;4,009; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 10,1 (bs, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,16 (t, 2H), 7,77 (d, 2H, J=8 Hz), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,33 (bs, 2H), 4,29 (d, 2H, J=19,2 HZ), 3,96 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 2,89-2,91 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (m, 4H).

Ví dụ 12: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-5-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

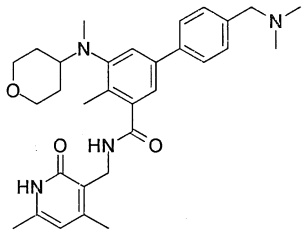


Hợp chất 12

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metyl-3-(metyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzamit (1 đương lượng) và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Dung dịch được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,065g, hiệu suất 55%).

LCMS: 559,35 $(M + 1)^+$; HPLC% 99,26(@ 254 nm) (R_t;3,983; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 7,58 (d, 2H, J=8 Hz), 7,36 (d, 3H, J=8,4 Hz), 7,18 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,84 (d, 2H, J=11,2 Hz), 3,57 (m, 3H), 3,48 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (m, 4H).

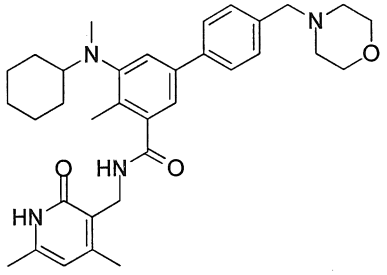
Ví dụ 13: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-5-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 13

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metyl-3-(metyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzamit (1 đương lượng) và N,N-đimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanamin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Dung dịch được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,01g, hiệu suất 9%). LCMS: 517,30 $(M + 1)^+$; HPLC% 98,12(@ 254 nm) (R_t;3,972; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,58 (d, 2H, J=8 Hz), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,84 (d, 2H, J=10,8 Hz), 3,42 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,50 (3H hợp nhất trong đỉnh dung môi), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (m, 4H).

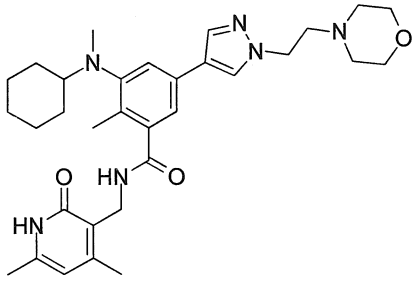
Ví dụ 14: Tổng hợp 5-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 14

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và axit (4-(morpholinometyl) phenyl)boronic (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,070g, hiệu suất 29%). LCMS: 557,40 $(M + 1)^+$; HPLC% 98,83(@ 254 nm) (R_t;4,303; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,15 (t, 1H, J=4 Hz), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,36 (d, 2H, J=8 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,57 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,74 (t, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,69-1,71 (m, 3H), 1,53-1,56 (m, 2H), 1,41-1,44 (m, 2H), 1,10-1,23 (m, 3H).

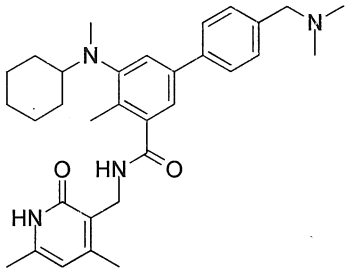
Ví dụ 15: Tổng hợp 3-(Xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 15

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và axit (1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 25%). LCMS: 561,35 $(M + 1)^+$; HPLC% 96,87(@ 254 nm) (R_t;4,209; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 4,21 (t, 2H, J=6 Hz), 3,54 (m, 4H), 2,72 (t, 2H, J=6,8 Hz), 2,61 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,70 (m, 4H), 1,53-1,56 (m, 3H), 1,10-1,23 (m, 4H).

Ví dụ 16: Tổng hợp 5-(Xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

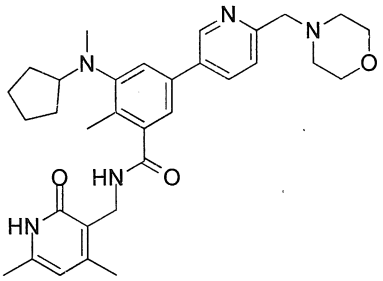


Hợp chất 16

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và axit (4-((đimetylamino) metyl)phenyl) boronic (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,065g, hiệu suất 29%). LCMS: 515,40 $(M + 1)^+$; HPLC% 96,73(@ 254 nm) (R_t;4,362; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6

mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,64 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,45 (d, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 2,75 (t, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,32-2,42 (m, 6H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,69 (m, 4H), 1,53-1,56 (m, 1H), 1,42-1,45 (m, 2H), 1,10-1,23 (m, 4H). [1H hợp nhất trong đỉnh dung môi].

Ví dụ 17: Tổng hợp 3-(Xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit



Hợp chất 17

Bước 1: Tổng hợp 3-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit.

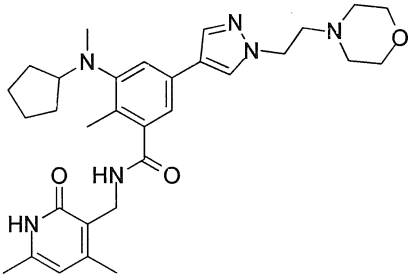
Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,5g, 1,12mmol) và axit (6-formylpyriđin-3-yl)boronic (0,39g, 1,68mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (15mL+3mL), Na_2CO_3 (0,42g, 4,09mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,130g, 0,112mmol) được bổ sung vào hỗn hợp được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,35g, hiệu suất 66%).

Bước 2: Tổng hợp 3-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 3-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và morpholin (5 đương lượng) trong metanol (10mL), axit axetic (2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (2,5 đương lượng) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất và chất thô được tinh chế bằng HPLC

điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA, (0,022g, hiệu suất 22%). LCMS: 544,35 $(M + 1)^+$; HPLC% 98,42(@ 254 nm) (R_t;4,143; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,01 (d, 1H, J=7,6) 7,50 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,59-3,61 (m, 8H), 3,35-3,37 (m, 2H), 2,66 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,72 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,48 (m, 4H).

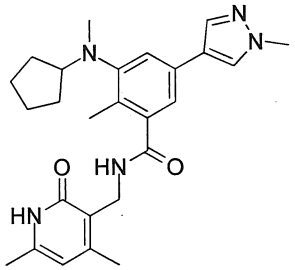
Ví dụ 18: Tổng hợp 3-(Xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 18

Dung dịch của 5-bromo-3-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng), axit (1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)boronic (1,2 đương lượng) và Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) trong 1, 4-đioxan (4mL) được sục khí agon trong 10 phút. Sau đó, dung dịch Na_2CO_3 2M (3,6 đương lượng) được bổ sung vào nó và hỗn hợp được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào nó và quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (cỡ lưới 60-120) để tạo ra 3 hợp chất nêu ở đề mục (0,08g, hiệu suất 66%). LCMS: 547,35 $(M + 1)^+$; HPLC% 97,60(@ 254 nm) (R_t;4,071; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4 Hz), 4,20 (d, 2H, J=6,4 Hz), 3,49-3,53 (m, 6H), 2,72 (t, 2H), 2,40 (bs, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,61-1,70 (m, 4H), 1,42-1,50 (m, 4H).

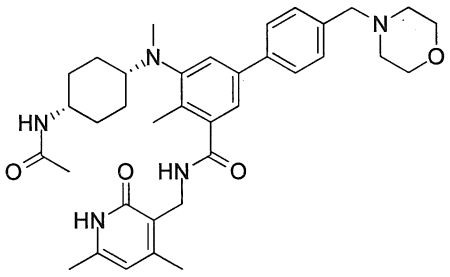
Ví dụ 19: Tổng hợp 3-(Xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 19

Dung dịch của 5-bromo-3-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng), (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)axit boronic (1,2 đương lượng) và Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) trong 1, 4-đioxan (4mL) được sục khí agon trong 10 phút. Sau đó, dung dịch Na_2CO_3 2M (3,6 đương lượng) được bổ sung vào nó và hỗn hợp được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung và quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (cỡ lưới 60-120) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07g, hiệu suất 70%) LCMS: 448,25 $(M + 1)^+$; HPLC% 98,34(@ 254 nm) (R_t;4,578; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,05 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=3,2 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 4H). [3H hợp nhất trong đỉnh dung môi].

Ví dụ 20: Tổng hợp 5-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 20

Bước 1: Tổng hợp axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic

Dung dịch đang khuấy chứa axit 2-metyl-3-nitrobenzoic (50g, 276,2mmol) trong H_2SO_4 đặc (200mL) được bổ sung vào 1,3-đibromo-5,5-đimetyl-2,4-imiđazoliđinđion (43,4g, 151,8mmol) từng phần ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh, phần kết tủa thu được được lọc, phần cặn được rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic (71,7g, hiệu suất 99,9%) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic (287g, 1103mmol) trong DMF (150mL) được bổ sung vào natri cacbonat (468g, 4415mmol) và metyl iođua (626,63g, 4415mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở 60°C trong 8 giờ. Khi hoàn thành, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, phần cặn rửa bằng đietyl ete (5 lần). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat (302g, hiệu suất 99%) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3: Tổng hợp metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat (150g, 544mmol) trong etanol (750mL) được bổ sung vào clorua amoni (150g, 2777mmol) được hòa tan trong nước (750mL) và bột sắt (93,3g, 1636mmol) kết hợp khuấy. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở 80°C trong 7 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit; Phần cặn được rửa bằng nước và etyl axetat, phần dịch lọc được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 4: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-((4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (5g, 20,57mmol) và tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)carbamat (5,6g, 26,7mmol) trong metanol (50mL) được bổ sung vào axit axetic (1,2g, 20,57mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (1,6g, 26,74mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột hai lần rửa giải với etyl axetat: hexan để tạo ra metyl 5-bromo-3-((4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-amino)-2-metylbenzoat 4g (hiệu suất 44%) chất đồng phân phân cực (chất đồng phân cis, bị nhiễm tạp ban đầu) và 3g (hiệu suất 33%) chất đồng phân phân cực tinh khiết (chất đồng phân trans).

Bước 5: Tổng hợp metyl 5-bromo-3- ((1s,4s)- (4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(metyl)-amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa chất đồng phân cis của metyl 5-bromo-3-((4-((tert-butoxycarbonyl) amino) xyclohexyl) amino)-2-metylbenzoat (4g, 9,09mmol) trong axetonitril

(50mL) được bổ sung vào cesi cacbonat (5,9g, 18,18mmol) và metyl iođua (6,45g, 45,45mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở 80°C trong 7 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc, phần cặn được rửa bằng etyl axetat và phần lọc được cô tiếp theo là được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 4,0 g (hiệu suất 44%) chất đồng phân cis phân cực ít hơn, metyl 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-amino)-2-metylbenzoat,) và 3,0 g (hiệu suất 33%) chất đồng phân trans phân cực nhiều hơn, metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-amino)-2-metylbenzoat .

Bước 6: Tổng hợp tert-butyl (1s,4s)- (4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-carbamoyl)-2-metylphenyl)-(metyl)-amino)-xyclohexyl)carbamat

Dung dịch nước NaOH (0,23g, 5,72mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(metyl)-amino)-2-metylbenzoat (1,3g, 2,86mmol) trong MeOH (20mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng lên đến độ pH 6 và được điều chỉnh đến độ pH 4 bằng axit xitric. Quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô được cô để tạo ra axit thô (1,13g, hiệu suất 90,1%).

Axit (1,13g, 2,57mmol) sau đó được hòa tan trong DMSO (10mL) và 3-(amino metyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,87g, 5,72mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (2,23g, 4,28mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá để thu được chất rắn, chất rắn này được lọc và rửa bằng axetonitril tiếp đó là tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra tert-butyl (1s,4s)- (4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-carbamoyl)-2-metylphenyl)-(metyl)-amino)-xyclohexyl)carbamat (0,8g, hiệu suất 48,7%).

Bước 7: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)-(metyl)-amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-2-metylbenzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl (4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-carbamoyl)-2-metylphenyl)-(metyl)-amino)-xyclohexyl)-carbamat (0,8g, 1,39mmol) trong DCM (25mL) ở 0°C được bổ sung vào TFA (5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đến khô. Phần cặn được bazơ hóa bằng dung dịch nước natri bicacbonat đến độ pH 8 và lớp nước trong được chiết bằng MeOH/DCM 20%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat và được cô để tạo ra 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)-(metyl)-amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-2-metylbenzamit (600mg, hiệu suất 90,9%).

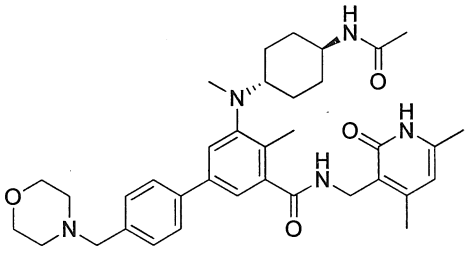
Bước 8: Tổng hợp 3-((1s,4s)- (4-axetamiđoxyclohexyl)-(metyl)-amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-2-metylbenzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 3-((4-aminoxyclohexyl)-(metyl)-amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-2-metylbenzamit (0,275, 0,580mmol) trong DMF (5mL), được bổ sung vào EDCI.HCl (0,168g, 0,870mmol), HOBt (0,078g, 0,58mmol) và axit axetic (0,07g, 1,16mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Khi hoàn thành, nước được bổ sung và phần hữu cơ được chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, được cô thu được chất thô tiếp theo là được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 3-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)-(metyl)-amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-2-metylbenzamit (0,25g, hiệu suất 83,6%).

Bước 9: Tổng hợp 5-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 3-((4-axetamiđoxyclohexyl)-(metyl)-amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl) benzyl) morpholin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/ nước (5mL+1mL) được bổ sung vào Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 50,8%). LCMS: 614,40 $(M + 1)^+$; HPLC% 99,44(@ 254 nm) (R_t;3,948; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,76 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,55 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,36 (d, 3H, J=8 Hz), 7,16 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,71 (bs, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,74-1,81 (m, 5H), 1,49-1,56 (m, 3H), 1,40-1,48 (m, 3H).

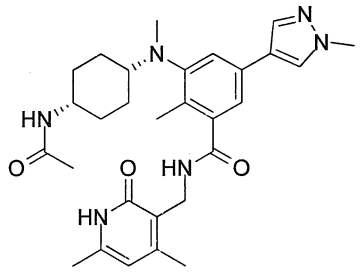
Ví dụ 21: 5-(((1r,4r)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 20 từ chất đồng phân trans, metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-amino)-2-metylbenzoat trung gian đã được mô tả trong Ví dụ 20.



Hợp chất 21

Dữ liệu phân tích về 1258-Trans: LCMS: 614,40 (M + 1)$^+$; HPLC% 99,64(@ 254 nm) (R_t;3,917; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,76 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,36 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,57 (bs, 5H), 3,48 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,68-1,81 (m, 7H), 1,51-1,53 (m, 2H), 1,10-1,13 (m, 2H).

Ví dụ 22: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

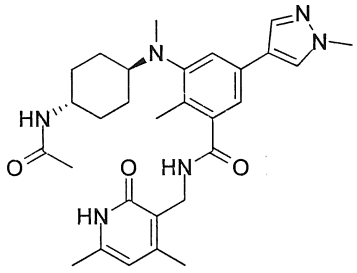


Hợp chất 22

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)-(metyl)-amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/ nước (5mL+1mL) được bổ sung vào Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,02g, hiệu suất 20%). LCMS: 519,40 (M + 1)$^+$; HPLC% 96,24(@ 254 nm) (R_t;4,247; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy:

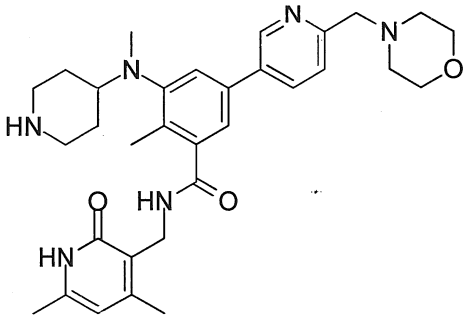
1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,75 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,27 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,69 (bs, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,74-1,76 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,36-1,46 (m 4H).

Ví dụ 23 Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 23 được điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 22 (0,06g, 40%). LCMS: 519,30 (M + 1)$^+$; HPLC% 98,21(@ 254 nm) (R_t;4,155; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,07 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=2,8 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,44 (m, 1H), 2,66-2,69 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,80 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,48-1,51 (m 2H), 1,10-1,13 (m, 2H).

Ví dụ 24: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(metyl(piperiđin-4-yl)amino)-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit



Hợp chất 24

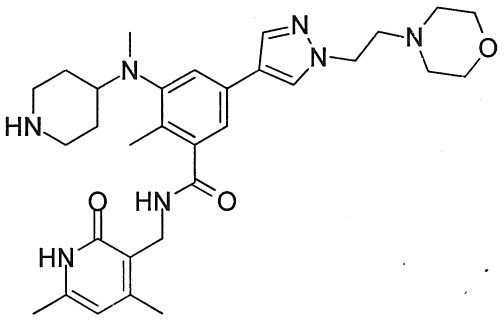
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl) carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl) (metyl) amino) piperiđin-1-carboxylat

Tert-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl) carbamoyl)-2-metylphenyl) (metyl) amino) piperiđin-1-carboxylat (0,5g, 0,892mmol), axit (6-formylpyriđin-3-yl)boronic (0,31g, 1,33mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,103g, 0,082mmol) trong 1,4-đioxan (10mL) được sục khí agon trong 10 phút. Sau đó, dung dịch Na_2CO_3 2M (0,34g, 3,21mmol) được bổ sung vào nó và khí agon được sục qua trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào nó và quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng MeOH 5% trong DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (cỡ lưới 60-120) để tạo ra tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)piperiđin-1-carboxylat (0,40g, hiệu suất 87,9%).

Bước 2: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(metyl(piperiđin-4-yl)amino)-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)piperiđin-1-carboxylat (1 đương lượng) và morpholin (5 đương lượng) trong metanol (5mL cho 0,3mmol), axit axetic (1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Sau đó, tác nhân khử $NaBH_3CN$ (1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)phenyl)(metyl)amino)piperiđin-1-carboxylat mong muốn. Hợp chất này sau đó được hòa tan trong DCM (5mL) và được làm nguội đến 0°C. TFA (2mL) được bổ sung vào nó. Phản ứng hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, hiệu suất 65,78%). LCMS: 559,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,60% (@ 254 nm) (R_t;3,906; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,22 (d, 2H, J=8 Hz), 8,17 (t, 1H), 7,61 (d, 1H, J=8 Hz), 7,48 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,84 (bs, 4H), 3,26 (bs, 6H), 3,16 (t, 1H), 2,89-2,91 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (bs, 4H).

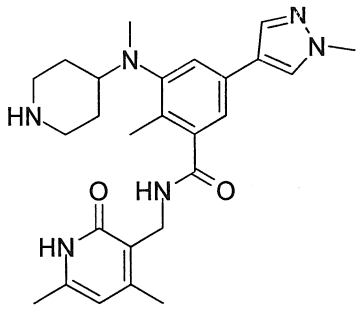
Ví dụ 25: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(metyl(piperiđin-4-yl)amino)-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 25

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl) carbamoyl)-2-metylphenyl) (metyl) amino) piperiđin-1-carboxylat (1 đương lượng) và 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)morpholin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và sản phẩm được chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)piperiđin-1-carboxylat. Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất này (1mmol) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi hoàn thành, dung dịch được cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 89%). LCMS: 562,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,01% (@ 254 nm) (R_t;3,838; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,05 (t, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,27 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,25 (m, 4H), 3,10-3,16 (m, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,79 (bs, 4H). [5 H hợp nhất trong đỉnh dung môi]

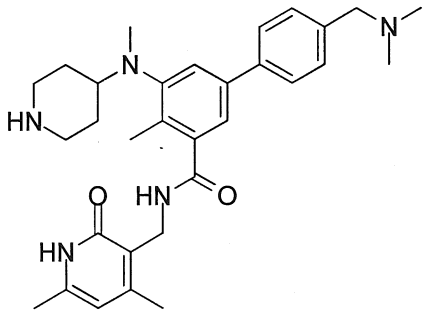
Ví dụ 26: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(metyl(piperiđin-4-yl)amino)-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 26

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl) carbamoyl)-2-metylphenyl) (metyl) amino) piperiđin-1-carboxylat (1 đương lượng) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và sản phẩm được chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)piperiđin-1-carboxylat. Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất này (1mmol) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi hoàn thành, dung dịch được cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,07g, hiệu suất 87%). LCMS: 463,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,02% (@ 254 nm) (R_t;4,145; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,12 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,11 (bs, 1H), 2,87-2,89 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,77-1,80 (m, 4H).

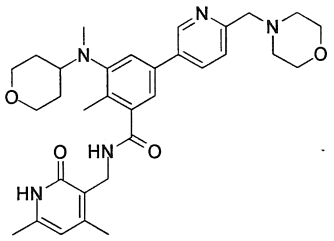
Ví dụ 27: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-5-(metyl(piperiđin-4-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 27

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl) carbamoyl)-2-metylphenyl) (metyl) amino) piperiđin-1-carboxylat (1 đương lượng) và N,N-đimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanamin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước, và sản phẩm được chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl 4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)piperiđin-1-carboxylat. Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất này (1mmol) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi hoàn thành, dung dịch được cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 90%). LCMS: 516,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,28% (@ 254 nm) (R_t;3,930; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 9,82 (bs, 1H), 8,51 (bs, 1H), 8,17 (s, 2H), 7,77 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,55 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,25 (4H hợp nhất trong đỉnh dung môi), 2,88-2,91 (m, 1H), 2,75 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (m, 4H).

Ví dụ 28: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit



Hợp chất 28

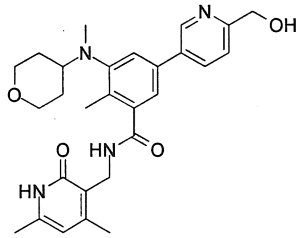
Bước 1: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metyl-3-(metyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metyl-3-(metyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzamit (0,4g, 0,86mmol) và axit (6-formylpyriđin-3-yl)boronic (0,3g, 1,29mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (10mL+2mL), Na_2CO_3 (0,32g, 3,09mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,092g,0,086mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 6 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit (0,28g, hiệu suất 66%).

Bước 2: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit (1 đương lượng) và morpholin (5 đương lượng) trong metanol (10mL), axit axetic (2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (2,5 đương lượng) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,08g, hiệu suất 70%). LCMS: 560,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,22% (@ 254 nm) (R_t;3,944; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 8,02 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,50 (d, 1H, J=8 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,85 (d, 2H, J=11,2 Hz), 3,61 (s, 3H), 3,59-3,60 (m, 3H), 3,24-3,29 (m, 2H), 3,02-3,05 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,42 (bs, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,61 (bs, 4H).

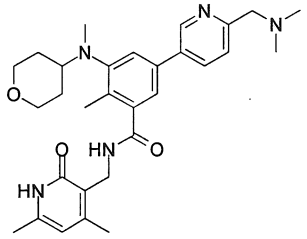
Ví dụ 29: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-(hyđroxymetyl)pyriđin-3-yl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit



Hợp chất 29

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit (1 đương lượng) và đimetylamin (5 đương lượng) trong metanol (10mL), axit axetic (2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (2,5 đương lượng) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: 491,25 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,58% (@ 254 nm) (R_t;3,984; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,05 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,52 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,44 (t, 1H, J=5,6 Hz), 4,59 (d, 2H, J=5,6 Hz), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,85 (d, 2H, J=10,4 Hz), 3,32 (2H hợp nhất trong đỉnh dung môi), 3,03 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,61 (bs, 4H).

Ví dụ 30: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit

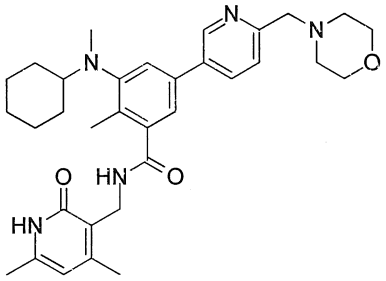


Hợp chất 30

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metyl-3-(metyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit (1 đương lượng) và đimetylamin (5 đương lượng) trong metanol (10mL), axit axetic (2 đương lượng)

được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (2,5 đương lượng) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,03g, hiệu suất 26%). LCMS: 518,25 $(M + 1)^+$; HPLC: 89,16% (@ 254 nm) (R_t;3,982; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,08 (d, 1H, J=8 Hz), 7,52 (d, 1H, J=8 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,83-3,86 (m, 4H), 3,32 (2H hợp nhất trong đỉnh dung môi), 3,03 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,50 (3H hợp nhất trong đỉnh dung môi), 2,40 (bs, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,60 (bs, 4H).

Ví dụ 31: Tổng hợp 3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit



Hợp chất 31

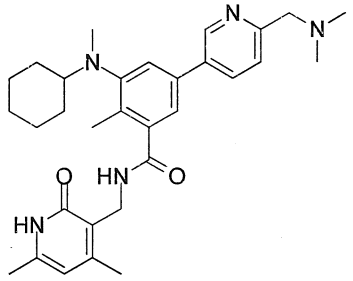
Bước 1: Tổng hợp 3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit

Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 5-bromo-3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,6g, 1,30mmol) và axit (6-formylpyriđin-3-yl)boronic (0,450g, 1,95mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (8mL+2mL), Na_2CO_3 (0,498g, 4,5mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,15g, 0,129mmol) được bổ sung và hỗn hợp được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra 3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (0,525g, hiệu suất 83%).

Bước 2: Tổng hợp 3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và morpholin (5 đương lượng) trong metanol (10mL), axit axetic (2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (2,5 đương lượng) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit (0,089g, 53% hiệu suất). LCMS: 558,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,52% (@ 254 nm) (R_t;4,375; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,01 (d, 1H, J=6,8 Hz), 7,49 (d, 1H, J=8 Hz), 7,33 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,59-3,61 (m, 6H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,43 (bs, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,70 (bs, 4H), 1,53-1,56 (m, 1H), 1,42-1,44 (m, 1H), 1,09-1,23 (m, 4H).

Ví dụ 32: Tổng hợp 3-(Xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit

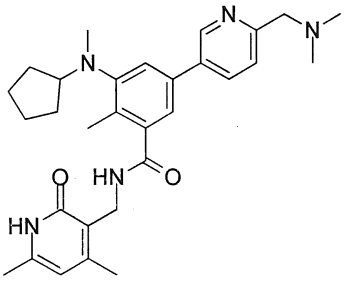


Hợp chất 32

Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 3-(xyclohexyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và đimetylamin (5 đương lượng) trong metanol (10mL), axit axetic (2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (2,5 đương lượng) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,017g, hiệu suất 11%). LCMS: 516,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 90,32% (@ 254 nm) (R_t;4,203; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-

d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,05 (d, 1H, J=6 Hz), 7,50 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,75 (bs, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,34 (bs, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,69-1,71 (m, 4H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,42-1,45 (m, 2H), 1,08-1,23 (m, 2H).

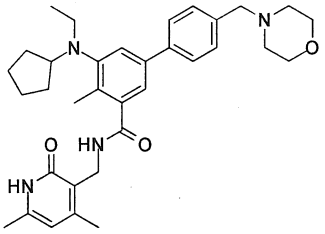
Ví dụ 35: Tổng hợp 3-(Xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit



Hợp chất 35

Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 3-(xyclopentyl(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và đimetylamin (5 đương lượng) trong metanol (10mL), axit axetic (2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (2,5 đương lượng) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất và chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA, (0,12g, hiệu suất 57%). LCMS: 502,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,07% (@ 254 nm) (R_t;4,059; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,50 (s, 1H), 10,04 (bs, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,28 (d, 2H, J=2 Hz), 3,65 (bs, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,73 (bs, 2H), 1,63 (bs, 2H), 1,50 (m, 4H).

Ví dụ 36: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-5-(metyl(piperiđin-4-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 36

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(xyclopentylamino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (5g, 20,57mmol) và xyclopentanon (8,64g, 102,8mmol) trong metanol (30mL), axit axetic (2,46g, 41,1mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau đó, natri xyanobohyđrit (3,23g, 51,4mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra metyl 5-bromo-3-(xyclopentylamino)-2-metylbenzoat (4g, hiệu suất 78,2%).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(xyclopentyl (etyl) amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-(xyclopentylamino)-2-metylbenzoat (2g, 6,43mmol) trong DMF (15mL), cesi cacbonat (4,18g, 12,8mmol) và etyl iođua (5,01g, 32,15mmol) được bổ sung vào; hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở 80°C trong 18 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc, phần cặn được rửa bằng etyl axetat và phần dịch lọc được cô để tạo ra hợp chất thô mong muốn, được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được metyl 5-bromo-3-(xyclopentyl(etyl)amino)-2-metylbenzoat (0,7g, hiệu suất 32,1%).

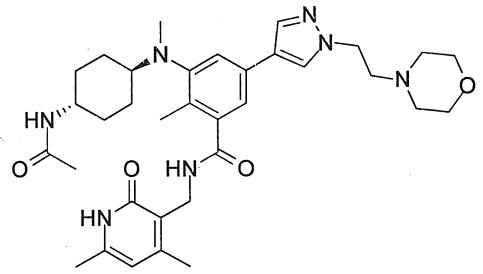
Bước 3: Tổng hợp 5-bromo-3-(xyclopentyl (etyl) amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metylbenzamit

Dung dịch nước NaOH (0,126g, 3,09mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(xyclopentyl (etyl) amino)-2-metylbenzoat (0,7g, 2,06mmol) trong etanol (5mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và lớp nước trong được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng đến độ pH 6 và axit xitric đến độ pH 4. Sản phẩm được chiết bằng cách sử dụng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và được cô để tạo ra axit thô (0,5g, 75%). Axit (0,5g, 1,53mmol) sau đó được hòa tan trong DMSO (5mL) và 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,467g, 3,07mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (1,19g, 2,30mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào đá, chiết bằng MeOH 10%/DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và được cô, tiếp theo là sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 5-bromo-3-(xyclopentyl (etyl) amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metylbenzamit (0,3g, hiệu suất 42%).

Bước 4: Tổng hợp 5-(xyclopentyl (etyl) amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1, 1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-(xyclopentyl (etyl) amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-2-metylbenzamit (0,3g, 0,653mmol) và (4-(morpholinometyl) phenyl) axit boronic (0,216g, 0,98mmol) trong hỗn hợp đioxan/ nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (0,249g, 2,35mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,075g, 0,065mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 3 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15g, hiệu suất 41%). LCMS: 557,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,13% (@ 254 nm) (R_t;4,128; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,56-3,57 (m, 4H), 3,48 (s, 3H), 3,00-3,02 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,69-1,70 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,47-1,48 (m, 4H), 0,81 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ví dụ 37: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

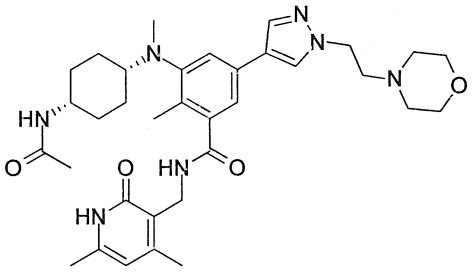


Hợp chất 37

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(((1r,4r)-4-axetamiđoxyclohexyl)-(metyl)-amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)morpholin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/ nước (5mL+1mL) được bổ sung vào Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất

giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,050g, hiệu suất 28%). LCMS: 618,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,34% (@ 254 nm) (R_t;3,760; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,23 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=3,2 Hz), 4,21 (t, 2H, J=6 Hz), 3,44-3,53 (m, 5H), 2,72 (t, 3H, J=5,6 Hz), 2,61 (s, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67-1,88 (m, 7H), 1,46-1,55 (m, 2H), 1,07-1,15 (m, 2H).

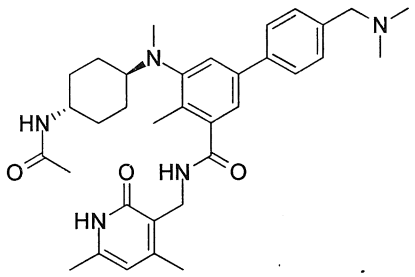
Ví dụ 38: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 38

Điều chế theo cách tương tự như hợp chất 37 (0,020g, hiệu suất 11%). LCMS: 618,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,00% (@ 254 nm) (R_t;3,732; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,28 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,45 (bs, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4 Hz), 4,22 (s, 2H), 3,70 (bs, 1H), 3,54 (m, 4H), 2,97 (m, 1H), 2,67-2,72 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,42 (m, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,74-1,81 (m, 5H), 1,55 (m, 2H), 1,39-1,41 (m, 4H).

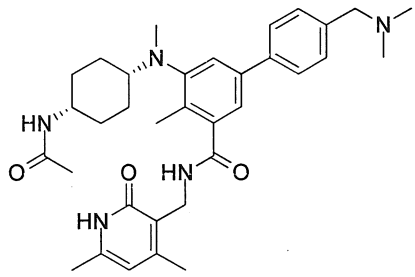
Ví dụ 39: Tổng hợp 5-(((1r,4r)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 39

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(((1r,4r)-4-axetamiđoxyclohexyl)-(metyl)-amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và N,N-đimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanamin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/ nước (5mL+1mL) được bổ sung vào Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,05g, hiệu suất 30%). LCMS: 572,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,88% (@ 254 nm) (R_t;3,900; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,67 (d, 1H, J=6,8 Hz), 7,57 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,34 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,30 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,39 (m, 3H), 2,72 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,15 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,81 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,68 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 1,08-1,23 (m, 2H).

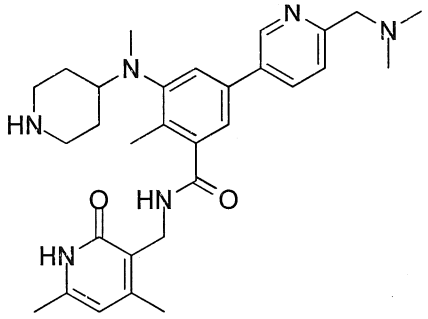
Ví dụ 40: Tổng hợp 5-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 40

Điều chế theo cách tương tự như Ví dụ 39 (0,06g, hiệu suất 36%). LCMS: 572,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 94,79% (@ 254 nm) (R_t;3,936; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,78 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,33-7,35 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,70 (bs, 1H), 3,37-3,40 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (m, 3H), 2,15 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 4H).

Ví dụ 41: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metyl-3-(metyl(piperiđin-4-yl)amino)benzamit

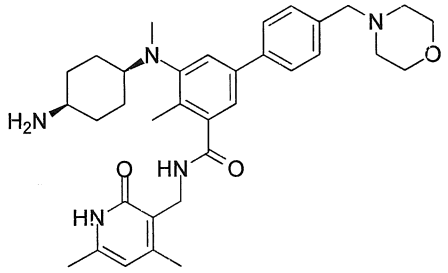


Hợp chất 41

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)piperiđin-1-carboxylat (1 đương lượng) và morpholin (5 đương lượng) trong metanol (5mL cho 0,3mmol), axit axetic (1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Sau đó, tác nhân khử $NaBH_3CN$ (1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel thu được tert-butyl 4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)piperiđin-1-carboxylat mong muốn. Hợp chất này sau đó được hòa tan trong DCM (5mL) và được làm nguội đến 0°C. TFA (2mL) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được cô đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,06g, hiệu suất 40%). LCMS: 517,25 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,07% (@ 254 nm) (R_t;3,913; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,48 (s, 1H), 10,08 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,57 (bs,

1H), 8,23 (d, 2H, J=7,6 Hz), 8,18 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, J=8 Hz), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,49 (d, 2H), 4,30 (s, 2H), 3,25 (d, 2H), 3,16 (s, 1H), 2,89 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (bs, 4H).

Ví dụ 42: Tổng hợp 5-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 42

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(metyl)-amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa chất đồng phân cis phân cực ít hơn, metyl 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat, (4g, 9,09mmol) trong axetonitril (50mL), cesi cacbonat (5,9g, 18,18mmol) và metyl iođua (6,45g, 45,45mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở 80°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc, với chất rắn thu gom được rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn được tinh chế bằng sắc ký cột thu được metyl 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(metyl)-amino)-2-metylbenzoat (1,4g, hiệu suất 34,14%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat

Dung dịch nước NaOH (0,23g, 5,72mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(metyl)-amino)-2-metylbenzoat (1,3g, 2,86mmol) trong MeOH (20mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Etanol được loại ra dưới áp suất giảm và hỗn hợp được axit hóa bằng dung dịch HCl loãng và đến độ pH 4 bằng axit xitric. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô và được cô thu được axit tương ứng (1,13g, hiệu suất 90,1%).

Axit (1,13g, 2,57mmol) sau đó được hòa tan trong DMSO (10mL) và 3-(amino metyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,87g, 5,72mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (2,23g, 4,28mmol) được bổ sung vào. Tiếp theo là khuấy liên tục qua đêm. Phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá. Phần kết tủa thu được được lọc, rửa bằng axetonitril và được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-

yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,8g, hiệu suất 48,7%).

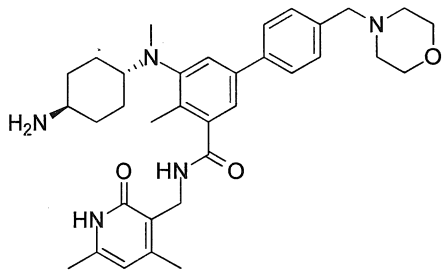
Bước 3: Tổng hợp tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)-carbamat (1 đương lượng) và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch sau đó được thổi khí agon trong 15 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat (0,08g, hiệu suất 45,71%).

Bước 4: Tổng hợp 5-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat (0,08 g) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đến khô thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,06g, hiệu suất 88,2%). LCMS: 572,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,39% (@ 254 nm) (R_t;3,719; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 10,05 (bs, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,74-7,78 (m, 4H), 7,56 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,38 (bs, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,95 (m, 2H), 3,60-3,63 (m, 2H), 3,27-3,30 (m, 2H), 3,13-3,19 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,59-1,64 (m, 4H), 1,49-1,51 (m, 2H).

Ví dụ 43: Tổng hợp 5-(((1r,4r)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 43

Bước 1: Tổng hợp axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic

Dung dịch đang khuấy chứa axit 2-metyl-3-nitrobenzoic (50g, 276,2mmol) trong H_2SO_4 đặc (200mL), 1,3-đibromo-5,5-đimetyl-2,4-imiđazoliđinđion (43,4g, 151,8mmol) được bổ sung vào từng phần một ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh; chất rắn kết tủa được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không thu được hợp chất mong muốn, axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic (71,7g, hiệu suất 99,9%) được sử dụng như vậy trong các phản ứng tiếp theo.

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic (287g, 1103mmol) trong DMF (150mL), natri cacbonat (468g, 4415mmol) và metyl iođua (626,63g, 4415mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nóng ở 60°C trong 8 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng đietyl ete (5 lần). Phần dịch lọc hữu cơ gom lại được làm khô, được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat (302g, hiệu suất 99%) được sử dụng như vậy trong các phản ứng tiếp theo

Bước 3: Tổng hợp metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat (150g, 544mmol) trong etanol (750mL), clorua amoni (150g, 2777mmol) được hòa tan trong nước (750mL) và bột sắt (93,3g, 1636mmol) được bổ sung vào kết hợp khuấy. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở 80°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và chất rắn thu gom rửa bằng nước và etyl axetat. Phần lọc được chiết bằng etyl axetat và phần chiết được làm khô, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất mong muốn metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat được sử dụng như vậy trong các phản ứng tiếp theo.

Bước 4: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-((4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metyl-benzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (5,0g, 20,6mmol) và tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)carbamat (5,6g, 26,7mmol) trong metanol (50mL), axit axetic (1,2g, 20,57mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 h. Sau đó, natri xyanobohyđrit (1,6g, 26,74mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh

chế bằng sắc ký cột (hai lần) rửa giải với etyl axetat/hexan để tạo ra 4g (hiệu suất 44%) chất đồng phân cis phân cực ít hơn, metyl 5-bromo-3-(((1s,4s)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat (contaminated with some nguyên liệu ban đầu) và 3g (hiệu suất 33%) chất đồng phân trans tinh khiết phân cực nhiều hơn, metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat.

Bước 5: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(metyl)-amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa chất đồng phân trans phân cực nhiều hơn, metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat, (3g, 6,81mmol) trong axetonitril (40mL), cesi cacbonat (4,4g, 13,62mmol) và metyl iođua (4,83g, 34,05mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở 80°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc và chất rắn được rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được cô để tạo ra hợp chất thô mong muốn được tinh chế bằng sắc ký cột thu được metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(metyl)amino)-2-metylbenzoat (1,3g, hiệu suất 43,33%).

Bước 6: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat

Dung dịch nước NaOH (0,23g, 5,72mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)(metyl)amino)-2-metylbenzoat (1,3g, 2,86mmol) trong MeOH (20mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, metanol được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được axit hóa đến độ pH 6 bằng dung dịch HCl loãng và đến độ pH 4 bằng axit xitric. Hỗn hợp đã axit hóa được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô và được cô thu được axit tương ứng (1g, hiệu suất 83%).

Axit nêu trên (1g, 2,27mmol) được hoà tan trong DMSO (5mL) và 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,65g, 4,54mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (1,7g, 3,4mmol) được bổ sung vào. Tiếp tục khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá. Phần kết tủa thu được được lọc, rửa bằng axetonitril và được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat (0,7g, hiệu suất 53,8%).

Bước 7: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat

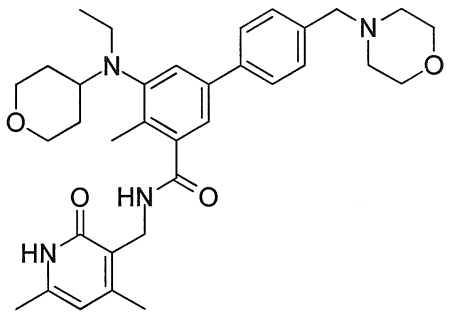
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat (1 đương lượng) và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin (1,2

đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và phản ứng bình cầu được sục lại trong 10 phút bằng khí agon. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,07g, hiệu suất 40%)

Bước 8: Tổng hợp 5-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

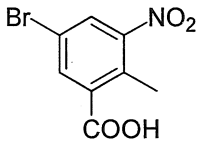
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,07 g) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đến khô thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,05g, hiệu suất 84,74%). LCMS: 572,60 $(M + 1)^+$; HPLC: 88,92% (@ 254 nm) (R_t;3,546; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 10,05 (bs, 1H), 8,16 (t, 1H), 7,74-7,76 (m, 4H), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,38 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,95 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,74 (t, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,93-1,95 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,28-1,31 (m, 2H).

Ví dụ 44: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



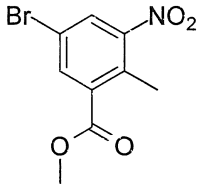
Hợp chất 44

Bước 1: Tổng hợp axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic



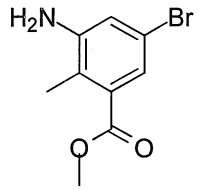
Dung dịch đang khuấy chứa axit 2-metyl-3-nitrobẹnzoic (100g, 552mmol) trong H_2SO_4 đặc (400mL), 1,3-đibromo-5,5-đimetyl-2,4-imiđazoliđinđion (88g, 308mmol) được bổ sung vào theo từng phần ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh, chất rắn kết tủa được lọc ra, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn (140g, hiệu suất 98%). Hợp chất đã tách được đưa trực tiếp vào bước tiếp theo. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat



Dung dịch đang khuấy chứa axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic (285g, 1105mmol) trong DMF (2,8L) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào natri cacbonat (468g, 4415mmol) tiếp đó là bổ sung metyl iođua (626,6g, 4415mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở 60°C trong 8 giờ. Sau khi hoàn thành (được kiểm tra bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được lọc (để loại bỏ natri cacbonat) và rửa bằng etyl axetat (1L X 3). Phần dịch lọc gom lại được rửa bằng nước (3L X 5) và pha nước được chiết trở lại bằng etyl axetat (1L X 3). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (290g, hiệu suất 97%). Hợp chất đã tách được đưa trực tiếp vào bước tiếp theo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

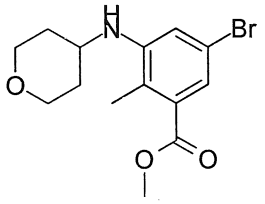
Bước 3: Tổng hợp metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat



Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat (290g, 1058mmol) trong etanol (1,5L) được bổ sung vào trong dung dịch nước clorua amoni (283g, 5290mmol được hòa tan trong 1,5L nước). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 80°C để bột sắt (472g, 8451mmol) được bổ sung vào theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở 80°C trong 12 h. Khi hoàn thành như được xác định bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được

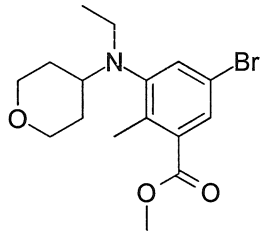
lọc nóng qua xelit® và tầng xelit được rửa bằng metanol (5L) tiếp đó là rửa bằng MeOH 30% trong DCM (5L). Phần dịch lọc gom lại được cô trong chân không, phần cặn thu được được pha loãng bằng dung dịch nước natri bicacbonat (2L) và chiết bằng etyl axetat (5L X 3). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (220g, hiệu suất 85%). Hợp chất được đưa trực tiếp vào bước tiếp theo. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,37 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (bs, 2H), 2,31 (s, 3H).

Bước 4: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzoat



Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (15g, 61,5mmol) và đihyđro-2H-pyran-4(3)-on (9,2g, 92mmol) trong đicloetan (300mL) được bổ sung vào axit axetic (22g, 369mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, tiếp theo là hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và natri triaxetoxybohyđric (39g, 184mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành phản ứng như được xác định bằng TLC, dung dịch nước natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng cho đến khi pH là 7-8 thu được. Pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột (100-200 lưới silicagel) rửa giải với etyl axetat: hexan để tạo ra hợp chất mong muốn dưới dạng chất rắn (14g, hiệu suất 69%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,01 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,00 (d, 1H, J=7,6 Hz), 3,84-3,87 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,54-3,56 (m, 1H), 3,43 (t, 2H, J=12 Hz), 2,14 (s, 3H), 1,81-1,84 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 2H).

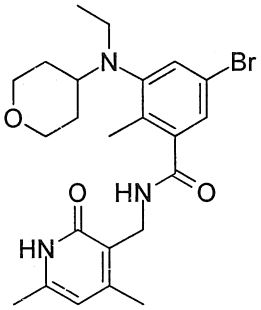
Bước 5: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzoat



Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzoat (14g, 42,7mmol) trong đicloetan (150mL) được bổ sung vào axetalđehyt (3,75g, 85,2mmol) và axit axetic (15,3g, 256mmol). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và natri triaxetoxybohyđric (27g, 128mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 3 giờ. Khi hoàn thành phản ứng như được xác định bằng TLC, dung dịch nước natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng until a pH 7-8 thu được, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột (100-200 lưới silicagel) rửa giải với etyl axetat: hexan để tạo ra hợp chất mong muốn as a nhớt lỏng (14g, 93%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 7,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,80 (bs, 5H), 3,31 (t, 2H), 2,97-3,05 (m, 2H), 2,87-2,96 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,52-1,61 (m, 2H), 1,37-1,50 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Bước 6: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit

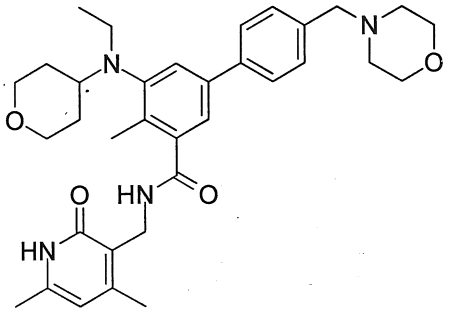


Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzoat (14g, 39,4mmol) trong etanol (100mL) được bổ sung vào dung dịch nước NaOH (2,36g, 59,2mmol in 25mL nước) và hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Khi hoàn thành phản ứng như được xác định bằng TLC, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn thu được được axit hóa bằng 1N HCl until a pH 7 thu được và sau đó trong nước axit xitric dung dịch được bổ sung vào until a pH 5-6 thu được. Lớp nước trong được chiết bằng MeOH 10% trong DCM (200mL X 3), các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra axit tương ứng (14g, hiệu suất 100%).

Axit nêu trên (14g, 40,9mmol) sau đó được hòa tan trong DMSO (70mL) và 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (12,4g, 81,9mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, tiếp theo PYBOP (31,9g, 61,4mmol) được bổ sung và tiếp tục khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành phản ứng như được xác định bằng TLC, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá-lạnh nước (700mL), được khuấy trong 30 phút và chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước (500mL) và làm khô trong không khí. Chất rắn thu được được khuấy với axetonitril (75mL X 2), lọc và làm khô trong không khí. Chất rắn thu được được khuấy lại với MeOH 5% trong DCM (100mL), lọc và được làm khô completely trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (14g, hiệu suất 74%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,23 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81 (d, 2H, J=10,4 Hz),

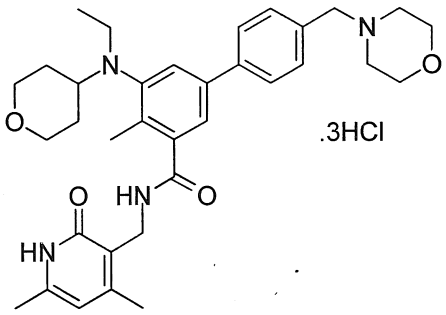
3,20-3,26 (m, 2H), 3,00-3,07 (m, 1H), 2,91-2,96 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58-1,60 (m, 2H), 1,45-1,50 (m, 2H), 0,78 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Bước 7: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



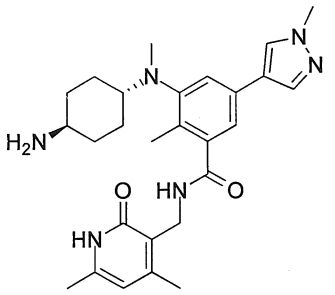
Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit (14g, 29,5mmol) trong hỗn hợp đioxan/ nước (70mL/14mL) được bổ sung vào 4-(4-(4, 4, 5, 5-tetrametyl-1, 3, 2-đioxaborolan-2-yl) benzyl) morpholin (13,4g, 44,2mmol) tiếp đó là bổ sung Na_2CO_3 (11,2g, 106,1mmol). Dung dịch được sục khí agon for 15 phút và sau đó Pd $(PPh_3)_4$ (3,40g, 2,94mmol) được bổ sung và dung dịch was được thổi khí agon lần nữa for a tiếp 10 min. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Sau khi hoàn thành (được kiểm tra bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột (100-200 lưới silicagel) rửa giải với metanol: DCM đến hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn (12g, hiệu suất 71%). Dữ liệu phân tích: LCMS: 573,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,5% (@ 254 nm) (R_t;3,999; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,36-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=2,8 Hz), 3,82 (d, 2H, J=9,6 Hz), 3,57 (bs, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, J=10,8Hz), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Bước 8: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit trihyđroclorua



N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (12g, 21,0mmol) được hoà tan trong metanolic HCl (200mL) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi three giờ of stirring, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được khuấy với ete (100mL X 2) để tạo ra the mong muốn muối dưới dạng chất rắn (11g, hiệu suất 77%). Dữ liệu phân tích về the tri-HCl muối: LCMS: 573,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,1% (@ 254 nm) (R_t;3,961; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (D_2O 400 MHz) δ 7,92 (bs, 1H,) 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, J=8 Hz), 7,63 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,09-4,11 (m, 4H), 3,95-3,97 (m, 2H), 3,77 (t, 3H, J=10,4 Hz), 3,44-3,47 (m, 3H), 3,24-3,32 (m, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,04 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 45: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 45

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat

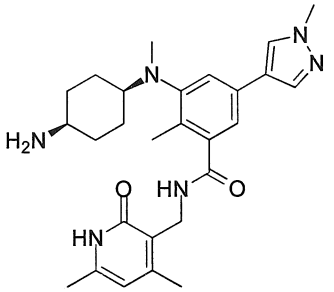
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat (1 đương lượng) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,2

đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và phản ứng bình cầu được sục lại trong 10 phút bằng khí agon. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,07g, hiệu suất 46,6%)

Bước 2: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,07 g) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đến khô thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,07g, hiệu suất 98,59%). LCMS: 477,35 $(M \div 1)^+$; HPLC: 99,16% (@ 254 nm) (R_t;3,796; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,84 (s, 3H), 2,96 (bs, 1H), 2,73 (bs, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,92-1,95 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,23-1,32 (m, 2H).

Ví dụ 46: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 46

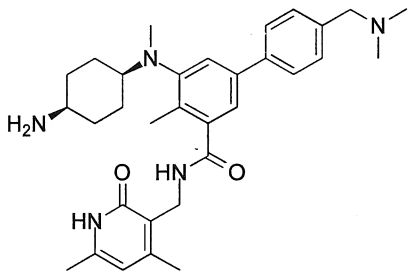
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)-carbamat (1 đương lượng) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch sau đó được thổi khí agon trong 15 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,05g, hiệu suất 33,3%).

Bước 2: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,05 g) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đến khô thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,03g, hiệu suất 73,1%). LCMS: 477,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,76% (@ 254 nm) (R_t:3,862; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,08-8,12 (m, 2H), 7,76-7,81 (m, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 2,50 (3H hợp nhất trong đỉnh dung môi), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,57-1,63 (m, 4H), 1,47-1,50 (m, 2H).

Ví dụ 47: Tổng hợp 5-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 47

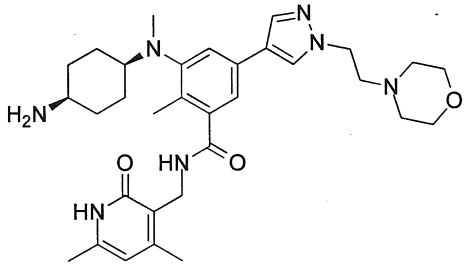
Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)-carbamat (1 đương lượng) và N,N-đimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanamin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch được sục then bằng khí agon trong 15 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,100g, hiệu suất 61%).

Bước 2: Tổng hợp 5-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,10 g) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đến khô thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,05g, hiệu suất 59,5%). LCMS: 530,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,13% (@ 254 nm) (R_t;3,672; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 9,47 (bs, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,74-7,76 (m, 4H), 7,55 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,30 (m, 4H), 3,12 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,84 (bs, 2H), 1,59-1,63 (m, 4H), 1,48 (m, 2H).

Ví dụ 48: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 48

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat

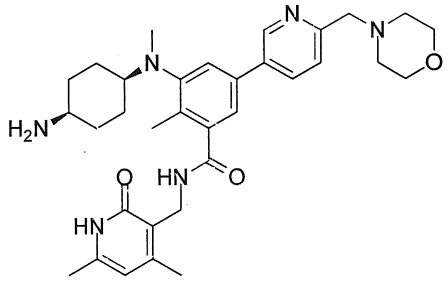
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)-carbamat (1 đương lượng) và 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)morpholin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung vào. Dung dịch được sục then bằng khí agon trong 15 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,120g, hiệu suất 75,4%).

Bước 2: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,10 g) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đến khô thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,06g, hiệu suất 58,82%). LCMS: 576,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,89% (@ 254 nm) (R_t;3,481; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,79 (s, 1H),

7,74-7,79 (m, 3H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,51 (bs, 2H), 4,27 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,16 (m, 6H), 2,50 (3H hợp nhất trong đỉnh dung môi), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,84 (bs, 2H), 1,57-1,63 (m, 4H), 1,47-1,49 (m, 2H). [3 H hợp nhất trong đỉnh dung môi].

Ví dụ 49: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit



Hợp chất 49

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)-amino)xyclohexyl)carbamat

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat (0,5g, 8,71mmol) và (6-formylpyriđin-3-yl) axit boronic (0,264g, 1,13mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (10mL+2mL), Na_2CO_3 (0,333g, 2,8mmol) được bổ sung vào. Dung dịch sau đó được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,1g, 0,086mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,3g, hiệu suất 57,3%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat

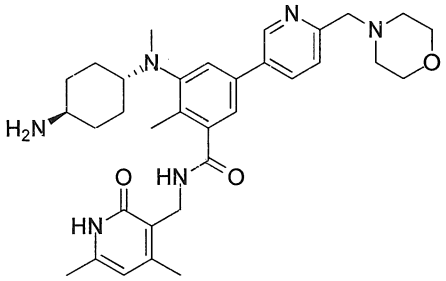
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (1 đương lượng) và morpholin (5 đương lượng) trong metanol (10mL), axit axetic (2 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Natri xyanobohyđrit (2,5 đương lượng) sau đó được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat.

Bước 3: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đến khô và sản phẩm được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,1g, hiệu suất 94,33%). LCMS: 573,45 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,94% (@ 254 nm) (R_t;3,618; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,19-8,21 (m, 2H), 7,80 (s, 3H), 7,60 (d, 1H, J=8 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,52 (bs, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,83 (bs, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,14-3,21 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,87 (bs, 2H), 1,59-1,64 (m, 4H), 1,49-1,51 (m, 2H).

Ví dụ 50: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit



Hợp chất 50

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)-carbamat (0,4g, 0,696mmol) và axit (6-formylpyriđin-3-yl)boronic (0,21g, 0,906mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (8mL+2mL), Na_2CO_3 (0,332g, 3,13mmol) được bổ sung vào. Phản ứng dung

dịch sau đó được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,080g, 0,069mmol) được bổ sung và agon purging was again perđược tạo ra trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat (0,28g, hiệu suất 66,98%).

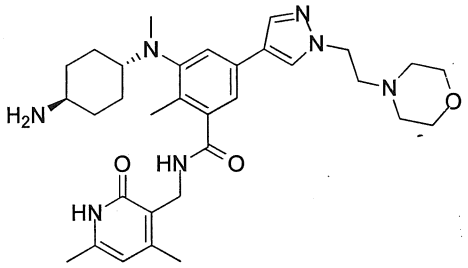
Bước 2: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)phenyl)(metyl)-amino)xyclohexyl)carbamat

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat (1 đương lượng) và morpholin (5 đương lượng) trong metanol (10mL), axit axetic (2 đương lượng) được bổ sung vào. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Natri xyanobohyđrit (2,5 đương lượng) sau đó được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-carbamoyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)phenyl)(metyl)-amino)xyclohexyl)carbamat.

Bước 3: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-carbamoyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)phenyl)(metyl)-amino)xyclohexyl)carbamat trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào nó. Chất phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và sản phẩm rắn được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,07g, hiệu suất 82,3%). LCMS: 573,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 91,56% (@ 254 nm) (R_t;3,591; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,19-8,22 (m, 2H), 7,78 (bs, 3H), 7,61 (d, 1H, J=8 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,52 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=3,2 Hz), 3,84 (bs, 4H), 3,27 (bs, 4H), 2,97 (bs, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,74-1,76 (m, 2H), 1,54-1,57 (m, 2H), 1,28-1,31 (m, 2H).

Ví dụ 51: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit



Hợp chất 51

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat

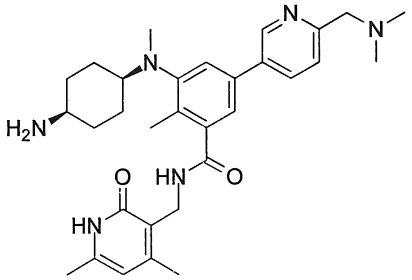
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat (1 đương lượng) và 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)morpholin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và phản ứng bình cầu được sục lại trong 10 phút bằng khí agon. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,08g, hiệu suất 45,45%)

Bước 2: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-(2-morpholinoetyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,08 g) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đến khô hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,07g, hiệu suất 86,41%). LCMS: 576,45 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,26% (@ 254 nm) (R_t;3,413; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 (t, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,53 (t, 2H), 4,27 (d, 2H, J=3,6 Hz),

2,97-3,16 (m, 4H), 2,67-2,71 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,92-1,94 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,52-1,55 (m, 2H), 1,23-1,29 (m, 2H).

Ví dụ 52: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit



Hợp chất 52

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-carbamoyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat

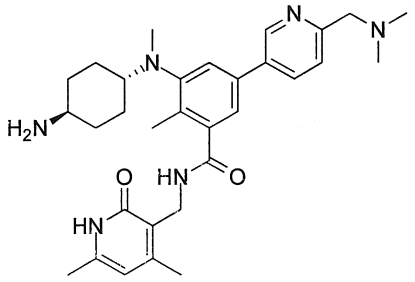
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)-(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (1 đương lượng) và đimetylamin (5 đương lượng) trong metanol (10mL), axit axetic (2 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Natri xyanobohyđrit (2,5 đương lượng) sau đó được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat.

Bước 2: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1s,4s)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đến khô và sản phẩm được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi to hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,07g, hiệu suất 93,3%). LCMS: 531,25 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,59% (@ 254 nm) (R_t;3,680; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20 (d, 2H, J=5,2 Hz), 7,80 (bs, 3H), 7,59 (d, 1H, J=8 Hz),

7,51 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,48 (bs, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,21 (m, 1H), 3,14-3,16 (m, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,86 (bs, 2H), 1,59-1,64 (m, 4H), 1,49-1,51 (m, 2H).

Ví dụ 53: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit



Hợp chất 53

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat

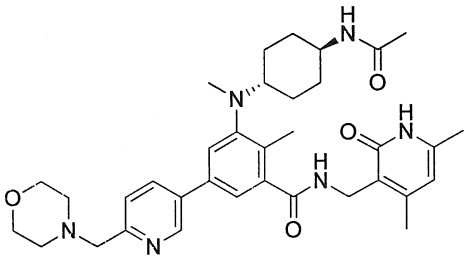
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat (1 đương lượng) và đimetylamin (5 đương lượng) trong metanol (10mL), axit axetic (2 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Natri xyanobohyđrit (2,5 đương lượng) sau đó được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat.

Bước 2: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào nó. Chất phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và sản phẩm rắn được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,05g, hiệu suất 66,6%). LCMS: 531,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,59% (@ 254 nm) (R_t;3,564; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6,

400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,20 (bs, 2H), 7,78 (bs, 2H), 7,59 (d, 1H, J=6 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,48 (bs, 2H), 4,29 (m, 2H), 2,97 (bs, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,93 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,55-1,57 (m, 2H), 1,28-1,31 (m, 2H).

Ví dụ 54: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit

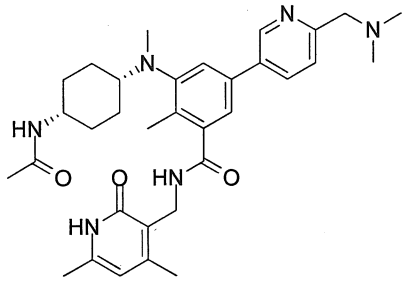


Hợp chất 54

hợp chất 54 được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 57.

Dữ liệu phân tích về: LCMS: 615,55 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,75% (@ 254 nm) (R_t;3,854; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,02 (d, 1H, J=8 Hz), 7,67 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,49 (d, 1H, J=8 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,59-3,61 (m, 4H), 3,47-3,55 (m, 2H), 2,76 (t, 2H, J=4 Hz), 2,65 (s, 3H), 2,42 (bs, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,90 (m, 2H), 1,68-1,74 (m, 5H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,03-1,23 (m, 2H).

Ví dụ 55: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit



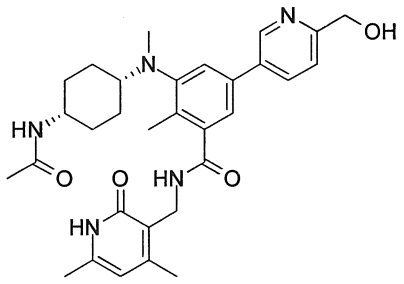
Hợp chất 55

Bước 1: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit

3-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,65g, 1,25mmol) và axit (6-formylpyriđin-3-yl)boronic (0,38g, 1,63mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (10mL+2mL) được bổ sung vào Na_2CO_3 (0,48g, 4,53mmol) và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,14g, 0,12mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra cis-chất đồng phân 3-((4-axetamiđoxyclohexyl)-(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (0,35g, 51,16%).

Bước 2: Tổng hợp dung dịch đang khuấy chứa 3-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và đimetylamin (5 đương lượng) in 5mL cho 0,3mmol; MeOH được bổ sung vào axit axetic (2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, $NaBH_3CN$ (1,5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel hoặc như đã nêu thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,006g, hiệu suất 3,2%). LCMS: 573,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,52% (@ 254 nm) (R_t;3,899; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,14 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,55 (d, 1H, J=8 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,2 Hz), 4,26 (bs, 1H), 3,71 (bs, 1H), 3,01 (bs, 1H), 2,61-2,66 (m, 8H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (m, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,40-1,46 (m, 2H), 1,23 (m, 2H). [2H hợp nhất trong đỉnh dung môi].

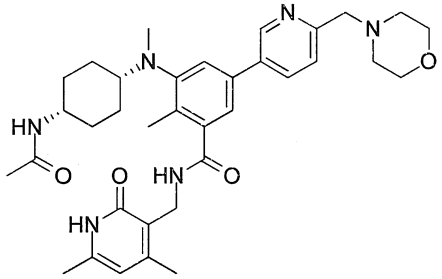
Ví dụ 56: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-(hyđroxymetyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit



Hợp chất 56

hợp chất 56 được điều chế bằng phản ứng giống như phản ứng điều chế hợp chất 55. LCMS: 546,40 (M + 1)$^+$; HPLC: 99,40% (@ 254 nm) (R_t;3,845; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,04 (d, 1H, J=8 Hz), 7,77 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,52 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,45 (t, 1H, J=5,2 Hz), 4,59 (d, 2H, J=5,6 Hz), 4,27 (d, 2H, J=4 Hz), 3,71 (bs, 1H), 3,00 (bs, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (m, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,40-1,48 (m, 4H).

Ví dụ 57: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit

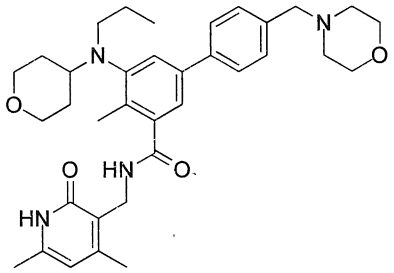


Hợp chất 57

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(((1s,4s)-4-axetamiđoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và morpholin (5 đương lượng) in 5mL cho 0,3mmol; MeOH được bổ sung vào axit axetic (2 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, $NaBH_3CN$ (1,5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel hoặc như đã nêu thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,08g, hiệu suất 43%). LCMS: 615,40 (M + 1)$^+$; HPLC: 99,64% (@ 254 nm) (R_t;3,900; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5%

B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,01 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,50 (d, 1H, J=8 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,71 (bs, 1H), 3,59-3,61 (m, 4H), 3,50 (t, 1H, J=4,4 Hz), 3,00 (bs, 1H), 2,68 (t, 1H, J=4,4 Hz), 2,60 (s, 3H), 2,42 (bs, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81 (m, 5H), 1,56 (m, 2H), 1,40-1,45 (m, 2H), 1,16-1,29 (m, 2H).

Ví dụ 59: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-5-(propyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 59

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (15g, 61,5mmol) và đihyđro-2H-pyran-4(3)-on (9,2g, 92mmol) trong đicloetan (300mL) được bổ sung vào axit axetic (22g, 369mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, upon which hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và natri triaxetoxybohyđric (39g, 183,96mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch nước natri bicacbonat sau đó được bổ sung to hỗn hợp phản ứng adjusting độ pH to 7-8. Pha hữu cơ được tách và pha nước chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (100-200 lưới silicagel) rửa giải với etyl axetat: hexan để tạo ra metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (14g, hiệu suất 69%).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-(propyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat (1g, 3,04mmol) và propionalđehyt (0,354g, 6,09mmol) trong đicloetan (10mL), axit axetic (1,12g, 18,2mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (1,94g, 9,14mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi sau đó được loại bỏ dưới áp suất giảm và nước được bổ sung đến độ pHần cặn. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Các phần chiết gom lại được làm khô trên natri sulfat, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo

ra Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra metyl 5-bromo-2-metyl-3-(propyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat (0,96g, hiệu suất 85,7%).

Bước 3: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(propyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit

Dung dịch nước NaOH (0,156g, 3,8mmol) được bổ sung vào dung dịch của 5-bromo-2-metyl-3-(propyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat (0,96g, 2,59mmol) trong etanol (5mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Etanol sau đó được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được axit hóa đến độ pH 6 bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng và đến độ pH 4 bằng axit xitric. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được làm khô, lọc và được cô thu được axit tương ứng (0,8g, hiệu suất 86,67%).

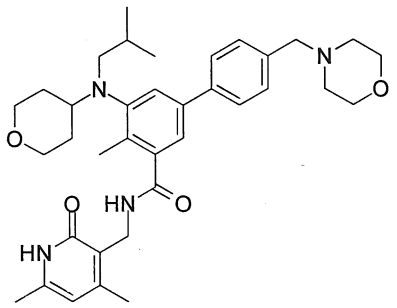
Axit nêu trên (0,8g, 2,24mmol) được hoà tan trong DMSO (5mL) và 3-(amino metyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,683g, 4,49mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (1,75g, 3,36mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và chiết bằng MeOH 10%/DCM. Các phần chiết gom lại được làm khô, lọc, và được cô để thu được Sản phẩm thô được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để tạo ra 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(propyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit (0,9g, hiệu suất 81,8%).

Bước 4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-5-(propyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(propyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzamit (0,2g, 0,412mmol) và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin (0,148g, 0,488mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL),. Na_2CO_3 (0,108g, 1,01mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,048g, 0,042mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,20g, hiệu suất 83,68%). LCMS:587,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,68% (@ 254 nm) (R_t;4,257; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (t, 3H, J=8 Hz), 7,19 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,23 (t, 2H, J=10,8 Hz), 2,94-3,02

(m, 3H), 2,36 (bs, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,56-1,65 (m, 4H), 1,20-1,25 (m, 2H), 0,76 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 60: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(isobutyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 60

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(isobutyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat (1g, 3,04mmol) và isobutyralđehyt (1,09g, 15,24mmol) trong metanol (15mL), axit axetic (0,456g, 7,6mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 h. Natri xyanobohyđrit (0,522g, 7,56mmol) sau đó được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi sau đó được loại bỏ dưới áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra metyl 5-bromo-3-(isobutyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (0,52g, hiệu suất 54,33%).

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(isobutyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit

Dung dịch nước NaOH (0,104g, 2,61mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(isobutyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (0,5g, 1,30mmol) trong etanol (15mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Etanol sau đó được loại bỏ dưới áp suất giảm và được axit hóa đến độ pH 6 bằng dung dịch HCl loãng và đến độ pH 4 bằng axit xitric. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được làm khô và được cô thu được axit tương ứng (0,375g, hiệu suất 76,9%).

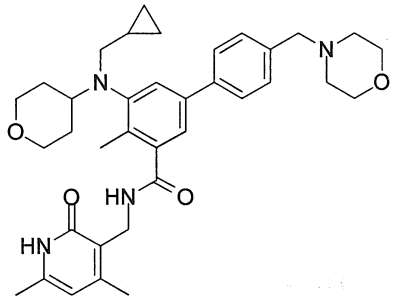
Axit nêu trên (0,350g, 9,45mmol) sau đó được hòa tan trong DMSO (5mL) và 3-(amino metyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,283g, 18,9mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (0,737g, 14,17mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và phần kết tủa thu được được thu gom và được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi

thu được 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(isobutyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (0,2g, hiệu suất 42,01%).

Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(isobutyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(isobutyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (0,14g, 0,277mmol) và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin (0,100g, 0,333mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (0,108g, 1,01mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,032g, 0,027mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,039g, hiệu suất 23,49%). LCMS:601,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,88% (@ 254 nm) (R_t;5,225; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL; Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 9,83 (bs, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,73 (d, 2H, J=8 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,39 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,95-3,98 (m, 2H), 3,85-3,87 (m, 2H), 3,62 (t, 2H, J=11,2 Hz), 3,15-3,31 (m, 9H), 2,84 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,62 (bs, 2H), 1,37-1,40 (m, 2H), 0,80 (d, 6H, J=6 Hz).

Ví dụ 61: Tổng hợp 5-((xyclopropylmetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 61

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-((xyclopropylmetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat (1g, 3,04mmol) và xyclopropancarbalđehyt (1,06g, 15,24mmol) trong metanol (15mL), axit axetic (0,456g, 7,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 8 h. Natri xyanobohyđrit (0,488g, 7,62mmol) sau đó được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi sau đó được loại bỏ dưới áp suất giảm và Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra metyl 5-bromo-3-((xyclopropylmetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (0,275g, hiệu suất 23,70%).

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-3-((xyclopropylmetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit

Dung dịch nước NaOH (0,056g, 1,45mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-((xyclopropylmetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (0,275g, 0,943mmol) trong etanol (5mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Etanol sau đó được loại bỏ dưới áp suất giảm và được axit hóa đến độ pH 6 bằng dung dịch HCl loãng và đến độ pH 4 bằng axit xitric. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được làm khô và được cô thu được axit tương ứng (0,25g, hiệu suất 93,28%).

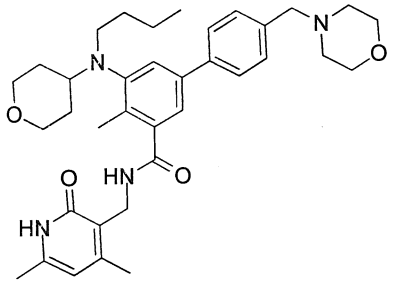
Axit nêu trên (0,250g, 0,68mmol) được hoà tan trong DMSO (3mL) và 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,155g, 1,02mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (0,708g, 1,36mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và phần kết tủa thu được được thu gom và được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi thu được 5-bromo-3-((xyclopropylmetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,25g, hiệu suất 73,31%).

Bước 3: Tổng hợp 5-((xyclopropylmetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-((xyclopropylmetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,25g, 0,499mmol) và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin (0,181g, 0,598mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (0,19g, 1,79mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,057g, 0,049mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,085g, hiệu suất 28,52%). LCMS:599,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,21% (@ 254 nm) (R_t:4,191; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x

4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,51 (s, 1H), 9,83 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, J=6,4 Hz), 7,53-7,58 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,39 (bs, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,95-3,98 (m, 2H), 3,59-3,65 (m, 2H), 3,31-3,21 (m, 5H), 3,05-3,16 (m, 3H), 2,93 (m, 2H), 2,32 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65 (bs, 2H), 1,50 (m, 2H), 0,66 (bs, 1H), 0,28 (d, 2H, J=7,2 Hz).

Ví dụ 62: Tổng hợp 5-(butyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

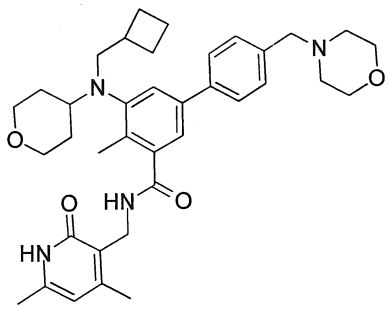


Hợp chất 62

Hợp chất 62 được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 61.

Dữ liệu phân tích về muối TFA: LCMS: 601,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,41% (@ 254 nm) (R_t;4,482; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 9,89 (bs, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,75 (d, 2H, J=8 Hz), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,39 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,95-3,98 (m, 3H), 3,83-3,86 (m, 4H), 3,21-3,30 (m, 4H), 3,08-3,11 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,62 (m, 4H), 1,20 (m, 4H), 0,79 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ví dụ 63: Tổng hợp 5-((xyclobutylmetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

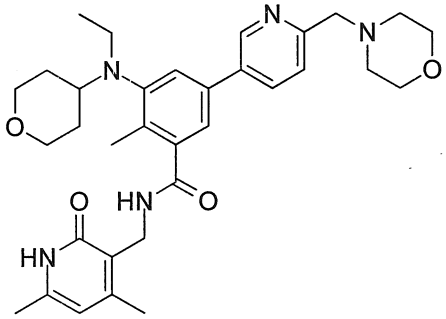


Hợp chất 63

Hợp chất 63 được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 61.

Dữ liệu phân tích: LCMS: 613,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,25% (@ 254 nm) (R_t;4,586; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,83-3,85 (m, 2H), 3,57 (m, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,19-3,22 (m, 2H), 3,08 (bs, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,70-1,78 (m, 4H), 1,56-1,63 (m, 6H).

Ví dụ 64: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl) pyriđin-3-yl) benzamit



Hợp chất 64

Bước 1: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit

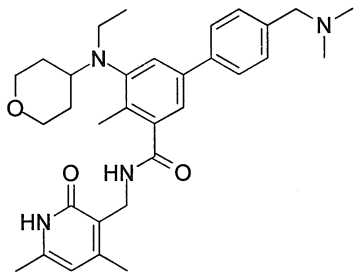
(1g, 2,15mmol) và (6-formylpyriđin-3-yl) axit boronic (0,539g, 2,31mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (15mL+3mL), Na_2CO_3 (0,82g, 7,74mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,288g, 0,25mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành, hỗn

hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn (0,60g, hiệu suất 57%).

Bước 2: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl) pyriđin-3-yl) benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (0,2g,mmol) trong đicloetan (3mL) được bổ sung vào morpholin (5 đương lượng) trong 5mL MeOH và axit axetic (2 đương lượng) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, $NaBH_3CN$ (1,5 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành (được kiểm tra bằng TLC), dung dịch nước natri bicacbonat được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng cho đến khi pH 7-8, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột (100-200 lưới silicagel) rửa giải với etyl axetat: hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS: 574,25 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,17% (@ 254 nm) (R_t;3,906; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,01 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,50 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,46 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,59-3,61 (m, 6H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,08-3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ví dụ 65: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 65

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat (14g, 42,68mmol) và axetalđehyt (3,75g, 85,36mmol) trong đicloetan (150mL), axit axetic (15,36g, 256,08mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Natri triaxetoxybohyđric (27,01g, 128,04mmol) sau đó được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi sau đó được loại bỏ dưới áp suất giảm và nước được bổ sung đến độ pHần cặn. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Các phần chiết gom lại được làm khô trên natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra metyl 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (14g, hiệu suất 93,33%).

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit

Dung dịch nước NaOH (2,36g, 59,15mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (14g, 39,43mmol) trong etanol (100mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Etanol sau đó được loại bỏ dưới áp suất giảm và được axit hóa đến độ pH 6 bằng dung dịch HCl loãng và đến độ pH 4 bằng axit xitric. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các phần chiết gom lại được làm khô và được cô thu được axit tương ứng (13,9g, hiệu suất 100%).

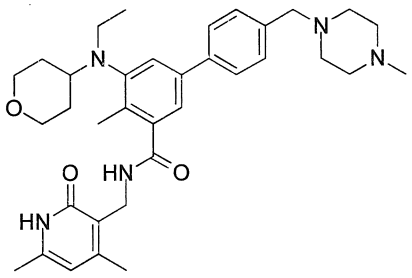
Axit nêu trên (10g, 29,23mmol) được hoà tan trong DMSO (25mL) và 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (8,8g, 58mmol) và trietylamin (5,6g, 58,4mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (22g, 43,8mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng was qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và chiết bằng MeOH 10%/DCM. Các phần chiết gom lại được làm khô và được cô để thu được Sản phẩm thô được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để tạo ra 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (14g, hiệu suất 73,68%).

Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (0,2g, 0,42mmol) và (4-((đimetylamino)metyl)phenyl)axit boronic (0,15g, 0,505mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (0,16g, 1,51mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,048g, 0,042mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục

(0,120g, hiệu suất 53,8%). LCMS:531,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 94,88% (@ 254 nm) (R_t;3,949; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,61 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39-7,41 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,62-3,84 (m, 4H), 3,22-3,38 (m, 2H), 3,02-3,06 (m, 3H), 2,30 (bs, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

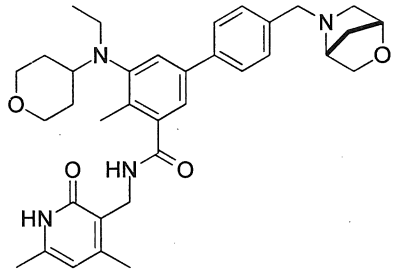
Ví dụ 66: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 66

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (0,2g, 0,42mmol) và (4-((4-metylpiperazin-1-yl)metyl)phenyl)axit boronic (0,159g, 0,505mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (0,16g, 1,51mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,048g, 0,042mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,110g, hiệu suất 44,7%). LCMS:586,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,03% (@ 254 nm) (R_t;3,803; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,69 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,47 (t, 3H, J=8 Hz), 7,29 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 4H, J=4 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,83-3,86 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,16-3,27 (m, 8H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J=6 Hz).

Ví dụ 67: Tổng hợp 4'-((1R, 4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-ylmetyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (0,1g, hiệu suất 28%);



Hợp chất 67

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino) benzoat (14g, 43mmol) và axetalđehyt (3,75g, 85,4mmol) trong đicloetan (150mL), được bổ sung vào axit axetic (15,36g, 256mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, natri triaxetoxybohyđric (27,0g, 128mmol) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được ngừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat. Pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra metyl 5-bromo-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzoat (14g, hiệu suất 93%).

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzoat (14g, 39mmol) trong etanol (100mL) được bổ sung vào dung dịch nước NaOH (2,36g, 59,1mmol). Sau khi khuấy ở 60°C trong 1 giờ, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa đến độ pH 4 bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng tiếp đó là axit xitric chất đệm dung dịch. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và được cô để tạo ra the tương ứng axit (13,9 g).

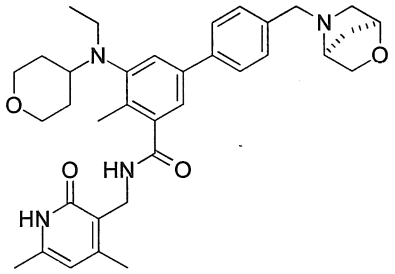
Dung dịch đang khuấy chứa axit nêu trên (10g, 29mmol), 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (8,8g, 58mmol) và trietylamin (5,6g, 58mmol) trong DMSO (25mL) được bổ sung vào PYBOP (22g, 44mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được rót vào đá và chiết bằng MeOH 10%/CH_2Cl_2. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và được cô dưới áp suất giảm để thu được thô. Nghiền chất thô với dung môi tạo ra 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit (14g, hiệu suất 73%).

Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit (5,0g, 10mmol) và axit (4-formylphenyl) boronic (2,35g, 15,8mmol) trong đioxan/nước (30mL/10mL) được bổ sung vào Na_2CO_3 (4,01g, 37,9mmol). Dung dịch được sục khí agon trong 15 phút, $Pd(PPh_3)_4$ (1,21g, 1,05mmol) và hỗn hợp được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH 10%/CH_2Cl_2. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (3,5g, hiệu suất 66%).

Quy trình amin hóa khử dưới đây được sử dụng để tổng hợp các hợp chất từ 67 đến 105
Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (1,0mmol) amin cần thiết (3,0mmol) trong đicloetan (10mL), được bổ sung vào axit axetic (6,0mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, natri triaxetoxybohyđric (0,63g, 3,0mmol) được bổ sung vào ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và được ngừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat. Pha hữu cơ được tách và pha nước chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel hoặc bằng RP-HPLC để tạo ra sản phẩm ở dạng muối không chứa bazơ hoặc trifloaxetat.
Dữ liệu phân tích về 4'-((1R, 4R)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-ylmetyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit: LCMS: 585,25 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,65% (@ 254 nm) (R_t:4,019; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,55 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39-7,41 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,93 (d, 2H, J=7,2 Hz), 3,82 (d, 2H, J=9,6 Hz), 3,72 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,44-3,53 (m, 3H), 3,22-3,27 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 2H), 2,73 (d, 1H, J=9,2 Hz), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,79-1,82 (m, 1H), 1,51-1,67 (m, 5H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Hz).

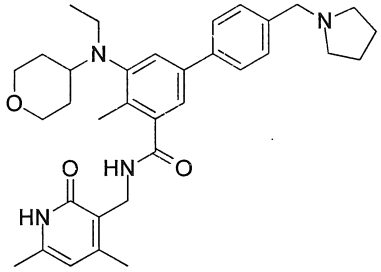
Ví dụ 68: 4'-((1S, 4S)-2-oxa-5-azabixyclo[2,2,1]heptan-5-ylmetyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (0,15g, hiệu suất 43%);



Hợp chất 68

Dữ liệu phân tích: LCMS: 585,35 (M + 1)$^+$; HPLC: 98,99% (@ 254 nm) (R_t;3,95; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H,) , 8,18(s, 1H,), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,87(s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4Hz),3,93 (d, 1H, J=7,6 Hz), 3,83-3,81(m, 2H), 3,74-3,72 (m, 2H), 3,52(d, 1H, J=6,8 Hz.), 3,44(s, 1H,), 3,28-3,22(m,2H), 3,09-3,08(m, 3H), 2,73 (d,1H J=10Hz), 2,41 (d,1H J=10Hz), 2,24(s,3H), 2,20(s,3H), 2,10(s,3H), 1,79(m, 1H), 1,67-1,51 (m,5H). 0,83 (t,3H J=6,8Hz).

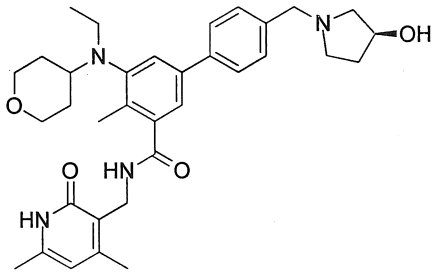
Ví dụ 69: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-(pyrolodin-1-ylmetyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (0,19g)



Hợp chất 69

Dữ liệu phân tích: LCMS:557,25 (M + 1)$^+$; HPLC: 97,70% (@ 254 nm) (R_t;4,075; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H, J=6,4 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 2H), 2,99-3,04 (m, 1H), 2,43 (bs, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,69 (m, 6H), 1,51-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

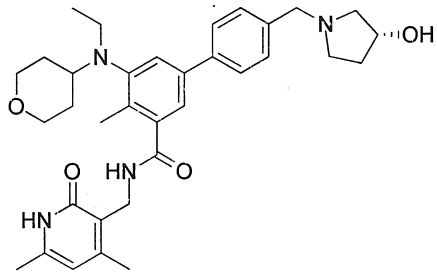
Ví dụ 70: (*S*)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-(3-hyđroxypyrolodin-1-ylmetyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit Muối TFA, (0,15g, hiệu suất 44%)



Hợp chất 70

Dữ liệu phân tích: LCMS: 573,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,97% (@ 254 nm) (R_t;3,965; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 10,03-10,30 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,75 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,60 (d, 2H, J=8 Hz), 7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,45-4,46 (m, 2H), 4,39-4,40 (m, 2H), 4,29 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,83-3,86 (m, 2H), 3,43-3,55 (m, 2H), 3,01-3,36 (m, 6H), 2,32-2,37 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ví dụ 71: (*R*)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-(3-hyđroxypyrolodin-1-ylmetyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit, (0,125g, hiệu suất 55%)

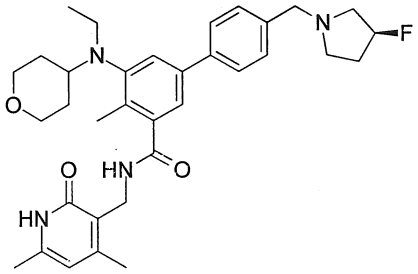


Hợp chất 71

Dữ liệu phân tích: LCMS: 573,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,12% (@ 254 nm) (R_t;3,921; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,36 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz),

4,19 (bs, 1H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,56-3,59 (m, 2H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,57-2,67 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,97-2,00 (m, 1H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 3H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

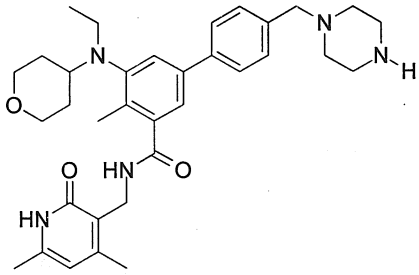
Ví dụ 72: (*S*)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-(3-flopyrolodin-1-ylmetyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (0,05g)



Hợp chất 72

Dữ liệu phân tích: LCMS: 575,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,44% (@ 254 nm) (R_t;4,081; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,09-5,25 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,81-3,86 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,17-3,25 (m, 2H), 3,07-3,16 (m, 7H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 73: Muối N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-(piperazin-1-ylmetyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit TFA, (0,18g, hiệu suất 50%)

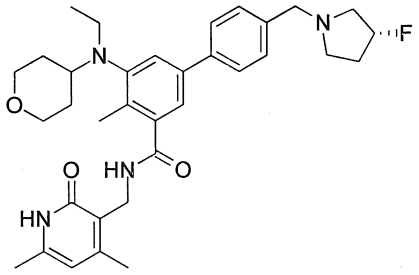


Hợp chất 73

Dữ liệu phân tích: LCMS:572,10 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,61% (@ 254 nm) (R_t;3,736; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy:

1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,81 (bs, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,47 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,42 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,82-3,85 (m, 4H), 3,11-3,27 (m, 9H), 2,88 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6 Hz).

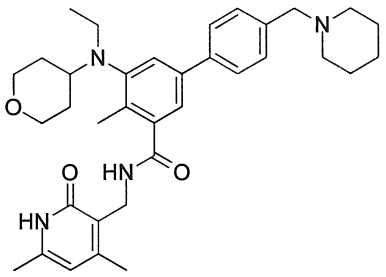
Ví dụ 74: (*R*)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-(3-flopyrolodin-1-ylmetyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit, (0,07g, hiệu suất 31%);



Hợp chất 74

Dữ liệu phân tích: LCMS: 575,35 (M + 1)$^+$; HPLC: 97,53% (@ 254 nm) (R_t;4,079; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,38 (d, 2H, J=4,4 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,12-5,26 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,73-2,83 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz).

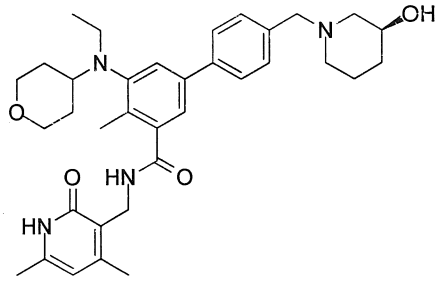
Ví dụ 75: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-(piperiđin-1-ylmetyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit, (0,1g, hiệu suất 88%);



Hợp chất 75

Dữ liệu phân tích: LCMS:571,25 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,25% (@ 254 nm) (R_t;4,147; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=5,2 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,82-3,83 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,24 (t, 2H, J=11,2 Hz), 3,06-3,09 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 1H), 2,32 (bs, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,47-1,56 (m, 6H), 1,38-1,39 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz).

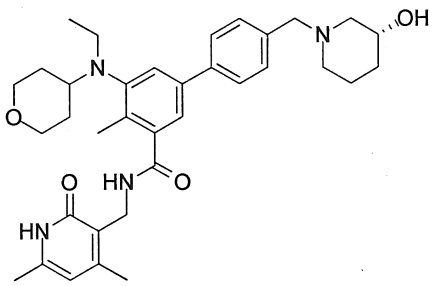
Ví dụ 76: (*S*)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-((3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit, (0,25g, hiệu suất 71,4%);



Hợp chất 76

Dữ liệu phân tích: LCMS: 587,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,63% (@ 254 nm) (R_t;3,997;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J-4,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,55 (d, 1H, J=4,8 Hz), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,43-3,45 (m, 1H), 3,06-3,09 (m, 3H), 2,99-3,01 (m, 2H), 2,79 (d, 1H, J=6,8 Hz), 2,65 (d, 1H, J=10,8 Hz), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,58-1,71 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 4H), 1,04-1,10 (m, 1H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

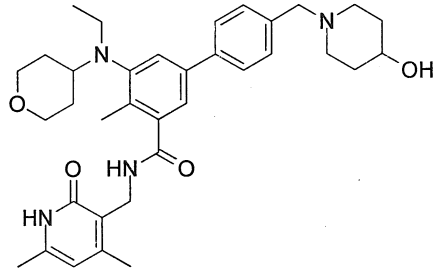
Ví dụ 77: (*R*)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-((3-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit, (0,11g, hiệu suất 48,6%);



Hợp chất 77

Dữ liệu phân tích: LCMS: 587,45 (M + 1)$^+$; HPLC: 98,65% (@ 254 nm) (R_t;3,976; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,40-3,54 (m, 3H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,78-2,80 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,80-1,86 (m, 3H), 1,53-1,67 (m, 3H), 1,40-1,51 (m, 3H), 1,04-1,06 (m, 1H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

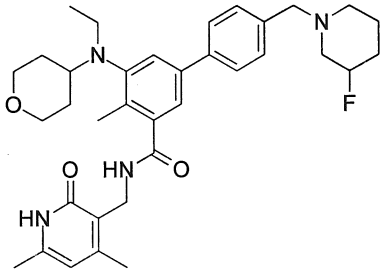
Ví dụ 78: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-((4-hyđroxypiperiđin-1-yl)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit, (0,2g, hiệu suất 57%);



Hợp chất 78

Dữ liệu phân tích: LCMS: 587,20 (M + 1)$^+$; HPLC: 99,89% (@ 254 nm) (R_t;1,456;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,34 (d, 2H, J=8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,53 (d, 1H, J=3,6 Hz), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01-3,06 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,00-2,04 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 2H), 1,36-1,39 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz).

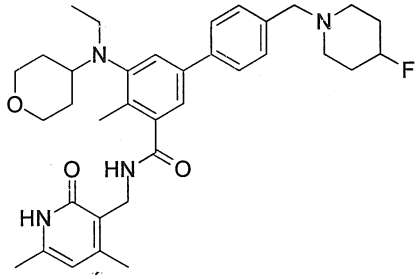
Ví dụ 79: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-((3-flopiperiđin-1-yl)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit, (0,2g, hiệu suất 56%);



Hợp chất 79

Dữ liệu phân tích: LCMS: 589,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,06% (@ 254 nm) (R_t;4,092;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,35 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,22 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,56-4,68 (m, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,22-3,28 (m, 3H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,65-2,72 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78-1,81 (m, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H), 1,50-1,53 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

Ví dụ 80: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-((4-flopiperiđin-1-yl)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit, (0,09g, hiệu suất 25%);

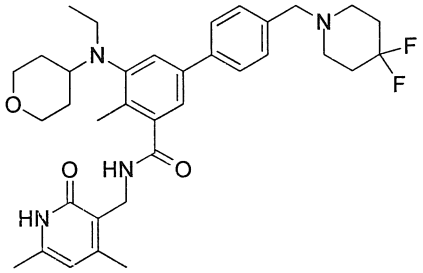


Hợp chất 80

Dữ liệu phân tích: LCMS: 589,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,46% (@ 254 nm) (R_t;4,156; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,62-4,74 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,2 Hz), 3,81-3,84

(m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,22-3,25 (m, 3H), 3,08-3,09 (m, 3H), 3,02 (m, 1H), 2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,82-1,85 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

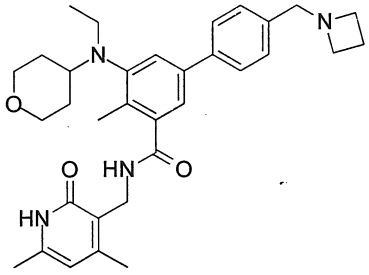
Ví dụ 81: 4'-((4,4-điflopiperiđin-1-yl)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit, (0,1g, hiệu suất 27%);



Hợp chất 81

Dữ liệu phân tích: LCMS: 607,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,48% (@ 254 nm) (R_t;4,237;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,58 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H, J=3,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90-1,99 (m, 4H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz). [4 H hợp nhất trong đỉnh dung môi].

Ví dụ 82: 4'-(azetidin-1-ylmetyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

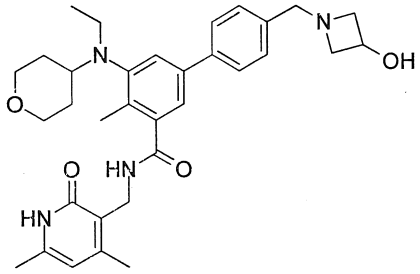


Hợp chất 82

Dữ liệu phân tích: LCMS: 543,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,50% (@ 254 nm) (R_t;4,010;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5%

B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,54 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,32 (d, 2H, J=8 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,98-3,11 (m, 7H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,94-2,01 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=7,2 Hz).

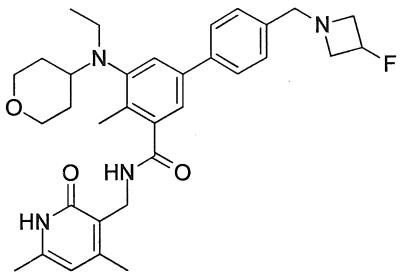
Ví dụ 83: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-((3-hyđroxyazetidin-1-yl)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 83

Dữ liệu phân tích: LCMS: 559,80 (M + 1)$^+$; HPLC: 96,10% (@ 254 nm) (R_t;3,917;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,54 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, 2H, J=4,4 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,28 (d, 1H, J=6,4 Hz), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 4,17-4,19 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,48 (t, 2H, J=6,4 Hz), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,75 (t, 2H, J=6,8 Hz), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Ví dụ 84: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-((3-floazetidin-1-yl)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

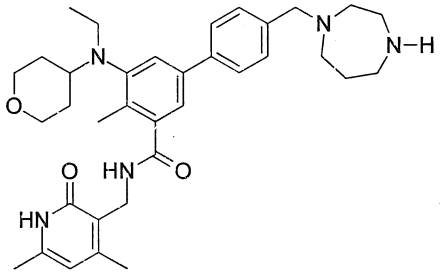


Hợp chất 84

Dữ liệu phân tích: LCMS: 561,25 (M + 1)$^+$; HPLC: 97,99% (@ 254 nm) (R_t;4,021; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy:

1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,37-7,40 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 1,04-1,06 (m, 1H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz) [2H hợp nhất trong đỉnh dung môi].

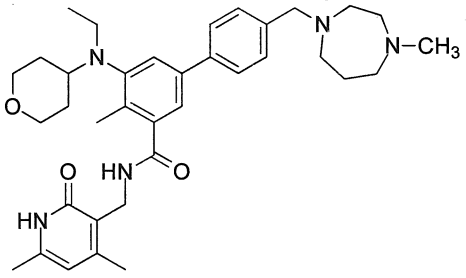
Ví dụ 86: 4'-((1,4-diazepan-1-yl)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 86

Dữ liệu phân tích: LCMS: 585,37 $(M + 1)^+$; HPLC: 87,74% (@ 254 nm) (R_t;3,715; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,08-3,09 (m, 3H), 3,02 (bs, 4H), 2,96 (m, 3H), 2,64-2,66 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

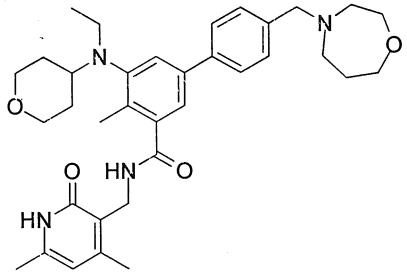
Ví dụ 87: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-((4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 87

Dữ liệu phân tích: LCMS:600,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,46% (@ 254 nm) (R_t;3,713; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H, J=5,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,09-3,28 (m, 3H), 3,06-3,09 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,59-2,65 (m, 5H), 2,56 (t, 2H, J=6 Hz), 2,24 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,72 (m, 4H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

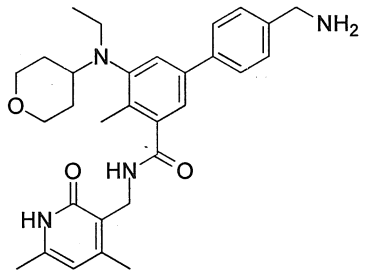
Ví dụ 88: 4'-((1,4-oxazepan-4-yl)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 88

Dữ liệu phân tích: LCMS: 587,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,85% (@ 254 nm) (R_t;4,055; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,69 (t, 3H, J=6 Hz), 3,64 (s, 1H), 3,59-3,61 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 3H), 2,59-2,64 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,77-1,83 (m, 2H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz).

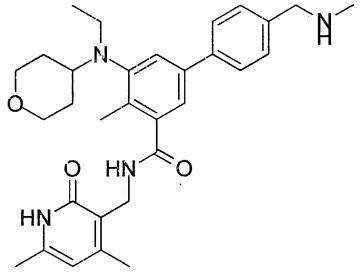
Ví dụ 89: 4'-(aminometyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 89

Dữ liệu phân tích: LCMS: 503,40 (M + 1)$^+$; HPLC: 79,83% (@ 254 nm) (R_t;3,846;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,63 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,47 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,92 (s, 2H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 2H), 3,08-3,10 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

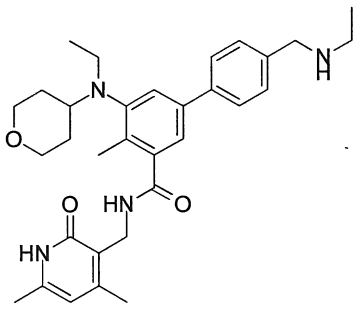
Ví dụ 90: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-((metylamino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 90

Dữ liệu phân tích: LCMS: 517,30 (M + 1)$^+$; HPLC: 98,05% (@ 254 nm) (R_t;3,886;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,51 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,11-3,25 (m, 3H), 3,04-3,09 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

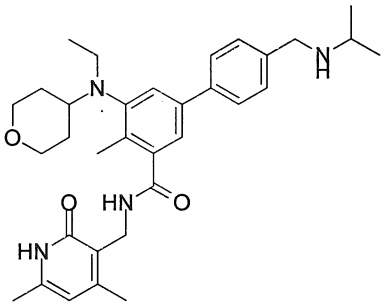
Ví dụ 91: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-((etylamino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 91

Dữ liệu phân tích: LCMS: 531,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,28% (@ 254 nm) (R_t;3,977; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J=2 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=6 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,01-3,11 (m, 3H), 2,52-2,55 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,50-1,53 (m, 2H), 1,03 (t, 3H, J=7,2 Hz), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 92: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-((isopropylamino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit Muối TFA

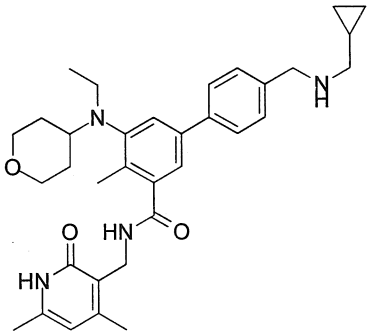


Hợp chất 92

Dữ liệu phân tích về muối TFA: LCMS: 545,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 94,74% (@ 254 nm) (R_t;4,081;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,66 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,57 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 4,19 (t, 2H), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,25 (t, 2H, J=10,8 Hz), 3,09-3,22 (m, 3H), 2,25

(s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 3H), 1,28 (d, 6H, J=6,4 Hz), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

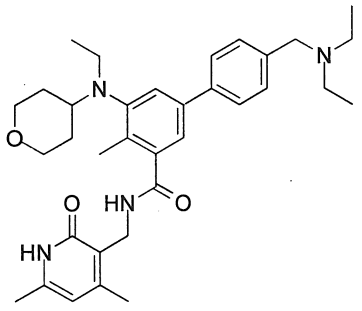
Ví dụ 93: 4'-((xyclopropylmetyl)amino)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 93

Dữ liệu phân tích: LCMS: 557,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,44% (@ 254 nm) (R_t;4,182; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,55 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,22-3,24 (m, 3H), 3,06-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,36 (d, 2H, J=6,8 Hz), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 0,81-.084 (m, 4H), 0,38-0,39 (m, 2H), 0,07-0,08 (m, 2H).

Ví dụ 94: 4'-((đietyl)amino)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

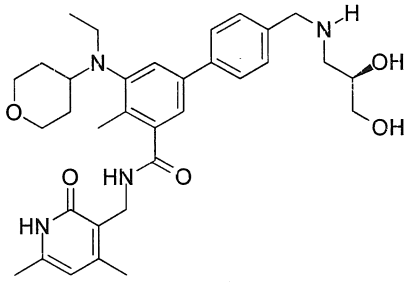


Hợp chất 94

Dữ liệu phân tích: LCMS: 559,20 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,33% (@ 254 nm) (R_t;4,126;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5%

B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=5,2 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H, J=5,2 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,22-3,37 (m, 2H), 3,06-3,11 (m, 2H), 2,99-3,01 (m, 1H), 2,43-2,47 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,98 (t, 6H, J=7,2 Hz), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

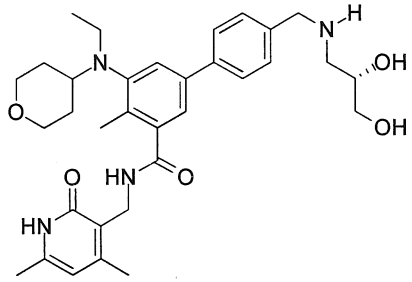
Ví dụ 95: (R)-4'-(((2,3-đihyđroxypropyl)amino)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 95

Dữ liệu phân tích: LCMS: 599,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 93,58% (@ 254 nm) (R_t;3,808; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,51-4,56 (m, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,11-3,25 (m, 3H), 3,01-3,09 (m, 3H), 2,56-2,61 (m, 1H), 2,41-2,46 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

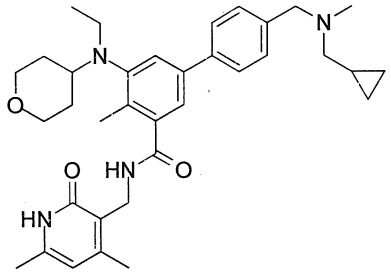
Ví dụ 96: (S)-4'-(((2,3-đihyđroxypropyl)amino)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 96

Dữ liệu phân tích: LCMS: 577,25 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,96% (@ 254 nm) (R_t;3,812; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,55 (m, 3H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,55 (bs, 1H), 3,22-3,28 (m, 3H), 3,01-3,11 (m, 3H), 2,57-2,60 (m, 1H), 2,41-2,45 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,56 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz).

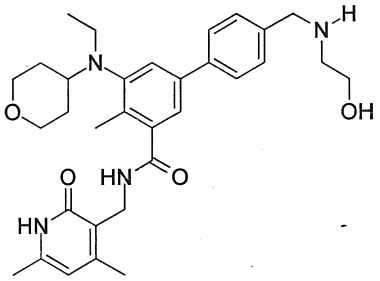
Ví dụ 97: 4'-(((xyclopropylmetyl)(metyl)amino)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 97

Dữ liệu phân tích: LCMS: 571,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,80% (@ 254 nm) (R_t;4,243; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H, J=4,8 Hz), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,40 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J=8 Hz), 7,22 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,11-3,25 (m, 2H), 2,99-3,09 (m, 3H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,48-1,56 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,83 (t, 3H, J=7,2 Hz), 0,46-0,47 (m, 2H), 0,081 (m, 2H).

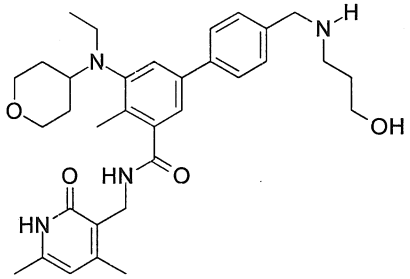
Ví dụ 98: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-(((2-hyđroxyetyl)amino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 98

Dữ liệu phân tích: LCMS:547,35 (M + 1)$^+$; HPLC: 96,46% (@ 254 nm) (R_t;3,862; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,44 (s, 1H), 8,19 (t, 1H, J=4,4 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,38 (d, 2H, J=4,4 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,47 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01-3,06 (m, 1H), 2,55-2,57 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

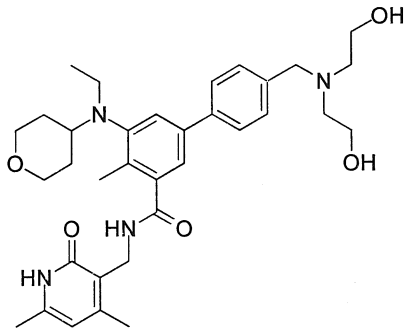
Ví dụ 99: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-(((3-hyđroxypropyl)amino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 99

Dữ liệu phân tích: LCMS: 561,30 (M + 1)$^+$; HPLC: 96,82% (@ 254 nm) (R_t;3,911;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,55 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39 (d, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,46 (bs, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,45 (t, 2H, J=6,4 Hz), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01-3,06 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz) [1 H hợp nhất trong đỉnh dung môi].

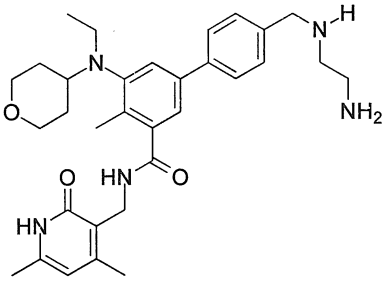
Ví dụ 100: Muối 4'-((bis(2-hyđroxyetyl)amino)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit TFA



Hợp chất 100

Dữ liệu phân tích Muối TFA: LCMS: 591,25 (M + 1)$^+$; HPLC: 99,00% (@ 254 nm) (R_t;3,860;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (d, 2H, J=3,2 Hz), 7,65 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,78-3,90 (m, 6H), 3,18-3,28 (m, 9H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58-1,67 (m, 4H), 0,85 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 101: 4'-(((2-aminoetyl)amino)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

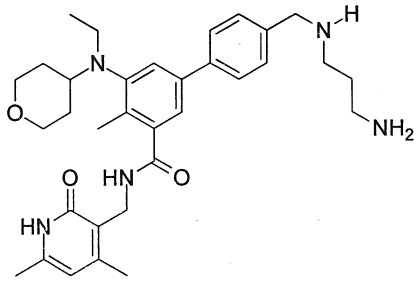


Hợp chất 101

Dữ liệu phân tích: LCMS: 546,35 (M + 1)$^+$; HPLC: 93,12% (@ 254 nm) (R_t;3,721;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 9,19 (bs, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,99 (bs, 2H), 7,74 (d, 2H, J=8 Hz), 7,57 (d, 2H, J=8 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,26-4,29

(m, 3H), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,11-3,27 (m, 8H), 3,03 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,55 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6Hz).

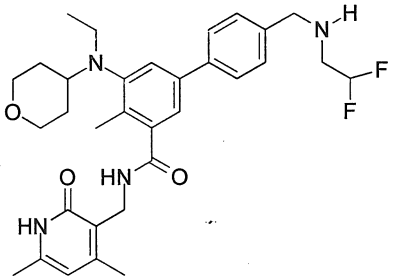
Ví dụ 102: 4'-(((3-aminopropyl)amino)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit Muối TFA



Hợp chất 102

Dữ liệu phân tích Muối TFA: LCMS: 560,20 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,90% (@ 254 nm) (R_t;3,611; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,48 (s, 1H), 8,93 (bs, 2H), 8,20 (t, 1H), 7,79 (bs, 2H), 7,73 (d, 2H, J=8 Hz), 7,55 (d, 2H, J=8 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 4,19 (m, 2H), 3,81-3,85 (m, 2H), 3,25 (t, 2H, J=11,2 Hz), 3,11-3,16 (m, 3H), 3,01 (m, 3H), 2,87-2,88 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 2H), 1,53-1,55 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 103: 4'-(((2,2-đifloetyl)amino)metyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

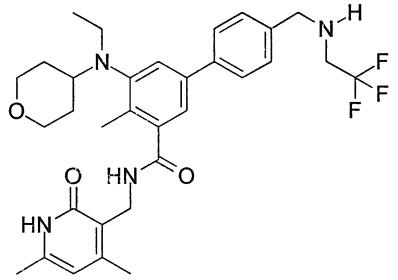


Hợp chất 103

Dữ liệu phân tích: LCMS: 567,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 92,86% (@ 254 nm) (R_t;3,984;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5%

B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,38-7,40 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,01 (t, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,22-3,28 (m, 2H), 3,06-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,84 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

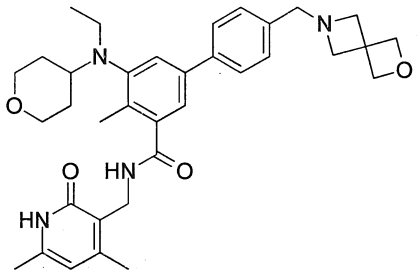
Ví dụ 104: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-4'-(((2,2,2-trifloetyl)amino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 104

Dữ liệu phân tích: LCMS: 585,25 (M + 1)$^+$; HPLC: 99,52% (@ 254 nm) (R_t;4,175;Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,58 (d, 2H, J=8 Hz), 7,39-7,40 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,80-3,83 (m, 4H), 2,93-3,27 (m, 8H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 105: 4'-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptan-6-ylmetyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

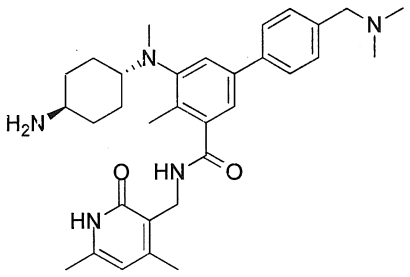


Hợp chất 105

Dữ liệu phân tích: LCMS: 585,40 (M + 1)$^+$; HPLC: 99,67% (@ 254 nm) (R_t;3,99; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B;

TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H,) , 8,18(s, 1H,), 7,55-7,54 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,20(s, 1H), 5,85(s, 1H), 4,60 (s, 3H), 4,28 (d, 2H, J=4,8Hz), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,53 (s, 2H,), 3,83-3,81(m, 2H), 3,32(2 Proton hợp nhất trong đỉnh dung môi) ,3,24-3,22 (m, 4H), 3,09-3,01(m, 3H,), 2,24(s,3H), 2,20(s,3H), 2,10(s,3H), 1,67-1,64(m, 2H), 1,53-1,51(m, 2H), 0,83 (t,3H J=6,4Hz).

Ví dụ 108: Tổng hợp 5-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 108

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat

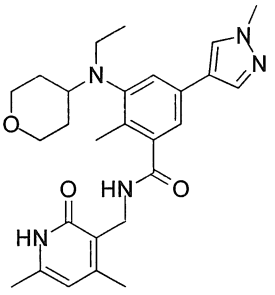
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(metyl)amino)-xyclohexyl)carbamat (1 đương lượng) và N,N-đimetyl-1-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanamin (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung và phản ứng bình cầu được sục lại trong 10 phút bằng khí agon. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,08g, hiệu suất 48,78%)

Bước 2: Tổng hợp 5-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(metyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4'-((đimetylamino)metyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-

yl)(metyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,08 g) trong DCM (5mL) được làm lạnh đến 0°C và TFA (2mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng được cô đến khô thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,06g, hiệu suất 89,55%). LCMS: 530,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 89,74% (@ 254 nm) (R_t;3,557; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 9,74 (bs, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,74-7,76 (m, 4H), 7,55 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,28-4,31 (m, 4H), 2,97 (bs, 1H), 2,74 (d, 6H, J=4,4 Hz), 2,66 (s, 3H), 2,20 (d, 6H, J=2 Hz), 2,10 (s, 3H), 1,92-1,95 (m, 2H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,52-1,57 (m, 2H), 1,28-1,30 (m, 2H) [1H hợp nhất trong đỉnh dung môi].

Ví dụ 109: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzamit

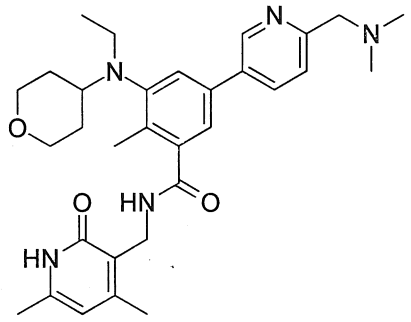


Hợp chất 109

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (0,2g, 0,42mmol) và (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)axit boronic (0,105g, 0,505mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (0,16g, 1,51mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,048g, 0,042mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,100g, hiệu suất 50%). LCMS:478,20 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,82% (@ 254 nm) (R_t;4,322; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,10 (t, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (s, 1H),

5,86 (s, 1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,81-3,83 (m, 5H), 3,21-3,26 (m, 2H), 2,98-3,08 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,48-1,52 (m, 2H), 0,86 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Ví dụ 110: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit



Hợp chất 110

Bước 1: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit

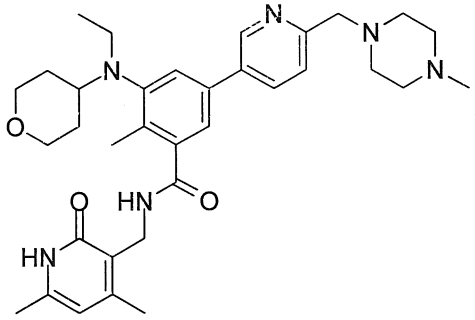
Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (1g, 2,15mmol) và (6-formylpyriđin-3-yl) axit boronic (0,539g, 2,31mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (15mL+3mL), Na_2CO_3 (0,82g, 7,74mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,288g, 0,25mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn (0,60g, hiệu suất 57%).

Bước 2: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-((đimetylamino)metyl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (0,102g, 0,203mmol) và đimetylamin (0,044g, 2M 0,507mL, 1,01mmol) trong đicloetan (3mL), axit axetic (0,073g, 1,021mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (0,129g, 0,609mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 h ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và nước được bổ sung vào, quá trình chiết được tiến

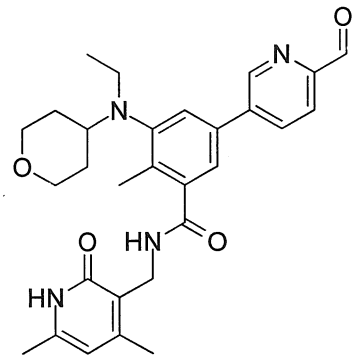
hành bằng cách sử dụng MeOH 10%/DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,08g, 75%). LCMS: 532,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,53% (@ 254 nm) (R_t;3,878; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J=1,2 Hz), 8,20 (t, 1H, J=4,8 Hz), 8,02 (d, 1H,J=6,4 Hz), 7,49 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,22-3,24 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,50-1,56 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 111: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metyl-5-(6-((4-metylpiperazin-1-yl) metyl) pyriđin-3-yl) benzamit



Hợp chất 111

Bước 1a: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit

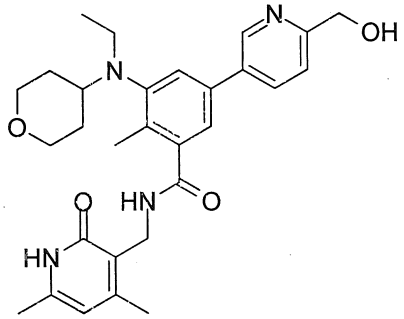


Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit

(1g, 2,15mmol) và (6-formylpyriđin-3-yl) axit boronic (0,539g, 2,31mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (15mL+3mL), Na_2CO_3 (0,82g, 7,74mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi

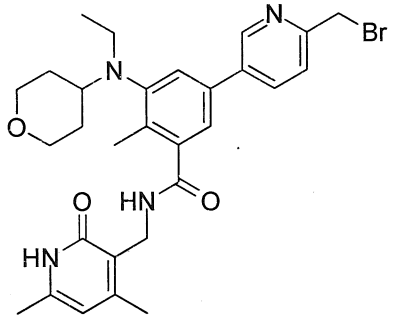
khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,288g, 0,25mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn (0,60g, hiệu suất 57%).

Bước 1b:N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(6-(hyđroxymetyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit



Khi phản ứng nêu trên được lặp lại trên thang 1,5 g, N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(6-(hyđroxymetyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit được phân lập (0,350g, hiệu suất 22%).

Bước 2: Tổng hợp 5-(6-(brommetyl) pyriđin-3-yl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit

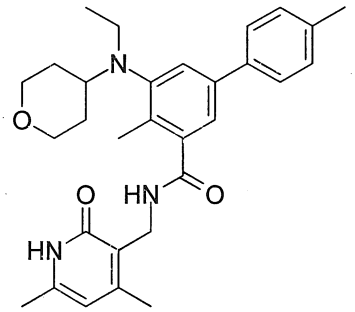


Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6- đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(6-(hyđroxymetyl)pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (0,35g, 0,694mmol) trong DCM (5mL), triphenyl phosphin (0,361g, 1,38mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Cuối cùng, CBr_4 (0,318g, 1,38mmol) được bổ sung từng phần vào nó và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Khi hoàn thành, nước được bổ sung vào chất phản ứng và quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà sau đó tinh chế cột thu được hợp chất mong muốn (0,35g, hiệu suất 89%).

Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metyl-5-(6-((4-metylpiperazin-1-yl) metyl) pyriđin-3-yl) benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-(6-(brommetyl) pyriđin-3-yl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit (0,175g, 0,309mmol) được hòa tan trong THF (2mL), được bổ sung vào 1-metyl-piperazin (0,309g, 1,54mmol) ở nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở the cùng nhiệt độ trong 18 h. Khi hoàn thành, nước được bổ sung vào chất phản ứng và quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô tiếp theo là được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,028g, hiệu suất 15%). LCMS: 587,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,05% (@ 254 nm) (R_t;3,831; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,21 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,59 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,35 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4 Hz), 3,96-4,04 (m, 2H), 3,83-3,86 (m, 2H), 3,16-3,43 (m, 13H), 2,81 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ví dụ 112: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4,4'-đimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

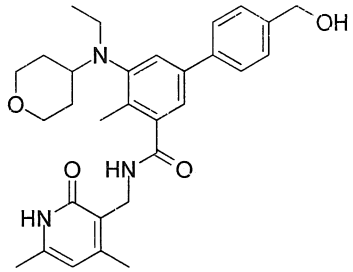


Hợp chất 112

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit (200mg, 0,42mmol) và *p*-tolyl axit boronic (86mg, 0,63mmol) trong đioxan (3mL), trong dung dịch nước Na_2CO_3 2M (0,75mL, 1,51mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (48mg, 0,04mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (150mg, 73%). LCMS: 488,20 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,33% (@ 254 nm)

(R_t;5,393; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,51 (d, 2H, J=8 Hz), 7,37 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, J=8 Hz), 7,19 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,22-3,27 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,55 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Hz).

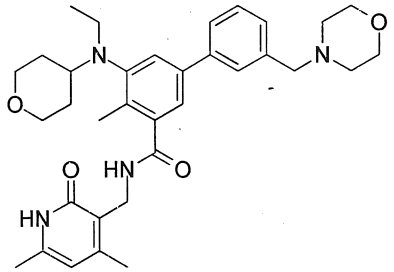
Ví dụ 113: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4'-(hyđroxymetyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 113

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (200mg, 0,42mmol) và 4-(hyđroxymetyl)phenylaxit boronic (96mg, 0,63mmol) trong đioxan (2,5mL), trong dung dịch nước Na_2CO_3 2M (0,75mL, 1,51mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (48mg, 0,04mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (130mg, hiệu suất 62%). LCMS: 504,15 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,86% (@ 254 nm) (R_t;4,240; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,2 Hz), 7,39 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,20 (t, 1H, J=5,2 Hz), 4,52 (d; 2H, J=5,6 Hz), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,22-3,32 (m, 2H), 3,08-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ví dụ 114: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-3'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 114

Bước 1: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

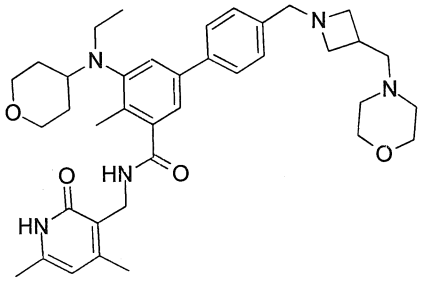
Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (400mg, 0,84mmol) và (3-formylphenyl)axit boronic (189mg, 1,26mmol) trong đioxan (2mL), trong dung dịch nước Na_2CO_3 2M (1,5mL, 3,03mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (97mg, 0,08mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (270mg, hiệu suất 64%).

Bước 2: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-3'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (270mg, 0,53mmol) và morpholin (94mg, 1,07mmol) trong đicloetan (5mL), axit axetic (194mg, 3,23mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (343mg, 1,61mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, để thu được nhiệt độ trong phòng và khuấy liên tục qua đêm. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng điclometan, rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (200mg, hiệu suất 65%). LCMS: 573,25 $(M + 1)^+$; HPLC: 90,21% (@ 254 nm) (R_t:4,048; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,49 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,39 (d, 1H, J=5,6 Hz), 7,29 (d, 1H,

J=7,2 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 3,08-3,10 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,37 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,65-1,67 (m, 2H), 1,51-1,54 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4 Hz).

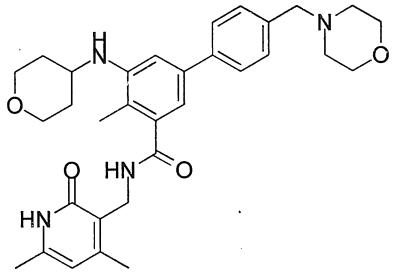
Ví dụ 115: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-((3-(morpholinometyl)azetidin-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 115

Hợp chất 115 được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 67. Dữ liệu phân tích: LCMS: 642,45 $(M + 1)^+$; HPLC: 93,13% (@ 254 nm) (R_t;3,803; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,54 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4 Hz), 3,81-3,83 (m, 2H), 3,52-3,53 (m, 6H), 3,22-3,24 (m, 2H), 3,07-3,09 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,56-2,58 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 116: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-5-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 116

Bước 1: Tổng hợp metyl 4-metyl-4'-(morpholinometyl)-5-((tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat

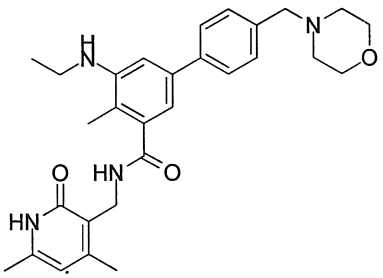
Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat (600mg, 1,83mmol) và 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl]morpholin (833mg, 2,75mmol) trong đioxan (9mL), trong dung dịch nước Na_2CO_3 2M (3,30mL, 6,60mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (211mg, 0,18mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (500mg, hiệu suất 77%).

Bước 2: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-5-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch nước NaOH (73mg, 1,76mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 4-metyl-4'-(morpholinometyl)-5-((tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat (500mg, 1,17mmol) trong etanol (10mL) và khuấy liên tục ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng lên đến độ pH 6. Trong lớp nước được chiết etyl axetat (5 lần) và lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tạo ra axit tương ứng (350mg, hiệu suất 72,4%).

To an được khuấy ice dung dịch nguội của above axit (200mg, 0,48mmol) trong DMF (10mL) EDCI (139mg, 0,73mmol) và trietylamin (0,17mL, 1,21mmol) được bổ sung vào. Sau đó, sau khi 15 phút interval of khuấy ở 0°C, HOBT (78mg, 0,58mmol) tiếp đó là 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1*H*)-on (148mg, 0,97mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy liên tục qua đêm. Khi hoàn thành, chất phản ứng được rót vào đá, chiết bằng MeOH 10%/DCM (5 lần). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tiếp đó là rửa bằng dung môi thu được hợp chất nêu ở đề mục (50mg, hiệu suất 19%). LCMS: 545,15 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,86% (@ 254 nm) (R_t;4,382; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,71 (bs, 1H), 7,54 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,34 (d, 2H, J=7,6 Hz), 6,85 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,83 (d, 2H, J=7,6 Hz), 4,58 (d, 1H, J=7,6 Hz), 4,26 (d, 2H, J=4 Hz), 4,04 (d, 2 H, J=4,8 Hz), 3,85-3,88 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,57 (t, 2H), 3,41-3,47 (m, 3H), 2,32-2,36 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,88-1,91 (m, 2H), 1,50-1,52 (m, 2H).

Ví dụ 117: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etylamino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 117

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(etylamino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (1,0g, 4,09mmol) và axetalđehyt (180mg, 4,09mmol) trong đicloetan (10mL), axit axetic (1,47g, 24,58mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (2,6g, 12,29mmol) được bổ sung vào ở 0°C, để thu được nhiệt độ trong phòng và khuấy liên tục trong 2 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng điclometan, rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế tạo ra hợp chất mong muốn (600mg, hiệu suất 55%).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-(etylamino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(etylamino)-2-metylbenzoat (600mg, 2,2mmol) và 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl]morpholin (1,0g, 3,3mmol) trong đioxan (5mL), trong dung dịch nước Na_2CO_3 2M (3,96mL, 7,93mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (255mg, 0,22mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế tạo ra hợp chất mong muốn (800mg, hiệu suất 98%).

Bước 3: Tổng hợp axit 5-(etylamino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic

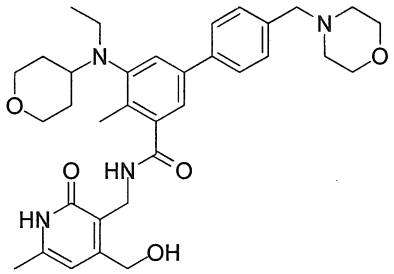
Dung dịch nước NaOH (130mg, 3,25mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 6 (800mg, 2,17mmol) trong etanol (10mL) và khuấy liên tục ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng lên đến độ pH~6. Trong lớp nước được chiết etyl axetat (5 lần) và lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất mong muốn (700mg, hiệu suất 91%). LCMS: 355,05 $(M + 1)^+$; HPLC: 89,74% (@ 254 nm) (R_t;3,854; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút,

9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (CD3OD, 400 MHz) δ 8,24 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, 2H, J=8 Hz), 7,71 (d, 2H, J=8,4 Hz), 4,45 (s, 2H), 4,06 (d, 2H, J=11,2 Hz), 3,79 (t, 2H, J=12 Hz), 3,53 (q, 2H, J=7,2 Hz), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,22-3,31 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,45 (t, 3H, J=7,2 Hz).

Bước 4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etylamino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Axit 5-(Etylamino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylic (300mg, 0,84mmol) được hoà tan trong DMSO (2mL) và 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1*H*)-on (257mg, 1,69mmol) được bổ sung vào nó. Sau 15 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng PyBOP (660mg, 1,26mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành, chất phản ứng được rót vào đá, chiết bằng MeOH 10%/DCM (5 lần). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tiếp đó là rửa bằng dung môi thu được hợp chất nêu ở đề mục (100mg, hiệu suất 24%). LCMS: 489,20 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,41% (@ 254 nm) (R_t;4,060; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,06 (t, 1H), 7,73 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,55 (d, 2H, J=7,2 Hz), 6,80 (d, 2H, J=7,6 Hz), 5,86 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,27 (d, 2H, J=4 Hz), 3,95 (m, 2H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 2H), 3,14-3,19 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,21 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 118: Tổng hợp 5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-N-((4-(hyđroxymetyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 118

Bước 1: Tổng hợp tert-butylđimetyl(prop-2-yn-1-yloxy)silan

Dung dịch đang khuấy được làm lạnh bằng nước đá chứa prop-2-yn-1-ol (10,0g, 178,3mmol) và imiđazol (18,2mg, 267,5mmol) trong đicloetan (500mL), được bổ sung vào TBDMSCl (40,24g, 267,5mmol) và khuấy liên tục ở 0°C trong 1,5 h. Khi hoàn thành, dung dịch nước clorua amoni bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat (3 lần).

Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tiếp đó là rửa bằng dung môi tạo ra hợp chất mong muốn (20g, hiệu suất 67%).

Bước 2: Tổng hợp 5-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)pent-3-yn-2-on

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butylđimetyl(prop-2-yn-1-yloxy)silan (20,0g, 116,9mmol) trong THF (400mL) ở -78°C được bổ sung vào *n*-BuLi (90mL, 140,0mmol) và hỗn hợp phản ứng được để đạt đến nhiệt độ trong phòng trong vòng 2 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -78°C và borontriflorua eterat (18mL, 140,0mmol) được bổ sung vào. Sau 10 phút khuấy axetic anhyđrit (15mL, 153,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được để đạt đến nhiệt độ trong phòng trong vòng 2,5 h. Phản ứng được ngừng bằng dung dịch nước NaOH 1N và chiết bằng etyl axetat (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tiếp đó là rửa bằng dung môi tạo ra C (13g, hiệu suất 52%).

Bước 3: Tổng hợp 4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril

Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 5-((tert-butylđimetylsilyl)oxy)pent-3-yn-2-on (13,0g, 61,0mmol) và xyanoaxetamit (6,2g, 73,2mmol) trong hỗn hợp của etanol và nước (9:1) (270mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào piperiđinaxetat (xúc tác) và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 5 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi nước được bổ sung và sản phẩm rắn được lọc. Sản phẩm rắn khi rửa bằng nước tiếp đó là ete và hexan tạo ra hợp chất mong muốn (5,5g, hiệu suất 32%).

Bước 4: Tổng hợp 3-(aminometyl)-4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-2(1*H*)-on

Dung dịch đang khuấy chứa 4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril (5,5g, 19,7mmol) trong metanol (100mL) và amoniac (30mL) được bổ sung vào Niken Raney (định lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy với sự có mặt của hyđro trong điều kiện áp suất bình cầu trong 14 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng metanol. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tạo ra hợp chất mong muốn (3,5g, hiệu suất 63%).

Bước 5: Tổng hợp 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-N-((4-(hyđroxymetyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit

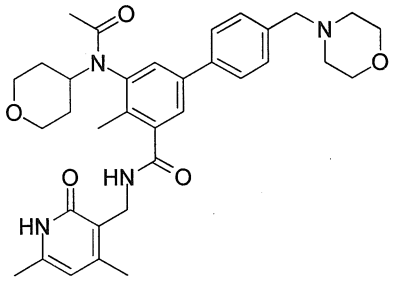
Dung dịch nước NaOH (70mg, 1,7mmol) được bổ sung vào dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (400mg, 1,1mmol) trong etanol (60mL) và khuấy liên tục ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng lên đến độ pH ~6. Trong lớp nước được chiết etyl axetat (5 lần) và lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tạo ra axit tương ứng (320mg, hiệu suất 83,55%). Axit nêu trên (400mg, 1,1mmol) sau đó được hòa tan trong DMSO (4mL) và 3-(aminometyl)-4-(((tert-butylđimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyriđin-2(1*H*)-on (525mg, 1,7mmol) được bổ

sung vào nó. Sau 15 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, PyBOP (900mg, 1,6mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành, chất phản ứng được rót vào đá, chiết bằng MeOH 10%/DCM (5 lần). Lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tiếp đó là rửa bằng dung môi tạo ra hợp chất mong muốn (230mg, hiệu suất 40%).

Bước 6: Tổng hợp 5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-N-((4-(hyđroxymetyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-N-((4-(hyđroxymetyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (250mg, 0,5mmol) và 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl]morpholin (230mg, 7,6mmol) trong đioxan (5mL), trong dung dịch nước Na_2CO_3 2M (0,9mL, 1,8mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (57mg, 0,05mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (60mg, hiệu suất 25%). LCMS: 589,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,58% (@ 254 nm) (R_t;3,524; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,54 (s, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J=7,6 Hz), 7,38 (d, 2H, J=5,6 Hz), 7,36 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,52 (d, 2H, J=4,8 Hz), 4,25 (d, 2H, J=3,6 Hz); 3,81-3,83 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,01-3,09 (m, 3H), 2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,64-1,67 (m, 2H), 1,51-1,53 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,4 Hz).

Ví dụ 119: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-5-(N-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)axetamiđo)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 119

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-(N-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)axetamiđo) benzoat

Dung dịch của metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat (520mg, 1,58mmol) được làm nóng ở 70°C trong 3 ml axetic anhyđric trong 6h. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được ngừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (100-200) cột để thu được hợp chất đích (400mg, hiệu suất 68%).

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(N-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)axetamiđo)benzamit

Hỗn hợp của metyl 5-bromo-2-metyl-3-(N-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)axetamiđo) benzoat (400mg, 1,08mmol) và NaOH (47mg, 1,13mmol) trong 5 ml etanol:nước (2:1) được làm nóng ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và chất thô được hòa tan trong nước, độ pH được điều chỉnh trong khoảng từ 5 đến 6 bằng cách bổ sung từ từ HCl và chiết bằng MeOH 10% trong DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 400 mg axit.

Hỗn hợp Axit thô (400mg, 1,23mmol), 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (370mg, 2,46mmol), PyBOP (960mg, 1,85mmol) và trietyl amin (0,17ml, 1,23) được khuấy trong 2 ml DMSO ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và hợp chất được chiết trong MeOH 10% trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4, được cô và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (100-200) để thu được 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(N-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)axetamiđo)benzamit (95mg, hiệu suất 17,3%).

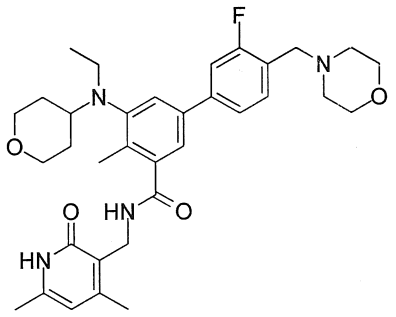
Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-5-(N-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)axetamiđo)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch của 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-3-(N-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)axetamiđo)benzamit (50mg, 0,10mmol), axit (4-(morpholinometyl)phenyl)boronic (41mg, 0,13mmol), natri cacbonat (27mg, 0,25mmol) trong 3 ml đioxan được loại khí bằng khí agon trong 20 phút, $Pd(PPh_3)$ (12mg, 0,0012mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và làm nóng đến 100°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước, trước khi chiết bằng MeOH 10% trong DCM, các lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô và sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silicagel (100-200) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (26mg, hiệu suất 23%).

LCMS: 609,35 $(M + 23)^+$; HPLC: 97,81% (@ 254 nm) (R_t;4,407; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 8,41 (t, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,39-7,56 (m, 4H), 5,87 (s, 1H),

4,54-4,57 (m, 1H), 4,30-4,31 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,77-3,85 (m, 2H), 3,50-3,58 (m, 6H), 2,37 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,88-1,91 (m, 1H), 1,51-1,65 (m, 6H), 2 proton hợp nhất trong đỉnh dung môi.

Ví dụ 120: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3'-flo-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 120

Bước 1: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-3'-flo-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

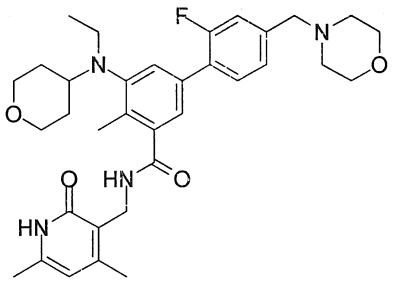
Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (300mg, 0,63mmol) và (3-flo-4-formylphenyl)axit boronic (160mg, 0,94mmol) trong đioxan (6mL), trong dung dịch nước Na_2CO_3 2M (1,15mL, 2,3mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (72mg, 0,06mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (288mg, hiệu suất 88%).

Bước 2: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-3'-flo-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-3'-flo-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (285mg, 0,55mmol) và morpholin (149mg, 1,64mmol) trong đicloetan (5mL), axit axetic (0,2mL, 3,29mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (349mg, 1,64mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, để thu được nhiệt độ trong phòng và khuấy liên tục qua đêm. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng điclometan, rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột và HPLC điều chế tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (70mg, hiệu suất

20%). LCMS: 591,45 (M + 1)$^+$; HPLC: 98,96% (@ 254 nm) (R_t;4,034; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,5 (bs, 1H), 10,1 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,66-7,73 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,30 (m, 5H), 3,96 (m, 2H), 3,66-3,86 (m, 6H), 3,17-3,34 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11(s, 3H), 1,57-1,67 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J = 6 Hz).

Ví dụ 121: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2'-flo-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 121

Bước 1: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2'-flo-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (300mg, 0,62mmol) và axit (2-flo-4-formylphenyl)boronic (158mg, 0,94mmol) trong đioxan (3mL), trong dung dịch nước Na_2CO_3 2M (1,13mL, 2,26mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (72mg, 0,06mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế tạo ra hợp chất mong muốn (300mg, hiệu suất 91%).

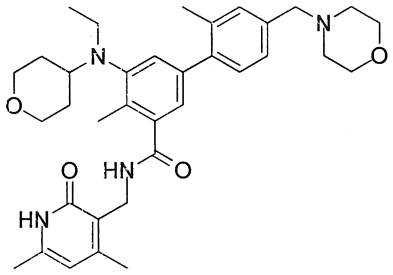
Bước 2: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2'-flo-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2'-flo-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (300mg, 0,57mmol) và morpholin (100mg, 1,15mmol) trong đicloetan (4mL), axit axetic (207mg, 3,46mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (367mg, 1,73mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, để thu được nhiệt độ trong phòng và khuấy liên tục qua đêm. Khi hoàn thành,

hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng điclometan, rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (300mg, hiệu suất 87,97%).

LCMS: 591,30 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,03% (@ 254 nm) (R_t;4,077; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,47 (t, 1H, J = 8Hz), 7,30 (s, 1H), 7,21-7,23 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J = 4,4Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 6H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,00-3,06 (m, 3H), 2,38 (m, 4H), 2,25(s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,51-1,66 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Ví dụ 122: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2',4-đimetyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 122

Bước 1: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4'-formyl-2',4-đimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

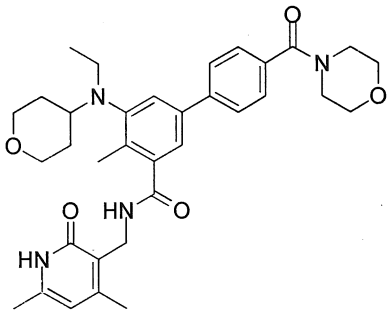
Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (400mg, 0,84mmol) và 3-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzalđehyt (310mg, 1,26mmol) trong đioxan (2mL), trong dung dịch nước Na_2CO_3 2M (1,5mL, 3,03mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (97mg, 0,08mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế tạo ra hợp chất mong muốn (300mg, hiệu suất 69,28%).

Bước 2: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2',4-đimetyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4'-formyl-2',4-đimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

(410mg, 0,79mmol) và morpholin (210mg, 2,38mmol) trong đicloetan (10mL), axit axetic (280mg, 4,77mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (580mg, 2,71mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, để thu được nhiệt độ trong phòng và khuấy liên tục qua đêm. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng điclometan, rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (125mg, hiệu suất 26,76%).
LCMS: 587,55 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,23% (@ 254 nm) (R_t;4,065; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 9,91 (bs, 1H), 8,17 (bs, 1H), 7,32-7,42 (m, 3H), 7,15 (bs, 1H), 6,92 (bs, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,27-4,35 (m, 4H), 3,86 (m, 2H), 3,64-3,67 (m, 3H), 3,12-3,32 (m, 10H), 2,33 (bs, 6H), 2,19(s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,55-1,64 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J = 6 Hz), 2 proton hợp nhất trong đỉnh dung môi.

Ví dụ 123: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholin-4-carbonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

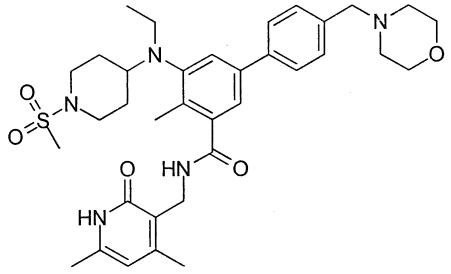


Hợp chất 123

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (300mg, 0,63mmol) và morpholino(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)metanone (260mg, 0,82mmol) trong đioxan (10mL), trong dung dịch nước Na_2CO_3 2M (1,13mL, 2,27mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (72mg, 0,06mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (250mg, hiệu suất 68%). LCMS: 587,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 93,85% (@ 254 nm) (R_t;4,535;

Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,21 (t, 1H), 7,69-7,71 (m, 2H), 7,45-7,49 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4Hz), 3,82-3,84 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 8H), 3,23-3,25 (m, 2H), 3,09-3,11 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,52-1,68 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Ví dụ 124: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(1-(metylsulfonyl)piperiđin-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



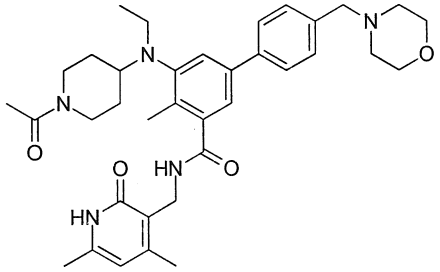
Hợp chất 124

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(piperiđin-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (0,2g, 0,35mmol) trong DCM (8mL) được bổ sung vào trietyl amin (0,106g, 1,04mmol) và mesyl clorua (0,08g, 0,69mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô which sau đó được hòa tan trong metanol (10mL) và được bổ sung NaOH (0,021g, 0,52mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 h. Sau khi hoàn thành, quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng MeOH/DCM 20%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, được cô và chất thô được tinh chế bằng dung môi washing thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, hiệu suất 45,45%).

LCMS: 650,85 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,37% (@ 254 nm) (R_t;4,258; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57-7,59 (m, 3H), 7,37-7,39 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4,4Hz), 3,58 (m, 4H), 3,48-3,52 (m, 4H), 3,09-3,11 (m, 2H),

2,94 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,67-2,72 (m, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,81-1,83 (m, 2H), 1,59-1,61 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J = 6 Hz).

Ví dụ 125: Tổng hợp 5-((1-axetylpiperiđin-4-yl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

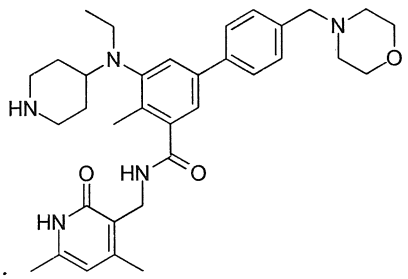


Hợp chất 125

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(piperiđin-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (0,25g, 0,44mmol) và axit axetic (0,052g, 0,86mmol) trong DMF (3mL), EDCI (0,123g, 0,64mmol) và HOBt (0,087g, 0,64mmol) được bổ sung vào tiếp đó là bổ sung trietylamin (0,108g, 1,06mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào nó và quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,1g, hiệu suất 37,31%).

LCMS: 614,75 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,57% (@ 254 nm) (R_t;4,140; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 7,2 Hz), 7,37-7,39 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4,4Hz), 3,78 (m, 1H), 3,49-3,58 (m, 6H), 2,99-3,08 (m, 4H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,31-1,52 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2 proton hợp nhất trong đỉnh dung môi.

Ví dụ 126: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(piperiđin-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 126

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-metylphenyl)amino)piperiđin-1-carboxylat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (4,5g, 18,44mmol) và tert-butyl 4-oxopiperiđin-1-carboxylat (11,01g, 55,33mmol) trong đicloetan (50mL), axit axetic (6,64g, 110,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (11,72g, 55,28mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất mong muốn (5,2g, hiệu suất 66,24%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-metylphenyl)(etyl)-amino)-piperiđin-1-carboxylat

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-metylphenyl)amino)piperiđin-1-carboxylat (5g, 11,70mmol) và axetalđehyt (1,58g, 35,12mmol) trong đicloetan (60mL), axit axetic (4,24g, 70,66mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (7,44g, 35,09mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được ngừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra sản phẩm mong muốn (5g, hiệu suất 93,45%).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-phenyl)(etyl)amino)piperiđin-1-carboxylat

Dung dịch nước NaOH (0,7g, 17,50mmol) được bổ sung vào dung dịch của tert-butyl 4-((5-bromo-3-(metoxycarbonyl)-2-metylphenyl)amino)piperiđin-1-carboxylat (5g, 10,94mmol) trong etanol (50mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng lên đến độ pH 6 và được điều chỉnh bằng cách sử dụng axit xitric đến độ pH 4. Quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, được cô thu được axit tương ứng (4,8g, hiệu suất 99,17%).

Axit nêu trên (4,8g, 10,90mmol) sau đó được hòa tan trong DMSO (20mL) và 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (3,32g, 21,81mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (8,50g, 16,35mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra tert-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-phenyl)(etyl)amino)piperiđin-1-carboxylat (4,4g, hiệu suất 70,96%).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl 4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(etyl)amino)piperiđin-1-carboxylat

Dung dịch đang khuấy chứa axit tert-butyl 4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-phenyl)(etyl)amino)piperiđin-1-carboxylat (2g, 3,47mmol) và 4-(morpholinometyl)-phenyl) boronic (1,58g, 5,21mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước, Na_2CO_3 (1,32g, 12,45mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,4g, 0,35mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 90°C trong 3,5h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn (1,6g, hiệu suất 68,66%).

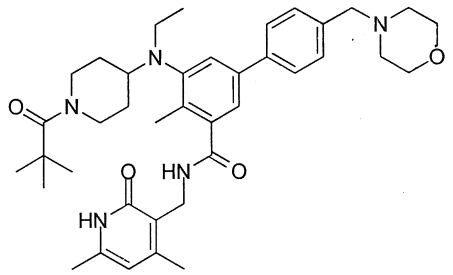
Bước 5: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(piperiđin-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

tert-Butyl 4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(etyl)amino)piperiđin-1-carboxylat (1,3g, 0,1,93mmol) được lấy trong DCM (20mL), TFA (10mL) được bổ sung vào nó ở 0^0C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm, phản ứng được ngừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để thu được chất thô; tiếp theo là được tinh chế bằng cách rửa bằng axetonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,9g, hiệu suất 81,81%).

LCMS: 572,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,59% (@ 254 nm) (R_t;3,964; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,38 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29

(d, 2H, J = 4Hz), 3,48-3,57 (m, 8H), 2,98-3,10 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,70-1,73 (m, 2H), 1,48-1,51 (m, 2H), 0,84 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Ví dụ 127: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(1-pivaloylpiperiđin-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

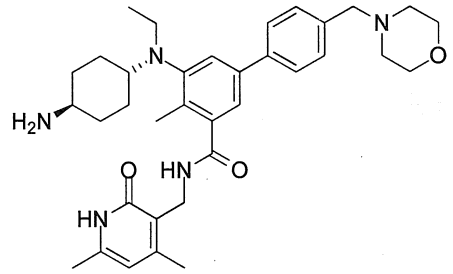


Hợp chất 127

N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(piperiđin-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (0,2g, 0,34mmol) được hoà tan trong DMSO (2mL) và axit pivalic (0,107g, 1,04mmol) và trietyl amin (0,106g, 1,04mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (0,27g, 0,52mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào đá, chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, được cô để thu được chất thô; tiếp theo là được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,14g, hiệu suất 60,86%).

LCMS: 656,65 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,51% (@ 254 nm) (R_t;4,555; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 7,2), 7,37-7,40 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,21-4,29 (m, 4H), 3,49-3,58 (m, 6H), 3,06-3,08 (m, 3H), 2,73-2,79 (m, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,38-1,41 (m, 2H), 1,17 (s, 9H), 0,83 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

Ví dụ 128: Tổng hợp 5-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 128

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (5g, 20,57mmol) và tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)carbamat (5,6g, 26,74mmol) trong đicloetan (50mL), axit axetic (7,4g, 123,33mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (13g, 61,72mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, phản ứng được ngừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5g, hiệu suất 38,88%).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat (1,4g, 3,18mmol) và axetalđehyt (0,419g, 9,52mmol) trong đicloetan (20mL), axit axetic (1,14g, 19,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (2g, 9,43mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được ngừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,25g, hiệu suất 84,45%).

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)xyclohexyl)carbamat

Dung dịch nước NaOH (0,16g, 4,0mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metylbenzoat (1,25g, 2,67mmol) trong etanol (10mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng lên đến độ pH 6 và được điều chỉnh bằng cách sử dụng axit xitric đến độ pH 4. Quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô được cô thu được axit tương ứng (1,1g, hiệu suất 90%).

Axit nêu trên (1,1g, 2,42mmol) sau đó được hòa tan trong DMSO (10mL) và 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,736g, 4,84mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (1,88g, 3,61mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng

bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,75g, hiệu suất 53,57%).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-(etyl)-amino)-xyclohexyl)-carbamat

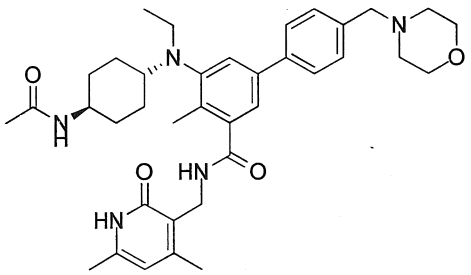
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)xyclohexyl)carbamat (0,7g, 1,19mmol) và axit (4-(morpholinometyl)phenyl)-boronic (0,489g, 1,78mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước, Na_2CO_3 (0,454g, 4,28mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,137g, 0,119mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 90°C trong 3,5h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,55g, hiệu suất 67,48%).

Bước 5: Tổng hợp 5-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

tert-Butyl ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-(etyl)-amino)-xyclohexyl)-carbamat (0,55g, 0,80mmol) được lấy trong DCM (10mL), TFA (3mL) được bổ sung vào ở 0^0C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm, và phản ứng được ngừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat và chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô tiếp theo là được tinh chế bằng axetonitril washing để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,42g, hiệu suất 89,36%).

LCMS: 586,45 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,38% (@ 254 nm) (R_t;3,667; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,18 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J = 7,6), 7,35-7,38 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 3,2Hz), 3,58 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,09-3,10 (m, 2H), 2,63-2,66 (m, 2H), 2,37 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75-1,78 (m, 4H), 1,40-1,43 (m, 2H), 1,05-1,08(m, 2H), 0,83 (t, 3H, J = 6,4 Hz).

Ví dụ 129: Tổng hợp 5-(((1r,4r)-4-axetamiđoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

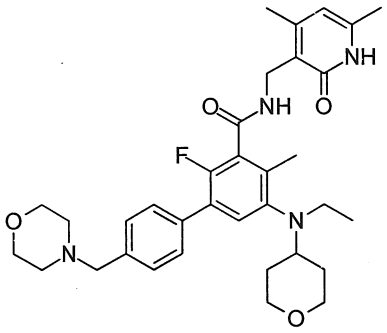


Hợp chất 129

Dung dịch đang khuấy chứa 5-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (0,25g, 0,42mmol) và axit axetic (0,151g, 0,85mmol) trong DMF (3mL), EDCI (0,123g, 0,64mmol) và HOBt (0,057g, 0,42mmol) được bổ sung vào tiếp đó là bổ sung trietylamin (0,064g, 0,63mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào nó và quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,11g, hiệu suất 41,04%).

LCMS: 628,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,79% (@ 254 nm) (R_t;3,902; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,18 (t, 1H), 7,56-7,66 (m, 3H), 7,36-7,38 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4Hz), 3,99 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 6H), 3,10-3,11 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,37 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,74-1,79 (m, 6H), 1,43-1,46 (m, 2H), 1,08-1,11 (m, 2H), 0,81-0,94 (t, 4H).

Ví dụ 130: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-flo-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 130

Bước 1: Axit 6-flo-2-metyl-3-nitrobenzoic

Dung dịch của axit 2-flo-6-metylbenzoic (2g, 12,98mmol) trong H_2SO_4 đặc (15,77 ml, 295,85mmol) được làm lạnh đến -5°C trong bể axeton/đá trong không khí. Hỗn hợp của axit nitric đặc (1,08 ml, 16,87mmol) và H_2SO_4 đặc (1 ml, 18,76mmol) được bổ sung vào từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở -5 đến 0°C trong hơn 15 phút. Hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt được khuấy ở -5 đến 0°C trong 30 phút trước khi rót vào đá (100g). Phần kết tủa thu được được lọc và được hòa tan trong EtOAc (50 ml) và pha hữu cơ được rửa bằng nước đã được khử ion (25 ml) tiếp đó là nước muối (25 ml). Pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 2 g (hiệu suất 77%) axit 6-flo-2-metyl-3-nitrobenzoic dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS 99%, 1,31min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=198,0, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 8,04 (dd, J = 9,1, 5,0 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp axit 3-bromo-2-flo-6-metyl-5-nitrobenzoic

Dung dịch của axit 6-flo-2-metyl-3-nitrobenzoic (100mg, 0,5mmol) trong H_2SO_4 đặc (0,5 ml, 9,38mmol) được bổ sung vào 1,3-đibromo-5,5-đimetylimiđazoliđin-2,4-đion (79mg, 0,28mmol) ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ trong thời gian đó kết tủa được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từ từ vào nước đã được khử ion (3 ml) và phần kết tủa thu được được lọc. Chất rắn được rửa bằng nước đã được khử ion (2 ml) và làm khô trong không khí trong 2 giờ để tạo ra 123 mg (hiệu suất 88%) axit 3-bromo-2-flo-6-metyl-5-nitrobenzoic dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS 94%, 1,61min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=275,9/277,9 (ES-), ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 8,25 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H).

Bước 3: Tổng hợp metyl 3-bromo-2-flo-6-metyl-5-nitrobenzoat

Dung dịch của axit 3-bromo-2-flo-6-metyl-5-nitrobenzoic (2,41g, 8,67mmol) trong N,N-đimetylformamit (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện nitơ được bổ sung vào K_2CO_3 (2,4g, 17,34mmol) tiếp đó là iođometan (0,7 ml, 11,27mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trước khi được pha loãng bằng nước đã được khử ion (100 ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 50 ml). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hoà (50 ml) và sau đó làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế hai lần bằng FCC (50g silic oxit, hộp Isolute, građien của dung môi rửa giải; 98:2 Heptan:EtOAc đến 9:1 Heptan:EtOAc) để tạo ra 2,43 g (hiệu suất 89%) metyl 3-bromo-2-flo-6-metyl-5-nitrobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS 99%, 2,18min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=không ion hoá, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 8,22 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Bước 4: Tổng hợp metyl 3-amino-5-bromo-6-flo-2-metylbenzoat

Dung dịch của metyl 3-bromo-2-flo-6-metyl-5-nitrobenzoat (2,43g, 8,32mmol) trong metanol (80 ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào clorua amoni (4,37g, 83,2mmol) tiếp đó là

nước đã được khử ion (40 ml). Hỗn hợp được làm nóng đến 70°C trong không khí trước khi bổ sung sắt (2,79g, 49,92mmol). Hỗn hợp phản ứng chuyển sang màu nâu trong hơn 2,5 giờ nó được khuấy ở 70°C. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Kieselgel. Miếng thấm lọc được rửa bằng MeOH (80 ml) và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hoà tan trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50 ml) và EtOAc (150 ml). Các pha được tách và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50 ml) trước khi được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (50g silic oxit, hộp Isolute, građien của dung môi rửa giải; 95:5 Heptan:EtOAc đến 7:3 Heptan:EtOAc) để tạo ra 2,23 g (hiệu suất 95%, thu được hiệu suất đã hiệu chỉnh 77%) metyl 3-amino-5-bromo-6-flo-2-metylbenzoat dưới dạng dầu màu vàng. Nguyên liệu được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS 81%, 1,87min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=261,9/263,9, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 6,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,08 (s, 3H).

Bước 5: Tổng hợp metyl 3-bromo-2-flo-6-metyl-5-[(oxan-4-yl)amino]benzoat

Dung dịch của metyl 3-amino-5-bromo-6-flo-2-metylbenzoat (2,23g, 8,08mmol) trong 1,2-đicloetan (32 ml) ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện nitơ được bổ sung vào oxan-4-on (1,49 ml, 16,17mmol) tiếp đó là axit axetic (2,78 ml, 48,5mmol). Dung dịch này được khuấy trong 5 phút trước khi bổ sung natri triaxetoxybohyđric (5,14g, 24,25mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 5,5 giờ không có nguyên liệu ban đầu chưa phản ứng được xác nhận bằng LCMS. Nước đã được khử ion (32 ml) được bổ sung và hỗn hợp được trung hòa bằng NaHCO3 rắn. Các pha được tách và lớp nước trong được chiết bằng EtOAc (2 x 32 ml). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (50g silic oxit, hộp Isolute, građien của dung môi rửa giải; 95:5 Heptan:EtOAc đến 6:4 Heptan:EtOAc) để tạo ra 2,3 g (hiệu suất 82%) metyl 3-bromo-2-flo-6-metyl-5-[(oxan-4-yl)amino]benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS 99%, 2,13min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=245,9/247,9, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 6,78 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,01 (dt, J = 11,9, 3,4 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,53 (td, J = 11,7, 2,1 Hz, 2H), 3,49 — 3,42 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,04 (s, 5H), 1,48 (qd, J = 11,0, 4,2 Hz, 2H).

Bước 6: Tổng hợp metyl 3-bromo-5-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-flo-6-metylbenzoat

Dung dịch của metyl 3-bromo-2-flo-6-metyl-5-[(oxan-4-yl)amino]benzoat (500mg, 1,44mmol) trong 1,2-đicloetan (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện nitơ được bổ sung vào axetalđehyt (0,81 ml, 14,44mmol) tiếp đó là axit axetic (0,5 ml, 8,67mmol). Dung dịch này được khuấy trong 5 phút trước khi bổ sung natri triaxetoxybohyđric (3,06g, 14,44mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ nước đã được khử ion (20 ml) được bổ sung và hỗn hợp được trung hòa bằng NaHCO3 rắn. Các pha được tách và lớp nước trong được chiết bằng EtOAc (2 x 20 ml). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (10g silic oxit,

hộp Isolute, gradien của dung môi rửa giải; 95:5 Heptan:EtOAc đến 85:15 Heptan:EtOAc) để tạo ra 519 mg (hiệu suất 96%) metyl 3-bromo-5-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-flo-6-metylbenzoat dưới dạng dầu màu vàng nhạt mà được hóa rắn khi đứng yên. LC-MS 94%, 2,45min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=373,9/375,9, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 5H), 3,32 (td, J = 11,7, 2,1 Hz, 2H), 3,00 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,88 (tt, J = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,73 — 1,54 (m, 4H), 0,85 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Bước 7: Tổng hợp axit 3-bromo-5-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-flo-6-metylbenzoic

Dung dịch của metyl 3-bromo-5-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-flo-6-metylbenzoat (519mg, 1,39mmol) trong tetrahyđrofuran (13 ml) và MeOH (4 ml) được bổ sung vào NaOH 4M (13,87 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong không khí trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH 2-3 bằng HCl 6M và chiết bằng DCM (5 x 15 ml). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 526 mg (hiệu suất 95%) axit 3-bromo-5-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-flo-6-metylbenzoic dưới dạng bọt màu be. LC-MS 88%, 1,77min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=359,9/361,9, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,43 — 7,31 (m, 1H), 4,00 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 3,41 — 3,29 (m, 2H), 3,16 — 2,91 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,84 — 1,59 (m, 4H), 0,99 — 0,82 (m, 3H).

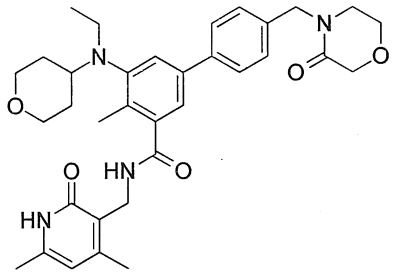
Bước 8: Tổng hợp 3-bromo-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl]-5-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-flo-6-metylbenzamit

Dung dịch của axit 3-bromo-5-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-flo-6-metylbenzoic (200mg, 0,56mmol) trong N,N-đimetylformamit (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện nitơ được bổ sung vào PyBOP (346,72mg, 0,67mmol) tiếp đó là N-etyl-N-(propan-2-yl)propan-2-amin (145 ul, 0,83mmol) và 3-(aminometyl)-4,6-đimetyl-1,2-đihyđropyriđin-2-on (89%, 104mg, 0,61mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng không quan sát được nguyên liệu ban đầu bằng LCMS. EtOAc (20ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này sau đó được rửa bằng nước đã được khử ion (5 ml) tiếp đó là dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (3 x 5 ml). Pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn sau đó được tinh chế bằng FCC (5g silic oxit, hộp Isolute, gradien của dung môi rửa giải; 100% DCM đến 97:3 DCM:MeOH) để tạo ra 112 mg (hiệu suất 41%) 3-bromo-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl]-5-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-flo-6-metylbenzamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS 97%, 1,85min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=494,0/496,0, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 11,66 (s, 1H), 7,23 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,65 — 4,43 (m, 2H), 3,93 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,38 — 3,22 (m, 2H), 2,97 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,91 — 2,79 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,24 — 2,11 (m, 6H), 1,72 — 1,53 (m, 4H), 0,83 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Bước 9: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-flo-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch của 3-bromo-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl]-5-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-flo-6-metylbenzamit (112mg, 0,23mmol) trong 1,4-đioxan (2 ml) và nước (1 ml) được bổ sung vào 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl]morpholin (103mg, 0,34mmol) tiếp đó là Na_2CO_3 (84,04mg, 0,79mmol). Dung dịch được sục nitơ trong 5 phút trước khi bổ sung paladi - triphenylphosphin (1:4) (26mg, 0,02mmol). Hỗn hợp màu vàng sau đó được thổi nitơ trong 5 phút trước khi làm nóng đến 100°C. Sau 4 giờ LCMS cho thấy không có mặt nguyên liệu ban đầu chưa phản ứng. Hỗn hợp phản ứng tối màu được pha loãng bằng nước đã được khử ion (5 ml) và chiết bằng MeOH 10% trong DCM (5 x 5 ml). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (5g silic oxit, hộp Isolute, građien của dung môi rửa giải; 99:1 DCM:MeOH đến 95:5 DCM:MeOH) để tạo ra 69 mg (hiệu suất 52%) hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS 97%, 2,70min (phương pháp LC-MS 7 phút), m/z=591,2, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 12,10 (br s, 1H), 7,53 — 7,30 (m, 4H), 7,13 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07 (br s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,55 (br s, 2H), 3,93 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 3,73 — 3,69 (m, 4H), 3,52 (s, 2H), 3,30 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 3,02 (q, J = 6,9 Hz, 2H), 2,92 (ddd, J = 14,6, 10,7, 3,7 Hz, 1H), 2,46 (s, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79 — 1,43 (m, 4H), 0,86 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 131: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-((3-oxomorpholino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



Hợp chất 131

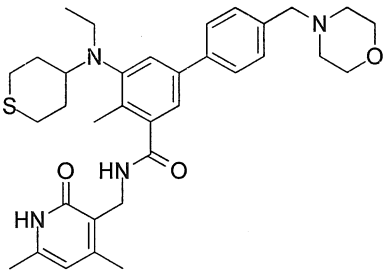
Bước 1: Tổng hợp 4'-(brommetyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy được làm lạnh bằng nước đá chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4'-(hyđroxymetyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (450mg, 0,89mmol) trong DCM (10mL) được bổ sung vào triphenyl phosphin (469mg, 1,78mmol) và carbon tetrabromua (741mg, 2,25mmol). Hỗn hợp phản ứng được để đạt đến nhiệt độ trong phòng và khuấy liên tục trong 16h. Khi hoàn thành, loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế tạo ra hợp chất 8 (300mg, 59%).

Bước 2: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-((3-oxomorpholino)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy được làm lạnh bằng nước đá chứa 4'-(brommetyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (250mg, 0,44mmol) và morpholin-3-on (67mg, 0,66mmol) trong DMF (30mL) được bổ sung vào natri hyđrit (27mg, 0,66mmol). Sau 10 phút, ice được loại ra và khuấy liên tục for 16h ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, nước được bổ sung và chiết bằng DCM (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột và HPLC điều chế tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (75mg, hiệu suất 29%). LCMS: 587,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,69% (@ 254 nm) (R_t;4,604; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,50 (bs,1H), 8,25 (m,1H),7,65 (m,2H), 7,37-7,35 (m, 3H), 5,87 (s, 1H), 4,59 (m, 2H), 4,29 (d, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,82 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,17-3,09 (m, 2H), 2,32-2,28 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H),1,57 (m, 4H), 0,86 (t, 3H).

Ví dụ 132: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 132

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino) benzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (2,5g, 10,24mmol) và đihyđro-2H-thiopyran-4(3H)-on (1,42g, 12,29mmol) trong đicloetan (50mL), axit axetic (3,6 ml, 61,47mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và natri triaxetoxybohyđric (6,5g, 30,73mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và hợp chất được chiết trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm. Sắc ký cột tinh chế of thô gave metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino) benzoat (2,5g, hiệu suất 71,0%).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino) benzoat (2,5g, 5,83mmol) và axetalđehyt (513mg, 11,66mmol) trong đicloetan (50mL), axit axetic (2,0 ml, 34,9mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và natri triaxetoxybohyđric (3,7g, 17,49mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và hợp chất được chiết trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra metyl 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (2,0g, hiệu suất 74,0%).

Bước 3: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit

Hỗn hợp của metyl 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (2,0g, 5,39 mol) và NaOH (0,323g, 8,08 mol) trong 3 ml etanol:nước (2:1) được làm nóng ở 70°C trong 2 giờ. hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và thô được chia vào giữa nước và DCM, lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 1,8 g axit.

Axit thô (1,8g, 5,04mmol), 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (1,53mg, 10,08mmol) và PyBOP (3,9g, 7,56mmol) hỗn hợp được khuấy trong 3 ml DMSO ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và hợp chất được chiết trong DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng silicagel (100-200 lưới) sắc ký cột (được rửa giải at 4% MeOH trong DCM) để sinh ra 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (1,5g, hiệu suất 60,7%).

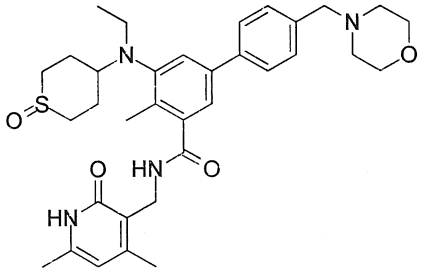
Bước 4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch của 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (800mg, 1,629mmol), 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin (740mg, 2,443mmol), natri cacbonat (621mg, 5,86mmol) trong 20 ml of đioxan được loại khí bằng khí agon trong 20 phút, $Pd(PPh_3)$ (188mg, 0,16mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và làm nóng đến 100°C qua đêm. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước, hợp chất được chiết trong MeOH 10% trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4, được cô và chất thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (100-200) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (700mg, hiệu suất 73,0%).

LCMS: 589,25 $(M+1)^+$; HPLC: 96,75% (@ 254 nm) (R_t;4,869; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5%

B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (D_2O, 400 MHz) δ 7,78-7,89 (m, 4H), 7,64-7,66 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,13 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 3,77-3,89 (m, 5H), 3,49 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 3,30-3,33 (m, 2H), 2,73-2,82 (m, 5H), 2,44, 2,38, 2,30 (3s, 9H), 1,89 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 133: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(1-oxidotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

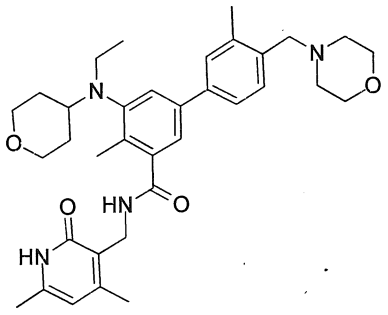


hợp chất 133

Dung dịch nguội của N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (200mg, 0,34mmol) trong 2 ml DCM, *m*-CPBA (70mg, 0,41mmol) được bổ sung vào ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h (được kiểm tra bằng TLC). Phản ứng được ngừng bằng $NaHCO_3$ bão hòa, hợp chất được chiết trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (100-200) cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (60mg, hiệu suất 29,3%).

LCMS: 605,25(M + 1)$^+$; HPLC: 44,06% & 54,42% (@ 254 nm) (R$_t$;4,092&4,448; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,45 (s,1H), 8,18 (t,1H), 7,59-7,57 (m,2H), 7,39-7,37 (m, 3H), 7,23-7,21 (m,1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H,J=4 Hz),3,58 (m,3H), 3,48(m, 3H), 3,18-2,86 (m,5H), 2,67-2,59 (m,4H), 2,37-2,33 (m,4H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H),1,77 (m, 2H),0,85 (t,3H).

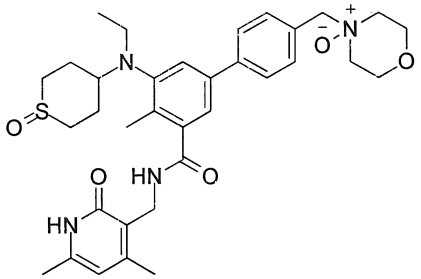
Ví dụ 134: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-3',4-đimetyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 134

Hợp chất 134 được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 131. Dữ liệu phân tích: LCMS: 587,4 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,76% (@ 254 nm) (R_t;4,11; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,17 (bs, 1H), 7,41-7,20 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, J = 4 Hz, 2H), 3,82 (d, J = 10 Hz, 2H), 3,55 (m, 4H), 3,44 (bs, 2H), 3,27-3,22 (m, 2H), 3,09-3,01 (m, 3H), 2,39 (m, 7H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,67-1,51 (m, 4H), 0,83 (t, J = 6,8 Hz, 3H).

Ví dụ 135: 4-((3'-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5'-(etyl(1-oxidotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)morpholin 4-oxit



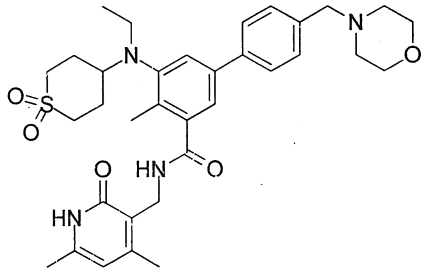
hợp chất 135

Trong quá trình HPLC điều chế tinh chế nêu trên, 4-((3'-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-5'-(etyl(1-oxidotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-4'-metyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)morpholin 4-oxit cũng được tách.

LCMS: 621,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,69% (@ 254 nm) (R_t;4,157; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,18 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,79 (d, 2H, J=6,8 Hz), 7,62 (d, 2H,

J=6,8 Hz), 7,45 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,30 (d, 2H, J=4 Hz), 4,00-3,80 (m, 7H), 3,19 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 4H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,30 (bs, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,75 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J=6 Hz).

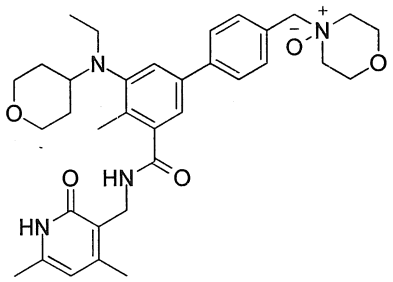
Ví dụ 136: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-((1,1-đioxiđotetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)(etyl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 136

Dung dịch nguội của hợp chất N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-thiopyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (200mg, 0,34mmol) trong 2 ml DCM, *m*-CPBA (117mg, 0,68mmol) được bổ sung vào ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ (được kiểm tra bằng TLC). Phản ứng được ngừng bằng bão hoà $NaHCO_3$ và chiết bằng trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4 và được cô dưới áp suất giảm. Sau khi sắc ký cột, hợp chất nêu ở đề mục thu được as muối TFA sau khi tiếp tinh chế bằng HPLC điều chế (80mg, hiệu suất 38,1%).
LCMS: 621,45 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,93% (@ 254 nm) (R_t;4,522; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 12,22 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,78 (d, 2H, J=8 Hz), 7,61 (d, 2H, J=8 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz), 4,00-3,80 (m, 7H), 3,32 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 0,83 (t, 3H, J=6,4&7,2 Hz).

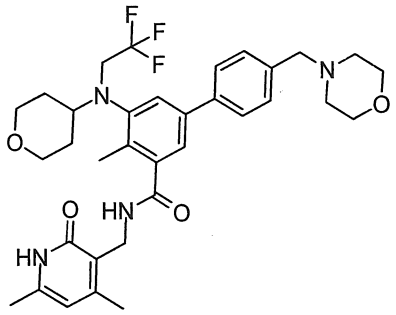
Ví dụ 137: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4,4'-đimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 137

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4,4'-đimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (200mg, 0,35mmol) trong điclometan ở nhiệt độ trong phòng, m-CPBA (60mg, 0,35mmol) được bổ sung và khuấy liên tục qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, phản ứng được ngừng bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm tiếp đó là dung môi washing thu được hợp chất nêu ở đề mục (120mg, hiệu suất 58%). LCMS: 589,35 $(M)^+$; HPLC: 95,56% (@ 254 nm) (R_t;4,143; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,5 (bs, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,66-7,60 (m, 4H), 7,42 (s, 1H), 7,21 (s, 1H,), 5,85 (s, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H,), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,62-3,60 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,33-3,22 (m, 2H), 3,16-3,08 (m, 3H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 9H), 1,67-1,51 (m, 4H),0,83(t,3H, J=6,8Hz).

Ví dụ 138: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-5-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)(2,2,2-trifloetyl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 138

Bước 1: Tổng hợp axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic

Dung dịch của 5-bromo-2-metylaxit benzoic (5,0g, 23mmol) trong H_2SO_4 đặc (27 ml, 512mmol) được làm lạnh đến 5°C trong bể axeton/đá. Hỗn hợp của axit nitric đặc (1,9 ml,

30mmol) và H_2SO_4 đặc (2,8 ml, 52mmol) được bổ sung vào từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở -5 đến 0°C trong hơn 15 phút. Hỗn hợp màu vàng phản ứng được khuấy ở -5 đến 0°C trong 2 giờ trong thời gian đó kết tủa màu vàng được tạo ra. Hỗn hợp phản ứng được rót vào đá (150 g) và chất kết tủa sau đó được thu gom bằng cách lọc. Chất kết tủa được làm khô trong không khí để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,5g, hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LC-MS 57%, 1,82 min (3,5 phút phương pháp LC-MS), không ion hoá; ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δppm 8,29 (s, 1 H) 8,13 (d, J=1,58 Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat

Dung dịch của axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic (5,5g, 21mmol) trong DMF (42 ml) trong điều kiện nitơ, được bổ sung vào Na_2CO_3 (3,4g, 32mmol) tiếp đó là iođometan (2,0 ml, 32mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp được pha loãng bằng nước đã được khử ion (150 ml) và chiết bằng EtOAc (4 x 50 ml). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hoà (dung dịch nước) (2 x 50 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,3g, hiệu suất 61%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS 57%, 2,20 min (3,5 phút phương pháp LC-MS), no ion hoá; ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,38 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 7,23 (d, J=2,05 Hz, 1 H) 3,20 (s, 3 H) 1,82 (s, 3 H).

Bước 3: Tổng hợp metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat

Dung dịch của metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat (6,3g, 21mmol) trong metanol (150 ml) được bổ sung vào clorua amoni (11,0g, 209mmol) tiếp đó là nước đã được khử ion (75 ml). Hỗn hợp được làm nóng đến 70°C trước khi bổ sung sắt (7,0g, 125mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong 2 giờ, trước khi để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua Kieselgel. Tầng lọc được rửa bằng MeOH (150 ml) và phần lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hoà tan trong NaHCO3 bão hòa (dung dịch nước) (50 ml) và EtOAc (150 ml). Các pha được tách và pha hữu cơ được rửa bằng NaHCO3 bão hòa (dung dịch nước) (3 x 50 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50g silic oxit, hộp Isolute, 5-20% EtOAc:Heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,0g, hiệu suất 51%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LC-MS 87%, 1,89 min (3,5 phút phương pháp LC-MS), m/z = 243,9, 244,9, 245,9, 246,9; ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,34 (d, J=1,89 Hz, 1 H) 6,95 (d, J=1,89 Hz, 1 H) 3,88 (s, 3 H) 3,80 (br. s., 2 H) 2,29 (s, 3 H).

Bước 4: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-[(oxan-4-yl)amino]benzoat

Dung dịch của metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (3,0g, 12mmol) trong 1,2-đicloetan (48 ml) trong điều kiện nitơ, được bổ sung vào oxan-4-on (2,3 ml, 25mmol) tiếp đó là axit axetic (4,2 ml, 74mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút trước khi bổ sung natri triaxetoxybohyđric(7,8g, 37mmol). Sau khi khuấy trong 64 giờ, nước đã được khử ion (100 ml) được bổ sung và hỗn hợp được trung hòa bằng NaHCO3 rắn. Các pha được tách và lớp

nước trong được chiết bằng EtOAc (4 x 50 ml). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (50g silic oxit, hộp Isolute, 10—30% EtOAc:Heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (3,5 g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS 99,8%, 2,18 min (3,5 phút phương pháp LC-MS), m/z= 327,9, 328,9, 329,9, 330,9; ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,24 (d, J=1,73 Hz, 1 H) 6,85 (d, J=1,58 Hz, 1 H) 4,03 (dt, J=11,82, 3,31 Hz, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 3,66 (br.s., 1 H) 3,56 (td, J=11,55, 1,97 Hz, 2 H) 3,47 - 3,55 (m, 1 H) 2,24 (s, 3 H) 2,06 (d, J=13,56 Hz, 2 H) 1,47 - 1,60 (m, 2 H).

Bước 5: Tổng hợp metyl 5-bromo-2-metyl-3-[(oxan-4-yl)(2,2,2-trifloetyl)amino]benzoat

Trong RBF dung tích 100 ml 2 cổ chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-[(oxan-4-yl)amino]benzoat (500mg, 1,5mmol) và TFA (15 ml), được bổ sung vào natri tetrahyđroborat (1,0g, 26mmol) từng phần một trong hơn 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó làm nóng đến 50°C trong 3 giờ và được xử lý bằng một lượng nhỏ khác nữa của $NaBH_4$ (300 mg) trong hơn 25 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nóng đến 60°C trong 2 giờ và để khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng TFA (5 ml) và $NaBH_4$ (200 mg) và làm nóng trở lại đến 60°C trong 3,5 giờ. Một lượng nhỏ khác nữa của $NaBH_4$ (200 mg) được bổ sung vào trong hơn 15 phút, cùng với TFA (5 ml) và làm nóng tiếp thêm trong 3 giờ, trước khi được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót tiếp vào đá (75 ml) và được khuấy cho đến khi đá tan chảy. Hỗn hợp phản ứng sau đó được bazơ hóa bằng cách bổ sung NaOH 6M (dung dịch nước) (40 ml) và được điều chỉnh lại đến độ pH 7 bằng cách sử dụng 1M HCl (dung dịch nước) (40 ml). Huyền phù màu trắng thu được được thu gom bằng cách lọc, chất rắn được rửa bằng nước (20 ml) và được làm khô trong chân không ở 40°C trong 3 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (577mg, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS 98,2%, 2,42 min (3,5 phút phương pháp LC-MS), m/z = 409,90, 410,9, 411,90, 412,9; ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,80 (d, J=1,73 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=1,73 Hz, 1 H) 4,01 (dd, J=11,51, 4,10 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,64 (d,J=5,20 Hz, 2 H) 3,32 (t, J=11,82 Hz, 2 H) 2,99 (tt, J=11,43, 3,63 Hz, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 1,80 (dd, J=12,53, 1,50 Hz, 2 H) 1,54 - 1,62 (m, 2 H).

Bước 6: Tổng hợp axit 5-bromo-2-metyl-3-[(oxan-4-yl)(2,2,2-trifloetyl)amino]benzoic

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-[(oxan-4-yl)(2,2,2-trifloetyl)amino]benzoat (572mg, 1,4mmol) trong hỗn hợp của THF (14 ml) và MeOH (2,1 ml), được bổ sung vào NaOH 4M (dung dịch nước) (13,9 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 5,5 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. THF được loại ra bằng cách cô trong chân không và phần cặn nước được axit hóa đến độ pH 4 bằng HCl 6M (dung dịch nước) (9,5 ml). Huyền phù thu được được để đứng yên ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút trước khi thu gom chất rắn bằng cách lọc. Bánh rắn được rửa bằng nước (20 ml) và được làm khô trong môi trường có độ chân không cao trong 2 giờ để thu được hợp chất nêu

ở đề mục (507mg, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS 98%, 2,04 min (3,5 phút phương pháp LC-MS), m/z = 395,9, 396,9, 397,9, 398,9; ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,97 (d, J=1,73 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=1,73 Hz, 1 H) 4,02 (dd, J=11,35, 3,94 Hz, 2 H) 3,65 (br. s, 2 H) 3,33 (t, J=11,59 Hz, 2 H) 3,00 (tt, J=11,49, 3,80 Hz, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 1,82 (d, J=11,98 Hz, 2 H) 1,55 - 1,69 (m, 2 H). OH không nhìn thấy.

Bước 7: Tổng hợp 5-bromo-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl]-2-metyl-3-[(oxan-4-yl)(2,2,2-trifloetyl)amino]benzamit

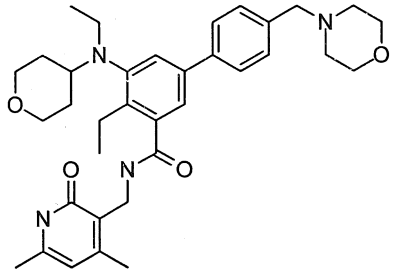
Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-[(oxan-4-yl)(2,2,2-trifloetyl)amino]benzoat (250mg, 0,63mmol) trong DMF khô (3,0 ml) ở 0°C trong điều kiện bình cầu nitơ, được xử lý bằng HATU (288mg, 0,76mmol) và DIPEA (220 ul, 1,3mmol) từng giọt. Dung dịch thu được được khuấy trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng 3-(aminometyl)-4,6-đimetyl-1,2-đihyđropyriđin-2-on (hiệu suất 89%, 119mg, 0,69mmol). Huyền phù thu được được khuấy ở 0°C trong 20 phút và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 3-(aminometyl)-4,6-đimetyl-1,2-đihyđropyriđin-2-on (30 mg). Tiếp tục khuấy trong tiếp 23 giờ và hỗn hợp phản ứng sau đó được chia vào giữa nước (30 ml) và CH_2Cl_2 (20 ml). Các lớp được tách và pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). Phần hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (dung dịch nước) (50 ml), nước (60 ml), nước muối (2 x 40 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10g hộp SNAP, Isolera, 0-MeOH 10%/CH_2Cl_2) và nghiền nhỏ từ ete (10 ml) bằng cách siêu âm. Phần kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (249mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS 100%, 4,08 min (phương pháp LC-MS 7 phút), m/z = 530,0, 531,0, 532,0, 533,0; ^{1}H NMR (500 MHz, Axeton) δ 10,67 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,90 (dd, J = 11,2, 4,6 Hz, 4H), 3,28 (t, J = 11,6 Hz,2H), 3,07 — 2,97 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,76 (dd, J = 12,3, 1,6 Hz, 2H), 1,61 (qd, J = 12,0, 4,5 Hz, 2H).

Bước 8: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-5-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)(2,2,2-trifloetyl)amino)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Trong RBF 2 cổ, 5-bromo-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl]-2-metyl-3-[(oxan-4-yl)(2,2,2-trifloetyl)amino]benzamit (200mg, 0,38mmol), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl]morpholin (126mg, 0,41mmol) trong 1,4-đioxan (3,0 ml) được xử lý bằng dung dịch chứa Na_2CO_3 (140mg, 1,3mmol) trong nước (1,0 ml). Nitơ được cho sục qua hỗn hợp bằng cách sử dụng đầu kim dài trong 5 phút trước khi bổ sung paladi-triphenylphosphan (1:4) (44mg, 0,04mmol). Nitơ được cho sục qua huyền phù màu vàng trong thêm 5 phút trước khi làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 100°C trong 5,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (10 ml) và MeOH 10% trong CH_2Cl_2 (10 ml). Các lớp

được tách và pha nước được chiết bằng MeOH 10% trong CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Các phần chiết hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (40 ml), làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (10g hộp SNAP, Isolera, 0-4% MeOH:CH_2Cl_2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (193mg, hiệu suất 82%) dưới dạng bột màu trắng nhờ. LC-MS 100%, 3,34 min (phương pháp LC-MS 7 phút), m/z = 627,5; ^{1}H NMR (500 MHz, Axeton) δ 10,76 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,91 (s, 1H),4,44 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,90 (dd, J = 11,4, 4,1 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,50 (s, 2H), 3,29 (t, J = 11,5 Hz, 2H), 3,06 (tt, J = 11,4, 3,8 Hz, 1H), 2,39 (d, J = 5,0 Hz, 7H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,82 (dd, J = 12,3, 1,7 Hz, 2H), 1,70 - 1,56 (m, 2H).

Ví dụ 139: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-etyl-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 139

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-clo-2-[2-(trimetylsilyl)etynyl]benzoat

Dung dịch của metyl 2-bromo-5-clobenzoat (14,8g, 59mmol) in TEA (124 ml, 889,82mmol) được bổ sung vào đồng(I) iođua (338mg, 1,78mmol) và triphenylphosphin (778mg, 2,97mmol) ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện nitơ. Hỗn hợp này được thổi khí nitơ qua trong 10 phút trước khi bổ sung etynyl(trimetyl)silan (12,45 ml, 89mmol) và $Pd(OAc)_2$ (266mg, 1,19mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 20 giờ trước khi được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hoà tan trong nước đã được khử ion (50 ml) và EtOAc (50 ml) và lọc qua xelit. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (50 ml) trước khi pha được tách và lớp nước trong được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (10g silic oxit, hộp Isolute, građien của dung môi rửa giải; 99:1 Heptan:EtOAc đến 85:15 Heptan:EtOAc) để tạo ra 16,2 g (hiệu suất102,4%) metyl 5-clo-2-[2-(trimetylsilyl)etynyl]benzoat dưới dạng dầu màu da cam mà được hóa rắn khi đứng yên. Mẫu chứa heptan. LC-MS 91%, 2,57min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=267,4/268,9, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,89 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 0,27 (s, 9H).

Bước 2: Tổng hợp metyl 5-clo-2-etynylbenzoat

Dung dịch của metyl 5-clo-2-[2-(trimetylsilyl)etynyl]benzoat (10g, 37,5mmol) trong metanol (150 ml) được bổ sung vào K_2CO_3 (10,36g, 75mmol) ở nhiệt độ trong phòng và trong không khí. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ trước khi được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hoà tan trong nước đã được khử ion (50 ml) và EtOAc (50 ml). Các pha được tách và lớp nước trong được chiết bằng EtOAc (2 x 50 ml). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (50g silic oxit, hộp Isolute, gradien của dung môi rửa giải; 95:5 Heptan:EtOAc đến 9:1 Heptan:EtOAc) để tạo ra 5,75 g (hiệu suất 55,2%) metyl 5-clo-2-etynylbenzoat dưới dạng dầu màu da cam mà được hóa rắn khi đứng yên. Nguyên liệu này chứa 30% etyl este thích hợp để sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS 38%, 1,98min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=195,0/196,9, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,43 (s, 1H).

Bước 3: Tổng hợp metyl 5-clo-2-etylbenzoat

Dung dịch của metyl 5-clo-2-etynylbenzoat (5,34g, 27,44mmol) in Etyl axetat (135 ml) được bổ sung vào Pd/C (10%) (50% nước, 2,92g, 1,37mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện khí hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành và hỗn hợp được lọc qua xelit. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc (50 ml) và phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 5,12 g (hiệu suất 93,9%) metyl 5-clo-2-etylbenzoat dưới dạng dầu màu nâu thích hợp để sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LC-MS 56%, 2,21min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=198,9/200,9, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,84 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,94 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Bước 4: Tổng hợp metyl 5-clo-2-etyl-3-nitrobenzoat

Dung dịch của metyl 5-clo-2-etylbenzoat (5,12g, 25,77mmol) trong H_2SO_4 đặc (31 ml, 587mmol) được làm lạnh đến -5°C trong bể axeton/đá trong không khí. Hỗn hợp của axit nitric đặc (2,15 ml, 33,51mmol) và H_2SO_4 đặc (2 ml, 37,52mmol) được bổ sung vào từng giọt vào hỗn hợp phản ứng ở -5 đến 0°C trong hơn 15 phút. Hỗn hợp phản ứng màu vàng nhạt được khuấy ở -5 đến 0°C trong 1 giờ trước khi rót vào đá (500ml) và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 100 ml).Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước đã được khử ion (100 ml) và sau đó nước muối (100ml). Pha hữu cơ được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. LCMS và NMR cho thấy ~30% este đã được thủy phân. Chất thô được hoà tan trong metanol (30 ml) và được làm nguội đến 0°C trong điều kiện nitơ tại đó $SOCl_2$ (2,25 ml, 30,93mmol) được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đun hồi lưu trong 6 giờ trước khi được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 6,18 g (hiệu suất 98,4%) metyl 5-clo-2-etyl-3-nitrobenzoat dưới dạng dầu màu da cam. Sản phẩm chứa 1:1 hỗn hợp của các chất đồng phân 3-nitro:6-nitro cùng với một số etyl este thích hợp để sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5: Tổng hợp metyl 3-amino-5-clo-2-etylbenzoat

Dung dịch của metyl 5-clo-2-etyl-3-nitrobenzoat (6,18g, 25,36mmol) trong metanol (250 ml) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào clorua amoni (13,31g, 253,65mmol) tiếp đó là nước đã được khử ion (125 ml). Hỗn hợp được làm nóng đến 70°C trong không khí trước khi bổ sung sắt (8,5g, 152,19mmol). Hỗn hợp phản ứng chuyển sang màu tối trong hơn 2,5 giờ nó được khuấy ở 70°C. Hỗn hợp này được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Kieselgel. Tầng lọc được rửa bằng MeOH (250 ml) và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hoà tan trong dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50 ml) và EtOAc (150 ml). Các pha được tách và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 50 ml) trước khi làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (50g silic oxit, hộp Isolute, građien của dung môi rửa giải; 95:5 Heptan:EtOAc đến 75:25 Heptan:EtOAc) để tạo ra 2,42 g (hiệu suất 22%, 7% hiệu chỉnh thu được) metyl 3-amino-5-clo-2-etylbenzoat dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm chứa ~25% etyl este và có thể ~15% sản phẩm 4-nitro. Nguyên liệu được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS 31%, 2,00min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=295,0, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,17 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,86 — 3,81 (m, 2H), 2,74 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 1,20 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Bước 6: Tổng hợp metyl 5-clo-2-etyl-3-[(oxan-4-yl)amino]benzoat

Dung dịch của metyl 3-amino-5-clo-2-etylbenzoat (1,5g, 7,02mmol) trong 1,2-đicloetan (28 ml) ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện nitơ được bổ sung vào oxan-4-on (1,3 ml, 14,04mmol) tiếp đó là axit axetic (2,41 ml, 42,12mmol). Dung dịch này được khuấy trong 5 phút trước khi bổ sung natri triaxetoxybohyđric (4,46g, 21,06mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 20 giờ, nước đã được khử ion (28 ml) được bổ sung và hỗn hợp được trung hòa bằng NaHCO3 rắn. Các pha được tách và lớp nước trong được chiết bằng EtOAc (2 x 28 ml). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (50g silic oxit, hộp Isolute, građien của dung môi rửa giải; 95:5 Heptan:EtOAc đến 8:2 Heptan:EtOAc) để tạo ra 1,76 g (hiệu suất 84%, 50% hiệu chỉnh thu được) metyl 5-clo-2-etyl-3-[(oxan-4-yl)amino]benzoat dưới dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm chứa ~25% etyl este. Nguyên liệu được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS 60%, 2,27min (phương pháp LC-MS 3 phút), m/z=298,0/300,0, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,01 (dt, J = 11,8, 3,4 Hz, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,82 — 3,76 (m, 1H), 3,64 — 3,47 (m, 3H), 2,79 — 2,63 (m, 2H), 2,06 (d, J = 13,2 Hz, 2H), 1,55 — 1,46 (m, 2H), 1,18 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Bước 7: Tổng hợp axit 5-clo-2-etyl-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]benzoic

Dung dịch của metyl 5-clo-2-etyl-3-[(oxan-4-yl)amino]benzoat (350mg, 1,18mmol) trong DCE (10 ml) ở nhiệt độ trong phòng và trong điều kiện nitơ được bổ sung vào axetaldehyt (0,66 ml, 11,75mmol) tiếp đó là axit axetic (0,4 ml, 7,05mmol). Dung dịch này được khuấy

trong 5 phút trước khi bổ sung natri triaxetoxybohyđric (2,49g, 11,75mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 23h, tiếp theo axetalđehyt (0,66 ml, 11,75mmol) được bổ sung vào natri triaxetoxybohyđric (2,49g, 11,75mmol). Sau khi khuấy thêm trong 3 giờ nước đã được khử ion (15 ml) được bổ sung và hỗn hợp được trung hòa bằng NaHCO3 rắn. Các pha được tách và lớp nước trong được chiết bằng EtOAc (2 x 15 ml). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng FCC (10g silic oxit, hộp Isolute, građien của dung môi rửa giải; 99:1 Heptan:EtOAc đến 85:15 Heptan:EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (317 mg) dưới dạng hỗn hợp 2:1 của metyl và etyl este mà được sử dụng ở bước tiếp theo.

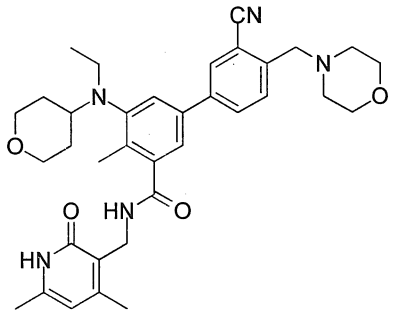
Hỗn hợp của các este được bổ sung vào THF (10ml) và NaOH 4M (9,7 ml, 38,9mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 27 giờ, sau thời gian đó MeOH (5 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy thêm tiếp 21H ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH 2-3 bằng HCl 6M và chiết bằng DCM (5 x 10 ml). Các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên MgSO4, lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng tinh thể màu da cam (289mg, hiệu suất 79% trong hơn hai bước). LC-MS 100%, 2,09min (3,5 phút phương pháp LC-MS), m/z= 312,0/314,0, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δ 7,73 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 3,38 — 3,29 (m, 2H), 3,20 — 3,03 (m, 4H), 3,02 — 2,91 (m, 1H), 1,78 —1,61 (m, 4H), 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Bước 8: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-etyl-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch của 5-clo-2-etyl-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]axit benzoic (191mg, 0,61mmol) trong DMF (3 ml) ở 0°C được bổ sung vào HATU (280mg, 0,74mmol) tiếp đó là DIPEA (213 ul, 1,26mmol) và 3-(aminometyl)-4,6-đimetyl-1,2-đihyđropyriđin-2-on (hiệu suất 89%, 115mg, 0,67mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3h sau đó, phản ứng được rót vào nước đã được khử ion (50 ml) và chất rắn thu được được lọc và rửa bằng nước. Pha nước được rửa bằng DCM (3x50ml), phần hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (30m), được làm khô bằng MgSO4, lọc và được làm bay hơi để tạo ra dầu. Chất rắn và dầu được kết hợp được tinh chế bằng cách sử dụng 10g Isolute rửa giải với 0% đến 3% MeOH trong DCM và được làm bay hơi tiếp đó là tinh chế bằng cách sử dụng 10g Isolute rửa giải với 0% đến 3% MeOH trong EtOAc để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (234mg, hiệu suất 79%). LC-MS 92%, 1,78min (3,5 phút, phương pháp LC-MS), m/z= 446,2/448. Dung dịch đang khuấy chứa 5-clo-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl]-2-etyl-3-[etyl(oxan-4-yl)amino]benzamit (117mg, 0,26mmol) trong hỗn hợp đã được loại khí của điglym (4 ml) và MeOH (2 ml) được cho sục khí nitơ được bổ sung vào 2'-(đixyclohexylphosphanyl)-N,N-đimetylbiphenyl-2-amin (21mg, 0,05mmol), paladi diaxetat (5,89mg, 0,03mmol), xesi florua (120mg, 0,79mmol) và 4-[4-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl]morpholin (119mg, 0,39mmol). Tiếp tục thổi khí nitơ trong 10 phút và sau đó hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 70°C trong 16 giờ, sau thời gian đó 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl]morpholin (119mg, 0,39mmol) được bổ sung và làm nóng tiếp trong 6 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua Keiselguhr, bánh lọc được rửa bằng MeOH. Nước cất (20ml) được bổ sung vào phần lọc sau đó được chiết bằng EtOAc (3x50ml), phần hữu cơ gom lại sau đó được rửa bằng nước muối (2x50ml), được làm khô bằng MgSO4, lọc và được làm bay hơi. Phần cặn thu được được tinh chế bằng cách sử dụng 25g Isolute. cột rửa giải với građien từ 0% đến MeOH 10% trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (32mg, hiệu suất 21%). LC-MS 99%, 2,72min (phương pháp LC-MS 7 phút), m/z= 294,3 (M+H/2), ^{1}H NMR (500 MHz, Axeton-d_6) δ 10,80 (s, 1H), 7,60 — 7,54 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,45 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,66 — 3,56 (m, 4H),3,51 (s, 2H), 3,29 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,17 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 2,98 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,76 (d, J = 11,2 Hz, 2H), 1,65 — 1,56 (m, 2H), 1,08 (t, J = 7,4Hz, 3H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ví dụ 140: Tổng hợp 3'-xyano-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 140

Bước 1: Tổng hợp 5-bromo-2-(morpholinometyl)benzonitril

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-2-formylbenzonitril (200mg, 0,95mmol) và morpholin (248mg, 2,85mmol) trong đicloetan (10mL), axit axetic (342mg, 5,7mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (604mg, 2,85mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C, để thu được nhiệt độ trong phòng và khuấy liên tục qua đêm. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng điclometan, rửa bằng nước, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế tạo ra hợp chất mong muốn (150mg, hiệu suất 56%).

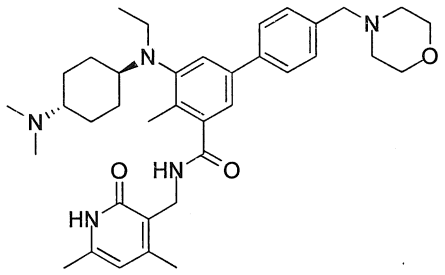
Bước 2: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzamit

Hỗn hợp khuấy của 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (1,0g, 2,1mmol), bispinacolato diboron (2,67g, 10,5mmol) và kali axetat (610mg, 6,31mmol) trong đioxan (10mL) được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, 1,1'-bis(điphenylphosphino)ferrocene-paladi(II)điclorua điclometan phức hợp (85mg, 0,10mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 7 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế tạo ra hợp chất mong muốn (250mg, hiệu suất 27%).

Bước 3: Tổng hợp 3'-xyano-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-2-(morpholinometyl)benzonitril (190mg, 0,68mmol) và N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzamit (200mg, 0,45mmol) trong đioxan (6mL), trong dung dịch nước Na_2CO_3 2M (0,81mL, 1,63mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (52mg, 0,04mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 15 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (3 lần). Lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat. Loại bỏ dung môi dưới áp suất giảm, tiếp đó là sắc ký cột tinh chế thu được hợp chất nêu ở đề mục (16mg, hiệu suất 6%). LCMS: 598,20 $(M + 1)^+$; HPLC: 89,15% (@ 254 nm) (R_t;4,039; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,20 (t, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 6,8 Hz), 7,63 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,51 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,66-3,58 (m, 6H), 3,32 (m, 5H), 3,11-3,03 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,65-1,51 (m, 4H), 0,82 (t, 3H, J = 6 Hz).

Ví dụ 141: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 141

Bước 1: axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic

Dung dịch đang khuấy chứa axit 2-metyl-3-nitrobenzoic (100g, 552,48mmol) trong H_2SO_4 đặc (400mL), 1,3-đibromo-5,5-đimetyl-2,4-imiđazoliđinđion (87,98g, 307,70mmol) được bổ sung vào theo từng phần ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để tạo ra axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (140g, hiệu suất 97,90%). ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 8,31 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 2,43 (s, 3H).

Bước 2: Metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa axit 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoic (285g, 1104,65mmol) trong DMF (2,8L) được bổ sung vào natri cacbonat (468g, 4415,09mmol) tiếp đó là bổ sung metyl iođua (626,63g, 4415mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 60°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc để loại bỏ chất rắn treo lơ lửng được rửa kỹ bằng etyl axetat (3 x 1 L). Phần dịch lọc gom lại được rửa kỹ bằng nước (5 x 3 L) và pha nước được chiết lại bằng etyl axetat (3 x 1 L). Các phần chiết hữu cơ gom lại làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (290g, hiệu suất 97%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8,17 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Bước 3: Metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat (290g, 1058,39mmol) trong etanol (1,5 L) được bổ sung vào trong dung dịch nước clorua amoni (283g, 5290mmol được hòa tan trong 1,5 L nước). Hỗn hợp thu được được khuấy và được làm nóng ở 80°C tiếp đó là bổ sung bột sắt (472g, 8451mmol) thành các phần ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở 80°C trong 12 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được lọc nóng qua xelitđ và tầng Xelitđ được rửa kỹ bằng metanol (5 L) và sau đó bằng MeOH 30% trong DCM (5 L). Phần dịch lọc gom lại được cô trong chân không và phần cặn thu được được pha loãng bằng dung dịch nước bicacbonat (2 L) và chiết bằng etyl axetat (3 x 5 L). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat as a màu nâu chất rắn (220g, hiệu suất 89,41%).

Một phần sản phẩm (5 g) được hoà tan trong etanol nóng (20mL), phần cặn không hòa tan được lọc ra và nước cái được cô để thu được metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (3,5g, hiệu suất 70%) với độ tinh khiết HPLC là 93,81% dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,37 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,80 (bs, 2H), 2,31 (s, 3H).

Bước 4: Metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (5g, 20,5mmol) và tert-butyl (4-oxoxyclohexyl)carbamat (5,69g, 26,7mmol) trong đicloetan (50mL), axit axetic (7,4g, 123mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Natri triaxetoxybohyđric (13,1g, 61,7mmol) sau đó được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha hữu cơ được tách và pha nước chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (kích thước lưới 100-200) rửa giải với etyl axetat 10% trong hexan để tạo ra 3,5 g chất đồng phân phân cực nhiều hơn (trans), metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat, dưới dạng chất rắn (hiệu suất 38,46%). ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,21 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,41 (bs, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (bs, 2H), 2,05 (bs, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,30 (m, 4H).

Bước 5: Metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)-(etyl)amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzoat (55g, 0,124 mol) và axetalđehyt (11g, 0,25 mol) trong đicloetan (550mL), axit axetic (44,64g, 0,744 mol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Natri triaxetoxybohyđric (79g, 0,372 mol) sau đó được bổ sung ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha hữu cơ được tách và pha nước chiết bằng điclometan. Các phần chiết gom lại được làm khô trên natri sulfat khan và được cô trong chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (kích thước lưới 100-200) rửa giải với etyl axetat 10% trong hexan để tạo ra 44 g metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)-(etyl)amino)-2-metylbenzoat (hiệu suất 75,2%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 7,55 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,65 (d, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,15 (bs, 1H), 3,05 (q, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,10 (m, 2H), 0,80 (t, 3H).

Bước 6: tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)xyclohexyl)carbamat

Dung dịch nước NaOH (3,5g, 0,08 mol trong 10mL H_2O) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)-(etyl)amino)-2-metylbenzoat (25g, 0,053 mol) trong EtOH (100mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Etanol sau đó được loại bỏ dưới áp suất giảm và được axit hóa đến độ pH 8 bằng dung dịch HCl loãng và đến độ pH 6 with axit xitric. Hỗn hợp được chiết bằng metanol 10% trong DCM (3 x 200mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô thu được axit tương ứng (24,2g, hiệu suất 99,0%). ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 13,13 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 3,14 (bs, 1H), 3,03 (q, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,10 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

Axit (24g, 0,053 mol) được hoà tan trong DMSO (100mL) và 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (16g, 0,106 mol) và trietylamin (5,3g, 0,053 mol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (41g, 0,079mmol) được bổ sung và sau đó được khuấy tiếp tục qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (1L). Phần kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, rửa kỹ bằng nước (2 x 1L) và được làm khô. Sản phẩm thu được được tinh chế tiếp bằng cách rửa bằng axetonitril (3 x 200mL) và DCM (100mL) để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)xyclohexyl)-carbamat (24g, hiệu suất 77%). ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,47 (s, 1H), 8,24 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,13 (bs, 1H), 3,01 (q, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,10 (m, 2H), 0,77 (t, 3H).

Bước 7: tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(etyl)amino)xyclohexyl)carbamat

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)xyclohexyl)-carbamat (24g, 0,041 mol) và 4-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl)morpholin (18g, 0,061 mol) trong hỗn hợp đioxan/nước (160mL + 40mL), Na_2CO_3 (15g, 0,15 mol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (4,7g, 0,041 mol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH/DCM 10% (500mL) và lọc. Phần lọc được cô, được pha loãng bằng nước (500mL) và chiết bằng MeOH 10% trong DCM (3 x 500mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (kích thước lưới 100-200) rửa giải với MeOH 7% trong DCM để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(etyl)amino)xyclohexyl)carbamat (20g, hiệu suất

71,43%). ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,36 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,57 (bs, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,20-3,05 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,36 (bs, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,75 (m, 4H), 1,42 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,10 (m, 2H), 0,82 (t, 3H).

Bước 8: 5-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

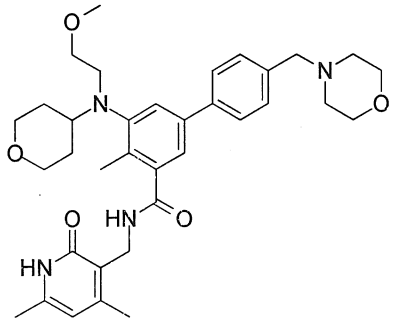
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-yl)(etyl)amino)xyclohexyl)carbamat (20g, 0,03 mol) trong DCM (200mL) ở 0°C, TFA (75mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và phần cặn bazơ hóa bằng dung dịch nước bicacbonat bão hòa (300mL) đến độ pH 8. Hỗn hợp được chiết bằng metanol 20% trong DCM (4 x 200 m). Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra 5-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (15,5g, hiệu suất 91%) được sử dụng như vậy trong phản ứng tiếp theo. ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 8,18 (bs, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,20 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,57 (bs, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,31 (bs, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,36 (bs, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,83 (t, 3H).

Bước 9: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (14g, 0,023 mol) trong điclometan (150mL) được bổ sung vào dung dịch nước formalđehyt 35% (2,4g, 0,080 mol) ở 0°C. Sau khi khuấy trong 20 phút, $Na(OAc)_3BH$ (12,2g, 0,057 mol) được bổ sung và khuấy liên tục trong 2h ở 0°C. Nước (100mL) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp chiết bằng metanol 20% trong DCM (3 x 200mL). Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột oxit nhôm bazơ rửa giải với MeOH 6-7% trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10g, hiệu suất 63,6%). LCMS: 614,65 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,88% (@ 210-370 nm) (R_t;3,724; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,45 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,56 (d, 2H, J=8 Hz), 7,36 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4,4 Hz),

3,57 (bs, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,09 (q, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,36 (bs, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 9H), 1,79 (m, 4H), 1,36 (m, 2H), 1,11 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,4&6,8 Hz).

Ví dụ 142: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-((2-metoxyetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 142

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-((2-metoxyetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat (400mg, 1,22mmol) và 2-metoxyaxetalđehyt (1,3mg, 17,56mmol) trong 7 ml đicloetan, axit axetic (0,42mL, 7,33mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và natri triaxetoxybohyđric (777mg, 3,66mmol) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và chiết bằng DCM, và lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm để thu được 260 mg sản phẩm thô.

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-((2-metoxyetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit

Hỗn hợp của metyl 5-bromo-3-((2-metoxyetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (260mg, 0,67mmol) và NaOH (40mg, 1,01mmol) trong 5 ml etanol:nước (2:1) được làm nóng ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và chất thô được hòa tan trong nước, độ pH được điều chỉnh trong khoảng 5 đến 6 bằng cách bổ sung từ từ HCl và hợp chất được chiết trong MeOH 10% trong DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 230 mg axit.

Hỗn hợp axit thô (230mg, 0,62mmol), 3-(aminometyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (188mg, 1,24mmol), PyBOP (483mg, 0,93mmol) và trietyl amin (0,17ml, 1,238) được khuấy trong 3 ml DMSO ở nhiệt độ trong phòng trong qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và hợp chất được chiết trong MeOH 10% trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4, được cô và chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (100-200) để thu được 5-bromo-N-((4,6-

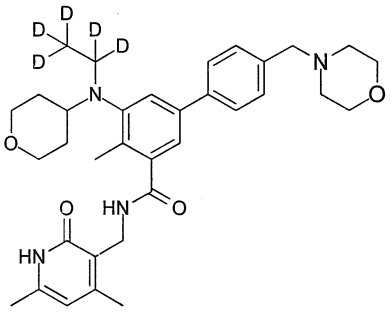
đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-((2-metoxyetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (110mg, hiệu suất 35%).

Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-((2-metoxyetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch của 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-((2-metoxyetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (110mg, 0,21mmol), axit (4-(morpholinometyl)phenyl)boronic (99mg, 0,33mmol), natri cacbonat (83mg, 0,78mmol) trong 4 ml đioxan được loại khí bằng khí agon trong 20 phút, $Pd(PPh_3)$ (25mg, 0,02mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và làm nóng đến 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước, hợp chất được chiết trong MeOH 10% trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4, được cô và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (100-200) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (50 mg, hiệu suất 38%).

LCMS: 603,45 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,60% (@ 254 nm) (R_t;4,492; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,20 (t, 1H), 7,58 (d, 2H, J = 7,2Hz), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, 2H, J = 7,2Hz), 7,23 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 3,82-3,85 (m, 2H), 3,49-3,58 (m, 6H), 3,15-3,3,23 (m, 9H), 2,98 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,51-1,68 (m, 4H).

Ví dụ 143: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl-d5(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 143

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(etyl-d_5 (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzoat.

Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất metyl 5-bromo-2-metyl-3-((tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)benzoat (1g, 3,05mmol) và natri triaxetoxyborodeuterua (0,2g, 4,76mmol) trong đicloetan (15mL), axit axetic (1,65g, 27,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở 5-10°C trong 2h . Sau đó, axetalđehyt-d_4 (0,264g, 6,00mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi hoàn thành, phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được sản phẩm mong muốn (1g, hiệu suất 91%).

Bướcs 2 và 3: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl-d_5 (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit

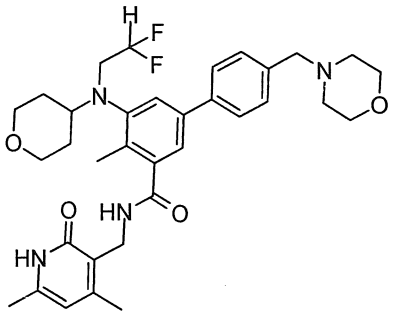
Dung dịch nước NaOH (0,166g, 4,15mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất metyl 5-bromo-3-(etyl-d5(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzoat (1g, 2,77mmol) trong etanol (10mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng lên đến độ pH 6 và pH 4 được điều chỉnh bằng cách sử dụng axit xitric. Quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô được cô thu được axit tương ứng (0,7g, 2,01mmol, hiệu suất 73%), sau đó được hòa tan trong DMSO (7mL) và 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,611g, 4,01mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (1,56g, 3,01mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành quá trình chuyển hóa, chất phản ứng được rót vào đá, chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, được cô để thu được chất thô; tiếp theo là được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được sản phẩm mong muốn (0,6g, hiệu suất 62%).

Bước 4: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl-d_5 (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl-d_5(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (0,3g, 0,62mmol) và axit (4-(morpholinometyl) phenyl) boronic (0,283g, 0,93mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước, Na_2CO_3 (0,24g, 2,26mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,072g, 0,062mmol) được bổ sung và hỗn hợp được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra hợp chất mong muốn nêu ở đề mục (0,22g, hiệu suất 61%). Dữ liệu phân tích về N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-5-(etyl-d_5 (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit: LCMS: 578,35 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,50% (@ 254 nm) (R_t;4,176; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút,

Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,19 (t, 1H), 7,57 (d, 2H, J = 7,6), 7,36-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 3,2 Hz), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 6H), 3,22-3,25 (m, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,36 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,51-1,67 (m, 4H).

Ví dụ 144: Tổng hợp 5-((2,2-đifloetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 144

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-[(2,2-đifloetyl)(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzoat

RBF dung tích 100 ml 2 cổ chứa dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-[(oxan-4-yl)amino]benzoat (500mg, 1,5mmol) trong axit đifloaxetic (15 ml), được xử lý bằng natri tetrahyđroborat (1000mg, 26mmol) từng phần một trong hơn 12 phút (CARE!). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến 50°C và được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để phản ứng ở nhiệt độ trong phòng và sau đó rót vào đá (130 ml) và để trong 5 phút. Hỗn hợp được bazơ hóa bằng cách bổ sung NaOH 6M (dung dịch nước) (35 ml) và độ pH được điều chỉnh đến 7 bằng cách sử dụng HCl 1M (dung dịch nước) (20 ml). Huyền phù thu được được để đứng yên cho đến khi dung dịch trong màu và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không ở 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (572mg, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS 100%, 2,32 min (3,5 phút phương pháp LC-MS), m/z = 391,9, 392,9, 393,9, 394,9; ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,79 (d, J=1,89 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=1,89 Hz, 1 H) 5,44 - 5,71 (m, 1 H) 4,00 (dd, J=11,51, 4,10 Hz, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,41 (td, J=13,99, 4,18 Hz, 2 H) 3,32 (t, J=11,27 Hz, 2 H) 2,97 (tt, J=11,37, 3,84 Hz, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 1,72 - 1,81 (m, 2 H) 1,59 - 1,67 (m, 2 H).

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-3-[(2,2-đifloetyl)(oxan-4-yl)amino]-2-metylaxit benzoic

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-[(2,2-đifloetyl)(oxan-4-yl)amino]-2-metylbenzoat (571mg, 1,5mmol) trong hỗn hợp của THF (14,6 ml) và MeOH (2,2 ml), được bổ sung vào NaOH 4M (14,6 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 7 giờ. Việc làm nóng được dừng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16,5 giờ. THF được loại ra trong chân không và phần cặn nước được axit hóa đến độ pH 4 bằng cách bổ sung

HCl 6M (dung dịch nước) (10 ml) kết hợp làm lạnh bằng đá. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng nước (20 ml), được làm khô trong chân không ở 30 - 40°C trong 3 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (526mg, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu be nhạt. LC-MS 100%, 1,98 min (3,5 phút phương pháp LC-MS), m/z = 377,9, 378,9, 379,9, 380,9; ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 7,91 (d, J=1,58 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=1,58 Hz, 1 H) 5,43 - 5,75 (m, 1 H) 4,01 (dd, J=11,43, 3,55 Hz, 2 H) 3,42 (td, J=13,95, 3,78 Hz, 2 H) 3,32 (t, J=11,35 Hz, 2 H) 2,98 (tt, J=11,37, 3,53 Hz, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 1,77 (d, J=10,88 Hz, 2 H) 1,56 - 1,69 (m, 2 H). OH không nhìn thấy.

Bước 3: Tổng hợp 5-bromo-3-[(2,2-đifloetyl)(oxan-4-yl)amino]-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl]-2-metylbenzamit

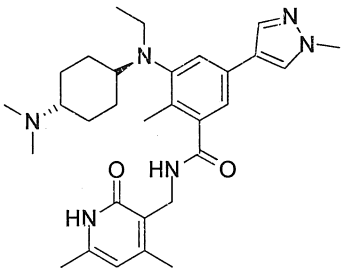
Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-[(2,2-đifloetyl)(oxan-4-yl)amino]-2-metylaxit benzoic (250mg, 0,66mmol) trong DMF khô (3,0 ml) ở 0°C trong điều kiện bình cầu nitơ, được xử lý bằng HATU (327mg, 0,86mmol) và DIPEA (230 ul, 1,3mmol) từng giọt. Dung dịch thu được được khuấy trong 5 phút và sau đó được xử lý bằng 3-(aminometyl)-4,6-đimetyl-1,2-đihyđropyriđin-2-on (hiệu suất 89%, 136mg, 0,79mmol). Huyền phù thu được được khuấy ở 0°C trong 20 phút và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi 18 giờ, 3-(aminometyl)-4,6-đimetyl-1,2-đihyđropyriđin-2-on (25 mg) được bổ sung và khuấy liên tục thêm trong 25 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (30 ml) và CH_2Cl_2 (30 ml). Các lớp được tách và pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (dung dịch nước) (45 ml), nước (2 x 50 ml), nước muối (2 x 50 ml), được làm khô ($MgSO_4$), lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (10g hộp SNAP, Isolera, 0-3% MeOH:CH_2Cl_2) và sau đó được nghiền bằng ete. Chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc và được làm khô trong chân không ở 40°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (259mg, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS 100%, 4,04 min (phương pháp LC-MS 7 phút), m/z = 512,0, 513,0, 514,0, 515,0; ^{1}H NMR (500 MHz, Axeton) δ 10,71 (s, 1H), 7,57 — 7,49 (m, 2H), 7,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,76 (tt, J = 56,2, 4,3 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,88 (dd, J = 11,3, 4,2 Hz, 2H), 3,52 (td, J = 14,6, 4,2 Hz, 2H), 3,33 — 3,23 (m, 2H), 3,02 (tt, J = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,73 (dd, J = 12,4, 1,9 Hz, 2H), 1,59 (qd, J = 12,2, 4,5 Hz, 2H).

Sep 4: Tổng hợp 5-((2,2-đifloetyl)(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Trong RBF 2 cổ, 5-bromo-3-[(2,2-đifloetyl)(oxan-4-yl)amino]-N-[(4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl]-2-metylbenzamit (200mg, 0,39mmol) và 4-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzyl]morpholin (130mg, 0,43mmol) trong đioxan (3,0 ml) được xử lý bằng dung dịch Na_2CO_3 (145mg, 1,4mmol) trong nước (1,0 ml). Hỗn hợp được siêu âm sơ bộ và nitơ được cho sục qua huyền phù thu được bằng kim dài trong 5 phút. Huyền phù sau đó

được xử lý bằng paladi-triphenylphosphan (1:4) (45mg, 0,04mmol) và nitơ được cho sục qua huyền phù thu được thêm trong 5 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 100°C trong 8 giờ và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng nước (20 ml) và MeOH 10%/CH_2Cl_2 (15 ml). Các lớp được tách và lớp nước trong được chiết bằng MeOH 10%/CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Phần hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (55 ml), được làm khô ($MgSO_4$), lọc và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (10g hộp SNAP, Isolera, 0-5% MeOH/CH_2Cl_2) và được xử lý bằng ete (10 ml), siêu âm sơ bộ, làm ấm trong bể nước và làm nguội bằng đá. Chất rắn màu trắng thu được được thu gom bằng cách lọc và rửa bằng ete (5 ml). Chất rắn được làm khô trong chân không ở 40°C trong 35 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (159mg, hiệu suất 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LC-MS 100%, 3,09 min (phương pháp LC-MS 7 phút), m/z = 609,15; ^1H NMR (500 MHz, Axeton) δ 10,72 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,91 (s, 1H), 5,76 (ttt, J = 56,4, 30,4, 4,4 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,89 (dd, J = 11,4, 3,9 Hz, 2H), 3,65 — 3,55 (m, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,29 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 3,07 (tt, J = 11,5, 3,6 Hz, 1H), 2,40(s, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,82 — 1,75 (m, 2H), 1,61 (qd, J = 11,9, 4,1 Hz, 2H).

Ví dụ 145: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1s,4s)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) benzamit



hợp chất 145

Bước 1: Tổng hợp 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit

Dung dịch nguội của hợp chất tert-butyl ((1s,4s)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)(etyl)amino)xyclohexyl) carbamat (1,0g, 1,60mmol) trong 10 ml DCM, 2 ml TFA được bổ sung vào từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Chất phản ứng được cô đến khô dưới áp suất giảm, hợp chất thô thu được được hoà tan trong MeOH 10% trong DCM và rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa, nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô mong muốn (650mg, hiệu suất 81%).

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1s,4s)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit

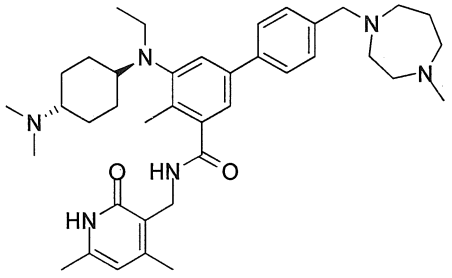
Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất thô 3-(((1s,4s)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (650mg, 1,32mmol) và formalđehyt (0,5 ml dung dịch 38%, 13,26mmol) trong 10 ml metanol, natri xyanobohyđrit (82mg, 1,32mmol) được bổ sung vào ở 0°C và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chia vào giữa nước và MeOH 10% trong DCM, lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng cột tinh chế alumin cơ sở để thu được sản phẩm mong muốn (450mg, hiệu suất 65%).

Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1s,4s)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl) benzamit

Dung dịch của hợp chất 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1s,4s)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (150mg, 0,29mmol), axit (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic (72mg, 0,34mmol), natri cacbonat (110mg, 1,06mmol) trong 10 ml đioxan được loại khí bằng khí agon trong 20 phút, $Pd(PPh_3)$ (33mg, 0,03mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và làm nóng đến 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước, hợp chất được chiết trong MeOH 10% trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4, được cô và chất thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (100-200) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (40mg, hiệu suất 26%).

Dữ liệu phân tích: LCMS: 519,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,98% (@ 254 nm) (R_t;3,987; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45(bs, 1H), 8,12-8,09 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,10 (s,1H), 5,86 (s,1H), 4,27 (d, 2H, J=4,8 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,07-305 (m, 2H), 2,67-2,63 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12-2,11 (s, 3H+3H+3H), 1,79-1,75 (m, 4H), 1,36-1,11 (m, 4H), 0,80 (t, 3H, J=6,0 Hz).

Ví dụ 146: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1s,4s)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-4'-((4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)metyl) -[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 146

Bước 1: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1s,4s)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

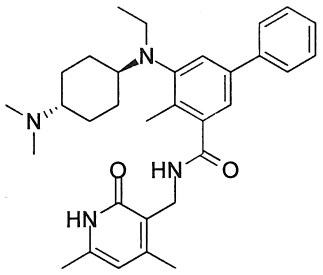
Dung dịch của hợp chất 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1s,4s)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (380mg, 0,73mmol), axit (4-formylphenyl)boronic (165mg, 1,10mmol), natri cacbonat (280mg, 2,6mmol) trong 5 ml đioxan được loại khí bằng khí agon trong 20 phút, $Pd(PPh_3)$ (84mg, 0,07mmol) được bổ sung vào hỗn hợp và làm nóng đến 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng nước, hợp chất được chiết trong MeOH 10% trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4, được cô và chất thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel (100-200) để thu được hợp chất mong muốn(250mg, hiệu suất 63%).

Bước 2: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1s,4s)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-4'-((4-metyl-1,4-diazepan-1-yl)metyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa hợp chất N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1s,4s)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4'-formyl-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (90mg, 0,16mmol) và 1-metyl-1,4-diazepane (0,56g, 0,49mmol) trong 2 ml metanol, axit axetic (0,03mL, 0,49mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và natri xyanobohyđrit (25mg, 0,41mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa và hợp chất được chiết trong DCM, làm khô trên Na_2SO_4, được cô dưới áp suất giảm, được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (26mg, hiệu suất 25%).

Dữ liệu phân tích về muối TFA : LCMS: 641,50 $(M+1)^+$; HPLC: 97,72% (@ 254 nm) (R_t:3,783; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-D_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,25 (m, 3H), 3,17-3,12 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,69, 2,68 (2s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,21(s, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,10-1,89 (m, 6H), 1,46-1,44 (m, 4H), 0,84 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ví dụ 147: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 147

Bước 1: Metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)-(etyl)amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat (10g, 22,72mmol) và axetalđehyt (2,99g, 67,95mmol) trong đicloetan (100mL), axit axetic (8,18g, 136,33mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (14,45g, 68,16mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm, phần cặn được hấp thụ trong nước và được chiết bằng cách sử dụng MeOH/DCM 5%. Các phần chiết gom lại được làm khô và cô để tạo ra metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)-(etyl)amino)-2-metylbenzoat được sử dụng như vậy trong các phản ứng tiếp theo (9g, hiệu suất 84,66%).

Bước 2: tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)amino)xyclohexyl)carbamat

Dung dịch nước NaOH (1,15g, 28,84mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)xyclohexyl)-(etyl)amino)-2-metylbenzoat (9g, 19,23mmol) trong etanol (10mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa đến độ pH 6 bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng và sau đó đến độ pH 4 bằng cách sử dụng axit xitric. Hỗn hợp được chiết bằng axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô để tạo ra axit tương ứng (8,6g, hiệu suất 98,50%).

Axit nêu trên (8,6g, 18,90mmol) được hoà tan trong DMSO (7mL) và 3-(amino metyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (5,74g, 37,80mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (14,70g, 28,35mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô và cô để thu được Sản phẩm thô được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để tạo ra tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)amino)xyclohexyl)carbamat (10,2g, hiệu suất 91,89%).

Bước 3: 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit

tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl)amino)xyclohexyl)carbamat (3g, 5,10mmol) được hấp thụ trong DCM (20mL) to which TFA (5mL) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng MeOH/DCM 10% và các phần chiết gom lại rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (2,2g, hiệu suất 87,50%).

Bước 4: 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit

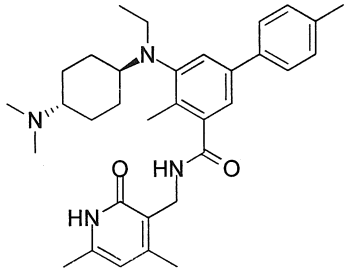
3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (2,2g, 4,50mmol) được hoà tan trong DCM (25mL) và được làm nguội đến 0°C; formalin (0,49g, 16,26mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Natri triaxetoxybohyđric (2,39g, 11,22mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và nước được bổ sung vào phần cặn. Hỗn hợp được chiết bằng cách sử dụng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô và cô dưới áp suất giảm để thu được 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (2,3g, hiệu suất 98,71%) được sử dụng như vậy trong các phản ứng tiếp theo.

Bước 5: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và phenylaxit boronic (1,5 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước, Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,07g, hiệu suất 23,92%). LCMS: 515,45 $(M + 1)^+$; HPLC: 92,45% (@ 254 nm) (R_t;4,672; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 9,41 (bs, 1H), 8,23 (bs, 1H), 7,63 (d, 2H, J=4,8Hz), 7,50-7,20 (m, 5H), 5,86 (s,

1H), 4,29 (d, 2H), 3,12 (m, 3H), 2,68 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

Ví dụ 148: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4,4'-đimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

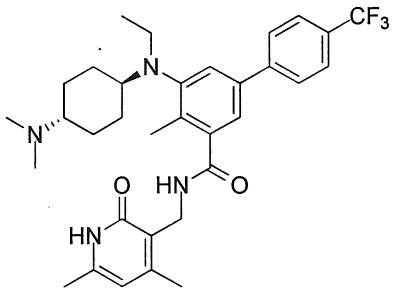


hợp chất 148

Bước 1: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4,4'-đimetyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và p-tolylaxit boronic (1,5 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước, Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,15g, hiệu suất 51,30%). LCMS: 529,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 93,61% (@ 254 nm) (R_t;4,761; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,40 (bs, 1H), 8,21 (bs, 1H), 7,53 (d, 2H, J=6,8Hz), 7,38 (bs, 1H), 7,26 (d, 2H, J=7,6Hz), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=4Hz), 3,15 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

Ví dụ 149: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

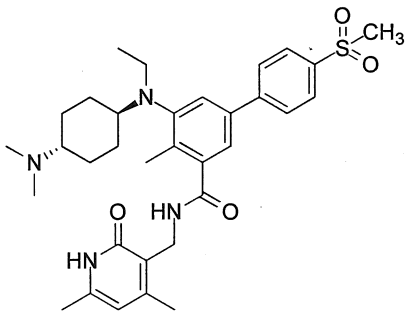


hợp chất 149

Bước 1: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-4'-(triflometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và (4-(triflometyl)phenyl)axit boronic (1,5 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước, Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,08g, hiệu suất 23,52%). LCMS: 583,45 $(M + 1)^+$; HPLC: 94,04% (@ 254 nm) (R_t;5,168; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,48 (s, 1H), 9,41 (bs, 1H), 8,27 (bs, 1H), 7,88 (d, 2H, J=8Hz), 7,81 (d, 2H, J=8Hz), 7,51 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J=4,4Hz), 3,16 (m, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,94 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,85 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 150: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-4'-(metylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

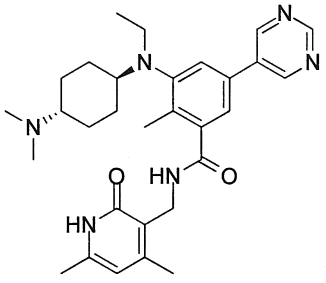


hợp chất 150

Bước 1: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-4'-(metylsulfonyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và (4-(metylsulfonyl)phenyl)axit boronic (1,5 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước, Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,12g, hiệu suất 34,68%). LCMS: 593,45 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,74% (@ 254 nm) (R_t;4,194; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-*d6*, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,99 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,93 (d, 2H, J=8,4Hz), 7,51 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J=4,4Hz), 3,24 (s, 3H), 3,30 (m, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,93 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J=6,8Hz).

Ví dụ 151: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(pyrimiđin-5-yl)benzamit

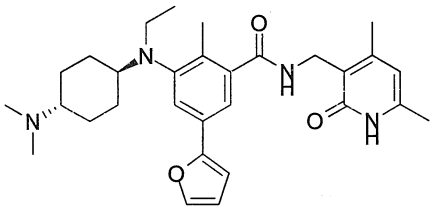


hợp chất 151

Bước 1: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(pyrimiđin-5-yl)benzamit

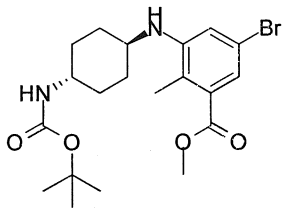
Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và pyrimiđin-5-ylaxit boronic (1,5 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước, Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(pyrimiđin-5-yl)benzamit Muối TFA (0,12g, hiệu suất 39,33%). LCMS: 517,60 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,55% (@ 210 nm-370 nm) (R_t:3,996; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,43(bs, 1H), 9,18 (s, 1H), 9,14 (s, 2H), 8,22 (s, 1H), 7,59(s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,87 (s, 1H),4,30 (d, 2H), 3,14 (m, 3H), 2,69 (s, 3H+3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11-2,07 (m, 4H), 1,95 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

Ví dụ 152: Tổng hợp *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(furan-2-yl)-2-metylbenzamit Muối TFA



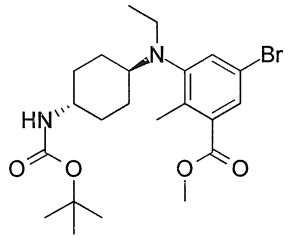
hợp chất 152

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat



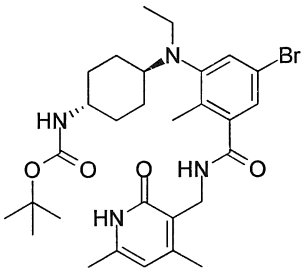
Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-amino-5-bromo-2-metylbenzoat (5,0g, 2,0mmol) và 4-N-Boc-aminoxyclohexanon (5,69g, 2,67mmol) trong đicloetan (50mL) được bổ sung vào axit axetic (7,4g, 12mmol). Natri triaxetoxybohyđric (13,1g, 6,17mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha hữu cơ được tách và pha nước chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat khan và được cô trong chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (kích thước lưới 100-200) rửa giải với etyl axetat 10% trong hexan để tạo ra 3,5 g chất đồng phân trans-phân cực nhiều hơn 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat (hiệu suất 38%) chất đồng phân dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,21 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,41 (bs, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,41-3,64 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,22-1,36 (m, 5H),

Bước 2: Tổng hợp Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)(etyl)-amino)-2-metylbenzoat



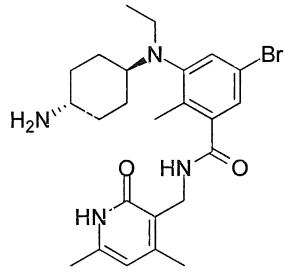
Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat (55g, 0,12 mol) và axetalđehyt (11g, 0,25 mol) trong đicloetan (550mL) được bổ sung vào axit axetic (44,6g, 0,74 mol). Natri triaxetoxybohyđric (79g, 0,37 mol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch nước natri bicacbonat được bổ sung vào, pha hữu cơ được tách và pha nước chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat khan và được cô trong chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35g, hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Bước 3: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl(etyl)amino)xyclohexyl)carbamat



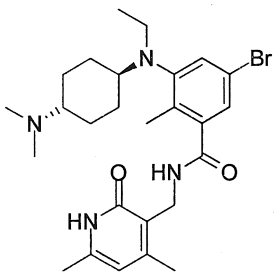
Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)(etyl)-amino)-2-metylbenzoat (25g, 0,053 mol) trong EtOH (100mL) được bổ sung vào dung dịch nước NaOH (3,5g, 0,08 mol trong 10mL H_2O). Sau khi khuấy ở 60°C trong 1 giờ, hỗn hợp được axit hóa đến độ pH 4 và chiết bằng metanol 10% trong DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô để tạo ra 24,2 g axit tương ứng. Dung dịch đang khuấy chứa axit (24g, 0,053 mol) và 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (16g, 0,11 mol) và trietyl amin (5,3g, 0,053mmol) trong DMSO (50mL) được bổ sung vào PyBop (41g, 0,079 mol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được rót vào nước đá và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm. Chất thô được rửa nước (1 L X 2) tiếp theo là axetonitril (150mL X 3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (24g, hiệu suất 77%).

Bước 4: Tổng hợp 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-5-bromo-*N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit



Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((5-bromo-3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)carbamoyl)-2-metylphenyl(etyl)amino)xyclohexyl)carbamate (6,0g, 10 mol) trong DCM (30mL), được bổ sung vào TFA (10mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng và được cô đến khô. Phần cặn được trung hoà bằng cách bổ sung dung dịch bicacbonat bão hòa (40mL) tiếp theo là chiết bằng metanol 20% trong DCM (100mL X 4). Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại ra dưới áp suất giảm để tạo ra 5,0 g hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r, 4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit



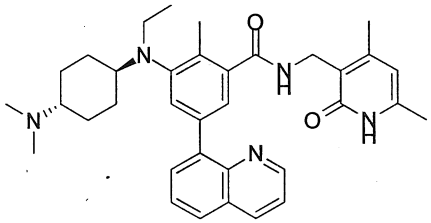
Dung dịch đang khuấy chứa 3-(((1*r*,4*r*)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-5-bromo-*N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (5,0g, 10mmol) trong điclometan (50mL) được bổ sung vào dung dịch nước formalđehyt 35% (2,9g, 36mmol) ở 0°C. $Na(OAc)_3BH$ (5,43g, 25,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 2h ở 0°C. Nước (100mL) được bổ sung vào tiếp theo là chiết bằng metanol 20% trong DCM (200mL X 3). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên alumin cơ sở rửa giải với MeOH 6-7% trong DCM để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,5g, hiệu suất 94%).

Quy trình phản ứng Suzuki tổng quát để tổng hợp các hợp chất 152-156, 158-162, 165, và 167

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và given axit boronics/pinacol các este (1,2 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước (4:1), được bổ sung vào Na_2CO_3 (3,6 đương lượng). Dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. $Pd(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng đang khuấy được làm nóng ở 100°C trong 2-4 h trong môi trường khí agon. Sau khi được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được pha loãng bằng MeOH/DCM 10% và lọc. Phần lọc được cô, được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH 10% trong DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (kích thước lưới 100-200) hoặc bằng HPLC điều chế để tạo ra lần lượt sản phẩm dưới dạng bazơ tự do hoặc muối TFA.

Dữ liệu phân tích về muối TFA *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(furan-2-yl)-2-metylbenzamit (0,08g, 27%); LCMS: 505,55 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,76% (@ 210 nm-370 nm) (R_t;4,192; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,93(s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,08-3,06 (m, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,21 (s, 3H+3H+3H), 2,18-2,11 (s, 3H+3H), 1,80 (m, 4H), 1,37-1,19 (m, 4H), 0,81 (t, 3H).

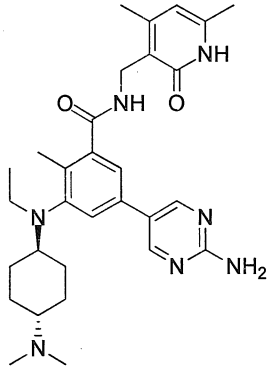
Ví dụ 153: Muối TFA *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(quinolin-8-yl)-benzamit (0,09g, 27%);



hợp chất 153

Dữ liệu phân tích về muối TFA : LCMS: 566,70 $(M + 1)^+$; HPLC: 93,94% (@ 210 nm-370 nm) (R_t;4,352; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,43(bs, 1H), 9,34 (bs, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,45 (d, 1H,J=7,6 Hz), 8,16 (t, 1H), 8,00 (d, 1H, J=7,2Hz), 7,80-7,79 (m, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,29 (s,1H), 5,85(s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,16-3,11 (m, 3H), 2,70-2,69 (m, 1H+3H+3H), 2,30(s, 3H), 2,19(s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (m, 4H), 1,45 (m,4H), 0,93 (t, 3H).

Ví dụ 154: Muối TFA -(2-aminopyrimiđin-5-yl)-*N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino-2-metylbenzamit (0,14g, hiệu suất 45%);

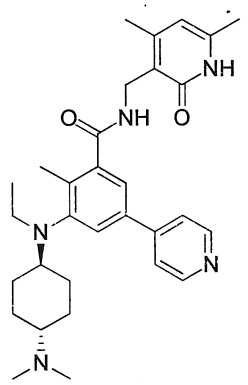


hợp chất 154

Dữ liệu phân tích về muối TFA : LCMS: 532,65$(M + 1)^+$; HPLC: 98,49% (@ 210 nm-370 nm) (R_t;3,692; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 9,45 (bs, 1H),

8,17(s,1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J=4,4 Hz), 3,12(m, 3H), 2,69 (s, 3H+3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

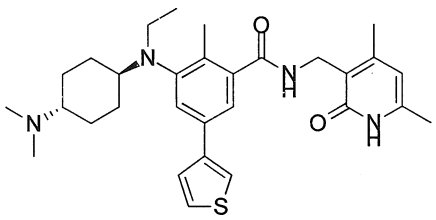
Ví dụ 155: Muối TFA *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(pyriđin-4-yl)-benzamit (0,17g, hiệu suất 56%);



hợp chất 155

Dữ liệu phân tích về muối TFA : LCMS: 516,60 $(M + 1)^+$; HPLC: 92,58% (@ 210 nm-370 nm) (R_t;3,775; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 9,74 (bs, 1H), 8,85 (d, 2H, J=5,2 Hz), 8,30 (t, 1H), 8,24 (d, 2H, J=4,8 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,88 (s,1H), 4,31(d,2H,J=4,4Hz), 3,16 (m,3H), 2,79 (m, 1H), 2,69(s, 3H+3H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,98-1,90 (m, 4H), 1,47-1,45 (m,4H), 0,84 (t,3H).

Ví dụ 156: Muối TFA *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(thiophen-3-yl)-benzamit (0,07g, hiệu suất 56%);

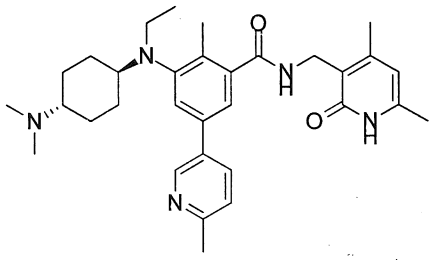


hợp chất 156

Dữ liệu phân tích về muối TFA : LCMS: 521,55$(M + 1)^+$; HPLC: 98,64% (@ 210 nm-370 nm) (R_t;4,366; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút,

9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (bs,1H), 9,45 (bs, 1H), 8,18 (s,1H), 7,87 (s,1H), 7,63 (s,1H), 7,54(m, 2H), 7,32(s, 1H), 5,87(s, 1H), 4,29(d, 2H), 3,13 (m, 3H), 2,69 (m, 6H+1H), 2,22 (s, 3H+3H), 2,11 (s,3H), 1,96 (m, 4H) 1,44 (m,4H), 0,84 (t,3H).

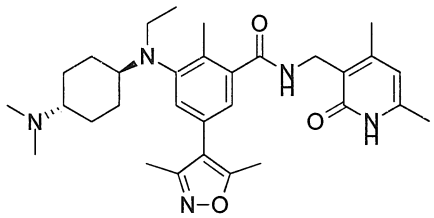
Ví dụ 158: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(6-metylpyriđin-3-yl)benzamit



hợp chất 158

Dữ liệu phân tích: LCMS: 530,55 (M + 1)$^+$; HPLC: 96,45% (@ 210 nm-370 nm) (R_t;4,192; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,95-7,90 (d, 1H, J= 8,0Hz), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,30 (d, 1H, J= 7,6Hz), 7,22 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,05-3,15 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), Ba hợp nhất proton trong đỉnh dung môi, 2,25-2,35 (m, 6H+1H), 2,0-2,25 (3H+3H+3H), 1,70-1,90 (m, 4H), 1,30-1,20 (m, 2H), 1,0-1,20 (m, 2H), 0,75-0,85 (t, 3H)

Ví dụ 159: Muối TFA *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(3,5-đimetylisoxazol-4-yl)-2-metylbenzamit (0,13g, hiệu suất 50%);

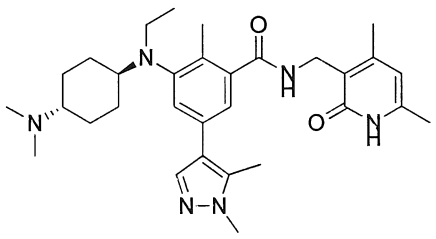


hợp chất 159

Dữ liệu phân tích về muối TFA : LCMS: 534,60 (M + 1)$^+$; HPLC: 96,65% (@ 210 nm-370 nm) (R_t;4,352; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,17 (s,

1H), 7,13 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,25-4,30 (d, 2H), 3,0-3,20 (m, 3H), 2,65-2,75 (m, 3H+3H), Ba hợp nhất proton trong đỉnh dung môi, 2,39 (s, 3H), 2,05-2,25 (m, 3H+3H+3H+1H), 1,90-2,0 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,35-1,50 (m, 4H), 0,80-0,90 (t, 3H).

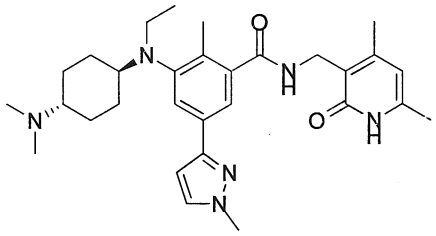
Ví dụ 160: Muối TFA 5-(1,5-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (0,06g, hiệu suất 58%);



hợp chất 160

Dữ liệu phân tích về muối TFA: LCMS: 533,80 $(M + 1)^+$; HPLC: 90,76% (@ 254 nm) (R_t;5,583; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,85(s, 1H), 4,20-4,30 (d, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,0-3,20 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 3H+3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,80-2,0 (m, 4H), 1,35-1,50 (m, 4H), 0,80-0,90 (t, 3H).

Ví dụ 161: Muối TFA *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(1-metylpyrazol-3-yl)-2-metylbenzamit (0,1g, hiệu suất 33%);

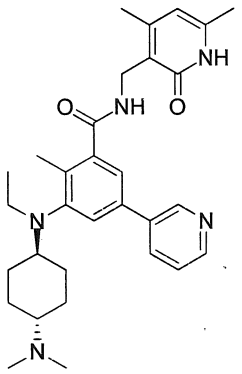


hợp chất 161

Dữ liệu phân tích về muối TFA: LCMS: 519,45 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,61% (@ 254 nm) (R_t;6,026; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,20 (s,

1H), 7,45 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,20-4,25 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,0-3,15 (m, 3H), 2,60-2,80 (m, 1H+3H+3H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,80-2,0 (m, 2H+2H), 1,40-1,50 (m, 4H), 0,80-0,90 (t, 3H).

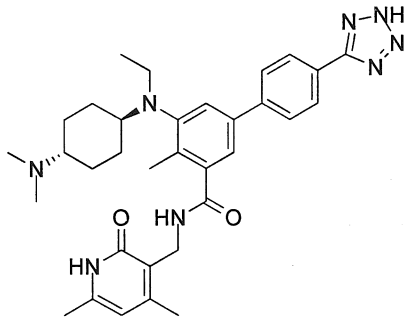
Ví dụ 162: Muối TFA *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-5-(pyriđin-3-yl)-2-metylbenzamit (0,1g, hiệu suất 33%);



hợp chất 162

Dữ liệu phân tích về muối TFA: LCMS: 516,50 $(M + 1)^+$; HPLC: 89,96% (@ 254 nm) (R_t;6,026; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,25-4,35 (d, 2H), 3,05-3,15 (m, 3H), 2,6-2,80 (m, 1H+3H+3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90-2,0 (m, 2H+2H), 1,40-1,50 (m, 4H), 0,80-0,90 (t, 3H).

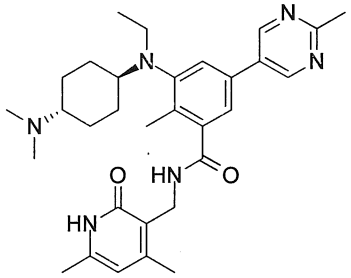
Ví dụ 163: N N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-4'-(2H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 163

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và 5-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)phenyl)-2H-tetrazol (1,5 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước, Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel tiếp theo là HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,125g, hiệu suất 35,50%). LCMS: 583,40 $(M + 1)^+$; HPLC: 90,26% (@ 210-370nm) (R_t;4,130; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,32 (bs, 1H), 8,23-8,11 (m, 3H), 7,90 (d, 2H, J=7,2Hz), 7,50 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,87 (s, 1H,), 4,30(d, 2H, J=4,4Hz), 3,59 (s, 1H), 3,13 (m, 3H), 2,69-2,68 (m,6H), 2,26-2,10 (m, 9H), 1,94 (m, 4H), 1,44 (m, 4H) 0,85(m, 3H).

Ví dụ 164: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(2-metylpyrimiđin-5-yl)benzamit

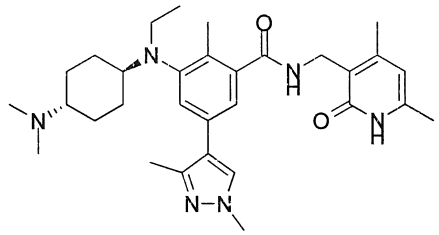


hợp chất 164

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và 2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyrimiđin (1,5 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước, Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel tiếp theo là HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,08g, hiệu suất 25,97%). LCMS: 531,65 (M +

1)$^+$; HPLC: 99,61% (@ 210-370 nm) (R_t;3,981; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H),9,46 (bs, 1H), 9,00 (m,2H), 8,20 (s,1H), 7,53 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,86(s, 1H),4,29(m, 2H), 3,125-3,127(m,3H),2,69-2,50(m, 10H),2,25-2,10(m, 9H), 1,94 (m, 4H), 1,43(m, 4H), 0,83(m, 3H).

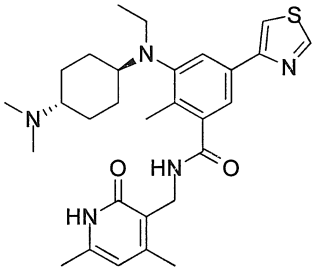
Ví dụ 165: Muối TFA 5-(1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-*N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino-2-metylbenzamit (0,18g, hiệu suất 69%)



hợp chất 165

Dữ liệu phân tích về muối TFA: LCMS: 533,80 (M + 1)$^+$; HPLC: 87,18% (@ 210-370 nm) (R_t;3,946; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (D_2O-d_6, 400 MHz) δ 7,93 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 6,31(s, 1H), 4,492-4,494 (m, 2H), 3,92-3,80 (m, 6H), 3,33(m, 1H), 2,82 (m, 6H), 2,39-2,28 (m, 16H), 1,66 (m, 4H) , 1,04(m, 3H).

Ví dụ 166: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(thiazol-4-yl)benzamit

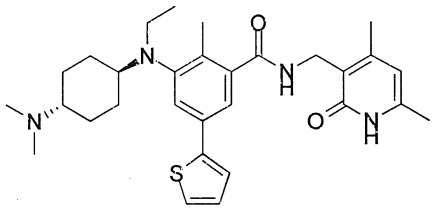


hợp chất 166

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metylbenzamit (1 đương lượng) và 4-

(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)thiazol (1,5 đương lượng) trong hỗn hợp đioxan/nước, Na_2CO_3 (3,6 đương lượng) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,1 đương lượng) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được thổi khí agon lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các phần chiết gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel tiếp theo là HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,07g, hiệu suất 28,40%). LCMS: 522,50 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,22% (@ 210-370 nm) (R_t;4,114; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 9,36 (bs, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,19 (bs, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 3,11 (m, 3H), 2,73-2,68 (m, 7H), 2,22 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

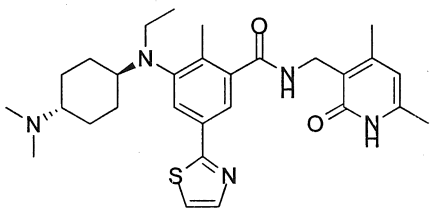
Ví dụ 167: Muối TFA *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(thiophen-2-yl)-benzamit (0,05g, hiệu suất 50%).



hợp chất 167

Dữ liệu phân tích: LCMS: 521,55 $(M + 1)^+$; HPLC: 88,13% (@ 210-370 nm) (R_t;4,412; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,32 (bs, 1H), 8,22 (t, 1H), 7,53-7,38 (m, 3H), 7,20-7,13 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 3,10 (m, 3H), 2,69-2,68 (m, 7H), 2,21 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,95-1,90 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

Ví dụ 168: Tổng hợp muối TFA *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(thiazol-2-yl)-benzamit



hợp chất 168

Bước1: Tổng hợp metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metyl-5-(thiazol-2-yl)benzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (0,5g, 1,2mmol) và 2-bromthiazol (0,22g, 1,38mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước, được bổ sung vào Cs_2CO_3 (0,94g, 2,88mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,08g, 0,11mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được làm nóng ở 100°C trong 3 giờ trong môi trường khí agon, được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,36g, hiệu suất 71%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(thiazol-2-yl)-phenyl)-(etyl)-amino)-xyclohexyl)-carbamat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metyl-5-(thiazol-2-yl)benzoat (0,36g, 0,76mmol) trong etanol (5mL) được bổ sung vào dung dịch nước NaOH (0,064g, 1,60mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được làm nóng ở 60°C trong 1 giờ và được cô dưới áp suất giảm. The concentrate được axit hóa đến độ pH 4 và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô để tạo ra 0,26 g axit thô. Dung dịch axit thô đang khuấy (0,26g, 0,56mmol) và 3-(amino metyl)-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,17g, 1,13mmol) trong DMSO (3mL) được bổ sung vào PYBOP (0,44g, 0,85mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp được rót vào đá và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, được làm khô, và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,15 g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 3: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(thiazol-2-yl)benzamit

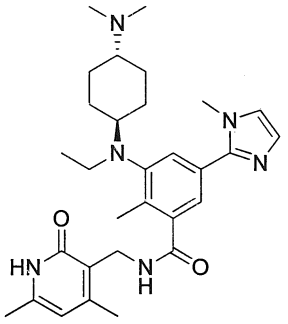
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(thiazol-2-yl)-phenyl)-(etyl)-amino)-xyclohexyl)-carbamat (0,15g, 0,25mmol) trong điclometan (3mL) được bổ sung vào TFA (1mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được cô dưới áp suất giảm và $NaHCO_3$ dung dịch được bổ sung vào chất cô đặc. Sau khi chiết bằng MeOH/DCM 10%, các lớp hữu cơ gom lại

được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 0,11 g hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 4: Tổng hợp Muối TFA *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(thiazol-2-yl)-benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(thiazol-2-yl)benzamit (0,1g, 0,20mmol) trong metanol (3mL) được bổ sung vào formalin (0,06g, 2,0mmol) ở 0°C. Natri xyanobohyđrit (0,025g, 0,59mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô dưới áp suất giảm thành chất rắn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,06g, hiệu suất 56%). Dữ liệu phân tích về muối TFA: LCMS: 522,60 $(M + 1)^+$; HPLC: 92,00% (@ 210-370 nm) (R_t:4,255; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,39 (bs, 1H), 8,30 (t, 1H), 7,90 (d, 1H, J = 3,2 Hz), 7,78 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,11 (m, 3H), 2,77-2,68 (m, 7H), 2,24 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 4H), 1,45 (m, 4H), 0,84 (t, 3H, J = 6,4 Hz).

Ví dụ 169: Tổng hợp *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)-benzamit



hợp chất 169

Bước 1: Tổng hợp metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)amino)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)benzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (0,5g, 1,15mmol) và 2-bromo-1-metyl-1H-imiđazol (0,22g, 1,38mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước được bổ sung vào Cs_2CO_3 (0,94g, 2,88mmol) trong môi trường khí agon. $PdCl_2$ $(PPh_3)_2$ (0,08g, 0,11mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở 100°C trong 4 h trong môi trường khí

agon. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại ra dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để tạo ra metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)amino)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)benzoat (0,22g, hiệu suất 40%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)-phenyl)-(etyl)-amino)xyclohexyl)carbamat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)amino)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)benzoat (0,22g, 0,47mmol) trong etanol (3mL) được bổ sung vào dung dịch nước NaOH (0,028g, 0,70mmol). Sau khi khuấy ở 60°C trong 1 giờ, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, được axit hóa đến độ pH 4 và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô để tạo ra 0,16 g axit thô. Dung dịch axit thô đang khuấy (0,16g, 0,35mmol) và 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,11g, 0,70mmol) trong DMSO (3mL) được bổ sung vào PYBOP (0,27g, 0,53mmol). Sau khi khuấy qua đêm hỗn hợp được rót vào nước đá và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, được làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 0,12 g tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)-phenyl)-(etyl)-amino)xyclohexyl)carbamat được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)benzamit

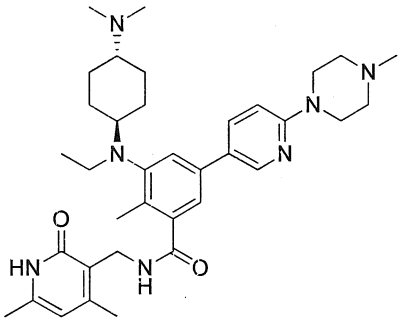
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)-phenyl)-(etyl)-amino)xyclohexyl)carbamat (0,12g, 0,20mmol) trong DCM (3mL) được bổ sung vào TFA (1mL). Sau khi khuấy trong 1 giờ. ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào phần cặn tiếp theo là chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và nước muối; được làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 0,1g 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)benzamit được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp muối TFA N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-2-yl)benzamit (0,1g, 0,20mmol) trong metanol (3mL) được bổ sung vào formalin (0,06g, 2,0mmol) ở 0°C. Natri xyanobohyđrit (0,025g, 0,59mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào tiếp theo là chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô dưới áp suất giảm to a chất rắn được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,03g, hiệu suất 28%). Dữ liệu phân tích về muối TFA: LCMS: 519,65 $(M + 1)^+$; HPLC: 96,10% (@ 254 nm) (R_t;3,976; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,60 (bs, 1H), 8,24 (bs, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (bs, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,10 (m, 3H), 2,69 (bs, 7H), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 4H), 1,46 (m, 4H), 0,84 (bs, 3H).

Ví dụ 170: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit

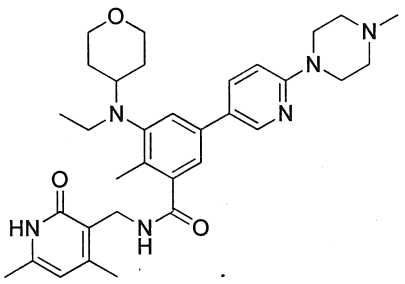


hợp chất 170

hợp chất 170 được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 183 dưới đây.

Dữ liệu phân tích: LCMS: 614,75 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,17% (@ 210-370 nm) (R_t;3,598; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 10,10 (bs, 1H), 9,68 (bs, 1H), 8,21 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,05 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 5,87 (s, 1H), 4,54-4,51 (m, 2H), 4,30 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,53 (m, 2H), 3,13 (m, 7H), 2,86 (s, 3H), 2,76-2,68 (m, 7H), 2,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97-1,90 (m, 4H), 1,43 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J = 6,4 Hz).

Ví dụ 171: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit

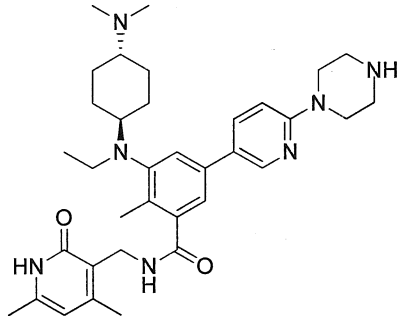


hợp chất 171

hợp chất 171 được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 183 dưới đây.

Dữ liệu phân tích: LCMS: 573,75 (M + 1)$^+$; HPLC: 95,92% (@ 210-370 nm) (R_t;3,891; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,19 (t, 1H), 8,14 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,88 (d, 1H, J = 4,8 Hz), 5,86 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4,4 Hz), 3,84-3,81 (m, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 3H), 2,42 (m, 4H), 2,24 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,66-1,50 (m, 4H), 0,82 (t, 3H, J = 6,4 Hz).

Ví dụ 172: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit



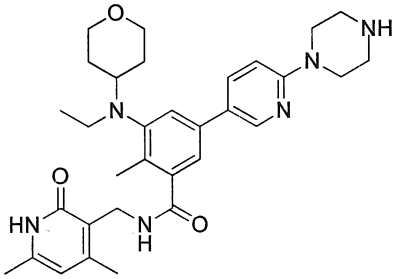
hợp chất 172

hợp chất 172 được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 183 dưới đây.

Dữ liệu phân tích: LCMS: 600,75 (M + 1)$^+$; HPLC: 99,58% (@ 210-370 nm) (R_t;3,460; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,59 (bs, 1H), 8,92 (bs, 2H), 8,47 (s,

1H), 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,39 (bs, 1H), 7,21 (bs, 1H), 7,01 (d, 1H, J=8,8 Hz), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,75 (q, 4H, J=5,2 Hz), 3,22 (m, 4H), 3,12 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,83 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 173: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit

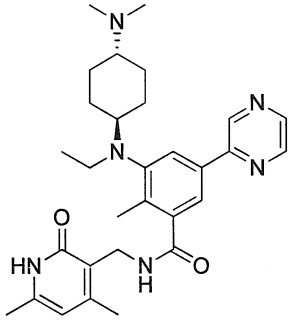


hợp chất 173

hợp chất 173 được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 183 dưới đây.

Dữ liệu phân tích: LCMS: 559,55 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,43% (@ 210-370 nm) (R_t;3,731; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,48 (bs, 1H), 8,21 (bs, 1H), 7,94 (bs, 1H), 7,45 (bs, 1H), 7,25 (bs, 1H), 7,02 (d, 1H, J=8,4 Hz), 5,87 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J=3,6 Hz), 3,83 (m, 3H), 3,76 (bs, 4H), 3,30-3,15 (m, 7H), 3,10 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,75-1,50 (m, 4H), 0,84 (t, 3H).

Ví dụ 174: Tổng hợp *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(pyrazin-2-yl)-benzamit



hợp chất 174

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)(etyl)-amino)-2-metylbenzoat

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)amino)-2-metylbenzoat (10g, 23mmol) và axetalđehyt (2,99g, 68mmol) trong đicloetan (100mL), được bổ sung vào axit axetic (8,18g, 136mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Natri triaxetoxybohyđric (14,45g, 68mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và nước được bổ sung vào tiếp theo là chiết bằng MeOH/DCM 5%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô để tạo ra 9 g hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Tổng hợp metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)(etyl)-amino)-2-metylbenzoat (2,0g, 4,3mmol) và bis pinacolatodiboron (5,42g, 21mmol) trong đioxan được bổ sung vào kali axetat (1,25g, 12,82mmol) trong môi trường khí agon. $PdCl_2$(dppf)DCM (0,35g, 0,42mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở 80°C trong 3 giờ trong môi trường khí agon. Nước được bổ sung vào tiếp theo là chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4, và dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3g, hiệu suất 70%).

Bước 3: Tổng hợp metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metyl-5-(pyrazin-2-yl)benzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (0,50g, 1,15mmol) và 2-brompyrazine (0,24g, 1,49mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước,) được bổ sung vào CS_2CO_3 (0,94g, 2,89mmol trong môi trường khí agon. $PdCl_2$ $(PPh_3)_2$ (0,08g, 0,11mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở 100°C trong 3 giờ. trong môi trường khí agon. Nước được bổ sung vào tiếp theo là chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. The sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,29g, hiệu suất 53%).

Bước 4: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(pyrazin-2-yl)-phenyl)-(etyl)-amino)-xyclohexyl)-carbamat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metyl-5-(pyrazin-2-yl)benzoat (0,29g, 0,62mmol) trong etanol (3mL) được bổ sung vào dung dịch nước NaOH (0,037g, 0,93mmol) ở nhiệt độ trong phòng, Sau khi khuấy ở 60°C trong 1 giờ, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, được axit hóa đến độ pH 4 và chiết bằng

etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô để tạo ra 0,24 g axit thô. Dung dịch axit thô đang khuấy (0,24g, 0,52mmol) và 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,16g, 1,05mmol) trong DMSO (3mL) được bổ sung vào PYBOP (0,41g, 0,79mmol). Sau khi khuấy qua đêm hỗn hợp được rót vào nước đá và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, được làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 0,3 g hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

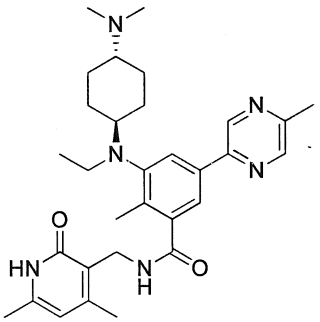
Bước 5: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(pyrazin-2-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(pyrazin-2-yl)-phenyl)-(etyl)-amino)-xyclohexyl)-carbamat (0,3g, 0,51mmol) trong DCM (3mL) được bổ sung vào TFA (1mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào tiếp theo là chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 0,24g hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(pyrazin-2-yl)benzamit Muối TFA

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(pyrazin-2-yl)benzamit (0,24g, 0,51mmol) trong metanol (3mL) được bổ sung vào formalin (0,15g, 5,1mmol) ở 0°C. Natri xyanobohyđrit (0,06g, 1,0mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào tiếp theo là chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,12g, hiệu suất 47%). Dữ liệu phân tích về muối TFA: LCMS: 517,50 $(M + 1)^+$; HPLC: 99,49% (@ 210-370 nm) (R_t;4,072; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 9,45 (bs, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,31 (d, 2H, J = 4 Hz), 3,13 (m, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,69 (d, 6H, J = 4,8 Hz), 2,28 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,96-1,92 (m, 4H), 1,45 (m, 3H), 0,84 (t, 3H, J = 6,4 Hz).

Ví dụ 175: Tổng hợp *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(5-metylpyrazin-2-yl)-benzamit



hợp chất 175

Bước 1: Tổng hợp metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metyl-5-(5-metylpyrazin-2-yl)benzoat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)benzoat (0,40g, 0,92mmol) và 2-bromo-5-metylpyrazine (0,21g, 1,19mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước được bổ sung vào Cs_2CO_3 (0,75g, 2,30mmol) trong môi trường khí agon. $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,064g, 0,092mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở 100°C trong 3 giờ trong môi trường khí agon. Nước được bổ sung vào tiếp theo là chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại ra dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,3g, hiệu suất 56%).

Bước 2: Tổng hợp tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(5-metylpyrazin-2-yl)-phenyl)-(etyl)-amino)-xyclohexyl)carbamat

Dung dịch của metyl 3-(((1r,4r)-4-((tert-butoxycarbonyl)-amino)-xyclohexyl)-(etyl)-amino)-2-metyl-5-(5-metylpyrazin-2-yl)benzoat (0,29g, 0,49mmol) trong etanol (3mL)) được bổ sung vào dung dịch nước NaOH (0,029g, 0,75mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở 60°C trong 1 giờ, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, được axit hóa đến độ pH 4 và chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô để tạo ra 0,25 g axit thô. Dung dịch axit thô đang khuấy (0,25g, 0,44mmol) và 3-(amino metyl)-4, 6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,13g, 0,88mmol) trong DMSO (3mL) được bổ sung vào PYBOP (0,34g, 0,66mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi tiếp tục khuấy qua đêm, hỗn hợp được rót vào nước đá và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước, được làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 0,2 g hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3: Tổng hợp 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(5-metylpyrazin-2-yl)benzamit

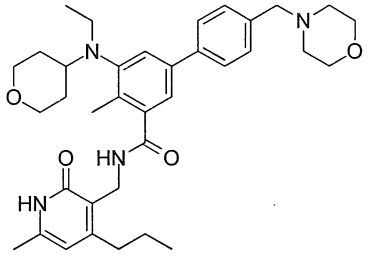
Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl ((1r,4r)-4-((3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-2-metyl-5-(5-metylpyrazin-2-yl)-phenyl)-(etyl)-amino)-

xyclohexyl)carbamat (0,2g, 0,33mmol) trong DCM (3mL) được bổ sung vào TFA (1mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào tiếp theo là chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 0,15g hợp chất nêu ở đề mục được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4: Tổng hợp muối TFA *N*-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl-3-(((1*r*,4*r*)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(5-metylpyrazin-2-yl)-benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(((1r,4r)-4-aminoxyclohexyl)(etyl)amino)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(5-metylpyrazin-2-yl)benzamit (0,15g, 0,29mmol) trong metanol (3mL) được bổ sung vào formalin (0,089g, 2,98mmol) ở 0°C. Natri xyanobohyđrit (0,037g, 0,59mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào tiếp theo là chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được tinh chế tiếp bằng HPLC điều chế to hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,12g, hiệu suất 75%). Dữ liệu phân tích về muối TFA: LCMS: 531,50 $(M + 1)^+$; HPLC: 88,93% (@ 210-370 nm) (R_t;4,130; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,49 (bs, 1H), 9,54 (bs, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,23 (t, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (bs, 2H), 3,12 (m, 3H), 2,77-2,69 (m, 7H), 2,53 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 4H), 1,44 (m, 4H), 0,83 (t, 3H).

Ví dụ 176: Tổng hợp 5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 176

Bước 1: Tổng hợp 6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril

Dung dịch đang khuấy chứa t-BuOK (1g, 8,9mmol) trong DMSO (15mL) ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung vào hợp chất xyanoaxetamit (0,824g, 9,8mmol) và (E)-hept-3-en-2-on (1g, 8,91mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung t-BuOK (3g, 26,7mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng với sự có mặt của không khí. Khi hoàn thành, nó được pha loãng bằng H2O và từ từ bằng HCl 4N. Chất rắn kết tủa được lọc, rửa bằng nước và được làm khô. Sản phẩm thô được nghiền bằng ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,5g, hiệu suất 33%).

Bước 2: Tổng hợp 3-(aminometyl)-6-metyl-4-propylpyriđin-2(1H)-on

Dung dịch của 6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril (1,3g, 7,38mmol) trong metanol và dung dịch nước amoniac (50mL, 9:1), lượng xúc tác của Niken Raney được bổ sung vào. Chất phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện áp suất hyđro (áp suất bình cầu) trong 5 giờ. Khi hoàn thành phản ứng, nó được lọc qua tầng xelit và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,2g, hiệu suất 92%).

Bước 3: Tổng hợp 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit

Dung dịch nước NaOH (2,36g, 59,15mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzoat (14g, 39,43mmol) trong etanol (100mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng lên đến độ pH 6 và pH 4 được điều chỉnh bằng cách sử dụng axit xitric. Quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng etyl axetat. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô được cô thu được axit tương ứng (13,9g, hiệu suất 99%).

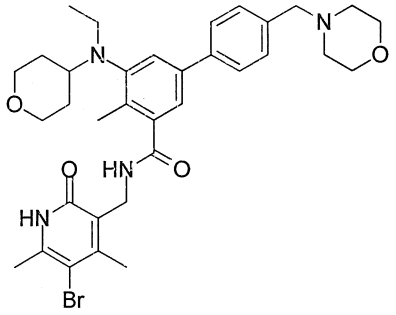
Axit nêu trên (0,6g, 1,75mmol) sau đó được hòa tan trong DMSO (5mL) và 3-(aminometyl)-6-metyl-4-propylpyriđin-2(1H)-on (0,64g, 3mmol) và trietyl amin (0,49g, 5,26mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (1,36g, 2,63mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào đá, chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, được cô để thu được chất thô; tiếp theo là được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để tạo ra 5 hợp chất nêu ở đề mục (0,75g, hiệu suất 84,7%).

Bước 4: Tổng hợp 5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl) metyl)-3-(etyl (tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzamit (0,3g, 0,59mmol) và este của axit 4-((morpholino)metyl) phenylboronic pinacol (0,22g, 0,71mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (5mL+1mL), Na_2CO_3 (0,23g, 2,14mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, $Pd(PPh_3)_4$ (0,068g, 0,059mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,25g, hiệu suất 70%).

LCMS: 601,55 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,21% (@ 210-370 nm) (R_t;4,380; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,16 (bs, 1H), 7,57 (d, 2H, J= 7,6 Hz), 7,38 (t, 3H, J= 6,8 Hz), 7,21 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,84-3,82 (m, 2H), 3,57 (bs, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 2H), 3,09-3,02 (m, 3H), 2,36 (bs, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,67-1,54 (m, 6H), 0,93 (t, 3H, J= 7 Hz), 0,84 (t, 3H). 2H hợp nhất trong đỉnh dung môi.

Ví dụ 177: Tổng hợp N-((5-bromo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 177

Bước 1: Tổng hợp metyl 5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxylat

Dung dịch đang khuấy chứa metyl 5-bromo-3-(etyl-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-2-metylbenzoat (1g, 2,82mmol) và 4-((morpholino)metyl) phenylaxit boronic pinacol ester (1,03g, 3,38mmol) trong hỗn hợp đioxan/nước (10mL+2mL), Na_2CO_3 (1,08g, 10,14mmol) được bổ sung và dung dịch được thổi khí agon trong 15 phút. Sau đó, Pd $(PPh_3)_4$ (0,325g, 0,28mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 2 giờ. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,75g, hiệu suất 59%).

Bước 2: Tổng hợp 5-bromo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril:

Huyền phù đang khuấy của 4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril (5g, 33,78mmol) trong AcOH (25mL) được bổ sung từng giọt brom (2,5mL) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch thu được được khuấy trong 1h. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được tái kết tinh trong EtOH nóng và H_2O để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (5,5g, hiệu suất 72%).

Bước 3: Tổng hợp 3-(aminometyl)-5-bromo-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril (1g, 4,44mmol) và $NiCl_2.6H_2O$ (0,21g, 0,89mmol) trong metanol ở 0°C, $NaBH_4$ (0,68g, 17,78mmol) được bổ sung vào từng phần. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Khi hoàn thành, nó được axit hóa bằng cách sử dụng HCl 3N và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 h. Dung môi được loại ra dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng đietyl ete và bazơ hóa bằng dung dịch nước NH4OH. Hợp chất được chiết trong MeOH 10% trong DCM và làm khô trên Na_2SO_4 khan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,96g, hiệu suất 94%) được sử dụng như vậy cho phản ứng ngẫu hợp.

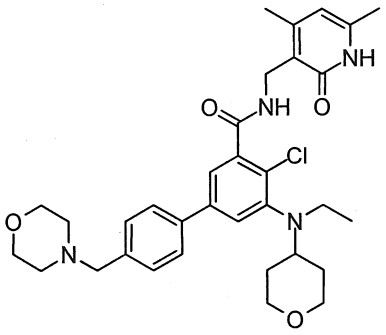
Bước 4: Tổng hợp N-((5-bromo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch nước NaOH (0,06g, 1,66mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất 7 (0,5g, 1,11mmol) trong EtOH:H_2O (4:1) (10mL) và được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, etanol được loại ra dưới áp suất giảm và chất phản ứng được axit hóa bằng cách sử dụng dung dịch HCl loãng lên đến độ pH 6 và pH 4 được điều chỉnh bằng cách sử dụng axit xitric. Quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng 10%MeOH trong DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô và cô thu được axit tương ứng (0,35g, hiệu suất 72%).

Axit nêu trên (0,266g, 0,61mmol) sau đó được hòa tan trong DMSO (2,5mL) và 3-(aminometyl)-5-bromo-4,6-đimetylpyriđin-2(1H)-on (0,42g, 1,83mmol) và trietyl amin (0,095g, 0,91mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (0,63g, 1,22mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, chất phản ứng được rót vào đá, chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, được cô để thu được chất thô; tiếp theo là được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035g, hiệu suất 7,6%).

LCMS: 653,65 $(M + 1)^+$, HPLC: 89,23% (@ 210-370 nm) (R_t;4,421; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 9,88 (bs,1H), 8,30 (bs, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,57 (d, 2H, J= 7,6 Hz), 7,44 (bs, 1H), 7,27 (bs, 1H), 4,39 (m, 4H), 3,99-3,96 (m, 5H), 3,84 (d, 2H, J= 8,4 Hz), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,28-3,23 (m, 4H), 3,12 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,65-1,55 (m,4H), 0,84 (t, 3H).

Ví dụ 178: 4-clo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

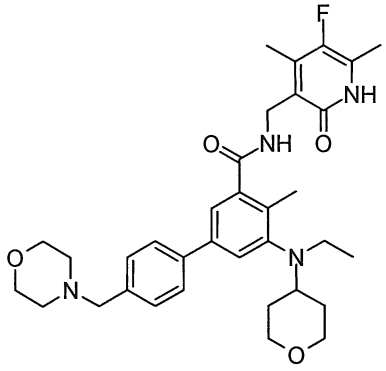


hợp chất 178

hợp chất 178 được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 177.

Dữ liệu phân tích: LCMS: 593,60 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,50% (@ 210-370 nm) (R_t;4,566; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s,1H), 8,34 (m, 1H), 7,61-7,24 (m, 6H), 5,86 (s, 1H), 4,29 (m, 2H), 3,86-3,84 (m, 2H), 3,57-3,49 (m, 6H), 3,25-3,16 (m, 5H), 2,36 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,68-1,58 (m, 4H), 0,86 (t, 3H).

Ví dụ 179: Tổng hợp 5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((5-flo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit



hợp chất 179

Bước 1: Tổng hợp 5-flo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril

Dung dịch đang khuấy chứa 2-xyanoaxetamit (689mg, 8,2mmol) trong EtOH khan (7,0 ml) ở 75□C, được bổ sung vào 3-flopentan-2,4-đion (880mg, 7,5mmol), tiếp theo là piperiđin (96 ul, 0,97mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ và hỗn hợp phản ứng được để đạt đến nhiệt độ trong phòng trước khi được bảo quản trong tủ lạnh trong 4 ngày. Chất rắn màu be được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng EtOH lạnh (4 x 0,4 ml) cho đến khi phần lọc trở nên trong. Chất rắn màu be thu được được làm khô trong chân không ở 40°C trong

5 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục (733mg, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu be. LC-MS 97%, 1,18 min (3,5 phút phương pháp LC-MS); m/z = 166,9, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δppm 13,67 (br. s., 1 H) 2,46 (d, J=2,05 Hz, 3 H) 2,45 (d, J=2,84 Hz, 3 H).

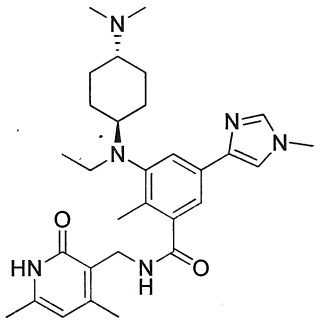
Bước 2: Tổng hợp 3-(aminometyl)-5-flo-4,6-đimetyl-1,2-đihyđropyriđin-2-on

Dung dịch của 0,05M 5-flo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril (731mg, 4,4mmol) in 1,75M NH_3/MeOH (87 ml) được cho đi qua khối lập phương hình chữ H ở 80°C và 50 bar ở tốc độ chảy là 1 ml/phút. Dung dịch thu được được cô trong chân không. Chất rắn thu được được tách thành 2 mẻ và 350 mg sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (25g hộp SNAP, Isolera, 0-25% MeOH (chứa NH4OH 10%):CH_2Cl_2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (307mg, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ và 1:1 hỗn hợp sản phẩm:nguyên liệu ban đầu. LC-MS (ELS) 100%, 0,23min (3,5 phút phương pháp LC-MS), m/z = 170,9, ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-*d*) δppm 3,79 (s, 2 H) 2,31 (d, *J*=2,84 Hz, 3 H) 2,25 (d, *J*=2,05 Hz, 3 H).

Bước 3: Tổng hợp 5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((5-flo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

Dung dịch đang khuấy chứa 3-[etyl(oxan-4-yl)amino]-2-metyl-5-[4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]axit benzoic (100mg, 0,22mmol) trong DMF khan (4,0 ml) ở 0°C trong điều kiện bình cầu nitơ, được xử lý bằng HATU (99mg, 0,26mmol) và DIPEA (75 ul, 0,43mmol) từng giọt. Dung dịch thu được được khuấy trong 10 phút và sau đó được xử lý bằng 3-(aminometyl)-5-flo-4,6-đimetyl-1,2-đihyđropyriđin-2-on (50%, 81mg, 0,24mmol). Huyền phù thu được được khuấy ở 0°C trong 30 phút và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chia vào giữa nước (20 ml) và CH_2Cl_2 (15 ml). Các lớp được tách và pha nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (3 x 15 ml). Phần hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (dung dịch nước) (40 ml), nước (2 x 25 ml), nước muối (20 ml), được làm khô ($MgSO_4$), lọc và được cô trong chân không. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (10g hộp SNAP, Isolera, 0-6% MeOH/CH_2Cl_2) và sau đó được hòa tan trong hỗn hợp của EtOAc (40 ml) và CH_2Cl_2 (10 ml), và rửa bằng nước (6 x 30 ml), nước muối (2 x 30 ml), được làm khô ($MgSO_4$), lọc và được cô trong chân không. Chất rắn đều được làm khô trong chân không ở 40°C trong 40 giờ để tạo ra 5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((5-flo-4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-4-metyl-4'-(morpholinometyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit (93mg, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng hơi bột. LC-MS 100%, 2,76 min (phương pháp LC-MS 7 phút), m/z = 591,2; ^{1}H NMR (500 MHz, Clofom-d) δ 11,79 (s, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,08 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,56 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 3,76 — 3,66 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,31 (td, *J* = 11,3, 2,7 Hz, 2H), 3,10 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,00 (tt, *J* = 9,6, 4,6 Hz, 1H), 2,45 (s, 4H), 2,43 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,13 (d, *J* = 2,7 Hz, 3H), 1,74 — 1,62 (m, 4H), 0,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). Một proton đảm bảo được trùng với đỉnh dung môi.

Ví dụ 180: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-2-metyl-5-(1-metyl-1H-imiđazol-4-yl)benzamit

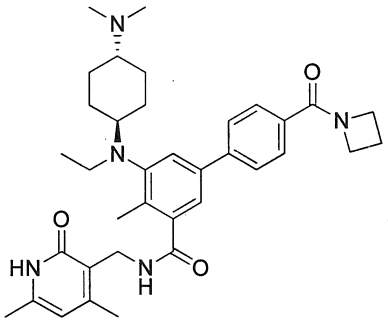


hợp chất 180

hợp chất 180 được điều chế bằng phương pháp tương tự với phương pháp đã được mô tả trong Ví dụ 169.

Dữ liệu phân tích: LCMS: 519,55 $(M + 1)^+$; HPLC: 89,93% (@ 210-370 nm) (R_t;3,676; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,50 (bs, 1H), 9,77 (bs, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, J=5,2 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,11 (m, 3H), 2,68-2,67 (m, 6H), 2,72-2,64 (m,1H), 2,22 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,99-1,87 (m, 4H), 1,48-1,40 (m, 4H), 0,81 (t, 3H, J=6,8 Hz).

Ví dụ 181: 4'-(azetiđin-1-carbonyl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit

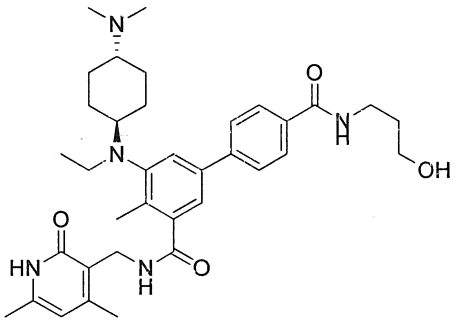


hợp chất 181

Dữ liệu phân tích: LCMS: 598,60 $(M + 1)^+$; HPLC: 94,88% (@ 210-370 nm) (R_t;3,823; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5%

B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,44 (bs, 1H), 9,56 (bs, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,05-7,96 (m, 4H), 7,54 (bs, 1H), 7,38 (bs, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,82-4,81 (m, 2H), 4,31 (d, 2H, J= 4,8 Hz), 3,69 (t, 2H, J= 5,6 Hz), 3,17-3,14 (m, 3H), 2,77 (bs, 1H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,97-1,91 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 4H), 0,85 (t, 3H, J=6,8 Hz). 2H hợp nhất trong đỉnh dung môi.

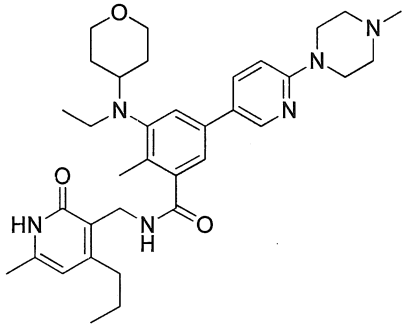
Ví dụ 182: N3-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(((1r,4r)-4-(đimetylamino)xyclohexyl)(etyl)amino)-N4'-(3-hyđroxypropyl)-4-metyl-[1,1'-biphenyl]-3,4'-dicarboxamit



hợp chất 182

Dữ liệu phân tích: LCMS: 617,70 (M + 1)$^+$; HPLC: 93,27% (@ 210-370 nm) (R_t;4,009; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 9,47 (bs, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,23 (bs, 1H), 7,93-7,73 (m, 4H), 7,47 (bs, 1H), 7,31 (bs, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,31-4,30 (m, 2H), 3,47 (t, 2H, J= 6 Hz), 3,34-3,33 (m, 2H), 3,13 (bs, 3H), 2,69-2,68 (m, 6H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,96 (m, 4H), 1,69 (t, 2H, J= 6,6 Hz), 1,45 (m, 4H), 0,85 (t, 3H). 1H hợp nhất trong đỉnh dung môi.

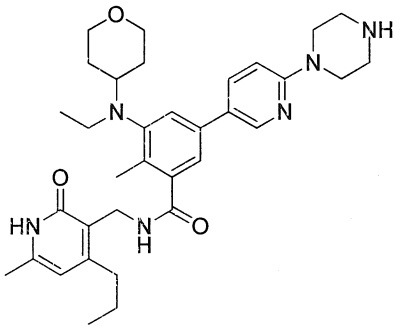
Ví dụ 183: 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit



hợp chất 183

Dữ liệu phân tích: LCMS: 601,65(M + 1)$^+$; HPLC: [99,85% (@ 210 nm-370 nm) (R_t;4,256; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,48 (bs, 1H), 9,84 (bs, 1H), 8,47 (bs, 1H), 8,17 (bs, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,04 (d, 1H, J= 8 Hz), 5,89 (s, 1H), 4,44 (d, 2H, J= 12Hz), 4,30 (s, 2H), 3,84 (bs, 2H), 3,52 (d, 2H, J= 9Hz), 3,12-3,24 (m, 8Hz), 2,85 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,54-1,65 (m, 6H), 0,84-0,94 (m, 6H). 3 proton hợp nhất trong đỉnh dung môi.

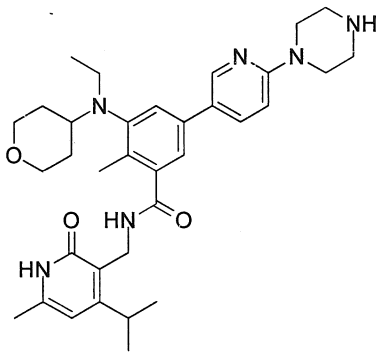
Ví dụ 184: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit



hợp chất 184

Dung dịch của 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)benzamit (0,7g, 1,38mmol), boronat este tương ứng (0,601g, 2,08mmol), và tetrakis (0,160g, 0,138mmol) trong đioxan (10mL) được sục khí agon trong 10 phút. Dung dịch nước Na_2CO_3 (0,529g, 4,99mmol, 2mL) được bổ sung vào hỗn hợp này và được loại khí lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 16h. Khi hoàn thành, nó được cô để thu được chất thô được tinh chế cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,50g, hiệu suất 61,5%). Dữ liệu phân tích: LCMS: 587,55 (M + 1)$^+$; HPLC: 97,87% (@ 210-370 nm) (R_t;4,217; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,38 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 8,14 (t, 1H, J = 4,4 Hz), 7,78 (dd, 1H, J = 2,4, 9,2 Hz), 7,35 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 7,15 (d, 1H, J = 1,2 Hz), 6,85 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,88 (s, 1H), 4,29 (d, 2H, J = 4,8 Hz), 3,82 (d, 2H, J = 10 Hz), 3,43 (t, 4H, J = 5,2 Hz), 3,24 (t, 2H, J = 11,2 Hz), 3,10-2,98 (m, 3H), 2,78 (t, 4H, J = 4,8 Hz), 2,22 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,67-1,47 (m, 6H), 0,93 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,81 (t, 3H, J = 6,8 Hz).

Ví dụ 185: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl) benzamit

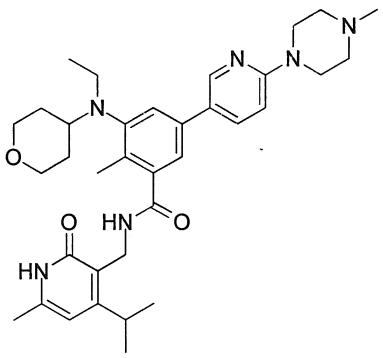


hợp chất 185

Dung dịch của 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,5g, 0,99mmol), 1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl)piperazin (0,43g, 1,48mmol), và tetrakis (0,114g, 0,09mmol) trong đioxan (7mL) được sục khí agon trong 10 phút. Dung dịch nước Na_2CO_3 (0,377g, 3,5mmol, 2mL) được bổ sung vào hỗn hợp này và được loại khí lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 16h. Khi hoàn thành, nó được cô để thu được chất thô được tinh chế cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,35g, hiệu suất 60,13%).

Dữ liệu phân tích: LCMS: 586,36(M + 1)$^+$; HPLC: 97,03% (@ 210-370 nm) (R_t;4,10; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 8,37 (bs, 1H), 8,17 (bs, 1H), 7,78 (d, 1H, J=7,6Hz), 7,35 (s,1H), 7,15 (s, 1H), 6,85 (d, 1H, J=8,8Hz), 5,99 (s, 1H), 4,34 (d, 2H, J=4Hz), 3,83-3,81 (m, 2H), 3,42(bs, 4H), 3,27-3,21 (m, 3H), 3,02-3,01 (m, 3H), 2,77 (bs, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,67-1,49 (m, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,81 (t, 3H, J=6,4Hz).

Ví dụ 186: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit



hợp chất 186

Bước 1: Tổng hợp 4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril

Dung dịch đang khuấy chứa 2-xyanoaxetamit (4,1g, 49mmol) và t-BuOK (4,9g, 44,6mmol) trong DMSO ở 0°C, 5-metylhex-3-en-2-on (5g, 44,6mmol) được bổ sung và được khuấy trong 30 phút. Bổ sung t-BuOK (15g, 133,9mmol) được bổ sung vào đến độ hỗn hợp phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng thêm trong 1 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50mL) và được axit hóa từ từ bằng HCl 4N. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng nước và được làm khô để thu được hợp chất B (2,2g, hiệu suất 28,2%).

Bước 2: Tổng hợp 3-(aminometyl)-4-isopropyl-6-metylpyriđin-2(1H)-on

Dung dịch của xyano hợp chất B (2,2g, 12,5mmol) trong metanol và dung dịch nước amoniac (10mL, 4:1), lượng xúc tác của Niken Raney được bổ sung vào. Chất phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện áp suất hyđro (áp suất bình cầu) trong 4 h. Khi hoàn thành phản ứng, nó được lọc qua tầng xelit và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2g, hiệu suất 91%).

Bước 3: Tổng hợp 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit

5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylaxit benzoic (2,0g, 0,0058 mol) được hoà tan trong DMSO (20mL) và 3-(aminometyl)-4-isopropyl-6-metylpyriđin-2(1H)-on (2,1g, 11,7mmol) và trietyl amin (0,585g, 5,8mmol) được bổ sung vào nó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi PYBOP (4,5g, 8,7mmol) được bổ sung vào nó và tiếp tục khuấy qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được rót vào đá, chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô, được cô để thu được chất thô; tiếp theo là được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,0g, hiệu suất 68,9%).

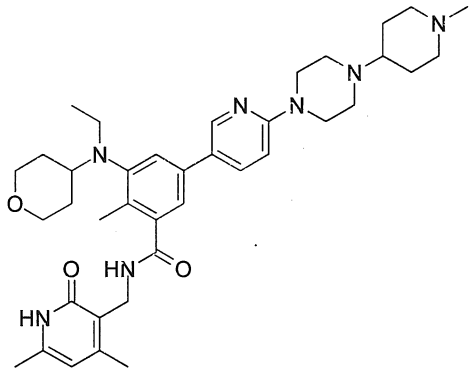
Bước 4: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit

Dung dịch của 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,3g, 0,99mmol), este pinacol của axit boronic tương ứng (0,216g, 0,715mmol), và tetrakis (0,068g, 0,0596mmol) trong đioxan

(10mL) được sục khí agon trong 10 phút. Dung dịch nước Na_2CO_3 (0,227g, 2,14mmol, 2mL) được bổ sung vào hỗn hợp này và được loại khí lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 16h. Khi hoàn thành, nó được cô để thu được chất thô được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,12g, hiệu suất 33,6%).

Dữ liệu phân tích về muối TFA: MS: 601,55 $(M + 1)^+$. HPLC: 96,78% (@ 210-370 nm) (R_t;4,197; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,49 (bs, 1H), 9,94 (bs, 1H), 8,493 (d, 1H,6 Hz), 7,957 (bs, 1H), 7,65-7,258(m, 3H), 7,056 (d, 1H, 8,4 Hz), 6,014 (s, 1H), 4,46 (d, 2H,12,8 Hz), 4,349 (d, 2H,4,8 Hz), 3,849 (d, 2H,7,2Hz), 3,530 (d, 2H,10,8 Hz), 3,28-3,075 (m, 10H), 2,85 (s, 3H), 2,26 (bs, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,64 (bs, 2H), 1,56 (bs, 2H),1,14 (s, 3H), 1,12 (s, 3H) ,0,845 (t, 3H,7,6 Hz).

Ví dụ 187: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(6-(4-(1-metylpiperiđin-4-yl)piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit

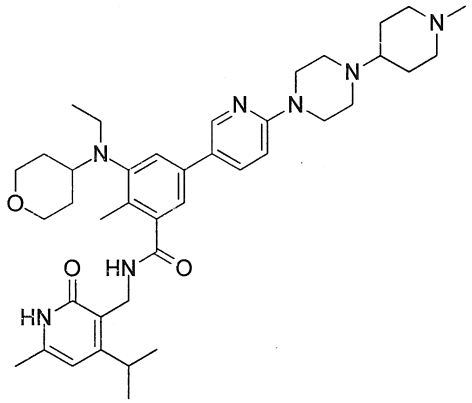


hợp chất 187

Dung dịch đang khuấy chứa N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit (0,1g, 0,179mmol) và 1-metylpiperiđin-4-on (0,04g, 0,358mmol) trong đicloetan (2mL), axit axetic (0,07mL, 1,07mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (0,113g, 0,53mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Khi hoàn thành, phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,08g, hiệu suất 22,72%).

Dữ liệu phân tích về muối TFA: ESMS: 656,41(M + 1)$^+$; HPLC: [97,76% (@ 210 nm-370 nm) (R_t;3,667; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,49 (bs, 1H), 10,33 (bs, 1H), 9,86 (bs, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,20 (bs, 1H), 7,96 (bs, 1H), 7,24-7,39 (m, 2H), 7,07 (d, 1H, J=9Hz), 5,87 (s, 1H), 4,47 (bs, 2H), 4,28 (d, 2H, J=4Hz), 3,84 (s, 2H), 3,60 (d, 5H, J= 11Hz), 3,16-3,28 (m, 7H), 2,99 (bs, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,11-2,25 (m, 11H), 1,87-1,90 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 3H), 0,85 (s, 3H).

Ví dụ 188: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(4-(1-metylpiperiđin-4-yl)piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit



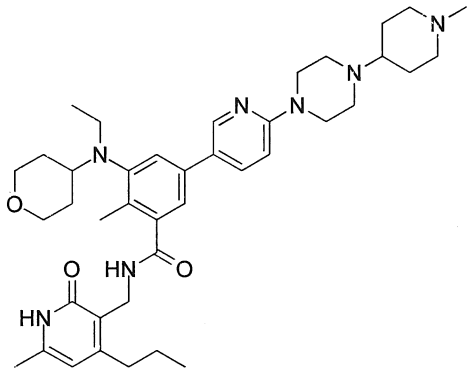
hợp chất 188

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl) benzamit (0,3g, 0,51mmol) và 1-metylpiperiđin-4-on (0,086g, 0,76mmol) trong đicloetan (5mL), axit axetic (0,18g, 3,06mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (0,33g, 1,55mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12g, hiệu suất 34,38%).

Dữ liệu phân tích: LCMS: 683,45 (M + 1)$^+$; HPLC: 98,65% (@ 210-370 nm) (R_t;4,04; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5%

B); ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,47 (bs, 1H), 10,24 (bs, 1H), 9,79 (bs, 1H), 8,46 (bs, 1H), 8,19(bs, 1H), 7,92 (bs, 1H), 7,38 (bs, 1H), 7,19 (bs, 1H), 7,06 (d, 1H, J=9,2 Hz), 6,0 (s, 1H), 4,47 (bs, 2H), 4,34 (d, 2H, J=7,6Hz), 3,83(d, 2H J=8,8Hz), 3,6 (d, 4H, J=12Hz), 3,43 (m, 1H), 3,27-3,16(m, 8H), 2,99-2,97 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,37-2,33 (m,3H), 2,24(bs, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,12(s, 3H), 0,83 (t, 3H, J=6,8Hz)

Ví dụ 189: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo -4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-(4-(1-metylpiperiđin-4-yl)piperazin -1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit

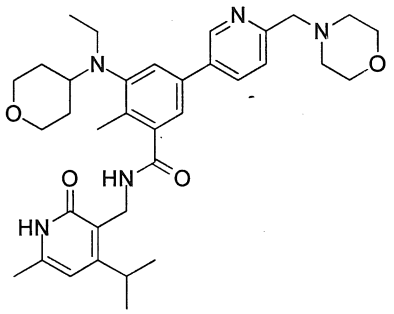


hợp chất 189

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl) benzamit (0,45g, 0,76mmol) và 1-metylpiperiđin-4-on (0,173g, 1,53mmol) trong đicloetan (10mL), axit axetic (0,276g, 4,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (0,488g, 2,3mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,215g, hiệu suất 41%).

Dữ liệu phân tích: LCMS: 684,45(M + 1)$^+$; HPLC: 93,41% (@ 210 nm-370 nm) (R_t;4,140; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,46(bs, 1H), 8,38(s, 1H,), 8,13(bs, 1H), 7,78(d, 1H, J= 9Hz), 7,35(s, 1H), 7,15(s, 1H), 6,8(d, 1H, J= 9), 5,88(s, 1H), 4,28(d, 2H, J= 4Hz), 3,82(d, 2H, 10Hz), 3,49(s, 4H), 3,24(t, 2H, J= 11Hz), 3,0-3,08(m, 3H), 2,78(d, 2H, J= 10Hz), 2,56(s, 4H), 2,22(s, 3H), 2,13(s, 1H), 2,11(s, 1H), 1,57-1,86(m, 6H), 1,46-1,55(m, 6H), 0,91(t, 3H, J= 8Hz), 0,81(t, 3H, J= 6Hz).

Ví dụ 190: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit



hợp chất 190

Bước 1: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit:

Dung dịch của 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,4g, 0,793mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)picolinalđehyt (0,28g, 1,19mmol) và tetrakis (0,091g, 0,079mmol) trong đioxan (5mL) được sục khí agon trong 10 phút. Dung dịch nước Na_2CO_3 (0,301g, 2,83mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và được loại khí lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 16h. Khi hoàn thành, nó được cô để thu được chất thô được tinh chế cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,28g, hiệu suất 66,50%).

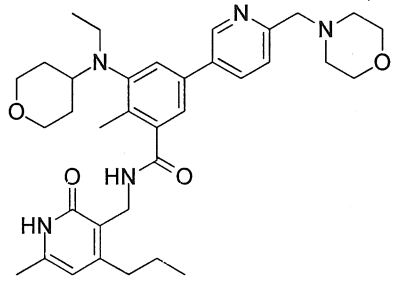
Bước 2: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,28g, 0,528mmol) và morpholin (0,07g, 0,79mmol) trong đicloetan (3mL), axit axetic (0,19g, 3,16mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (0,33g, 1,55mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được dừng bằng dung dịch nước natri bicacbonat, pha hữu cơ được tách và pha nước được chiết bằng điclometan. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12g, hiệu suất 38,70%).

Dữ liệu phân tích về muối TFA: LCMS: 601,36 $(M + 1)^+$; HPLC: 95,48% (@ 210-370 nm) (R_t;4,28; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,45 (bs, 1H), 10,45 (bs, 1H), 8,95 (s, 1H),

8,23-8,21 (m, 2H), 7,62-7,52(m, 2H), 7,34 (bs, 1H), 6,01 (s,1H), 4,55 (s, 2H), 4,35 (d, 2H,J=5,2Hz), 3,84 (bs, 6H), 3,29-3,13 (m, 8H), 2,27 (s, 3H), 2,13(s, 3H), 1,66-1,56(m,4H), 1,13(s,3H), 1,12 (s, 3H), 0,83 (t, 3H, J= 6,8). 2H proton hợp nhất trong đỉnh dung môi.

Ví dụ 191: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl) benzamit



hợp chất 191

Bước 1: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)benzamit

Dung dịch của 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)benzamit (0,5g, 0,99mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)picolinalđehyt (0,346g, 1,48mmol), và tetrakis (0,114g, 0,99mmol) trong đioxan (10mL) được sục khí agon trong 10 phút. Dung dịch nước Na_2CO_3 (0,378g, 3,56mmol, 1,8mL) được bổ sung vào hỗn hợp này và được loại khí lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 16h. Khi hoàn thành, nó được cô để thu được chất thô được tinh chế cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,40g, hiệu suất 76,0%).

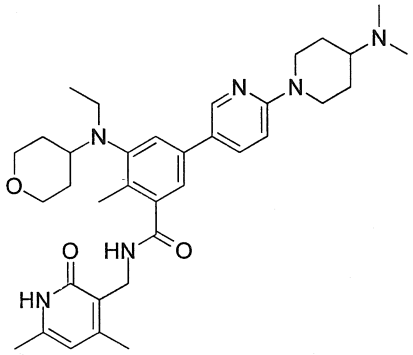
Bước 2: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl) benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(6-formylpyriđin-3-yl)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)benzamit (0,315g, 0,59mmol) trong EDC (8mL) ở 0°C, được bổ sung vào morpholin (0,1g, 1,18mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 min. $NaBH(OAc)_3$ (0,377g, 1,78mmol) sau đó được bổ sung và được khuấy trong 16 h. Khi hoàn thành, phản ứng được dừng bằng nước. MeOH (8mL) được bổ sung và các lớp được tách và chiết bằng MeOH 10% trong DCM, và được tinh chế on sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,2g, hiệu suất 56%).

Dữ liệu phân tích: LCMS: 602,60(M + 1)$^+$; HPLC: 98,12% (@ 210 nm-370 nm) (R_t;4,374; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^{1}H NMR (DMSO-d6, 400 MHz) δ 11,48(s, 1H), 8,75(s, 1H), 8,19(t, 1H, J=4Hz), 7,99-8,02(m, 1H), 7,49(t, 2H, J= 8Hz), 7,26(s, 1H), 5,88(s, 1H), 4,29(d, 2H, J= 4Hz), 3,82(d, 2H,

J= 10Hz), 3,59-3,61(m, 6H), 3,24(t, 2H, J= 12Hz), 2,99-3,10(m, 3H), 2,42(s, 4H), 2,25(s, 3H), 2,11(s, 3H), 1,48-1,67(m, 6H), 0,926(t, 3H, J= 8Hz), 0,824(t, 3H, J= 7Hz).

Ví dụ 192: N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit



hợp chất 192

Bước 1: Tổng hợp tert-butyl (1-(5-(3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl) carbamoyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metylphenyl)pyriđin-2-yl) piperiđin-4-yl)carbamat (9):

Dung dịch đang khuấy chứa 5-bromo-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (0,35g, 0,736mmol) và este pinacol của axit boronic (0,35g, 0,88mmol) trong đioxan (5mL), Na_2CO_3 (0,28g, 2,65mmol) được bổ sung và dung dịch được sục khí agon trong 15 phút. Sau đó, tetrakis (0,085g, 0,073mmol) được bổ sung và khí agon được sục lại trong 10 phút. Chất phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 4 h. Khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10%. Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và được tinh chế on sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,39g, hiệu suất 79%)

Bước 2: Tổng hợp 5-(6-(4-aminopiperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (10):

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl (1-(5-(3-(((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl) carbamoyl)-5-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metylphenyl)pyriđin-2-yl) piperiđin-4-yl)carbamat (0,39g, 0,058mmol) trong DCM (4mL) ở 0°C, TFA (2mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 h ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, phản ứng được cô đến khô. Phần cặn sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch nước bicacbonat bão hòa (30mL) cho đến pH 8 và trong lớp nước chiết bằng metanol 20% trong DCM (50mL X 4). Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại bỏ dưới áp suất

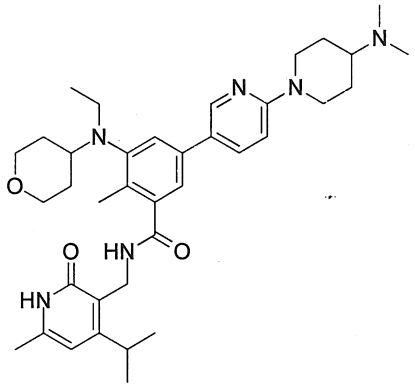
giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,3g, hiệu suất 90,63%) được sử dụng như vậy trong phản ứng tiếp theo.

Bước 3: Tổng hợp N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-5-(6-(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-(6-(4-aminopiperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-N-((4,6-đimetyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylbenzamit (0,3g, 0,524mmol) trong DCM (3mL) ở 0°C, được bổ sung vào 37-41% dung dịch nước formalin (0,277g, 1,31mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. $NaBH(OAc)_3$ (0,277g, 1,31mmol) sau đó được bổ sung và được khuấy trong 2 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được dừng bằng nước. MeOH (10mL) được bổ sung và các lớp được tách và chiết bằng MeOH 10% trong DCM, và cột được tinh chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,12g, hiệu suất 38%).

Dữ liệu phân tích: LCMS: 602,00 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,22% (@ 210-370 nm) (R_t;3,757; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (bs, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,15 (t, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,35 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, J=8,8Hz), 5,85 (s, 1H), 4,35 (d, 2H, J=13,2Hz), 4,28 (d, 2H, J=4Hz), 3,82 (d, 2H, J=10Hz), 3,30-3,20 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,28 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,90-1,80 (m, 3H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,82 (t, 3H, J=6,4Hz).

Ví dụ 193: Tổng hợp 5-(6-(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit



hợp chất 193

Tổng hợp tert-butyl (1-(5-(3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metylphenyl)pyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl)carbamat

Dung dịch của 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,35g, 0,69mmol), tert-butyl (1-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)pyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl)carbamat (0,33g, 0,83mmol), và tetrakis (0,079g, 0,069mmol) trong đioxan (5mL) được sục khí agon trong 10 phút. Dung dịch nước Na_2CO_3 (0,263g, 2,48mmol, 2mL) được bổ sung vào hỗn hợp này và được loại khí lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 16h. Khi hoàn thành, nó được cô để thu được chất thô được tinh chế cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,31g, hiệu suất 63%).

Tổng hợp 5-(6-(4-aminopiperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit

tert-butyl (1-(5-(3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metylphenyl)pyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl)carbamat (0,31g, 0,44mmol) được lấy trong DCM (5mL) và TFA (1mL) được bổ sung vào nó và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 h. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được loại ra dưới áp suất giảm và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào nó. Quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng MeOH/DCM 10%; Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng nước và nước muối; làm khô trên Na_2SO_4 khan; lọc và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,26g, hiệu suất 98,11%)

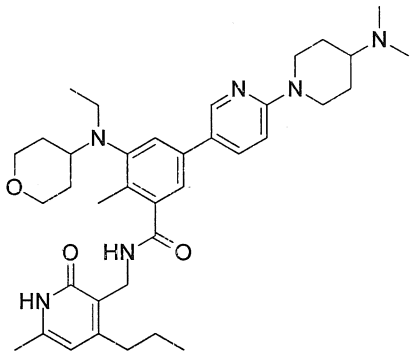
Tổng hợp 5-(6-(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl-(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)-amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)-metyl)-2-metylbenzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-(6-(4-aminopiperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metylbenzamit (0,26g, 0,43mmol) trong DCM (4mL), formalin (0,045g, 1,51mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Sau đó, natri triaxetoxybohyđric (0,23g, 1,08mmol) được bổ sung vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Khi hoàn thành, nước được bổ sung vào chất phản ứng và quá trình chiết được tiến hành bằng cách sử dụng DCM. Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng bicacbonat dung dịch, làm khô trên natri sulphat và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra chất thô tiếp theo là được tinh chế bằng dung dịch rửa dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,17g, hiệu suất 62%).

Dữ liệu phân tích: LCMS: 629,70 $(M + 1)^+$; HPLC: 97,74% (@ 210-370 nm) (R_t;4,176; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; građien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 10,33 (bs, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,16 (t, 1H),

7,81 (d, 1H, J=6,8Hz), 7,35 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (d, 1H, J=9,2Hz), 5,99 (s, 1H), 4,50 (d, 2H, J=12,8Hz), 4,34 (d, 2H, J=4,4Hz), 3,82 (d, 2H, J=9,6Hz), 3,39 (m, 1H), 3,24 (m, 3H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,69 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,13 (d, 6H, J=6,4Hz), 0,82 (t, 3H, J=6,8Hz).

Ví dụ 194: Tổng hợp 5-(6-(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)benzamit



hợp chất 194

Tổng hợp tert-butyl (1-(5-(3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-5-(((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)phenyl) pyriđine-2-yl)piperiđin-4-yl)carbamat

Dung dịch của 5-bromo-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)benzamit (0,5g, 0,99mmol), este pinacol của axit boronic (0,6g, 1,48mmol), và tetrakis (0,114g, 0,99mmol) trong đioxan (7mL) được sục khí agon trong 10 phút. Dung dịch nước Na_2CO_3 (0,377g, 3,5mmol, 2mL) được bổ sung vào hỗn hợp này và được loại khí lần nữa trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 16h. Khi hoàn thành, nó được cô để thu được chất thô được tinh chế cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,40g, hiệu suất 57,47%).

Tổng hợp 5-(6-(4-aminopiperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa tert-butyl (1-(5-(3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-4-metyl-5-(((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)phenyl) pyriđine-2-yl)piperiđin-4-yl)carbamat (0,4g, 0,00051 mol) trong DCM (10mL) ở 0°C, TFA (10mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 h ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành, phản ứng được cô đến khô. Phần cặn sau đó được bazơ hóa bằng dung dịch nước bicacbonat bão hòa (80mL) cho đến pH 8 và trong lớp nước chiết bằng metanol 20% trong DCM (60mL X 4). Pha hữu cơ gom lại được làm khô trên Na_2SO_4 và dung môi được loại

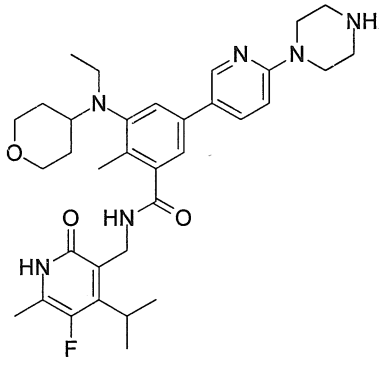
bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,315g, hiệu suất 92,1%) được sử dụng như vậy trong phản ứng tiếp theo.

Tổng hợp 5-(6-(4-(đimetylamino)piperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro -2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)benzamit

Dung dịch đang khuấy chứa 5-(6-(4-aminopiperiđin-1-yl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-N-((6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)benzamit (0,315g, 0,52mmol) trong DCM (8mL) ở 0°C, được bổ sung vào 37-41% dung dịch nước formalin (0,078g, 2,6mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. $NaBH(OAc)_3$ (0,275g, 1,3mmol) sau đó được bổ sung và được khuấy trong 2 giờ. Khi hoàn thành, phản ứng được dừng bằng nước. MeOH (8mL) được bổ sung và các lớp được tách và chiết bằng MeOH 10% trong DCM, và tái kết tinh ra khỏi ete, axetonitril và pentan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,27g, hiệu suất 82%).

Dữ liệu phân tích : LCMS: 630,00 $(M + 1)^+$; HPLC: 98,21% (@ 210-370 nm) (R_t;4,155; Phương pháp: Cột: YMC ODS-A 150 mm x 4,6 mm x 5 u; Pha động: A; TFA 0,05% trong nước/B; TFA 0,05% trong axetonitril; Thể tích bơm: 10 uL, Nhiệt độ cột: 30°C; Tốc độ chảy: 1,4mL/phút.; gradien: 5% B đến 95% B trong 8 phút, Thời gian giữ 1,5 phút, 9,51-12 phút 5% B); ^1H NMR (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 11,46 (s, 1H), 8,37 (d, 1H, J=1,6Hz), 8,13 (t, 1H, J=4,4Hz), 7,76 (dd, 1H, J=2,4&9,2Hz), 7,35 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, J=8,8Hz), 5,88 (s, 1H), 4,25-4,35 (m, 4H), 3,82 (d, 2H, J=10Hz), 3,24 (m, 2H), 3,10-3,00 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,11 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 2H), 1,60-1,45 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,93 (t, 3H, J=7,2Hz), 0,81 (t, 3H, J=6,8Hz).

Ví dụ 195: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((5-flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit



hợp chất 195

Bước 1: Tổng hợp 5-Flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril

Dung dịch đang khuấy chứa 6-metyl-2-oxo-4-(propan-2-yl)-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril (225mg, 1,277mmol) trong MeCN (6mL) được bổ sung vào Selectfluor (620mg, 1,75mmol).

Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50oC trong 3 giờ. Sau khi được làm lạnh đến 23□C, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (50% đến 100% EtOAc-heptan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (90mg, hiệu suất 36%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 3,39 (m, 1 H), 2,44 (d, *J* = 3,1 Hz, 3 H), 1,41 (dd, *J* = 7,0, 3,1 Hz, 6 H); LCMS E-S (M+H) = 195,2.

Bước 2: Tổng hợp 3-(Aminometyl)-5-flo-4-isopropyl-6-metylpyriđin-2(1H)-on

5-Flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-carbonitril (100mg, 0,515mmol) trong 100 ml bình cầu được hoà tan trong hỗn hợp của MeOH (6mL) và 2mL NH_{3aq} (2mL, 25%). Tiến hành khử bằng cách sử dụng H-Cube với Raney-Ni làm chất xúc tác ở nhiệt độ trong phòng trong 3-4 h. Khi hoàn thành phản ứng (được kiểm tra bằng TLC), phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu xám (90mg, hiệu suất 90%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δppm 4,04 (s, 2 H), 3,22 (m, 1 H), 2,24 (d, *J* = 3,4 Hz, 3 H), 1,32 (dd, *J* = 7,0, 1,8 Hz, 6 H); LCMS E-S (M+H) = 199,2.

Bước 3: tert-Butyl 4-(5-(3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(metoxycarbonyl)-4-metylphenyl)pyriđin-2-yl)piperazin-1-carboxylat được điều chế theo quy trình chung của phản ứng ngẫu hợp Suzuki

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) *δ*ppm 8,42 (dd, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,58 (s, 8H), 3,34 (m, 2H), 3,11 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,02 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 1,64-1,76 (m, 4H), 1,50 (s, 9H), 0,91 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). MS (ES) (M+H) = 539,5.

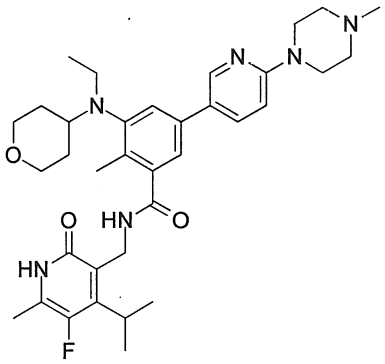
Bước 4: Tổng hợp tert-Butyl 4-(5-(3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-5-(((5-flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metylphenyl)pyriđin-2-yl)piperazin-1-carboxylat

Thuỷ phân tert-Butyl 4-(5-(3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)- 5-(metoxycarbonyl)-4-metylphenyl)pyriđin-2-yl)piperazin-1-carboxylat theo các phương pháp tương tự của các Ví dụ được mô tả nêu trên thu được axit 5-(6-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)-3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metylaxit benzoic tương ứng thô. Axit này sau đó được liên hợp với 3-(aminometyl)-5-flo-4-isopropyl-6-metylpyriđin-2(1H)-on theo các phương pháp tương tự được mô tả nêu trên. Sau khi tinh chế bằng HPLC pha đảo (ACN-H_2O chứa axit formic 0,1%), thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) *δ*ppm 8,33 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,6, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,46-3,56 (m, 9H), 3,34 (m, 2H), 3,07-3,18 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H), 1,74-1,77 (m, 2H), 1,62-1,69 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,37 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 6H), 0,90 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H); MS (ES) (M+H) 705,7.

Bước 5: Tổng hợp 3-(Etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((5-flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit format

Dung dịch của tert-butyl 4-(5-(3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)- 5-(((5-flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)carbamoyl)-4-metylphenyl)pyriđin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (450mg, 0,639mmol) trong etanol (4,3mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào HCl 4M trong đioxan (2mL, 8,00mmol). LC/MS sau 2 h cho thấy cả sản phẩm và nguyên liệu ban đầu còn lại. Bổ sung HCl 4M trong 1,4-đioxan (1,5 ml, 6,00mmol) được bổ sung vào, và LC/MS sau tổng 4 h cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô, được chưng cất đẳng phí bằng toluen-metanol để tạo ra muối hyđroclorua thô (454mg, hiệu suất 111%). 125 mg mẫu muối hyđroclorua thô được tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS (ACN-H_2O, axit formic 0,1%) để tạo ra 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((5-flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit format (65 mg) màng như thủy tinh không màu. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δppm 8,35-8,40 (m, 2H), 7,86 (dd, J=2,4, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,84 (m, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 6H), 3,07-3,18 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,73-1,76 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 2H), 1,37 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (ES)(M+H) 605,6.

Ví dụ 196: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((5-flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit



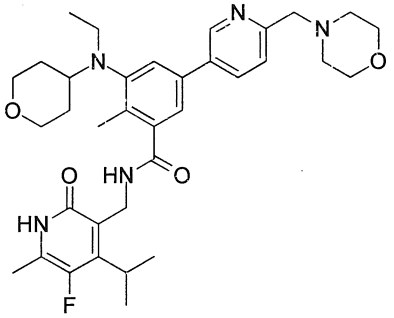
hợp chất 196

Dung dịch của 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N- ((5-flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(piperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit hyđroclorua (160mg, 0,25mmol) trong metanol (2mL) ở 0°C được bổ sung vào 35% dung dịch của formalđehyt trong nước (0,196mL, 2,495mmol). Sau khi khuấy trong 20 phút, natri xyanobohyđrit (31,4mg, 0,499mmol) được bổ sung vào. Sau 1,5 h ở 0°C, phản ứng được dừng

bằng nước (3mL), bể làm nguội được loại ra, hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Sau đó, DCM (10mL) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (1mL) được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước trong được chiết bằng DCM (2 x 15mL) và các phần chiết hữu cơ gom lại được làm khô trên natri sulfat, lọc và được cô. Sản phẩm được tinh chế bằng HPLC pha đảo/MS (ACN-H_2O, axit formic 0,5%) để tạo ra màng 3-(Etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((5-flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyriđin-3-yl)benzamit format (31mg, 0,047mmol, hiệu suất 19%) dưới dạng thủy tinh không màu.

^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δppm 8,42 (br. s, 1H), 8,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,82 (br. s, 4H), 3,54 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 2H), 3,05-3,21 (m, 7H), 2,81 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,73-1,76 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,37 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 6H), 0,89 (t, J = 6,8 Hz, 3H); MS (ES) (M+H) 619,7.

Ví dụ 197: Tổng hợp 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((5-flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit



hợp chất 197

Bước 1: Metyl 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzoat

hợp chất 197 được điều chế theo quy trình chung của phản ứng ngẫu hợp Suzuki. ^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δppm 8,77 (dd, J = 0,9, 2,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 2,4, 7,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,75-3,78 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,13 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,56 (m, 7H), 1,64-1,76 (m, 4H), 0,92 (t, J = 7,1 Hz, 3H). MS (ES) (M+H) = 454,5.

Bước 2: 3-(Etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-N-((5-flo-4-isopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-đihyđropyriđin-3-yl)metyl)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzamit format

Thuỷ phân metyl 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl)amino)-2-metyl-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)benzoat theo các phương pháp tương tự được mô tả nêu trên thu được 3-(etyl(tetrahyđro-2H-pyran-4-yl) amino)-5-(6-(morpholinometyl)pyriđin-3-yl)axit benzoic của axit carboxylic tương ứng. Axit này sau đó được liên hợp với 3-(aminometyl)-5-

flo-4-isopropyl-6-metylpyriđin-2(1H)-on theo phương pháp tương tự được mô tả nêu trên. Sau khi tinh chế bằng HPLC pha đảo (ACN-H_2O chứa axit formic 0,1%), thu được hợp chất nêu ở đề mục. ^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δppm 8,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,25 (br. s, 1H), 8,07 (dd, J = 2,3, 8,2 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,54, (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 3,78 (m, 4H), 3,55 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,08-3,20 (m, 3H), 2,81 (m, 4H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 1,60-1,77 (m, 4H), 1,37 (dd, J = 1,5, 7,0 Hz, 6H), 0,90 (t, J = 6,9 Hz, 3H). MS (ES) (M+H) 620,6.

Ví dụ 198: Quy trình thử nghiệm sinh học và các phương pháp chung

Quy trình đối với thử nghiệm enzym PRC2 đột biến và kiểu dại

Nguyên liệu chung. *S*-ađenosylmetionin (SAM), *S*-ađenosylhomoxytein (SAH), bixin, KCl, Tween20, đimetylsulfoxit (DMSO) và gelatin da bò (BSG) được mua từ Sigma-Aldrich ở mức tinh khiết cao nhất có thể. Đithiotreitol (DTT) được mua từ EMD. ^{3}H-SAM được mua từ American Radiolabeled Chemicals với hoạt tính đặc hiệu là 80 Ci/mmol. 384 lỗ streptavidin FlashWells được mua từ PerkinElmer.

Nền. Peptit đại diện của các gốc 21-44 histon H3 của người chứa lysin 27 không được cải biến (H3K27me0) hoặc lysin 27 được đimetyl hóa (H3K27me2) được tổng hợp bằng motif nhãn ái lực cầu nối G (K-biotin) đầu C và nắp amit đầu C bằng 21st Century BioChemicals. Peptit được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) đến độ tinh khiết lớn hơn 95% và được xác nhận bằng lỏng sắc ký Phổ khối (LC-MS). Trình tự được nêu ở dưới đây.

H3K27me0: ATKAARKSAPATGGVKKPHRYRPGGK(biotin)-amit (SEQ ID NO: 1)

H3K27me2: ATKAARK(me2)SAPATGGVKKPHRYRPGGK(biotin)-amit (SEQ ID NO: 2)

Oligonucleosom hồng cầu gà được tinh chế từ máu gà theo các phương pháp đã thiết lập.

Phức hợp PRC2 tái tổ hợp. Phức hợp PRC2 của người được tinh chế thành phức hợp enzym 4 thành phần biểu hiện đồng thời trong các tế bào *Spodoptera frugiperda* (sf9) bằng cách sử dụng hệ biểu hiện virut hình que. Các cấu trúc siêu phân tử được biểu hiện là EZH2 (NM_004456) kiểu dại hoặc thể đột biến EZH2 Y641F, N, H, S hoặc C được tạo ra từ cấu trúc EZH2 kiểu dại, EED (NM_003797), Suz12 (NM_015355) và RbAp48 (NM_005610). Cấu trúc siêu phân tử EED chứa nhãn FLAG đầu N được sử dụng để tinh chế toàn bộ phức hợp 4 thành phần từ sản phẩm phân giải tế bào sf9. Độ tinh khiết của phức hợp đáp ứng hoặc vượt quá 95% được xác định bằng phân tích SDS-PAGE và Agilent Bioanalyzer. Nồng độ của chất cô đặc enzym gốc (thường nằm trong khoảng từ 0,3 đến 1,0 mg/mL) được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm Bradford với albumin huyết thanh bò (BSA) chuẩn.

Quy trình chung để thử nghiệm enzym PRC2 trên nền peptit. Các thử nghiệm được thực hiện trong dung dịch đệm chứa 20 mM bixin (pH = 7,6), 0,5 mM DTT, 0,005% BSG và 0,002% Tween20, được điều chế vào ngày sử dụng. Các hợp chất trong DMSO 100% (1 uL) được tạo vết vào các đĩa hình chữ V bằng polypropylen 384 lỗ (Greiner) bằng cách sử dụng Platemate 2

X 3 được trang bị ngoài đầu pipet 384 kênh (Thermo). DMSO (1 uL) được bổ sung vào các cột 11, 12, 23, 24, các hàng A — H cho mẫu đối chứng tín hiệu tối đa, và SAH, sản phẩm đã biết và chất ức chế PRC2 (1 uL) được bổ sung vào các cột 11,12, 23, 24, các hàng I — P cho mẫu đối chứng tín hiệu tối thiểu. Hỗn hợp cốc tai (40 uL) chứa enzym PRC2 kiểu dại và peptit H3K27me0 hoặc bất kỳ trong số các enzym đột biến Y641 và peptit H3K27me2 được bổ sung vào bằng Multidrop Combi (Thermo). Các hợp chất được ủ với PRC2 trong 30 phút ở 25°C, sau đó cốc tai (10 uL) chứa hỗn hợp của không phóng xạ và ^{3}H-SAM được bổ sung vào phản ứng ban đầu (thể tích cuối = 51 uL). Trong tất cả các trường hợp, nồng độ cuối là như sau: enzym PRC2 kiểu dại hoặc đột biến là 4 nM, SAH trong các lỗ mẫu đối chứng tín hiệu tối thiểu là 1 mM và nồng độ DMSO là 1%. Nồng độ cuối của phần còn lại của các hợp phần được thể hiện trong Bảng 2 dưới đây. Các thử nghiệm được dừng bằng cách bổ sung SAM không phóng xạ (10 uL) đến nồng độ cuối là 600 uM, pha loãng ^{3}H-SAM đến mức sự kết hợp của nó vào cơ chất peptit không thể dò được nữa. 50 uL hỗn hợp phản ứng trong đĩa polypropylen 384 lỗ sau đó được chuyển vào Flashplate 384 lỗ và các peptit biotinylat hóa được để gắn kết với bề mặt streptavidin trong ít nhất 1h trước khi được rửa ba lần bằng Tween20 0,1% trong máy rửa đĩa Biotek ELx405. Các đĩa sau đó được đọc trong thiết bị đọc đĩa PerkinElmer TopCount để đo số lượng peptit được dán nhãn 3H gắn kết với bề mặt Flashplate, được đo theo mức phân rã trong mỗi phút (dpm) hoặc theo cách khác, được dùng để chỉ số lượng đếm được trong mỗi phút (cpm).

Bảng 2: Nồng độ cuối của các hợp phần cho mỗi biến của thử nghiệm dựa trên việc xác định EZH2 (EZH2 kiểu dại hoặc EZH2 đột biến Y641)

Enzym PRC2 (được biểu thị bằng việc xác định EZH2)	Peptit (nM)	SAM không phóng xạ (nM)	^{3}H-SAM (nM)
Kiểu dại	185	1800	150
Y641F	200	850	150
Y641N	200	850	150
Y641H	200	1750	250
Y641S	200	1300	200
Y641C	200	3750	250

Quy trình chung đối với thử nghiệm enzym PRC2 kiểu dại trên cơ chất oligonucleosom. Các thử nghiệm được tiến hành trong dung dịch đệm chứa 20 mM bixin (pH = 7,6), 0,5 mM DTT, 0,005% BSG, 100 mM KCl và 0,002% Tween20, được điều chế vào ngày sử dụng. Các hợp chất trong DMSO 100% (1 uL) được tạo vết vào các đĩa hình chữ V bằng polypropylen 384 lỗ (Greiner) bằng cách sử dụng Platemate 2 X 3 được trang bị ngoài một đầu pipet 384 kênh

(Thermo). DMSO (1 uL) được bổ sung vào các cột 11, 12, 23, 24, các hàng A — H cho mẫu đối chứng tín hiệu tối đa, và SAH, sản phẩm đã biết và chất ức chế PRC2 (1 uL) được bổ sung vào các cột 11,12, 23, 24, các hàng I — P cho tín hiệu tối thiểu mẫu đối chứng. Hỗn hợp cốc tai (40 uL) chứa enzym PRC2 kiểu dại và oligonucleosom hồng cầu gà được bổ sung vào bằng Multidrop Combi (Thermo). Các hợp chất được ủ với PRC2 trong 30 phút ở 25°C, sau đó cốc tai (10 uL) chứa hỗn hợp không phóng xạ và ^{3}H-SAM được bổ sung vào phản ứng ban đầu (thể tích cuối = 51 uL). Nồng độ cuối là như sau: enzym PRC2 kiểu dại là 4 nM, SAM không phóng xạ là 430 nM, ^{3}H-SAM là 120 nM, olignonucleosom hồng cầu gà là 120 nM, SAH trong mẫu đối chứng tín hiệu tối thiểu các lỗ là 1 mM và nồng độ DMSO là 1%. Thử nghiệm được dừng bằng cách bổ sung SAM không phóng xạ (10 uL) đến nồng độ cuối là 600 uM, pha loãng ^{3}H-SAM đến mức sự kết hợp của nó vào olignonucleosom hồng cầu gà cơ chất không thể dò được nữa. 50 uL hỗn hợp phản ứng trong đĩa polypropylen 384 lỗ sau đó được chuyển vào Flashplate 384 lỗ và nucleosom hồng cầu gà được dịch chuyển đến bề mặt của đĩa này, sau đó được rửa ba lần bằng Tween20 0,1% trong máy rửa đĩa Biotek ELx405. Các đĩa sau đó được đọc trên thiết bị đọc đĩa PerkinElmer TopCount để đo số lượng oligonucleosom hồng cầu gà được dán nhãn 3H gắn kết với bề mặt Flashplate, được đo theo mức phân rã trong mỗi phút (dpm) hoặc Theo cách khác, được dùng để chỉ số lượng đếm được trong mỗi phút (cpm).
Tính toán tỷ lệ % ức chế

$$\%\ \text{inh} = 100 - \left(\frac{\text{dpm}_{\text{cmpd}} - \text{dpm}_{\text{min}}}{\text{dpm}_{\text{max}} - \text{dpm}_{\text{min}}} \right) \times 100$$

Trong đó dpm = mức phân rã trong mỗi phút, cmpd = tín hiệu trong đĩa thử nghiệm, và giá trị nhỏ nhất và lớn nhất lần lượt là mức đối chứng tín hiệu nhỏ nhất và lớn nhất.
Mức điều chỉnh IC_{50} 4 thông số

$$Y = \text{Đáy} + \frac{(\text{Đỉnh} - \text{Đáy})}{1 + \left(\frac{X}{IC_{50}}\right)^{\text{Hệ số Hill}}}$$

Mặc dù đỉnh và đáy thường cho phép nổi, nhưng có thể được cố định ở lần lượt 100 hoặc 0 trong mức điều chỉnh 3 thông số. Hệ số Hill thường cho phép nổi nhưng cũng có thể được cố định ở 1 trong mức điều chỉnh 3 thông số. Y là tỷ lệ % ức chế và X là nồng độ hợp chất.
Các giá trị IC50 đối với thử nghiệm enzym PRC2 trên cơ chất peptit (ví dụ, EZH2 kiểu dại và Y641F) có mặt trong Bảng 3 dưới đây.
Thử nghiệm metyl hóa WSU-DLCL2

Các tế bào huyền phù WSU-DLCL2 được mua từ DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Culture, Braunschweig, Germany). Môi trường RPMI/Glutamax, Penixilin-Streptomyxin, huyết thanh bào thai bò được làm bất hoạt bằng nhiệt, và D-PBS được mua từ Life Technologies, Grvà Island, NY, USA. Dung dịch đệm chiết và Dung dịch đệm trung hòa(5X) được mua từ Active Motif, Carlsbad, CA, USA. Kháng nguyên kháng histon H3 của thỏ được mua từ Abcam, Cambridge, MA, USA. Kháng H3K27me3 của thỏ và kháng IgG của thỏ được tiếp hợp HRP được mua từ Cell Signaling Technology, Danvers, MA, USA. Cơ chất "cực nhạy" TMB được lấy nguồn từ BioFX Laboratories, Owings Mills, MD, USA. Albumin huyết thanh bò không chứa IgG được mua từ Jackson ImmunoResearch, West Grove, PA, USA. PBS with Tween (10X PBST) được mua từ KPL, Gaithersburg, MD, USA. Axit sulfuric được mua từ Ricca Chemical, Arlington, TX, USA. Các đĩa Immulon ELISA được mua từ Thermo, Rongucer, NY, USA. Các đĩa nuôi cấy tế bào có đáy hình chữ V được mua từ Corning Inc., Corning, NY, USA.Các đĩa polypropylen có đáy hình chữ V được mua từ Greiner Bio-on , Monroe, NC, USA.

Các tế bào huyền phù WSU-DLCL2 được duy trì trong môi trường sinh trưởng (RPMI 1640 được bổ sung 10% thể tích/thể tích huyết thanh bào thai bò được làm bất hóa bằng nhiệt và 100 đơn vị/mL penixilin-streptomyxin) và được nuôi cấy ở 37°C trong điều kiện CO_2 5%. Trong các điều kiện thử nghiệm, các tế bào được ủ trong môi trường thử nghiệm (RPMI 1640 được bổ sung 20% thể tích/thể tích huyết thanh bào thai bò được làm bất hóa bằng nhiệt và 100 đơn vị/mL penixilin-streptomyxin) ở 37°C trong điều kiện CO_2 5% trên máy lắc dạng tấm. Các tế bào WSU-DLCL2 được gieo mầm trong môi trường thử nghiệm ở nồng độ là 50,000 tế bào cho mỗi mL vào đĩa nuôi cấy tế bào có đáy hình chữ V 96 lỗ với 200 uL cho mỗi lỗ. Hợp chất (1uL) from các đĩa nguồn 96 lỗ được bổ sung vào trực tiếp vào đĩa nuôi cấy tế bào có đáy hình chữ V. Các đĩa được ủ trên máy lắc dạng tấm chuẩn độ ở 37°C, CO_2 5% trong 96 giờ. Sau 4 ngày ủ, các đĩa được kéo ở 241 x g trong 5 phút và môi trường được hút nhẹ ra khỏi mỗi lỗ của đĩa nuôi cấy tế bào mà không làm phá vỡ các viên tròn tế bào. Các viên tròn này được tạo huyền phù trong 200 uL DPBS và các đĩa được kéo lần nữa ở 241 x g trong 5 phút. Dịch nổi bề mặt được hút và dung dịch đệm chiết (100 uL) lạnh (4°C) được bổ sung vào cho mỗi lỗ. Các đĩa được ủ ở 4°C trên máy lắc quỹ đạo trong hai giờ. Các đĩa được kéo ở 3427 x g x 10 phút. Dịch nổi bề mặt (80 àL cho mỗi lỗ) được chuyển vào lỗ tương ứng của nó trong đĩa polypropylen có đáy hình chữ V có 96 lỗ. Dung dịch đệm trung hòa 5X (20 uL cho mỗi lỗ) được bổ sung vào đĩa polypropylen có đáy hình chữ V chứa dịch nổi bề mặt. Các đĩa polypropylen có đáy hình chữ V chứa chế phẩm histon thô (CHP) được ủ trên máy lắc quỹ đạo x 5 phút. Chế phẩm histon thô được bổ sung vào (2 uL cho mỗi lỗ) vào mỗi lỗ tương ứng hai lần các đĩa ELISA có 96 lỗ chứa 100 uL dung dịch đệm phủ (1X PBS + BSA 0,05% khối lượng/thể tích). Các đĩa được gắn kín và được ủ qua đêm ở 4 °C. Ngày tiếp theo, các đĩa được rửa ba lần bằng 300 uL cho mỗi lỗ 1X PBST. Các lỗ được phong bế trong hai giờ bằng 300 uL

cho mỗi lỗ chất pha loãng ELISA ((PBS (1X) BSA (2% khối lượng/thể tích) và Tween20 (0,05% thể tích/thể tích)). Các đĩa được rửa ba lần bằng 1X PBST. Đối với đĩa dò Hinston H3, 100 uL cho mỗi lỗ được bổ sung vào kháng thể kháng Histon-H3 (Abcam, ab1791) được pha loãng 1:10,000 trong chất pha loãng ELISA. Đối với đĩa dò trimetylat hóa H3K27, 100 uL cho mỗi lỗ được bổ sung kháng H3K27me3 được pha loãng 1:2000 trong chất pha loãng ELISA. Các đĩa được ủ trong 90 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa được rửa ba lần bằng 300 uL 1X PBST cho mỗi lỗ. Đối với dò Histon H3, 100 uL kháng thể kháng IgG của thỏ được tiếp hợp HRP được pha loãng đến 1:6000 trong chất pha loãng ELISA được bổ sung vào cho mỗi lỗ. Đối với dò H3K27me3, 100 uL kháng thể kháng IgG của thỏ được tiếp hợp HRP được pha loãng đến 1:4000 trong chất pha loãng ELISA được bổ sung vào cho mỗi lỗ. Các đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Các đĩa được rửa bốn lần bằng 1X PBST 300 uL cho mỗi lỗ. 100 uL cơ chất TMB được bổ sung vào cho mỗi lỗ. Histon H3 các đĩa được ủ trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các đĩa H3K27me3 được ủ trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được dừng bằng axit sulfuric 1N (100 uL cho mỗi lỗ). Độ hấp phụ cho mỗi đĩa được đọc ở 450 nm.

Trước tiên, tỷ lệ cho mỗi lỗ được xác định bằng: $\left(\frac{Giá\ trị\ H3K27me3\ OD450}{Giá\ trị\ Histon\ H3\ OD450}\right)$

Mỗi đĩa bao gồm 8 lỗ đối chứng chỉ được xử lý bằng DMSO (ức chế tối thiểu) cũng như 8 lỗ đối chứng đối với ức chế tối đa (Các lỗ cơ sở).

Mức trung bình của các giá trị tỷ lệ đối với mỗi dạng đối chứng được tính toán và được sử dụng để xác định tỷ lệ phần trăm ức chế đối với mỗi lỗ thử nghiệm trong đĩa. Hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo chuỗi ba lần trong DMSO cho tổng 10 nồng độ thử nghiệm, bắt đầu ở 25 uM. Tỷ lệ phần trăm ức chế được xác định và đường cong IC50 được tạo ra bằng cách sử dụng hai lỗ cho mỗi nồng độ của hợp chất. Các giá trị IC50 cho thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Tỷ lệ phần trăm ức chế = 100-

$$\left(\left(\frac{(\text{Tỷ lệ mẫu thử nghiệm riêng rẽ})-(\text{Tỷ lệ trung bình cơ sở})}{(\text{Tỷ lệ ức chế tối thiểu})-(\text{Tỷ lệ trung bình cơ sở})}\right)*100\right)$$

Phân tích quá trình tăng sinh tế bào

Các tế bào huyền phù WSU-DLCL2 được mua từ DSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Culture, Braunschweig, Germany). Môi trường RPMI/Glutamax, Penixilin-Streptomyxin, được làm bất hoạt bằng nhiệt Huyết thanh bào thai bò được mua từ Life Technologies, Grvà Island, NY, USA. Các đĩa polypropylen có đáy hình chữ V có 384 lỗ được mua từ Greiner Bio-on, Monroe, NC, USA. Các đĩa nuôi cấy tế bào màu trắng đục có 384 lỗ được mua từ Perkin Elmer, Waltham, MA, USA. Cell-Titer Glo® được mua từ Promega Corporation, Madison, WI, USA. Thiết bị đọc đĩa SpectraMax M5 được mua từ Molecular Devices LLC, Sunnyvale, CA, USA.

Các tế bào huyền phù WSU-DLCL2 được duy trì trong môi trường sinh trưởng (RPMI 1640 được bổ sung 10% thể tích/thể tích huyết thanh bào thai bò được làm bất hóa bằng nhiệt và được nuôi cấy ở 37°C trong điều kiện CO_2 5%. Trong các điều kiện thử nghiệm, các tế bào được ủ trong môi trường thử nghiệm (RPMI 1640 được bổ sung 20% thể tích/thể tích huyết thanh bào thai bò được làm bất hóa bằng nhiệt và 100 đơn vị/mL penixilin-streptomyxin) ở 37°C trong điều kiện CO_2 5%.

Để đánh giá hiệu quả của các hợp chất đối với quá trình tăng sinh của dòng tế bào WSU-DLCL2, các tế bào đang sinh trưởng theo hàm số mũ được dàn trong các đĩa màu trắng đục có 384 lỗ ở mật độ là 1250 tế bào/ml ở thể tích cuối là 50 ul môi trường thử nghiệm. Đĩa nguồn hợp chất được điều chế bằng cách thực hiện ba lần pha loãng theo chuỗi 3 lần 9 điểm trong DMSO, bắt đầu ở 10 mM (nồng độ đỉnh cuối của hợp chất trong thử nghiệm là 20 uM và DMSO là 0,2%). Lượng nhỏ 100 nL từ đĩa hợp chất gốc được bổ sung vào đĩa tương ứng của nó trong đĩa nuôi cấy tế bào. Mức đối chứng ức chế 100% gồm các tế bào được xử lý bằng 200 nM nồng độ cuối của staurosporine và mức đối chứng ức chế 0% gồm các tế bào được xử lý bằng DMSO. Sau khi bổ sung các hợp chất, các đĩa thử nghiệm được ủ trong 6 ngày ở 37°C, CO_2 5%, độ ẩm tương đối > 90% trong 6 ngày. Khả năng sống sót của tế bào được đo bằng cách lượng tử hóa ATP có mặt trong tế bào nuôi cấy, bổ sung 35 ul chất phản ứng Cell Titer Glo® vào các đĩa tế bào. Mức phát quang được đọc trong SpectraMax M5. Nồng độ ức chếing Khả năng sống sót của tế bào by 50% được xác định bằng cách sử dụng mức điều chỉnh 4 thông số của đường cong đáp ứng liều lượng bình thường. Các giá trị IC50 cho thử nghiệm này cũng được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Hợp chất số	EZH2 IC50 peptit v2 (uM)	Y641F IC50 (uM)	WSU prolif IC50 (uM)	WSU ELISA IC50 (uM)
1	0,01745		0,56475	
2	0,0549			
3	0,24203			
4	0,28847			
5	11,21319			
6	0,12452			
7	28,43469			
8	0,13466			
9	0,169			
10	0,10131			
11	0,01409		1,46188	
12	0,07053			
13	0,03835			

Hợp chất số	EZH2 IC50 peptit v2 (uM)	Y641F IC50 (uM)	WSU prolif IC50 (uM)	WSU ELISA IC50 (uM)
14	0,05688			
15	0,1125			
16	0,05995			
17	0,02059			
18	0,11596			
19	0,05865			
20	0,03908			
21	0,04017			
22	0,09501			
23	0,04153			
24	0,03473	0,0101		
25	0,05556			
26	0,0396	0,0273		
27	0,02365	0,00721	2,88863	
28	0,03924			
29	0,0919			
30	0,11932			
31	0,045			
32	0,06179			
35	0,04574	0,01625		
36	0,0149	0,00845	1,54311	
37	0,02701	0,05492		
38	0,0821	0,06699		
39	0,01275	0,01432	0,44838	
40	0,03107	0,01129		
41	0,03176	0,01044		
42	0,04322	0,02206		
43	0,02548	0,03009	0,8697	
44	0,01299	0,01107	0,369	0,29
45	0,07098	0,06219		
46	0,0999	0,07546		
47	0,03985	0,02028		
48	0,09673	0,07426		
49	0,0675	0,04624		
50	0,05468	0,0484		
51	0,1252	0,1399		
52	0,05805	0,03053		
53	0,05837	0,05602		
54	0,01367	0,01527	2,40618	

Hợp chất số	EZH2 IC50 peptit v2 (uM)	Y641F IC50 (uM)	WSU prolif IC50 (uM)	WSU ELISA IC50 (uM)
55	0,06006	0,02521		
56	0,03609	0,01737		
57	0,03226	0,02333		
59	0,01098	0,01513	0,52906	
60	0,23283	0,21286		
61	0,04662	0,0414		
62	0,17274	0,26915		
63	0,0857	0,06826		
64	0,01055	0,01235		
65	0,01132	0,0089	0,15349	
66	0,07159	0,04481	0,16735	
67	0,00653	0,00586	0,11483	
68	0,01343	0,02623	0,19913	
69	0,00349	0,0026	0,10184	
70	0,03787	0,02958	0,20278	
71	0,00415	0,00219	0,18483	
72	0,01052	0,00841	0,27494	
73	0,00884	0,00698	0,17821	
74	0,00842	0,00632	0,24789	
75	0,00507	0,00348	0,07676	
76	0,00374	0,00572	0,09675	
77	0,00989	0,00512	0,15768	
78	0,00324	0,00476	2,64294	
79	0,00608	0,00778	0,15765	
80	0,00311	0,00388	0,14286	
81	0,01054	0,01073	0,40873	
82	0,00352	0,00281	0,11923	
83	0,00544	0,00418	0,18335	
84	0,01128	0,00612	0,27874	
86	0,00499	0,00112	0,42897	
87	0,00568	0,00429	0,15758	0,3332
88	0,00856	0,00591	0,15727	
89	0,00546		0,46186	
90	0,00199	0,00361	0,15639	
91	0,00315	0,00052	0,13796	
92	0,01169	0,01936		
93	0,00258	0,00087	0,10715	
94	0,00246	0,00207	0,08649	
95	0,00277	0,00155	0,49957	

Hợp chất số	EZH2 IC50 peptit v2 (uM)	Y641F IC50 (uM)	WSU prolif IC50 (uM)	WSU ELISA IC50 (uM)
96	0,01193	0,00899	1,52182	
97	0,0034	0,00296	0,08061	
98	0,00582	0,00708	0,35879	
99	0,00237	0,00256	0,37993	
100	0,02155	0,0297	0,43561	
101	0,00446	0,01163	0,79789	
102	0,02536	0,01484	0,58584	
103	0,00502	0,0082	0,35135	
104	0,00963	0,01291	0,33294	
105	0,00451	0,01065	0,16055	
108	0,02337		2,54651	
109	0,01921	0,01627	0,68878	
110	0,00591	0,01239	0,11551	
111	0,00766	0,00718		
112	0,01831	0,01171	1,17698	
113	0,01883	0,01083	0,35799	
114	0,01503	0,01044	0,50615	
115	0,00783	0,00446	0,21772	
116	1,79155	1,2309		
117	3,81396	2,30794	> 20,0 uM	
118	0,53042	0,388	4,87739	
119	1,5035	0,65543	> 20,0 uM	
120	0,03304	0,01566	0,31157	
121	0,03614	0,03716	0,29603	
122	0,10684	0,07602	0,70354	
123	0,01159	0,01009	0,29189	
124	0,0129	0,00879	0,29994	
125	0,02473	0,02022	0,44695	
126	0,01495	0,01178	0,4696	
127	0,01177	0,02567	0,3175	
128	0,00594	0,00695	0,26136	
129	0,01782	0,02561	0,29282	
130	0,01581	0,03293	0,63755	
131	0,01136	0,02444	0,38733	
132	0,00466	0,01225	0,71249	
133	0,01687	0,02975	0,49827	
134	0,01118	0,0189	0,49018	
135	0,02757	0,0484	11,06003	
136	0,04262	0,08657	12,29135	

Hợp chất số	EZH2 IC50 peptit v2 (uM)	Y641F IC50 (uM)	WSU prolif IC50 (uM)	WSU ELISA IC50 (uM)
137	0,03317	0,02548	1,56152	
138	0,01173		1,40104	
139	0,00707	0,00503	0,30711	
140	0,00369	0,00454	0,37804	
141	0,00151	0,00195	0,07815	0,05978
142	1,20523	0,88814	13,37514	
143	0,00319	0,01274	0,174	
144	0,00806	0,00791	0,9863	
145	0,00139	0,00553	0,44891	
146	0,01633	0,01575	1,45675	
147	0,00344	0,00794	0,19934	
148	0,01171	0,02295	0,18403	
149	0,04316	0,07359	0,63041	
150	0,01596	0,0559	1,46316	
151	0,03901	0,03888		
152	0,01101	0,02114	0,4062	
153	0,00437	0,00603	0,29683	
154	0,02378	0,02848		
155	0,01732	0,01753	1,23055	
156	0,00357	0,00814	0,1114	
158	0,0043	0,00509	0,27572	
159	0,01524	0,01214	1,74831	
160	0,01211	0,01466		
161	0,00438	0,00471		
162	0,00574	0,00679		
163	0,00981	0,00995	4,04577	
164	0,01324	0,00514	0,5309	
165	0,01133	0,00498	0,54719	
166	0,04563	0,01346	0,80396	
167	0,02564	0,00796	0,24542	
168	0,00995		0,59705	
169	0,01238	0,00274	3,26552	
170	0,00579	0,00163	0,41075	
171	0,00397	0,00076	0,3574	0,35597
172	0,00926	0,00421		
173	0,01293	0,00928	0,62489	
174	0,0067	0,00289	0,38381	
175	0,01195	0,00955	0,28812	
176	0,01339	0,01035	0,37475	

Hợp chất số	EZH2 IC50 peptit v2 (uM)	Y641F IC50 (uM)	WSU prolif IC50 (uM)	WSU ELISA IC50 (uM)
177	> 10,0 uM	3,28759	8,1459	
178	0,01447	0,00507		
179	0,24404	0,18351		> 25,0 uM
180	0,00994	0,00807		
181	0,00512	0,00223		
182	0,00666	0,00569		
183	0,00466	0,00387		1,52598
184	0,00092			0,57596
185	0,00338	0,00374		0,41458
186	0,00984			0,52611
188	0,01121			0,52668
189	0,00164	0,00182		0,1809
190	0,01559			0,53272
191	0,00384	0,00282		0,37332
192	0,00322			0,34642
193	0,00675	0,0082		0,34313
194	0,00462	0,00536		0,64562

Ví dụ 199: Đạo hàm của nồng độ gây độc tế bào thấp nhất (LCC)

Đã chắc chắn rằng quá trình tăng sinh tế bào diễn ra nhờ quá trình phân chia tế bào dẫn đến việc số lượng tế bào tăng gấp đôi sau khi phân chia, đối với số lượng tế bào trước khi phân chia. Trong điều kiện môi trường được cài đặt cố định (ví dụ, pH, độ bền ion, nhiệt độ, mật độ tế bào, thành phần môi trường của protein và các yếu tố sinh trưởng, và các yếu tố tương tự) các tế bào sẽ sinh sôi nảy nở bằng cách nhân đôi liên tục (có nghĩa là, phân chia) theo phương trình sau, với điều kiện là đủ chất dinh dưỡng và các yếu tố theo yêu cầu khác sẵn có.

$$N_t = N_0 \times 2^{\frac{t}{t_D}} \qquad \text{(A.1)}$$

trong đó N_t là số lượng tế bào ở thời điểm (t) sau khi khơi mào thời kỳ quan sát, N_0 là số lượng tế bào lúc khơi mào thời kỳ quan sát, t là thời gian sau khi khơi mào thời kỳ quan sát và t_D là khoảng thời gian cần để nhân đôi tế bào, cũng được dùng để chỉ thời gian nhân đôi. Phương trình A.1 có thể được chuyển hóa thành dạng phương trình hàm số mũ thuận tiện hơn theo con số cơ sở e, tận dụng lợi thế của đẳng thức, 0,693 = ln(2).

$$N_t = N_0 e^{\frac{0.693t}{t_D}} \qquad \text{(A.2)}$$

Hằng số tốc độ cho quá trình tăng sinh tế bào (k_p) có quan hệ nghịch với thời gian nhân đôi như sau.

$$k_p = \frac{0.693}{t_D} \quad \text{(A.3)}$$

Kết hợp phương trình A.2 và A.3 thu được,

$$N_t = N_0 e^{k_p t} \quad \text{(A.4)}$$

Do vậy, theo phương trình A.4 số lượng tế bào được dự định tăng theo hàm số mũ theo thời gian (Fig. 1 A) trong suốt giai đoạn sinh trưởng tế bào sớm được dùng để chỉ sự sinh trưởng pha log. Phương trình hàm số mũ giống như phương trình A.4 có thể được chuyển thành tuyến tính bằng cách lấy logarit tự nhiên của mỗi bên.

$$\ln(N_t) = \ln(N_0) + k_p t \quad \text{(A.5)}$$

Do đó, đồ thị của $\ln(N_t)$ dưới dạng hàm thời gian được dự định để sinh ra đường thẳng tăng dần có độ dốc bằng k_p và đoạn chắn y bằng $\ln(N_0)$, được minh họa trên Fig.1 B.

Các thay đổi về điều kiện môi trường có thể dẫn đến việc thay đổi tốc độ quá trình tăng sinh tế bào có thể định lượng được dưới dạng các thay đổi hằng số tốc độ quá trình tăng sinh k_p. Trong số các điều kiện có thể dẫn đến việc thay đổi tốc độ tăng sinh là việc đưa vào hệ hợp chất chống tăng sinh lúc khơi mào thời kỳ quan sát (nghĩa là ở t = 0). Khi hợp chất chống tăng sinh có tác động ngay đến quá trình tăng sinh tế bào, mong muốn đồ thị của $\ln(N_t)$ dưới dạng hàm thời gian sẽ tiếp tục là dạng tuyến tính ở tất cả các nồng độ hợp chất, với các giá trị suy giảm k_p ở nồng độ hợp chất tăng.

Tuỳ thuộc vào cơ cở của cơ chế tác động chống tăng sinh, một số hợp chất có thể không tác động ngay đến việc làm thay đổi tốc độ tăng sinh. Thay vào đó, có thể có thời gian trễ trước khi thực hiện tác động của hợp chất. Trong các trường hợp như vậy, đồ thị của $\ln(N_t)$ dưới dạng hàm thời gian sẽ xuất hiện hai pha, và thời điểm mà tại đó sự tác động của hợp chất bắt đầu có thể được xác định là điểm gãy giữa các pha (Fig. 2). Không quan tâm đến tác động của hợp chất đối với quá trình tăng sinh là ngay tức thì hoặc bắt đầu sau giai đoạn trễ, hằng số tốc độ cho quá trình tăng sinh ở mỗi nồng độ hợp chất là tốt nhất đã được xác định bằng độ dốc của đường cong $\ln(N_t)$ và thời gian từ thời điểm mà tại đó sự tác động của hợp chất bắt đầu đến cuối thời kỳ quan sát của thử nghiệm.

Hợp chất được dùng cho các tế bào sinh trưởng có thể có ảnh hưởng đến quá trình tăng sinh đã quan sát theo một trong hai con đường chung: bằng cách ức chế tiếp phân chia tế bào (kìm tế bào) hoặc bằng cách tiêu diệt tế bào (gây độc tế bào). Nếu hợp chất là kìm tế bào, việc tăng nồng độ của hợp chất sẽ làm giảm giá trị k_p cho đến khi không còn phân chia tiếp tế bào. Ở thời điểm này, tốc độ sinh trưởng tế bào, và do đó giá trị k_p, sẽ là 0. Nếu, mặt khác, hợp chất

là gây độc tế bào, thì giá trị k_p sẽ bao gồm hai hằng số tốc độ: hằng số tốc độ đối với sinh trưởng tế bào liên tục với sự có mặt của hợp chất (k_g) và hằng số tốc độ để tiêu diệt tế bào bằng hợp chất (k_d). Do đó, toàn bộ hằng số tốc độ cho quá trình tăng sinh ở nồng độ cố định của hợp chất sẽ khác nhau giữa các giá trị tuyệt đối của các hằng số tốc độ trái ngược này.

$$k_p = |k_g| - |k_d| \qquad \text{(A.6)}$$

Ở nồng độ hợp chất mà tại đó tốc độ sinh trưởng tế bào vượt quá tốc độ tiêu diệt tế bào, giá trị k_p sẽ có giá trị dương (có nghĩa là, $k_p > 0$). Ở nồng độ hợp chất mà tại đó tốc độ sinh trưởng tế bào thấp hơn tốc độ tiêu diệt tế bào, giá trị k_p sẽ có giá trị âm (có nghĩa là, $k_p < 0$) và số lượng tế bào sẽ giảm theo thời gian, cho biết mức gây độc tế bào mạnh. Khi k_g phù hợp một cách chính xác với k_d thì toàn bộ hằng số tốc độ của quá trình tăng sinh, k_p, sẽ có giá trị là 0. Do đó, các tác giả sáng chế có thể xác định được nồng độ gây độc tế bào thấp nhất (LCC) vì nồng độ này của hợp chất dẫn đến việc giá trị k_p bằng 0, bởi vì nồng độ bất kỳ lớn hơn giá trị này sẽ dẫn đến mức gây độc tế bào có thể quan sát được một cách rõ ràng. *Nota bene*: ở các nồng độ dưới LCC dường như xảy ra hiện tượng tiêu diệt tế bào, nhưng với tốc độ nhỏ hơn so với tốc độ của quá trình tăng sinh tế bào còn lại. Việc xử lý theo sáng chế không nhằm dự định xác định chi tiết về mặt sinh học tác động của hợp chất. Đúng hơn là, mục tiêu theo sáng chế chỉ là xác định thông số thực tế để định lượng một cách khách quan nồng độ của hợp chất mà tại đó tốc độ tiêu diệt tế bào vượt quá tốc độ sinh trưởng tế bào mới. Thực vậy, LCC là điểm gãy hoặc nồng độ tới hạn trên nồng độ gây độc tế bào quan sát được, chứ không phải là nồng độ gây độc tế bào tại chỗ. Về mặt này, LCC có thể được xem là tương tự với điểm gãy vật lý theo hệ mét khác như nồng độ mixel tới hạn (CMC) được sử dụng để xác định nồng độ của các loại lipit, chất tẩy rửa hoặc chất hoạt động bề mặt khác nêu trên mà tất cả các phân tử đưa vào cấu trúc mixel.

Theo truyền thống, sự tác động của các hợp chất chống tăng sinh đối với quá trình sinh trưởng tế bào đã được định lượng phổ biến nhất bằng giá trị IC50, được xác định là nồng độ của hợp chất làm giảm tốc độ quá trình tăng sinh tế bào đến một nửa tốc độ quan sát được khi không có mặt hợp chất (có nghĩa là, đối với chất dẫn hoặc mẫu đối chứng dung môi; Fig. 2). Tuy nhiên, IC50 không cho phép các nhà nghiên cứu phân biệt giữa hợp chất kìm tế bào và hợp chất gây độc tế bào. Ngược lại, LCC cho phép thực hiện quá trình biệt hóa này một cách dễ dàng và định lượng tiếp nồng độ mà tại đó hành vi chuyển mức gây độc tế bào mạnh xảy ra.

Nếu người ta giới hạn cửa sổ thời gian quan sát giữa thời điểm bắt đầu tác động (như đã xác định ở trên và trong Fig. 2) và thời điểm cuối thử nghiệm, thì dữ liệu thường sẽ phù hợp với phương trình tuyến tính khi được vẽ đồ thị dưới dạng $\ln(N_t)$ dưới dạng hàm thời gian (*tham khảo*). Từ các tối ưu của dạng này, giá trị k_p có thể được xác định ở mỗi nồng độ của hợp chất

được thử nghiệm. Vẽ lại đồ thị giá trị k_p dưới dạng hàm của nồng độ hợp chất ([I]) sẽ có dạng đẳng nhiệt giảm dần, với giá trị tối đa ở [I] = 0 là k_{max} (đã được xác định bằng chất dẫn hoặc mẫu đối chứng dung môi) và giá trị tối thiểu ở nồng độ hợp chất vô hạn là k_{min} (Fig. 3).

$$k_p = \frac{(k_{max} - k_{min})}{1 + \frac{[I]}{I_{mid}}} + k_{min} \qquad (A.7)$$

Trong đó I_{mid} là nồng độ của hợp chất thu được giá trị k_p là giá trị nằm giữa các giá trị k_{max} và k_{min} (lưu ý rằng giá trị I_{mid} không giống như IC50, ngoại trừ trong trường hợp của hợp chất kìm tế bào hoàn toàn và tinh khiết). Do vậy, tối ưu dữ liệu vẽ lại đồ thị với phương trình A.7 thu được giá trị ước lượng của k_{max}, k_{min} và I_{mid}. Nếu hợp chất này là kìm tế bào (như được xác định trong bản mô tả này), giá trị k_{min} không thể nhỏ hơn 0. Đối với các hợp chất gây độc tế bào, k_{min} sẽ nhỏ hơn 0 và giá trị tuyệt đối k_{min} sẽ liên quan trực tiếp đến hiệu lực của hợp chất trong việc tiêu diệt các tế bào.

Các giá trị tối ưu thu được từ phương trình A.7 cũng có thể được sử dụng để xác định giá trị LCC. Theo định nghĩa, khi [I] = LCC, $k_p = 0$. Do vậy, trong các điều kiện này phương trình A.7 trở thành:

$$0 = \frac{(k_{max} - k_{min})}{1 + \frac{LCC}{I_{mid}}} + k_{min} \qquad (A.8)$$

Sắp xếp lại về mặt đại số phương trình A.8 thu được phương trình đối với LCC.

$$LCC = I_{mid}\left[\left(\frac{k_{max} - k_{min}}{-k_{min}}\right) - 1\right] \qquad (A.9)$$

Phân tích này được thao tác đơn giản bằng phần mềm làm tối ưu đường cong không tuyến tính và có thể là được áp dụng trong suốt quá trình thử nghiệm hoạt tính hợp chất trong tế bào nhờ quá trình phát hiện và phát triển thuốc. Theo cách này, LCC có thể tạo ra tham số có giá trị để đánh giá hợp chất SAR (mối quan hệ cấu trúc-hoạt tính).

Bảng 4 dưới đây cung cấp dữ liệu LCC và IC_{50} đối với các hợp chất nhất định theo sáng chế trên tế bào WSU-DLCL2.

Bảng 4

Hợp chất	11-day LCC (uM)	IC50 (uM)
	WSU-DLCL2	WSU-DLCL2
1	0,68	0,087
2	1,79	0,082

13	0,707	0,018
17	3,32	0,0072
36	0,368	0,011
44	0,182	0,0093
59	3,15	0,026
65	0,122	0,0018
69	0,0811	0,0062
75	0,0559	0,00097
87	0,0597	0,0057
67	0,084	0,0028
76	0,165	0,0062
141	0,0153	0,0023

Ví dụ 200: Thử nghiệm *in vivo*

Chuột nhắt

Chuột nhắt cái Fox Chase SCID® (CB17/Icr-*Prkdc*$_{scid}$/IcrIcoCrl, Charles River Laboratories) hoặc chuột nhắt khuyết thiếu tuyến ức (Crl:NU(Ncr)-*Foxn1*$_{nu}$, Charles River Laboratories) 8 tuần tuổi và có trọng lượng cơ thể (BW) nằm trong khoảng từ 16,0 đến 21,1 g trên D1 của nghiên cứu này. Các con chuột này được cho uống lượng nước theo yêu cầu (1ppm Cl thẩm thấu ngược) và NIH 31 được cải biến và Irradiated Lab Diet® chứa 18,0% protein thô, 5,0% chất béo thô, và 5,0% sợi thô. Chuột nhắt được đặt trong buồng trên ổ được chiếu xạ Enrich-o'cobs™ với thiết bị siêu cách ly trong chu trình chiếu sáng 12 giờ ở 20—22°C (68—72°F) và độ ẩm 40—60%. Tất cả các phương pháp đều theo hướng dẫn trong tài liệu *Guide for Care and Use of Laboratory Animals* về các phương pháp giam giữ, chăn nuôi, phẫu thuật, điều tiết cho ăn và chất lỏng, và chăm sóc thú y.

Nuôi cấy tế bào khối u

Dòng tế bào u bạch huyết của người thu được từ các nguồn khác nhau (ATCC, DSMZ), ví dụ, WSU-DLCL2 thu được từ DSMZ. Các dòng tế bào này được duy trì ở Piedmont dưới dạng môi trường nuôi cấy huyền phù trong môi trường RPMI-1640 chứa 100 đơn vị/mL muối natri penixilin G, 100g/ml streptomyxin, và 25g/ml gentamixin. Môi trường này được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò và 2 mM glutamin. Các tế bào được nuôi cấy trong bình cầu nuôi cấy mô trong tủ ấp được tạo ẩm ở 37°C, trong môi trường CO_2 5% và 95% không khí.

Nuôi cấy khối u *in vivo*

Dòng tế bào u bạch huyết của người, ví dụ, các tế bào WSU-DLCL2, được thu hoạch trong suốt quá trình sinh trưởng pha giữa log, và tái tạo huyền phù trong PBS bằng 50% Matrigel™

(BD Biosciences). Mỗi con chuột tiếp nhận 1 x 10^7 tế bào (0,2mL huyền phù tế bào) dưới da ở sườn phải. Khối u được kẹp theo hai kích thước để theo dõi sự sinh trưởng dưới dạng thể tích trung bình đạt được thể tích mong muốn nằm trong khoảng từ 80 đến 120 mm^3. Kích thước khối u, tính theo mm^3, được tính toán từ:

$$Kích\ thước\ khối\ u = \frac{w^2 \times l}{2}$$

Trong đó w = độ rộng và l = độ dài, tính theo mm, của khối u. Trọng lượng khối u có thể được ước tính với giả định rằng 1 mg là tương đương với 1 mm3 thể tích khối u. Sau 10-30 ngày chuột nhắt với khối u có thể tích nằm trong khoảng từ 108 đến 126 mm^3 được xếp vào nhóm xử lý với thể tích khối u trung bình nằm trong khoảng từ 117 đến 119 mm^3.

Chất thử nghiệm

Các hợp chất thử nghiệm được cất giữ ở nhiệt độ trong phòng và được bảo vệ tránh ánh sáng. Vào mỗi ngày xử lý, chế phẩm chứa hợp chất sạch (ví dụ, chế phẩm chứa muối của hợp chất 44 tri-HCl hoặc muối của hợp chất 87 tri-HCl), được điều chế bằng cách tạo huyền phù bột trong 0,5% natri carboxymetylxenluloza (NaCMC) và 0,1% Tween® 80 trong nước đã khử ion. Hợp chất 141 (không chứa bazơ) được hoà tan trong nước muối vô trùng và độ pH được điều chỉnh đến 4,5 bằng HCl sạch mỗi ngày. Các chất dẫn, 0,5% NaCMC và 0,1% Tween® 80 trong nước đã khử ion hoặc nước muối vô trùng pH 4,5, được sử dụng để xử lý nhóm đối chứng ở cùng phác đồ. Các chế phẩm này được bảo quản tránh ánh sáng ở 4°C trước khi dùng. Trừ khi có quy định khác, các hợp chất để tham chiếu và thử nghiệm trong thử nghiệm này là các hợp chất ở các dạng muối cụ thể của chúng được đề cập trong phần này.

Kế hoạch xử lý

Chuột nhắt được xử lý ở liều lượng hợp chất nằm trong khoảng từ 12,5 đến 600 mg/kg và bằng phác đồ TID (ba lần mỗi ngày mỗi 8h), BID (2 lần mỗi ngày mỗi 12 h) hoặc QD (mỗi ngày một lần) cho số lượng ngày khác nhau bằng cách đưa thức ăn bằng ống vào dạ dày qua đường miệng (hợp chất 44 hoặc 87) hoặc tiêm qua màng bụng (hợp chất 141). Mỗi liều này được phân phối ở thể tích là 0,2mL/20 g chuột nhắt (10mL/kg), và được điều chỉnh để ghi lại trọng lượng cuối của các con chuột riêng rẽ. Thời gian xử lý tối đa là 28 ngày.

Phân tích thể tích khối u trung bình (MTV) và mức ức chế phát triển khối u (TGI)

Hiệu quả xử lý được xác định vào ngày xử lý cuối. MTV(n), thể tích khối u trung bình đối với số lượng động vật, n, có thể đánh giá vào ngày cuối, được xác định cho mỗi nhóm. Tỷ lệ phần trăm ức chế phát triển khối u (%TGI) có thể được xác định theo vài cách. Trước tiên, sự khác nhau giữa MTV(n) được gọi là nhóm đối chứng và MTV(n) của nhóm được xử lý bằng thuốc được biểu diễn là tỷ lệ phần trăm của MTV(n) của nhóm đối chứng :

×100

Cách khác để tính toán % TGI là dựa vào sự thay đổi của kích thước khối u từ ngày thứ 1 đến ngày thứ n với n là ngày xử lý cuối.
×100

$$\Delta MTV_{đối\ chứng} = MTV(n)_{đối\ chứng} - MTV(1)_{đối\ chứng}$$

$$\Delta MTV_{xử\ lý} = MTV(n)_{xử\ lý} - MTV(1)_{xử\ lý}$$

Độc tính
Các con chuột được cân hằng ngày vào các ngày 1-5, và sau đó là hai lần mỗi tuần cho đến khi hoàn thành nghiên cứu. Các con chuột này được kiểm tra thường xuyên về các dấu hiệu rõ rệt của các bất lợi bất kỳ, các tác dụng phụ liên quan đến việc xử lý, mà đã được ghi nhận. Mức độ độc tính chấp nhận dduwwojc đối với liều lượng dung nạp tối đa (MTD) được xác định là mức mất BW trung bình của nhóm là thấp hơn 20% trong quá trình thử nghiệm, và mức chết không lớn hơn 10% do cách chết TR. Cách chết được phân loại là TR nếu đó là do tác dụng phụ của việc xử lý với bằng chứng là dấu hiệu lâm sàng và/hoặc mổ tử thi, hoặc do các lý do chưa biết trong quá trình định liều. Cách chết được phân loại là NTR nếu có bằng chứng cho thấy cách chết này không liên quan đến do tác dụng phụ của việc xử lý. Cách chết NTR trong khoảng thời gian định liều thường được phân loại là NTRa (do tai nạn hoặc lỗi của con người) hoặc NTRm (do sự lan tràn của khối u bởi sự xâm lấn và/hoặc di căn được xác nhận bởi việc mổ tử thi). Các con chuột được xử lý qua đường miệng bị chết vì các lý do chưa biết gây ra trong quá trình định liều có thể được phân loại là NTRu khi đặc tính nhóm không hỗ trợ việc phân loại TR và mổ tử thi, để loại trừ sai sót khi định liều, là không khả thi.
Lấy mẫu
Vào ngày 27 hoặc 28 trong quá trình nghiên cứu, chuột nhắt được lấy mẫu theo kiểu tiền đặc hiệu để đánh giá mức ức chế đích khối u. Khối u được thu hoạch từ chuột nhắt đặc hiệu trong các điều kiện không có RNAza và được cắt đôi. Mô của khối u đông lạnh từ mỗi con chuột được làm đông lạnh trong N_2 lỏng và được nghiền thành bột bằng cối và chày.

Phân tích thống kê và đồ họa
Tất cả các phân tích thống kê và đồ họa đều được thực hiện bằng Prism 3,03 (GraphPad) cho Window. Để thử nghiệm ý nghĩa thống kê giữa nhóm đối chứng và nhóm được xử lý trong toàn bộ thời gian xử lý, thử nghiệm đo ANOVA được lặp lại tiếp theo thử nghiệm đánh giá sau thử nghiệm nhiều so sánh Dunnets hoặc thử nghiệm ANOVA 2 cách được sử dụng. Báo cáo Rism thu được kết quả dưới dạng không có ý nghĩa (ns) ở $P > 0,05$, có ý nghĩa (được ký hiệu bằng "*") ở $0,01 < P < 0,05$, rất có ý nghĩa ("**") ở $0,001 < P < 0,01$ và cực có ý nghĩa ("***") ở $P < 0,001$.

Chiết histon

Để phân lập histon, 60-90 mg mô của khối u được nghiền đồng nhất trong 1.5 ml dung dịch đệm chiết nhân (10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl2, 25 mM KCl, 1% Triton X-100, 8.6% Sucrose, cộng với viên nén ức chế Roche proteaza 1836145) và được ủ trong đá trong 5 phút. Các nhân được thu gom bằng cách ly tâm ở 600 g trong 5 phút ở 4°C và được rửa 1 lần trong PBS. Dịch nổi được loại bỏ và histon được chiết trong 1 giờ, kết hợp rung mỗi 15 phút, với dung dịch axit sulfuric lạnh 0,4 N. Phần chiết được phân loại bằng cách ly tâm ở 10000 g trong 10 phút ở 4°C và được chuyển vào ống vi ly tâm sạch chứa 10x thể tích axeton được làm lạnh bằng đá. Histon được ly tâm ở -20°C trong 2 giờ qua đêm, tạo viên tròn bằng cách ly tâm ở 10000 g trong 10 phút, và được tái tạo huyền phù trong nước.

ELISA

Histon được điều chế ở các nồng độ tương đương trong dung dịch đệm phủ (PBS+0.05%BSA) thu được 0.5 ng/ul mẫu, và 100 ul mẫu chuẩn được bổ sung 2 lần giống nhau vào đĩa ELISA 96 lỗ (Thermo Labsystems, Immulon 4HBX #3885). Các đĩa này được đậy kín và ủ qua đêm ở 4°C. Các ngày tiếp theo, các đĩa được rửa 3x bằng 300 ul/lỗ PBST (PBS+0.05% Tween 20; 10X PBST, KPL #51-14-02) trên thiết bị rửa đĩa Bio Tek. Các đĩa này được phong bế bằng 300 ul/lỗ chất rửa giải (PBS+2%BSA+0.05% Tween 20), được ủ ở RT trong 2 giờ, và được rửa 3x bằng PBST. Tất cả các kháng thể được rửa giảI trong chất rửa giải. 100 ul/lỗ kháng-H3K27me3 (CST #9733, dung dịch gốc glyxerol 50% 1:1,000) hoặc kháng-tổng H3 (Abcam ab1791, 50% glyxerol 1:10,000) được bổ sung vào mỗi đĩa. Các đĩa được ủ trong 90 phút ở RT và được rửa 3x bằng PBST. 100 ul/lỗ kháng Rb-IgG-HRP (Cell Signaling Technology, 7074) được bổ sung 1:2,000 giữa đĩa H3K27Me3 và 1:6,000 và đĩa H3 và được ủ trong 90 phút ở RT. Các đĩa được rửa 4X bằng PBST. Để phát hiện, 100 ul/lỗ cơ chất TMB (BioFx Laboratories, #TMBS) được bổ sung và các đĩa được ủ trong bóng tối ở RT troong 5 min. Phản ứng được dừng bằng 100 ul/lỗ H_2SO_4 1N. Độ hấp thụ ở bước sóng 450 nm được đọc trên thiết bị đọc vi đĩa SpectaMax M5.

Kết quả

Nghiên cứu PD 7 ngày với hợp chất 87

Để thử nghiệm xem hợp chất 87 có thể điều biến mức H3K27me3 histon ở khối u *in vivo*, chuột có mô ghép WSU-DLCL2 được xử lý bằng hợp chất 87 ở 200 mg/kg BID hoặc 400 mg/kg QD hoặc chất dẫn thuốc (phác đồ BID) trong 7 ngày. Có 4 con chuột cho mỗi nhóm. Các con chuột được giết 3h sau liều dùng cuối và khối u được bảo quản ở trạng thái đông lạnh như được mô tả trên đây. Sau khi chiết histon, các mẫu được đưa vào thử nghiệm ELISA bằng cách sử dụng kháng thể kháng trực tiếp trạng thái được trimetyl hóa của histon H3K27 (H3K27me3) hoặc histon H3 tổng. Trên cơ sở các dữ liệu này, tỷ lệ giữa H3K27 được metyl

hóa tổng thể và H3K27 tổng được tính toán. Fig 4 thể hiện tỷ lệ metyl hóa tổng thể trung bình cho tất cả các nhóm được đo bằng ELISA và chỉ ra khoảng ức chế đích là từ 62,5% (400 mg/kg QD x 7) và 37,5% (200 mg/kg BID x 7) so với chất dẫn thuốc.

Nghiên cứu hiệu quả trong 28 ngày với hợp chất 141 ở mô hình ghép WSU-DLCL2
Để thử nghiệm xem hợp chất 141 có thể gây ra sự ức chế phát triển khối u *in vivo* ở chuột nhắt có khối u ghép WSU-DLCL2 được xử lý bằng hợp chất 141 at 12,5, 25 hoặc 50 mg/kg QD trong 28 ngày bằng cách tiêm qua màng bụng. Thể tích khối u và thể trọng được xác định hai lần mỗi tuần. Hợp chất 141 được dung nạp tốt ở tất cả các liều lượng với mức giảm cân thấp nhất. Nhóm chuột nhắt nghiên cứu song song (n=4 cho mỗi nhóm) được xử lý ở cùng liều lượng trong 7 ngày, và chuột nhắt được giết vào ngày 7, 3 h sau khi dùng liều cuối cùng để lấy mẫu khối u và đánh giá mức ức chế đích. Fig. 5 thể hiện kết quả của ELISA đo mức metyl hóa tổng thể của H3K27me3 được bình thường hóa so với H3 tổng. Có thể quan sát được mức ức chế đích phụ thuộc liều lượng nằm trong khoảng từ 39% đến 67% so với chất dẫn thuốc.
Fig. 6 thể hiện mức phát triển của khối u trong thời gian xử lý 28 ngày đối với nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất 141.
Hiệu quả của việc dùng chất dẫn thuốc được đưa vào cơ thể qua trong màng bụng có thể quan sát được vì sự phát triển của khối u là chậm hơn ở nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc và nhóm không được xử lý nhóm. Chỉ có nhóm được xử lý bằng hợp chất 141 (50 mg/kg QD x 28) liều lượng cao nhất có mức ức chế sự phát triển của khối u so với chất dẫn nhóm (33% được tính từ ngày 1, 43% được tính từ ngày 7). Sự phát triển của khối u không có ý nghĩa thống kê so với chất dẫn thuốc khi sử dụng ANOVA đo lặp lại, tiếp theo là kiểm tra sau thử nghiệm Dunnets, but kích thước khối u giai đoạn cuối nhỏ hơn một cách đáng kể ở nhóm được xử lý bằng 50 mg/kg DQ so với nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc (ANOVA 2 cách, kiểm tra sau thử nghiệm Bonferroni, $p < 0,0001$).

Nghiên cứu mức hiệu nghiệm với liều dùng hợp chất 44 tăng trong mô hình ghép WSU-DLCL2
Để thử nghiệm xem hợp chất 44 có thể gây ra tác dụng kháng khối u *in vivo* hay không ở chuột có khối u ghép WSU-DLCL2 được xử lý bằng hợp chất 44 ở 37.5, 75 hoặc 150 mg/kg TID trong 28 ngày. Có 12 con chuột cho mỗi nhóm cho mức hiệu lực của thử nghiệm. Nhóm nghiên cứu song song được định liều trong 7 ngày ở cùng liều lượng và phác đồ để đánh giá mức ức chế đích sau 7 ngày (n=6 cho mỗi nhóm). Fig. 7 thể hiện mức phát triển của khối u trong thời gian xử lý 28 ngày đối với nhóm dùng chất dẫn thuốc và nhóm được xử lý bằng hợp chất 44. Có thể quan sát được mức ức chế sự phát triển của khối u phụ thuộc liều lượng. Chỉ có nhóm được xử lý bằng liều lượng cao nhất là có ý nghĩa thống kê so với nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc nhờ kiểm tra sau thử nghiệm Dunnett và thử nghiệm đo ANOVA lặp lại. Mức

ức chế sự phát triển của khối u đối với nhóm được xử lý bằng liều lượng cao nhất là 58% (từ ngày 1) hoặc 73% (từ ngày 7) so với nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc.
Histon được chiết từ khối u được thu gom sau 7 ngày định liều (nhóm nghiên cứu song song PD) và ở thời điểm cuối của nghiên cứu vào ngày 28 đối với nhóm thử nghiệm có hiệu quả (3h sau khi dùng liều lượng cuối cho cả hai nhóm thử nghiệm). Fig. 8 cho thấy mức H3K27me3 metyl được điều biến bằng cách xử lý theo cách phụ thuộc liều lượng và có mức ức chế đích có ý nghĩa thống kê tốt hơn vào ngày 28 so với vào ngày 7 đối với nhóm được xử lý bằng liều lượng cao nhất (150 mg/kg TID).

Nghiên cứu hiệu quả với hợp chất 44 ở phác đồ liều lượng khác
Để đánh giá xem hợp chất 44 có dẫn đến việc ức chế sự phát triển của khối u ở phác đồ liều lượng khác ngoàiTID, nghiên cứu hiệu quả ghép WSU-DLCL2 được tiến hành trong đó các phác đồ TID, BID và QD được so sánh cạnh nhau. Có 12 con chuột nhắt cho mỗi nhóm, và các con chuột này được xử lý trong 28 ngày. Fig. 9 cho thấy sự phát triển của khối u trong thời gian xử lý 28 ngày đối với nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc và nhóm được xử lý bằng hợp chất 44. Mức ức chế sự phát triển của khối u có thể đạt được ở tất cả các liều lượng và phác đồ (Bảng 5 dưới đây: tổng kết về mức ức chế sự phát triển của khối u tạo ra bởi các phác đồ liều lượng khác nhau của hợp chất 44 ở mô hình ghép WSU-DLXC2). Mặc dù chỉ cho liều lượng 150 mg/kg TID và 225 mg/kg BID có ý nghĩa thống kê so với chất dẫn thuốc từ thử nghiệm đo lặp lại ANOVA và kiểm tra sau thử nghiệm Dunnett tất cả kích thước khối u giai đoạn cuối ở nhóm được xử lý bằng hợp chất 44 là có sai khác có ý nghĩa thống kê so với nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc từ thử nghiệm ANOVA 2 cách và kiểm tra sau thử nghiệm Bonferroni ($p < 0,0001$).
Bảng 5

Nhóm	% TGI từ ngày 1	% TGI từ ngày 7
150 mg/kg TID	73	86
225 mg/kg BID	71	80
300 mg/kg BID	57	67
600 mg/kg QD	58	70

Vào ngày 28 chuột nhắt được giết và khối u được thu gom 3h sau khi dùng liều cuối cùng để đánh giá mức ức chế đích. Fig. 10 cho thấy rằng việc xử lý bằng hợp chất 44 tạo ra mức ức chế đích tương tự ở tất cả các liều lượng và phác đồ.
Ví dụ 201: Hiệu quả chống ung thư của hợp chất 44 đối với mô hình ghép chuột nhắt lympho tế bào B lớn lan tỏa ở người KARPAS-422
Hợp chất 44 (dạng muối HCl) được thử nghiệm về hoạt tính chống ung thư của nó ở mô hình ghép chuột nhắt KARPAS-422, mà là mô hình ghép chuột nhắt lympho tế bào B lớn lan tỏa ở

người. Trừ khi có quy định khác, hợp chất 44 dùng để chỉ và được thử nghiệm trong thử nghiệm này là dạng muối tri-HCl. 45 chuột nhắt cái CAnN.Cg-Foxn1nu/CrlCrlj (Charles River Laboratories Japan) có khối u KARPAS-422 với thể tích khối u trung bình (TV) đạt xấp xỉ 150 mm^3 được chọn tính theo TV của chúng, và được chia một cách ngẫu nhiên thành năm nhóm. Các nhóm được bắt đầu cho dùng qua đường miệng hợp chất 44 (80,5, 161, 322, và 644 mg/kg) hoặc chất dẫn thuốc vào ngày 1. Hợp chất 44 được cấp một lần hằng ngày vào ngày 1 và ngày 29 và hai lần hằng ngày từ ngày 2 đến ngày 28. Thể tích dùng (0,1mL/10 g thể trọng) được tính toán từ thể trọng trước khi dùng. TV và thể trọng được đo hai lần một tuần. Việc thiết kế cho thử nghiệm này được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6: Sơ đồ định liều

Nhóm	Số con chuột thử nghiệm	Xử lý (hai lần mỗi ngày)	Đường dùng và phác đồ
1	9	Chất dẫn thuốc (0,5% Metyl Xenluloza, 0,1% Tween-80)	PO; bid x 28 ngày
2	9	80,5 mg/kg hợp chất 44 (HCl muối)	PO; bid x 28 ngày
3	9	161 mg/kg hợp chất 44 (HCl muối)	PO; bid x 28 ngày
4	9	322 mg/kg hợp chất 44 (HCl muối)	PO; bid x 28 ngày
5	9	644 mg/kg hợp chất 44 (HCl muối)	PO; bid x 28 ngày

TV được tính toán từ các phép đo bằng compa bởi công thức cho thể tích của elipsoit mở rộng $(LxW^2)/2$, trong đó L và W lần lượt là kích thước đo chiều dài và chiều rộng trực giao (mm).

Dữ liệu được biểu diễn dưới dạng giá trị trung bình - độ lệch chuẩn (SD). Sự khác nhau về TV giữa nhóm được xử lý bằng chất dẫn thuốc và nhóm được xử lý bằng hợp chất 44 được phân tích bằng phép phân tích đo lặp lại đối với phương sai (ANOVA) tiếp theo là thử nghiệm nhiều so sánh dạng Dunnett. Giá trị $P < 0,05$ (hai phía) được xem là có ý nghĩa thống kê. Các phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng gói phần mềm Prism 5 phiên bản 5,04 (Phần mềm GraphPad, Inc., CA, USA).

Trong thời gian xử lý, liều lượng 644 mg/kg gây chết hai trong số chín con chuột nhắt. Liều lượng được dung nạp tối đa được xác định là 322 mg/kg, tại đó liều lượng không gây chết hoặc không làm giảm thể trọng được ghi lại, trong nghiên cứu (Fig. 11 và Bảng 7).

Hợp chất 44 cho thấy hiệu quả kháng khối u đáng kể đối với thể ghép lympho tế bào B lớn lan tỏa KARPAS-422 ở tất cả liều lượng vào ngày 29 theo cách phụ thuộc liều lượng (Fig. 12). Hiệu quả ức chế sự sinh trưởng của khối u quan sát được ở 80,5 mg/kg. Mức suy thoáI khối u quan sát được ở 161 và 322 mg/kg.

Bảng 7: Hiệu quả của hợp chất 44 đối với tỷ lệ tử vong của chuột nhắt

Xử lý hai lần mỗi ngày	Số con chết/tổng số con chuột thử nghiệm
Chất dẫn thuốc	0/9
Cpd 44 (muối HCl) 80,5 mg/kg	0/9
Cpd 44 (muối HCl) 161 mg/kg	0/9
Cpd 44(muối HCl) 322 mg/kg	0/9
Cpd 44 (muối HCl) 644 mg/kg	2/9

Tài liệu tham khảo

Toàn bộ phần mô tả của các tài liệu sáng chế và các bài báo khoa học được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn nhằm tất cả các mục đích.

Dạng tương đương

Sáng chế có thể được thể hiện ở các dạng cụ thể khác nhau mà không tách rời khỏi nội dung của sáng chế hoặc các dấu hiệu đặc trưng cơ bản của nó. Do đó, các phương án trên đây được xem xét trong tất cả các khía cạnh mang tính chất minh họa chứ không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế được đề cập trong bản mô tả này. Do đó, phạm vi của sáng chế được chỉ ra bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo đây chứ không phải bởi phần mô tả trên đây, và tất cả các thay đổi nằm trong ý nghĩa và dạng tương đương của yêu cầu bảo hộ đều được dự định chấp nhận trong phạm vi của sáng chế.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> EPIZYME, INC.

<120> HỢP CHẤT BENZEN ĐƯỢC THẾ ARYL HOẶC HETEROARYL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> 41478-507001WO

<150> 61/474,821
<151> 2011-04-13

<150> 61/499,595
<151> 2011-06-21

<160> 2

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 26
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit được tổng hợp bằng hóa học

<220>
<221> Dấu hiệu MISC
<222> (26)..(26)
<223> trong đó biotin và amit được kết hợp

<400> 1

Ala Thr Lys Ala Ala Arg Lys Ser Ala Pro Ala Thr Gly Gly Val Lys
1 5 10 15

Lys Pro His Arg Tyr Arg Pro Gly Gly Lys
20 25

<210> 2
<211> 26

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Polypeptit được tổng hợp bằng hóa học

<220>
<221> Dấu hiệu MISC
<222> (7)..(7)
<223> trong đó lysin được đimetyl hóa

<220>
<221> Dấu hiệu MISC
<222> (26)..(26)
<223> trong đó biotin và amit được kết hợp

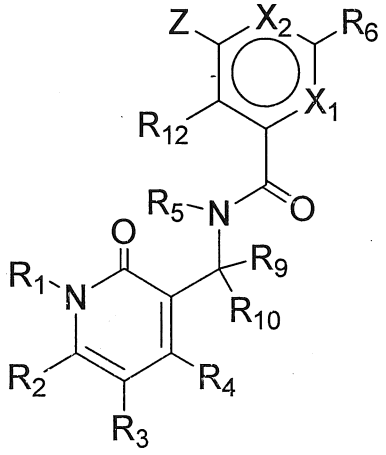
<400> 2

Ala Thr Lys Ala Ala Arg Lys Ser Ala Pro Ala Thr Gly Gly Val Lys
1 5 10 15

Lys Pro His Arg Tyr Arg Pro Gly Gly Lys
20 25

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của chúng:



(I),

trong đó

X_1 là N hoặc CR_{11};

X_2 là N hoặc CR_{13};

Z là NR_7R_8, OR_7, $S(O)_nR_7$, hoặc $CR_7R_8R_{14}$, trong đó n bằng 0, 1, hoặc 2;

mỗi R_1, R_5, R_9, và R_{10} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

mỗi R_2, R_3, và R_4 độc lập là $-Q_1$-T_1, trong đó Q_1 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_1 là H, halo, hyđroxyl, COOH, xyano, hoặc R_{S1}, trong đó R_{S1} là C_1-C_3 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxyl, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và R_{S1} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, oxo, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R_6 là C_6-C_{10} aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2$-T_2, trong đó Q_2 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_2 là H, halo, xyano, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$,$-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-NR_bC(O)OR_a$, $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, hoặc R_{S2}, trong đó mỗi R_a, R_b, và R_c độc lập là H hoặc R_{S3}, A^- là anion dược

dụng, mỗi R_{S2} và R_{S3} độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa, và mỗi R_{S2}, R_{S3}, và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh được tạo thành bởi R_a và R_b, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3$-T_3, trong đó Q_3 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_3 được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, OR_d, $COOR_d$, $-S(O)_2R_d$, $-NR_dR_e$, và $-C(O)NR_dR_e$, mỗi R_d và R_e độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc $-Q_3$-T_3 là oxo; hoặc hai $-Q_2$-T_2 cạnh nhau bất kỳ, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, $C(O)O$-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R_7 là $-Q_4$-T_4, trong đó Q_4 là liên kết, cầu nối C_1-C_4 alkyl, hoặc cầu nối C_2-C_4 alkenyl, mỗi cầu nối tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_4 là H, halo, xyano, NR_fR_g, $-OR_f$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)NR_fR_g$, $-C(O)NR_fOR_g$, $-NR_fC(O)R_g$, $-S(O)_2R_f$, hoặc R_{S4}, trong đó mỗi R_f và R_g độc lập là H hoặc R_{S5}, mỗi R_{S4} và R_{S5} độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và mỗi R_{S4} và R_{S5} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5$-T_5, trong đó Q_5 là liên kết, C(O), $C(O)NR_k$, $NR_kC(O)$, $S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, R_k là H hoặc C_1-C_6 alkyl, và T_5 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$ trong đó q bằng 0, 1, hoặc 2 và R_q là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_5 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono- C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh trừ khi T_5 là H, halo, hyđroxyl, hoặc xyano; hoặc $-Q_5$-T_5 là oxo;

mỗi R_8, R_{11}, R_{12}, và R_{13} độc lập là H, halo, hyđroxyl, COOH, xyano, R_{S6}, OR_{S6}, hoặc $COOR_{S6}$, trong đó R_{S6} là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, hoặc đi-C_1-C_6 alkylamino, và R_{S6} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, $C(O)O$-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6

alkylamino, và đi-C_1-C_6 alkylamino; hoặc R_7 và R_8, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại khác nữa, hoặc R_7 và R_8, cùng với nguyên tử C mà chúng được gắn vào, tạo thành C_3-C_8 xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, và mỗi vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh hoặc C_3-C_8 xycloalkyl được tạo thành bởi R_7 và R_8 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_6$-T_6, trong đó Q_6 là liên kết, C(O), $C(O)NR_m$, $NR_mC(O)$, $S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, R_m là H hoặc C_1-C_6 alkyl, và T_6 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_pR_p$ trong đó p bằng 0, 1, hoặc 2 và R_p là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_6 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh trừ khi T_6 là H, halo, hyđroxyl, hoặc xyano; hoặc $-Q_6$-T_6 là oxo; và

R_{14} không có mặt, là H, hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó

X_1 là N hoặc CR_{11};

X_2 là N hoặc CR_{13};

Z là NR_7R_8, OR_7, SR_7, hoặc $CR_7R_8R_{14}$;

mỗi R_1, R_5, R_9, và R_{10} độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

mỗi R_2, R_3, và R_4 độc lập là $-Q_1$-T_1, trong đó Q_1 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_1 là H, halo, hyđroxyl, COOH, xyano, hoặc R_{S1}, trong đó R_{S1} là C_1-C_3 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_1-C_6 alkoxyl, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và R_{S1} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, oxo, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6

alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh;

R_6 là C_6-C_{10} aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2$-T_2, trong đó Q_2 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_2 là H, halo, xyano, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$,$-C(O)R_a$, $-C(O)OR_a$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-NR_bC(O)OR_a$, $-S(O)_2R_a$, $-S(O)_2NR_aR_b$, hoặc R_{S2}, trong đó mỗi R_a, R_b, và R_c độc lập là H hoặc R_{S3}, A^- là anion dược dụng, mỗi R_{S2} và R_{S3} độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa, và mỗi R_{S2}, R_{S3}, và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh được tạo thành bởi R_a và R_b, tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều một hoặc nhiều $-Q_3$-T_3, trong đó Q_3 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_3 được chọn từ nhóm bao gồm halo, xyano, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, OR_d, $COOR_d$, $-S(O)_2R_d$, $-NR_dR_e$, và $-C(O)NR_dR_e$, mỗi R_d và R_e độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc $-Q_3$-T_3 là oxo; hoặc hai $-Q_2$-T_2 cạnh nhau bất kỳ, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S và tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; với điều kiện $-Q_2$-T_2 không phải là H;

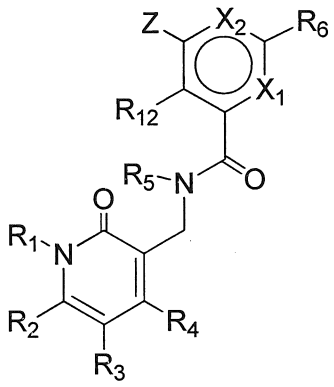
R_7 là $-Q_4$-T_4, trong đó Q_4 là liên kết, cầu nối C_1-C_4 alkyl, hoặc cầu nối C_2-C_4 alkenyl, mỗi cầu nối tuỳ ý được thế bằng halo, xyano, hyđroxyl hoặc C_1-C_6 alkoxy, và T_4 là H, halo, xyano, NR_fR_g, $-OR_f$, $-C(O)R_f$, $-C(O)OR_f$, $-C(O)NR_fR_g$, $-C(O)NR_fOR_g$, $-NR_fC(O)R_g$, $-S(O)_2R_f$, hoặc R_{S4}, trong đó mỗi R_f và R_g độc lập là H hoặc R_{S5}, mỗi R_{S4} và R_{S5} độc lập là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và mỗi R_{S4} và R_{S5} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5$-T_5, trong đó Q_5 là liên kết, C(O), $C(O)NR_k$, $NR_kC(O)$, $S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, R_k là H hoặc C_1-C_6 alkyl, và T_5 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl,C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$ trong đó q bằng 0, 1, hoặc 2 và R_q là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_5 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl,

xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh trừ khi T_5 là H, halo, hyđroxyl, hoặc xyano; hoặc $-Q_5$-T_5 là oxo; với điều kiện R_7 không phải là H;

mỗi R_8, R_{11}, R_{12}, và R_{13} độc lập là H, halo, hyđroxyl, COOH, xyano, R_{S6}, OR_{S6}, hoặc $COOR_{S6}$, trong đó R_{S6} là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, hoặc đi-C_1-C_6 alkylamino, và R_{S6} tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, và đi-C_1-C_6 alkylamino; hoặc R_7 và R_8, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 0 đến 2 nguyên tử khác loại khác nữa, hoặc R_7 và R_8, cùng với nguyên tử C mà chúng được gắn vào, tạo thành C_3-C_8 xycloalkyl hoặc vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại, và mỗi vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 11 cạnh hoặc C_3-C_8 xycloalkyl được tạo thành bởi R_7 và R_8 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_6$-T_6, trong đó Q_6 là liên kết, C(O), $C(O)NR_m$, $NR_mC(O)$, $S(O)_2$, hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, R_m là H hoặc C_1-C_6 alkyl, và T_6 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, hoặc $S(O)_pR_p$ trong đó p bằng 0, 1, hoặc 2 và R_p là C_1-C_6 alkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, và T_6 tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, hyđroxyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh trừ khi T_6 là H, halo, hyđroxyl, hoặc xyano; hoặc $-Q_6$-T_6 là oxo; và

R_{14} không có mặt, H, hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, và heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (Ia):



(Ia).

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó X_1 là CR_{11} và X_2 là CR_{13}.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó X_1 là CR_{11} và X_2 là N.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó X_1 là N và X_2 là CR_{13}.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó X_1 là N và X_2 là N.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó Z là NR_7R_8.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó Z là $CR_7R_8R_{14}$.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó Z là OR_7.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó Z là SR_7.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R_6 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2$-T_2.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R_6 là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ N, O, và S và tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2$-T_2.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và 13, trong đó R_6 là pyriđinyl, pyrazolyl, pyrimiđinyl, quinolinyl, tetrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furyl, hoặc thienyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2-T_2$.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó T_2 là $-NR_aR_b$ hoặc $-C(O)NR_aR_b$, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa, C_1-C_6 alkyl và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3-T_3$.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó Q_2 là cầu nối C_1-C_3 alkyl tuỳ ý được thế bằng halo hoặc hyđroxyl.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó R_7 là C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó R_7 là heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó R_7 là piperiđinyl, tetrahyđropyran, tetrahyđro-2H-thiopyranyl,xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó một hoặc nhiều $-Q_5-T_5$ là oxo.

21. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó T_5 là H, halo, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{10} aryl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh.

22. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó Q_5 là liên kết và T_5 là amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh.

23. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó Q_5 là CO, $S(O)_2$, hoặc NHC(O); và T_5 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkoxyl, C_3-C_8 xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh.

24. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó Q_5 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_5 là H hoặc C_6-C_{10} aryl.

25. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó Q_5 là cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_5 là C_3-C_8 xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 12 cạnh, hoặc $S(O)_qR_q$.

26. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 25, trong đó R_{11} là H.

27. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 và 26, trong đó R_7 là xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một $-Q_5$-T_5.

28. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, 26 và 27, trong đó Q_5 là NHC(O) và T_5 là C_1-C_6 alkyl hoặc C_1-C_6 alkoxy.

29. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 và 26, trong đó R_7 là isopropyl.

30. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29, trong đó mỗi R_2 và R_4 độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, đi-C_1-C_6 alkylamino, hoặc C_6-C_{10} aryl.

31. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 30, trong đó mỗi R_2 và R_4 là metyl.

32. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 31, trong đó R_1 là H.

33. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 32, trong đó R_{12} là H, metyl, etyl, etenyl, hoặc halo.

34. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, trong đó R_{12} là metyl.

35. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, trong đó R_{12} là etyl.

36. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 33, trong đó R_{12} là etenyl.

37. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 36, trong đó R_8 là H, metyl, hoặc etyl.

38. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 37, trong đó R_8 là metyl.

39. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 37, trong đó R_8 là etyl.

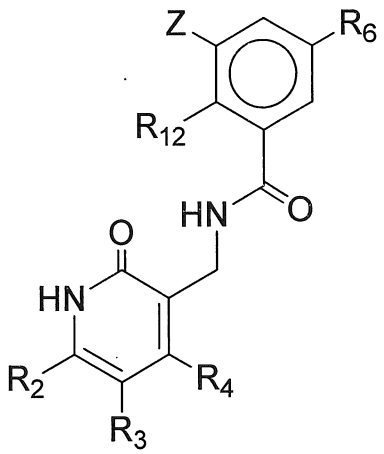
40. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, từ 12 đến 14, 26, và từ 30 đến 36, trong đó Z là NR_7R_8 hoặc $CR_7R_8R_{14}$ trong đó R_7 và R_8, cùng với nguyên tử mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng được chọn từ nhóm bao gồm piperiđinyl, morpholinyl, piperazinyl, và xyclohexenyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một $-Q_6$-T_6.

41. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 40, trong đó R_{13} là H hoặc metyl.

42. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 41, trong đó R_{13} là H.

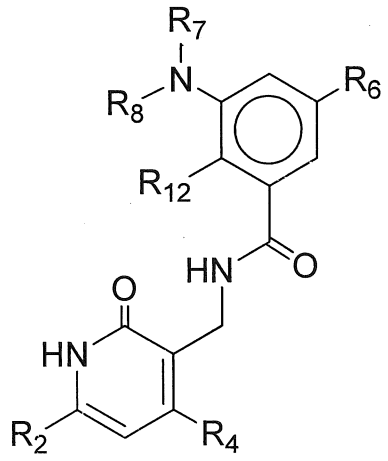
43. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 42, trong đó R_3 là H.

44. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức (Ie):



(Ie).

45. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất này có công thức (Ig):

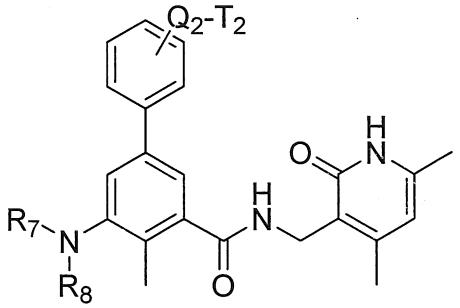


(Ig),

trong đó mỗi R_2, R_4 và R_{12} độc lập là C_{1-6} alkyl.

46. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44 và 45, trong đó R_6 là C_6-C_{10} aryl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi phần tử này tuỳ ý, độc lập được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_2$-T_2, trong đó Q_2 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl, và T_2 là H, halo, xyano, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, $-C(O)NR_aR_b$, $-NR_bC(O)R_a$, $-S(O)_2R_a$, hoặc R_{S2}, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là H hoặc R_{S3}, mỗi R_{S2} và R_{S3} độc lập là C_1-C_6 alkyl, hoặc R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa, và mỗi R_{S2}, R_{S3}, và vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh được tạo thành bởi R_a và R_b, tuỳ ý, độc lập được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3$-T_3, trong đó Q_3 là liên kết hoặc cầu nối C_1-C_3 alkyl và T_3 được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_6 alkyl, heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, OR_d, $-S(O)_2R_d$, và $-NR_dR_e$, mỗi R_d và R_e độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl, hoặc $-Q_3$-T_3 là oxo; hoặc hai $-Q_2$-T_2 cạnh nhau bất kỳ, cùng với các nguyên tử mà chúng được gắn vào tạo thành vòng có 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S.

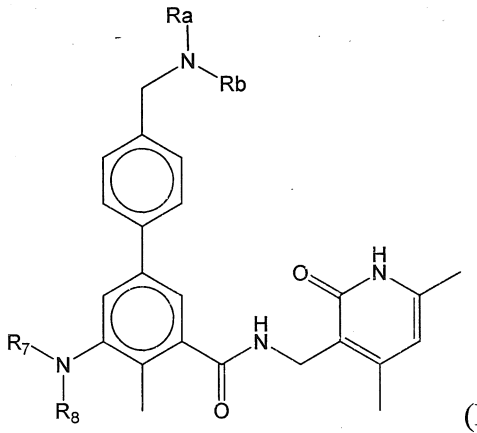
47. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44 và 45, trong đó hợp chất này có công thức (II):



(II),

trong đó Q_2 là liên kết hoặc metyl cầu nối, T_2 là H, halo, $-OR_a$, $-NR_aR_b$, $-(NR_aR_bR_c)^+A^-$, hoặc $-S(O)_2NR_aR_b$, R_7 là piperiđinyl, tetrahyđropyran, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một $-Q_5$-T_5 và R_8 là etyl.

48. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44 và 45, trong đó hợp chất này có công thức (IIa):



(IIa).

49. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44, 45, 47 và 48, trong đó mỗi R_a và R_b độc lập là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3$-T_3.

50. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44, 45, 47 và 48, trong đó một trong số R_a và R_b là H.

51. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44, 45, 47 và 48, trong đó R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh có 0 hoặc 1 nguyên tử khác loại khác nữa với nguyên tử N và vòng này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3$-T_3.

52. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44, 45, 47 và 48, trong đó R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành azetiđinyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, pyrazoliđinyl, oxazoliđinyl, isoxazoliđinyl, triazoliđinyl, tetrahyđrofuranyl, piperiđinyl, 1,2,3,6-tetrahyđropyriđinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl, và vòng này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_3$-T_3.

53. Hợp chất theo điểm 52, trong đó R_a và R_b, cùng với nguyên tử N mà chúng được gắn vào, tạo thành morpholinyl.

54. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44, 45, và từ 47 đến 53, trong đó R_7 là C_3-C_8 xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có từ 4 đến 7 cạnh, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5$-T_5.

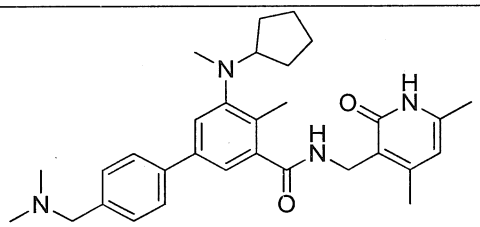
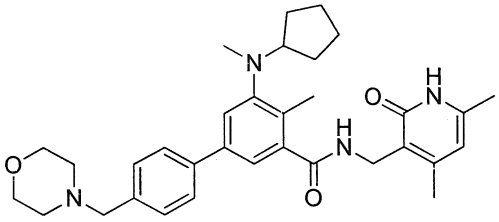
55. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44, 45, và từ 47 đến 53, trong đó R_7 là piperiđinyl, tetrahyđropyran, tetrahyđro-2H-thiopyranyl, xyclopentyl, xyclohexyl, pyroliđinyl, hoặc xycloheptyl, mỗi phần tử này tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều $-Q_5$-T_5.

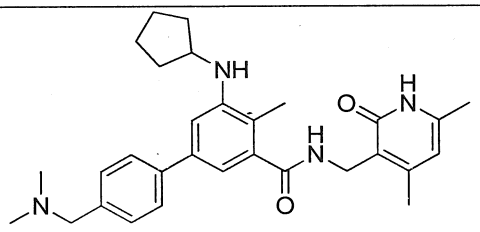
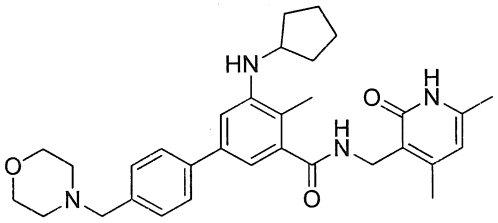
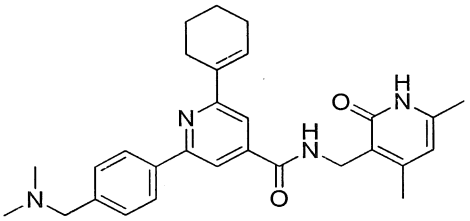
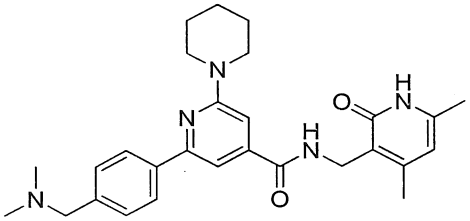
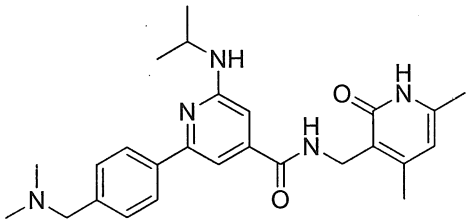
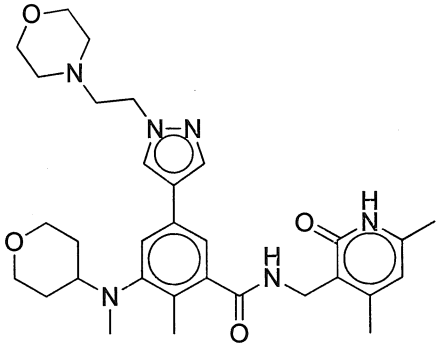
56. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44, 45, và từ 47 đến 53, trong đó R_7 là tetrahyđropyran.

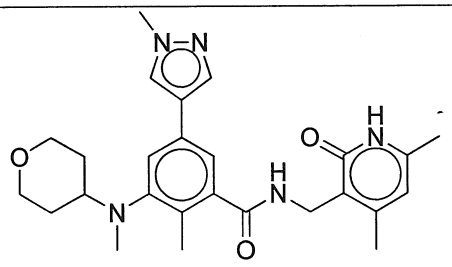
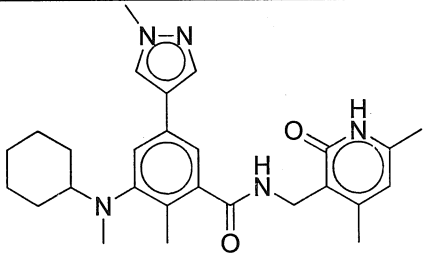
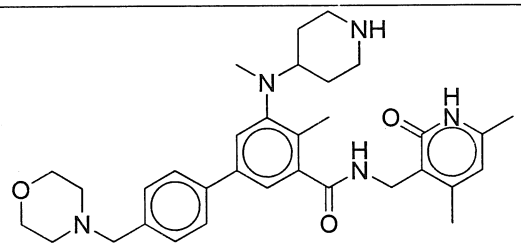
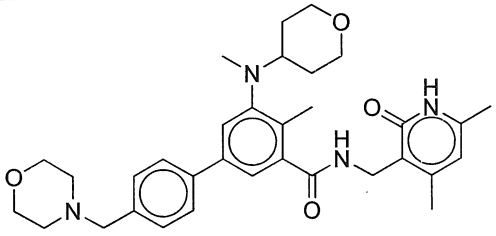
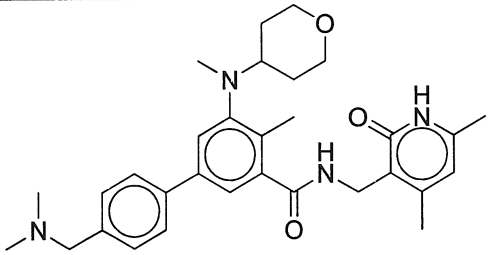
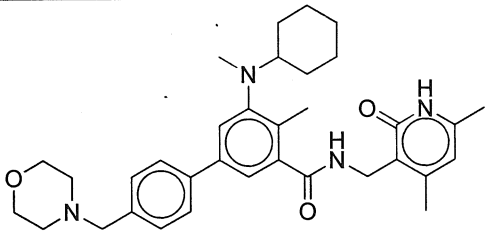
57. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44, 45, và từ 47 đến 56, R_8 là H hoặc C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, hyđroxyl, COOH, C(O)O-C_1-C_6 alkyl, xyano, C_1-C_6 alkoxyl, amino, mono-C_1-C_6 alkylamino, và đi-C_1-C_6 alkylamino.

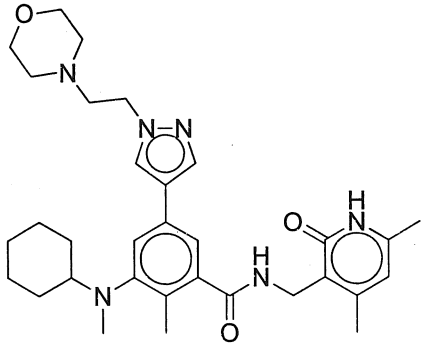
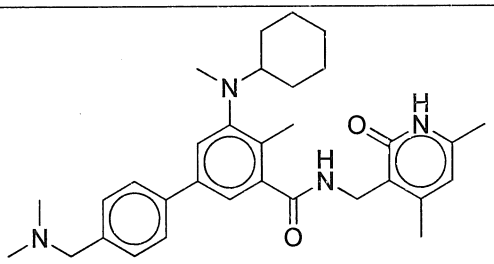
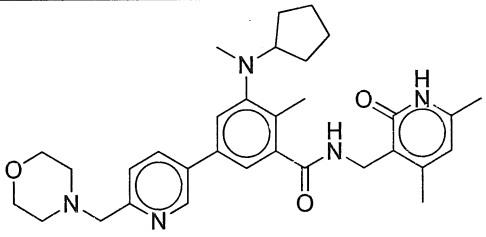
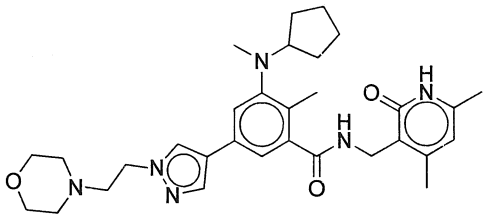
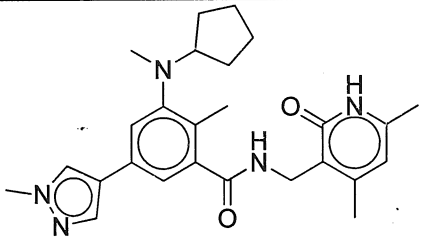
58. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, 44, 45, và từ 47 đến 56, trong đó R_8 là H, metyl, hoặc etyl.

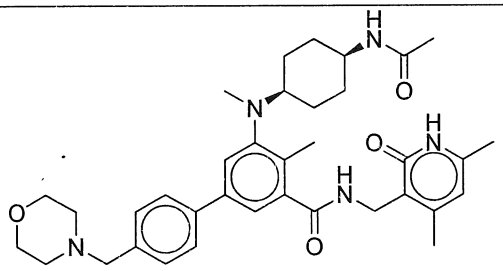
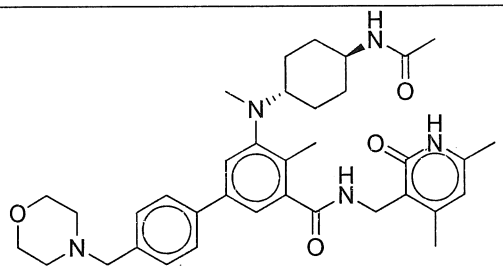
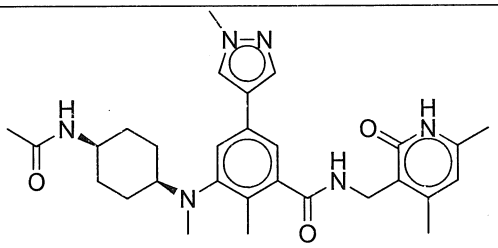
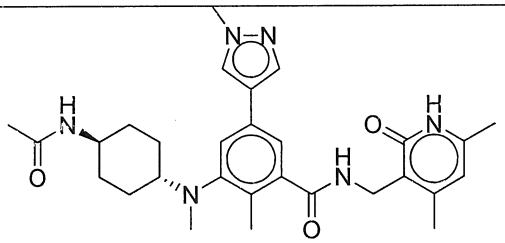
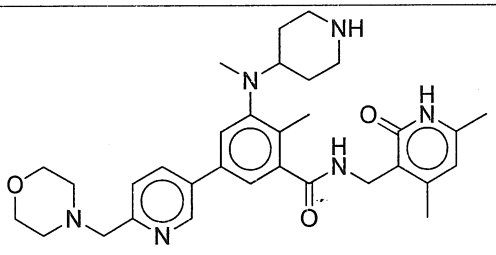
59. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

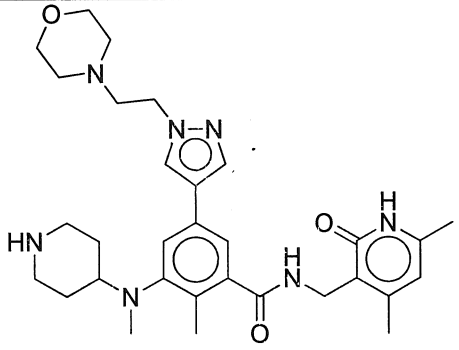
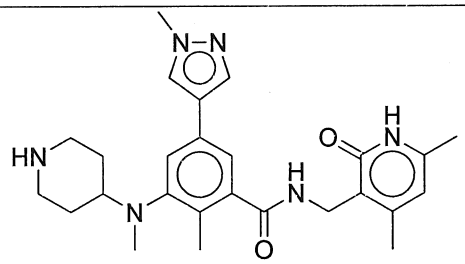
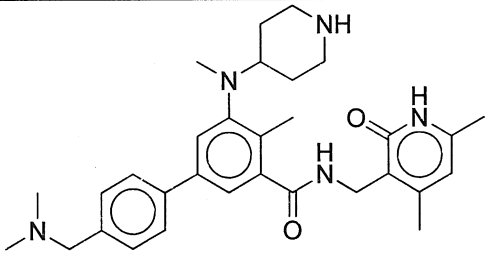
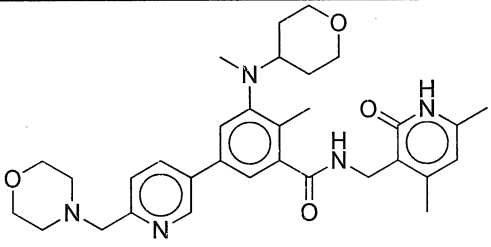
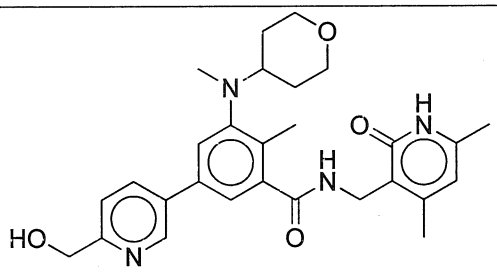
Hợp chất số	Cấu trúc
1	
2	

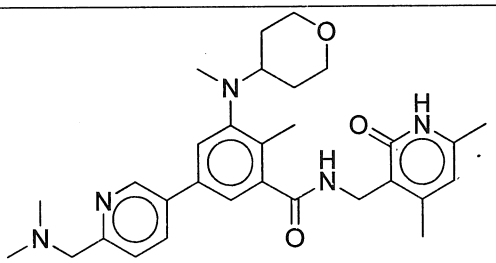
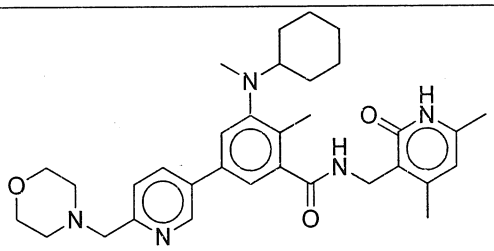
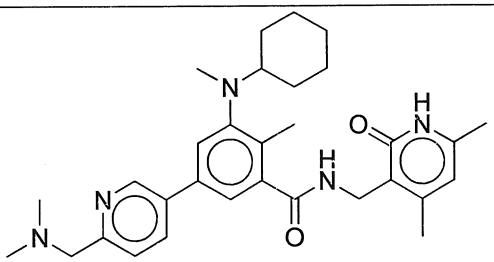
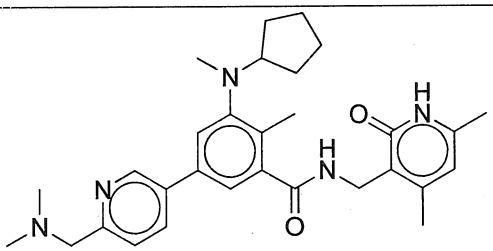
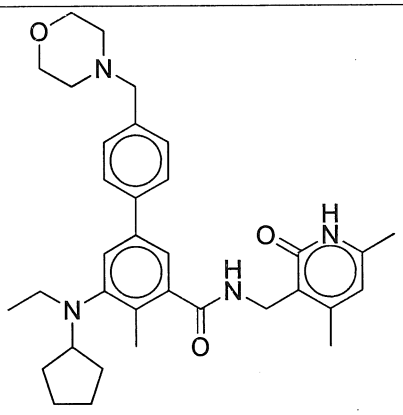
Hợp chất số	Cấu trúc
3	
4	
5	
6	
7	
8	

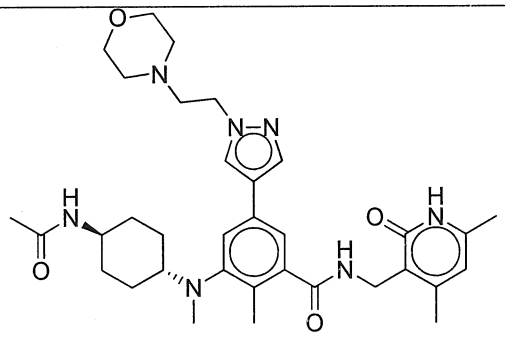
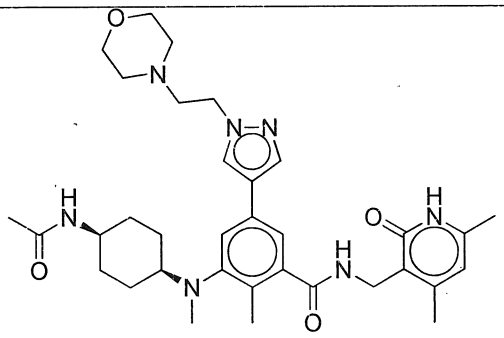
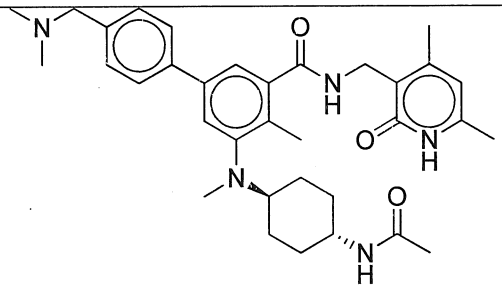
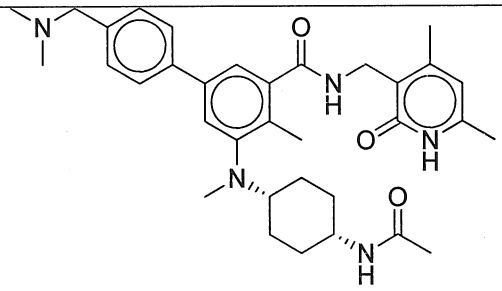
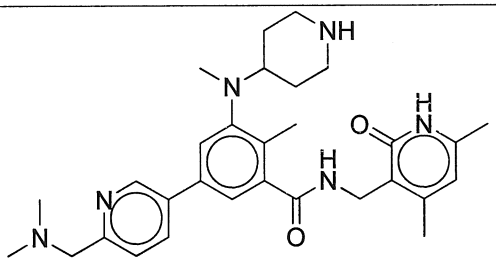
Hợp chất số	Cấu trúc
9	
10	
11	
12	
13	
14	

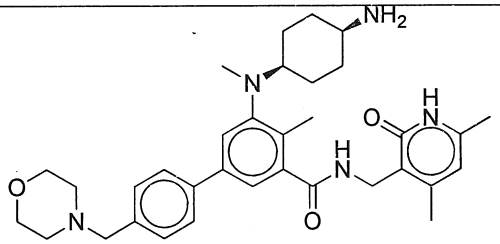
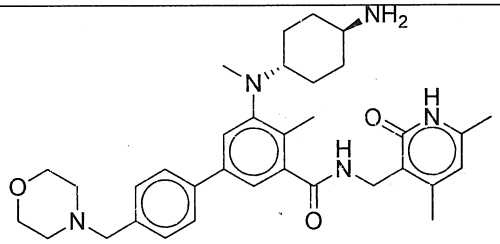
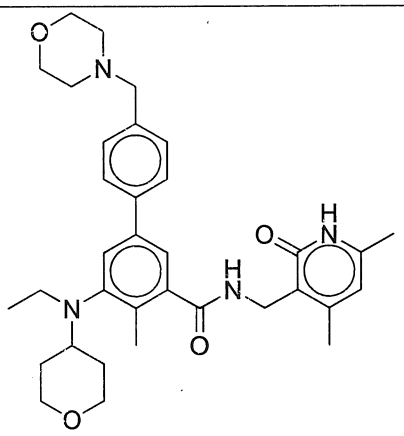
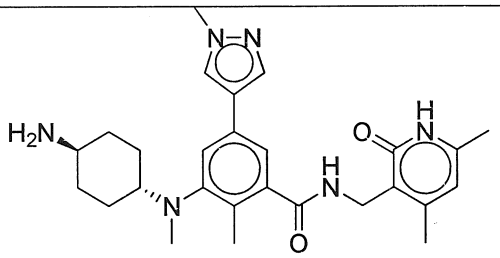
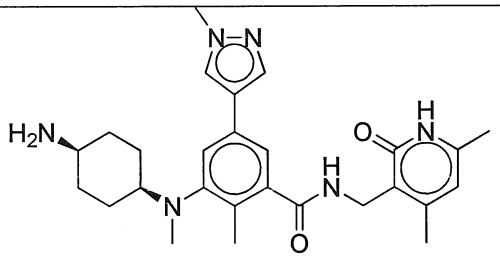
Hợp chất số	Cấu trúc
15	
16	
17	
18	
19	

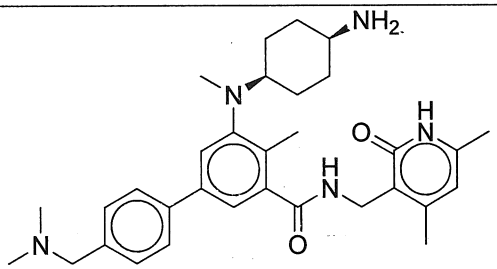
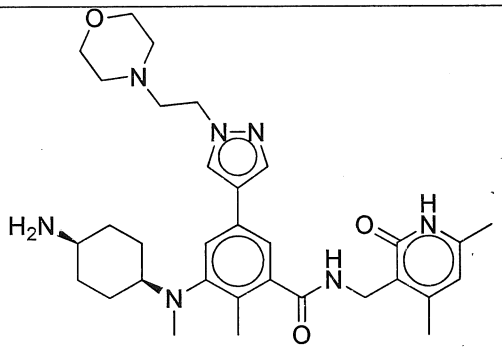
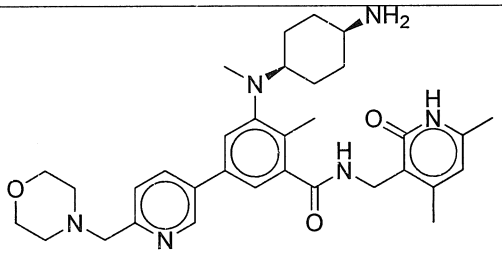
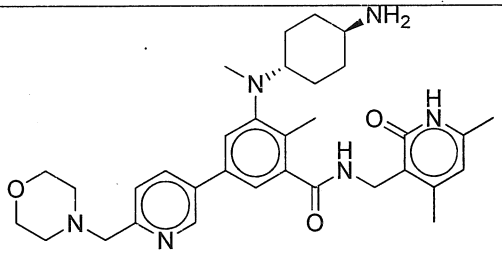
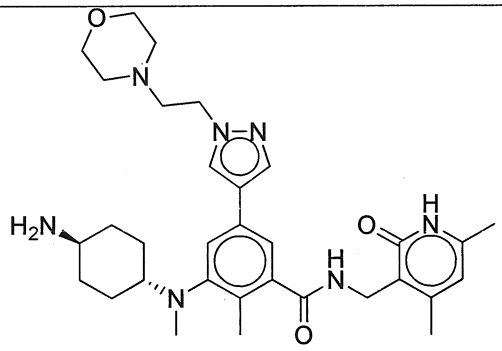
Hợp chất số	Cấu trúc
20	
21	
22	
23	
24	

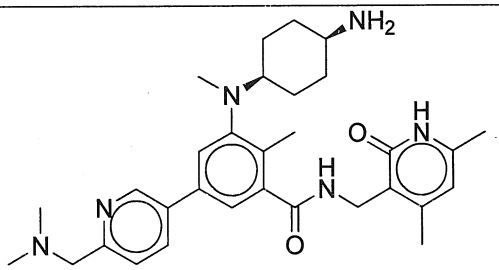
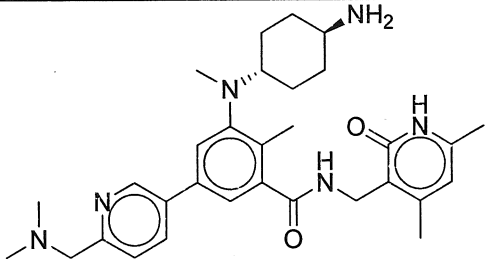
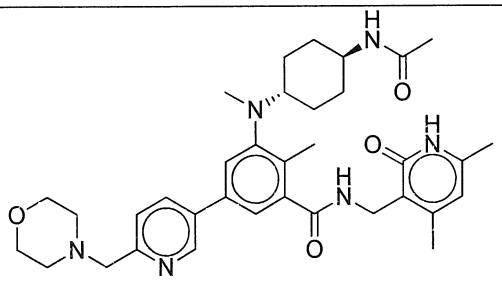
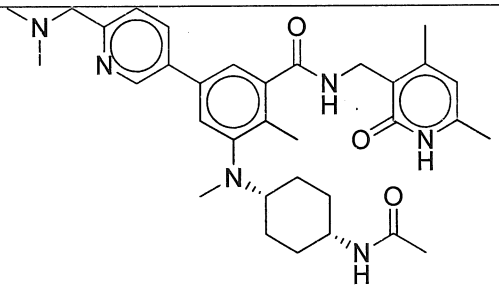
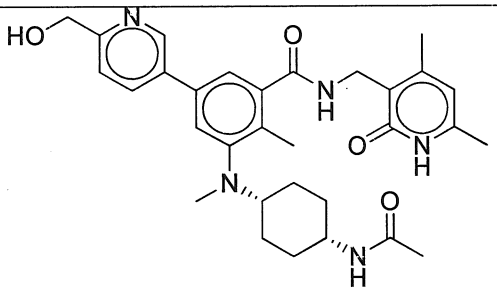
Hợp chất số	Cấu trúc
25	
26	
27	
28	
29	

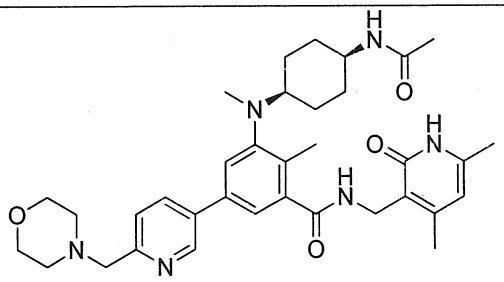
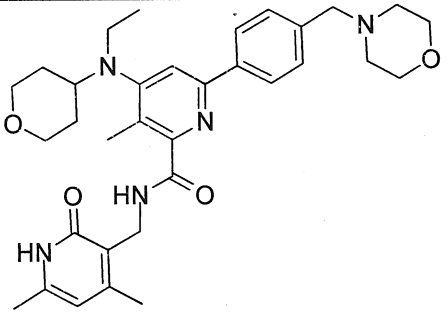
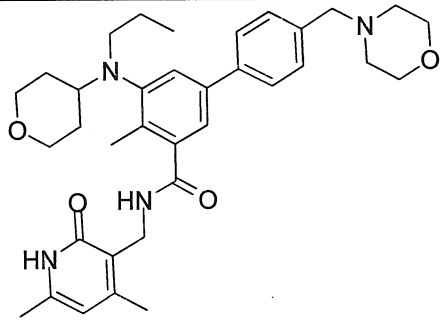
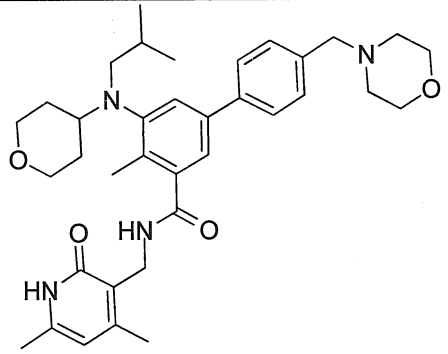
Hợp chất số	Cấu trúc
30	
31	
32	
35	
36	

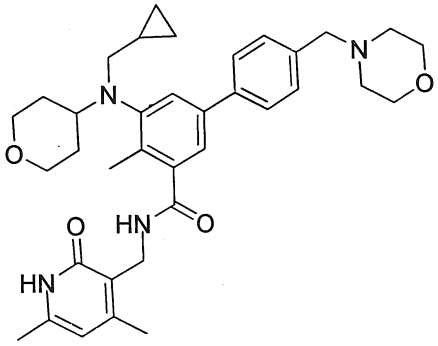
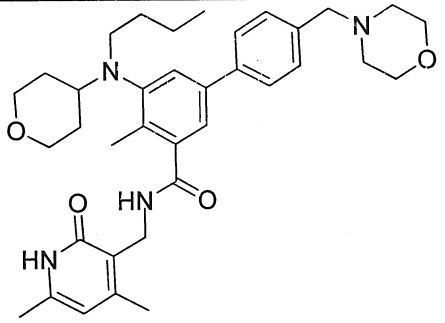
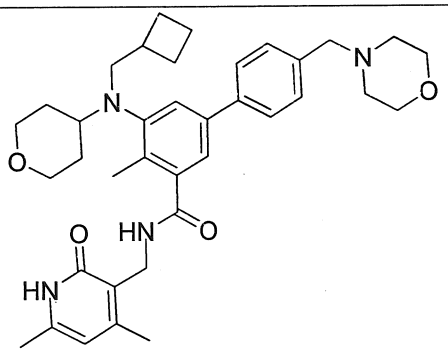
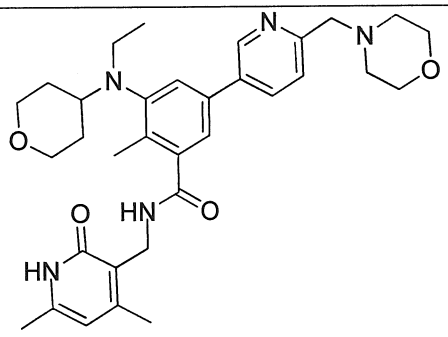
Hợp chất số	Cấu trúc
37	
38	
39	
40	
41	

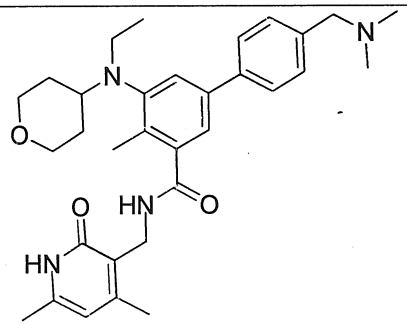
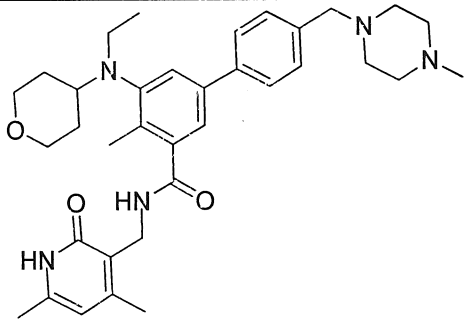
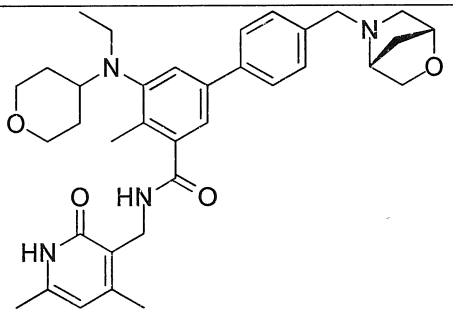
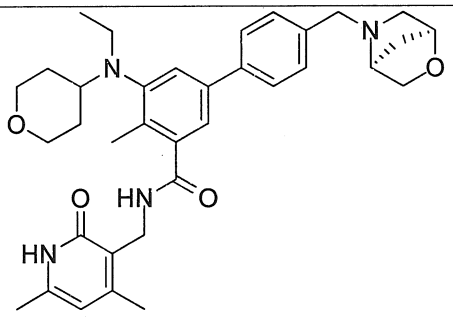
Hợp chất số	Cấu trúc
42	
43	
44	
45	
46	

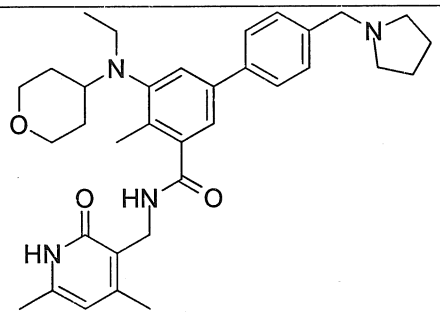
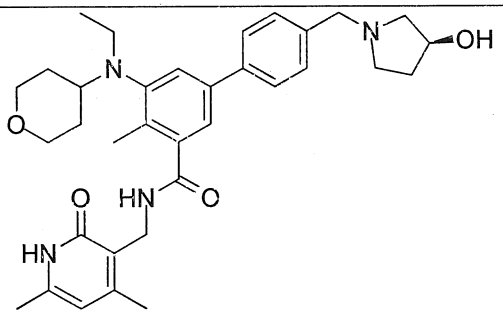
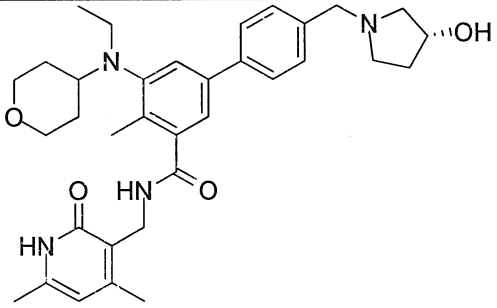
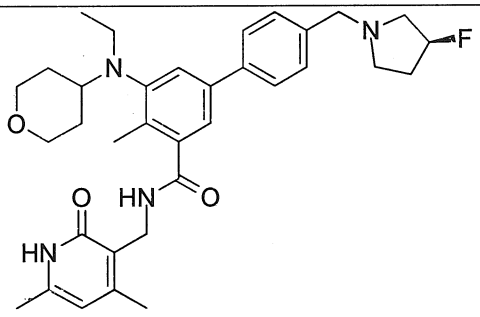
Hợp chất số	Cấu trúc
47	
48	
49	
50	
51	

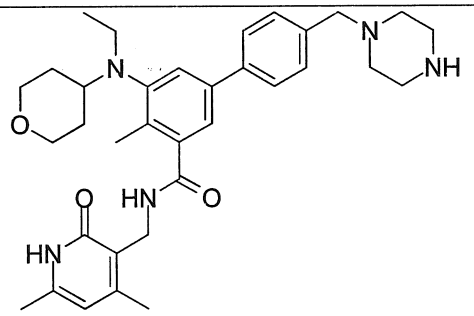
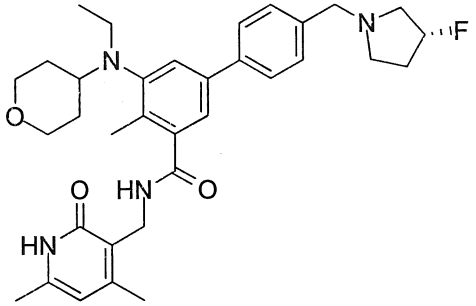
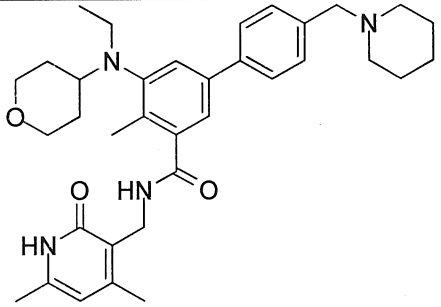
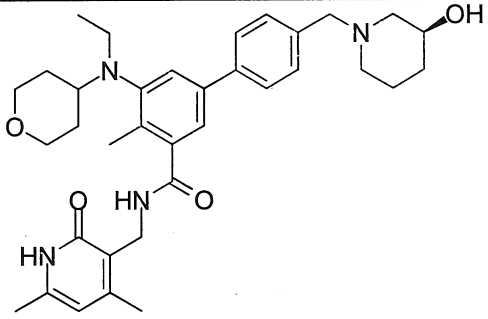
Hợp chất số	Cấu trúc
52	
53	
54	
55	
56	

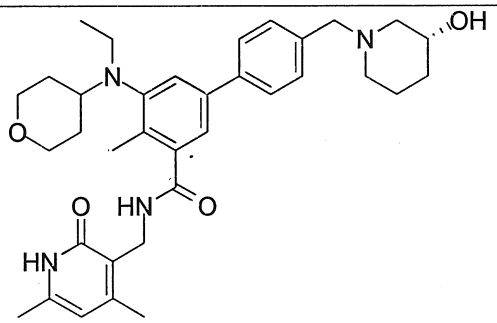
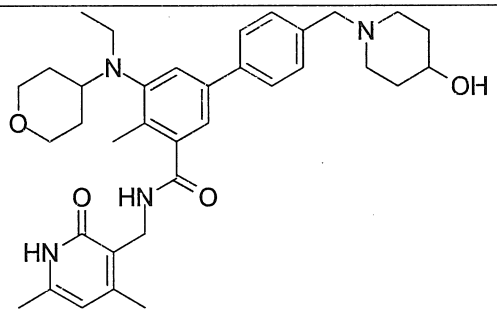
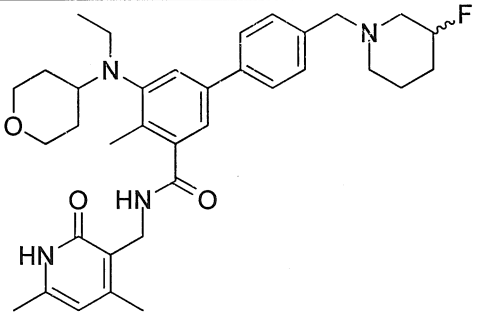
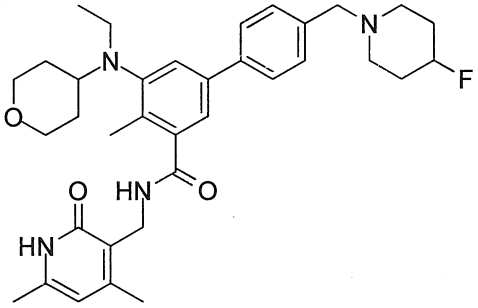
Hợp chất số	Cấu trúc
57	
58	
59	
60	

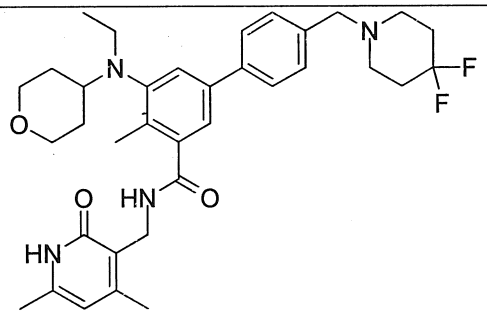
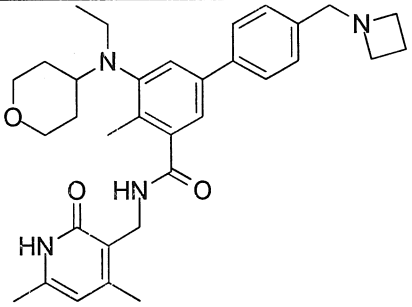
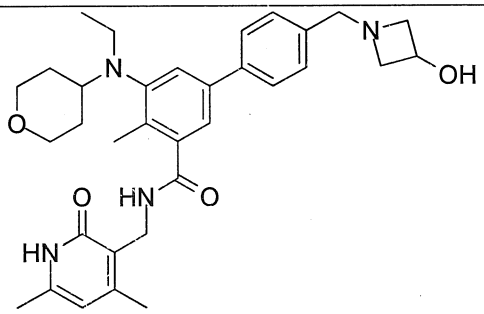
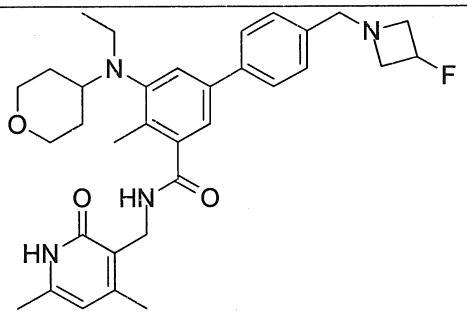
Hợp chất số	Cấu trúc
61	
62	
63	
64	

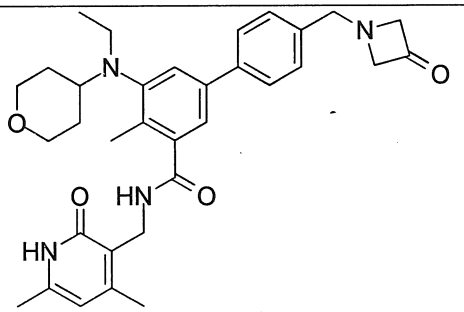
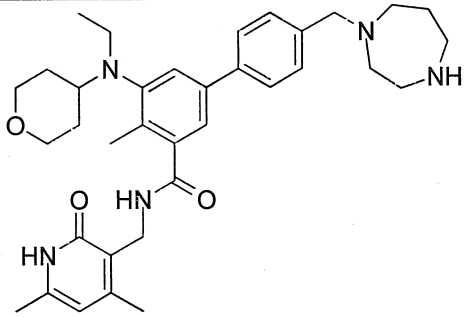
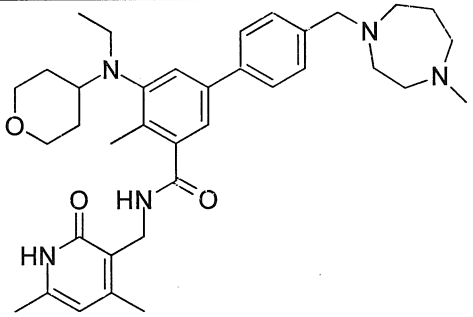
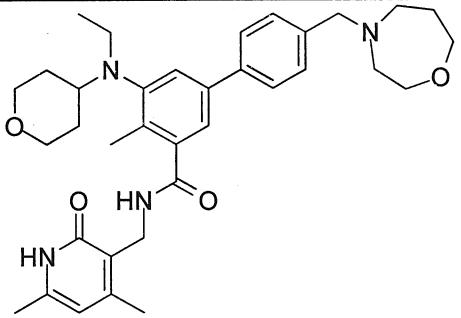
Hợp chất số	Cấu trúc
65	
66	
67	
68	

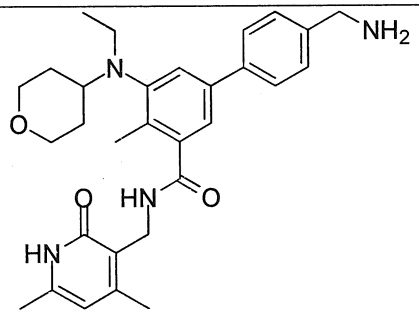
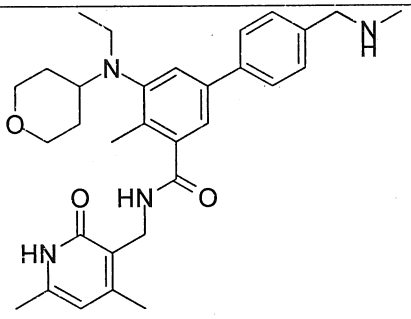
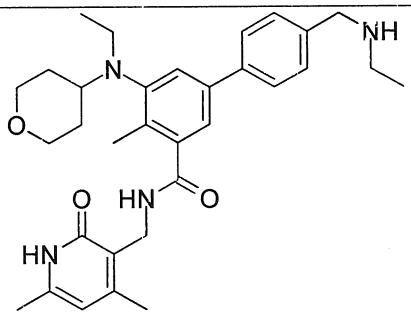
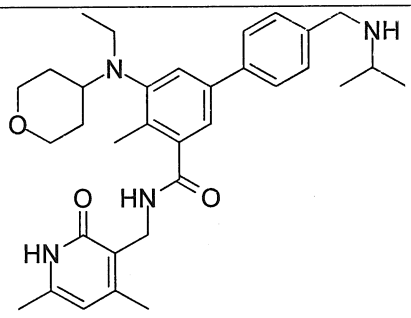
Hợp chất số	Cấu trúc
69	
70	
71	
72	

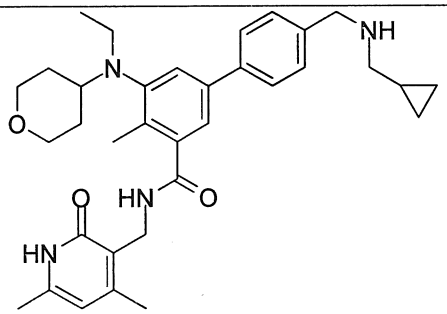
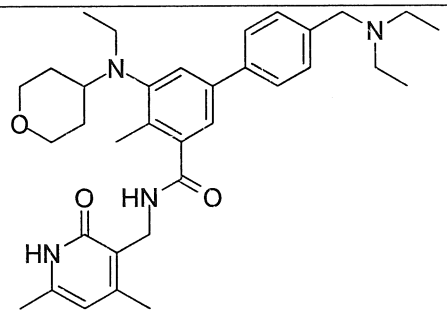
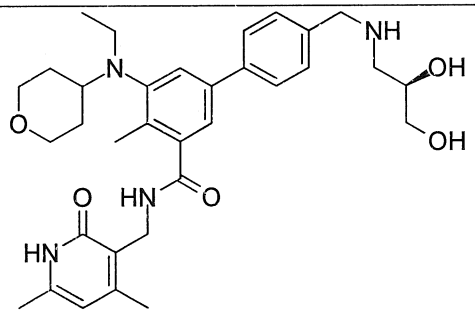
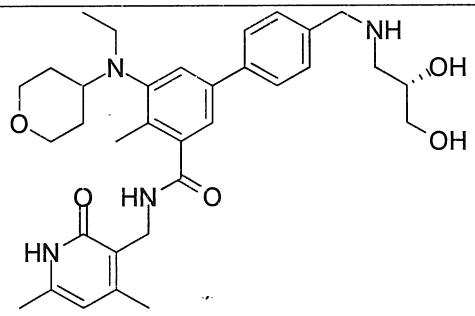
Hợp chất số	Cấu trúc
73	
74	
75	
76	

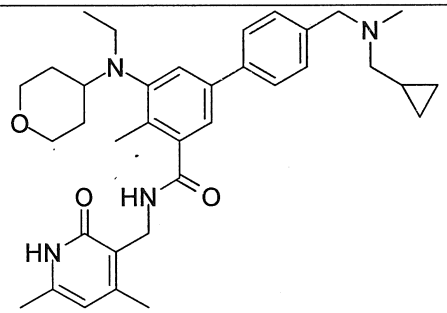
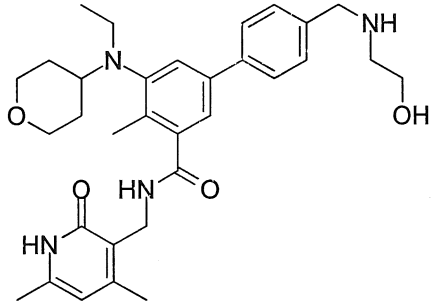
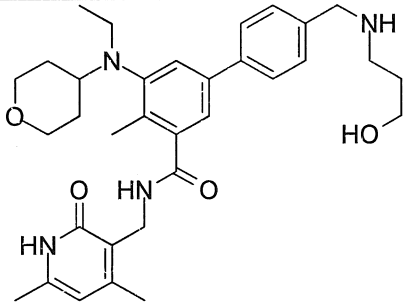
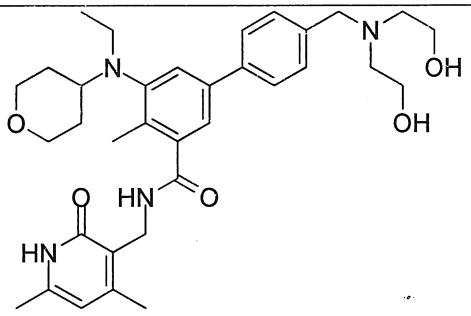
Hợp chất số	Cấu trúc
77	
78	
79	
80	

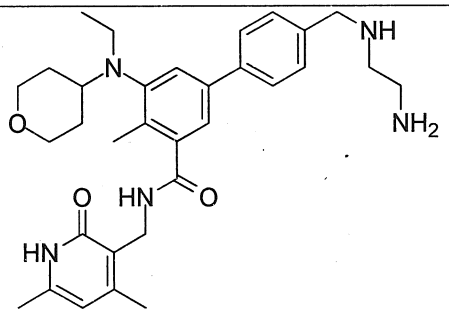
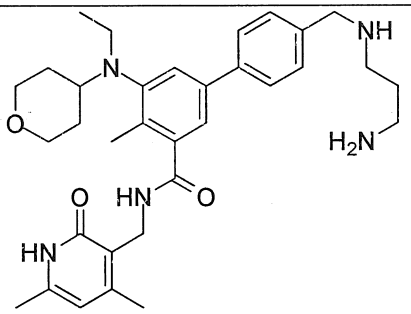
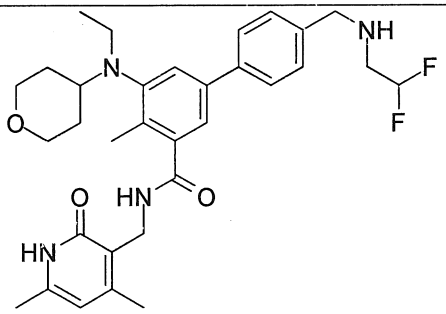
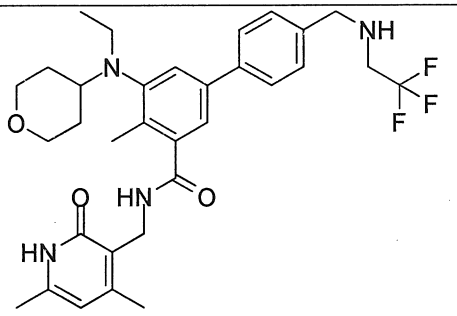
Hợp chất số	Cấu trúc
81	
82	
83	
84	

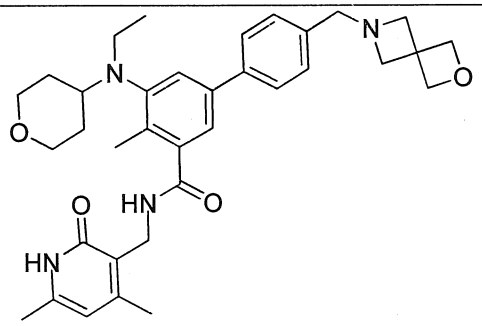
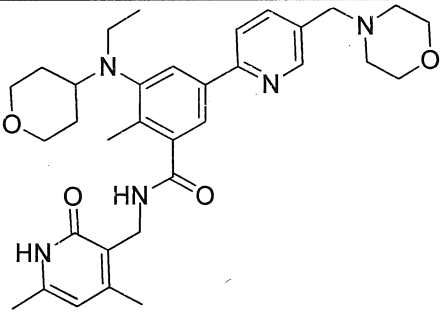
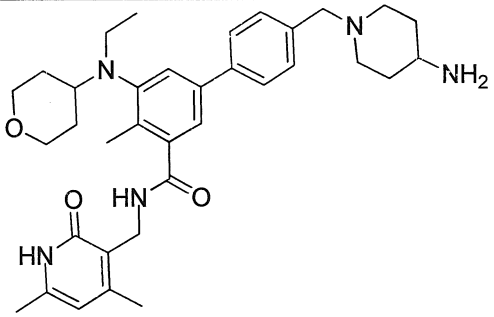
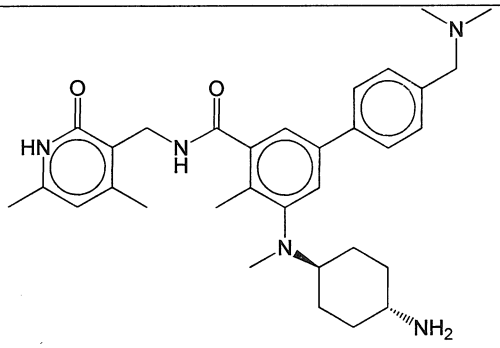
Hợp chất số	Cấu trúc
85	
86	
87	
88	

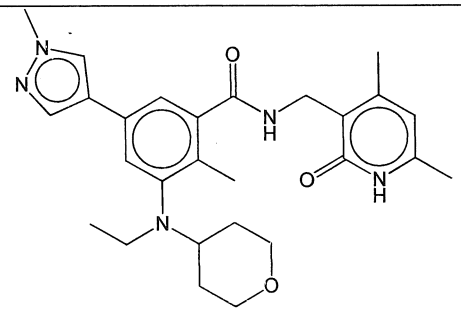
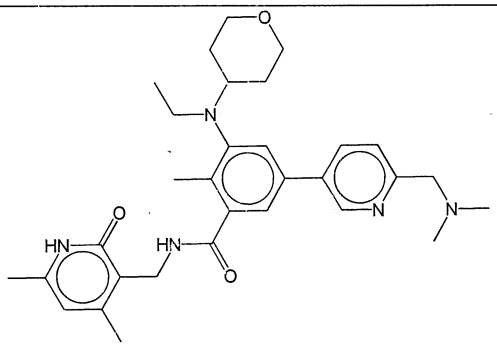
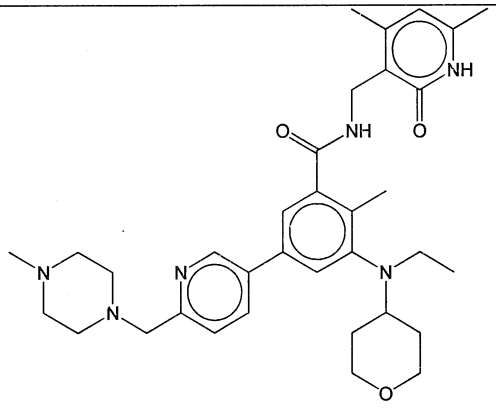
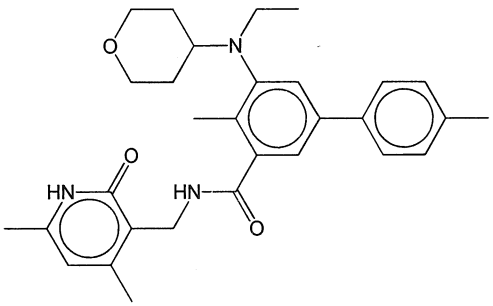
Hợp chất số	Cấu trúc
89	
90	
91	
92	

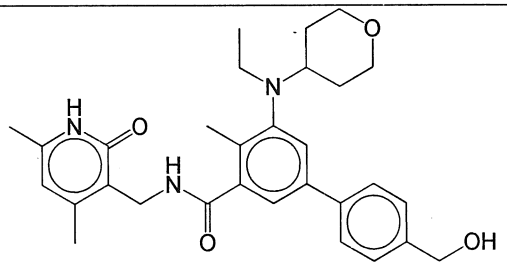
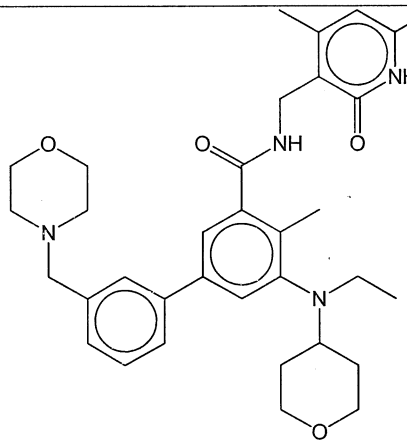
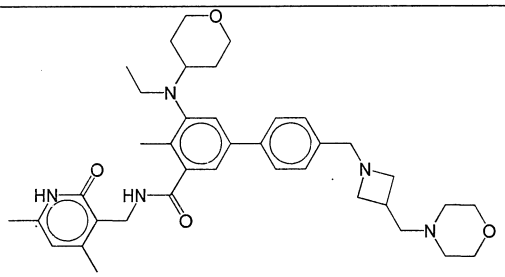
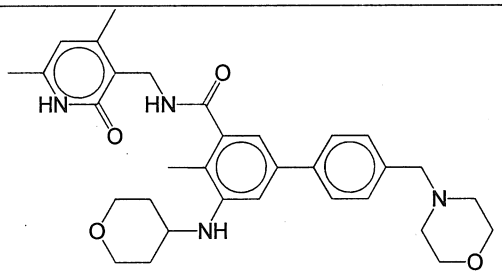
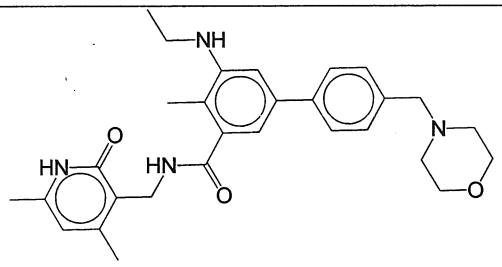
Hợp chất số	Cấu trúc
93	
94	
95	
96	

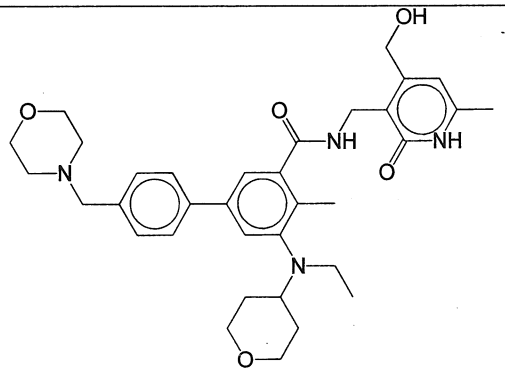
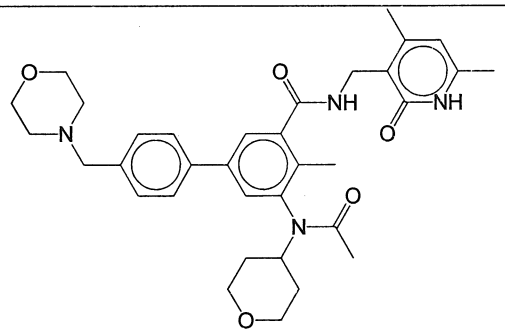
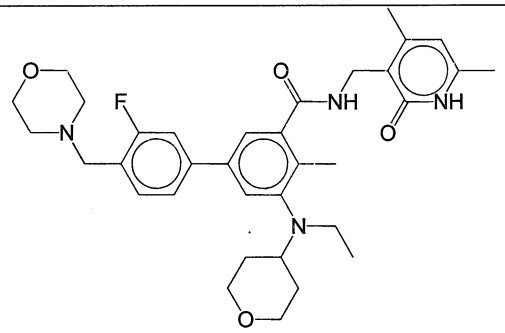
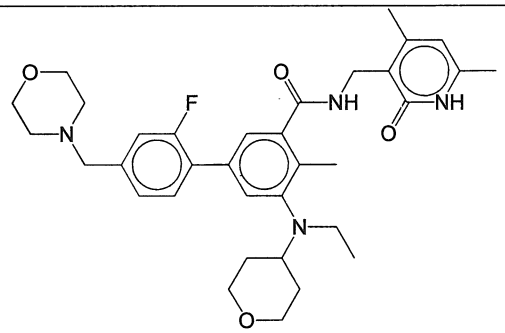
Hợp chất số	Cấu trúc
97	
98	
99	
100	

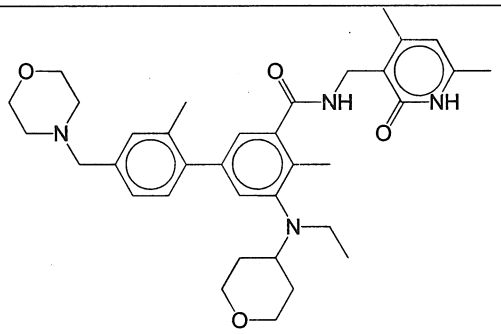
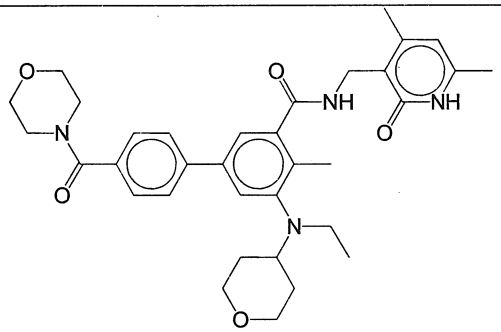
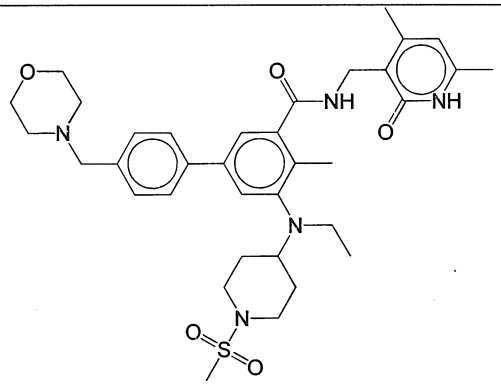
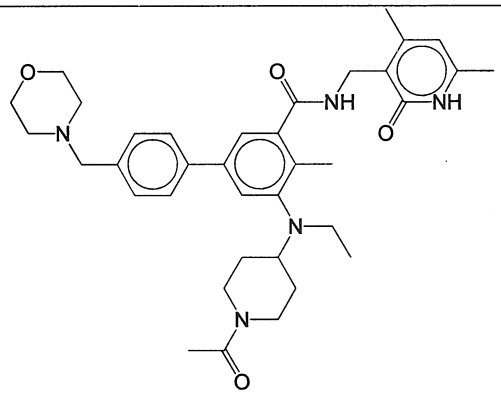
Hợp chất số	Cấu trúc
101	
102	
103	
104	

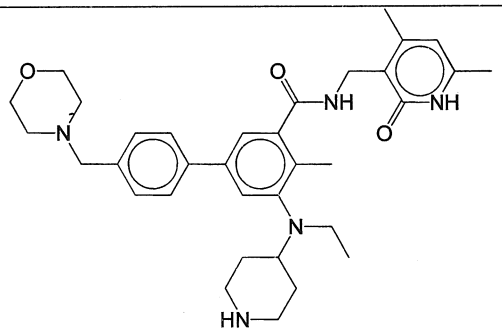
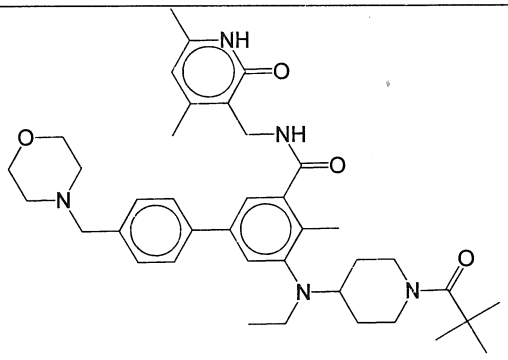
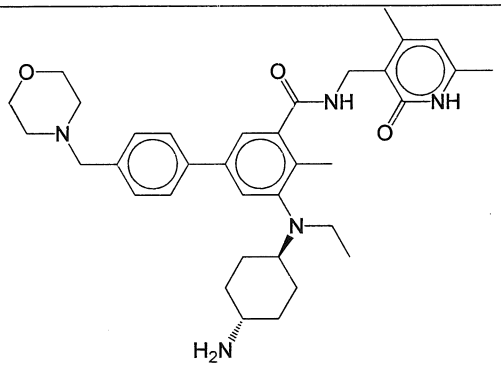
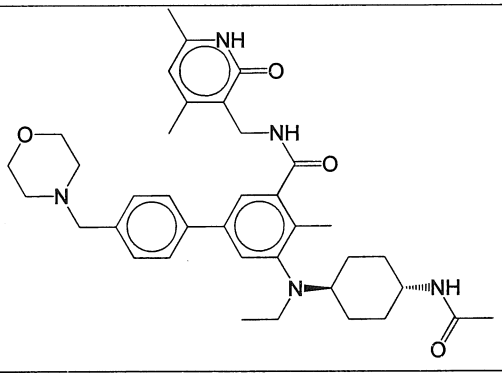
Hợp chất số	Cấu trúc
105	
106	
107	
108	

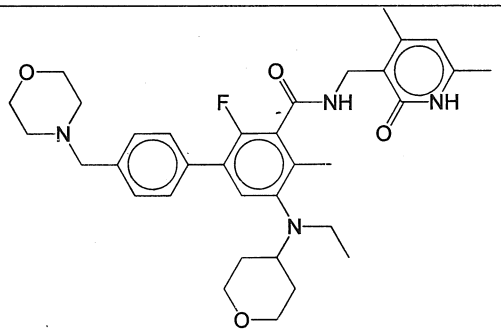
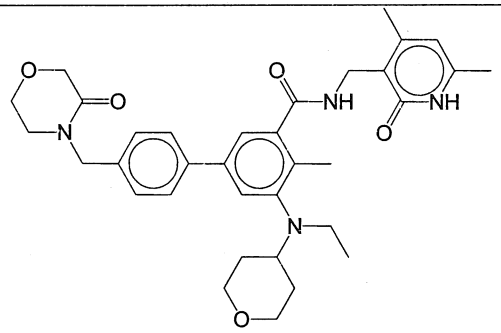
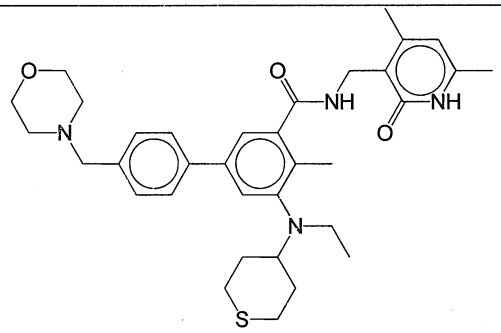
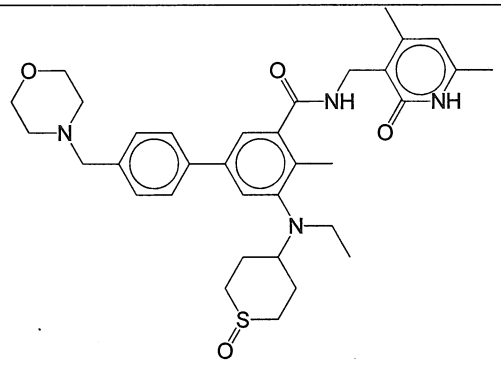
Hợp chất số	Cấu trúc
109	
110	
111	
112	

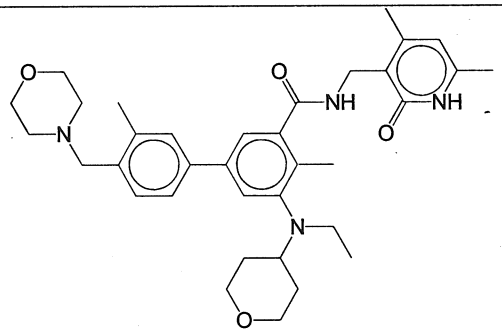
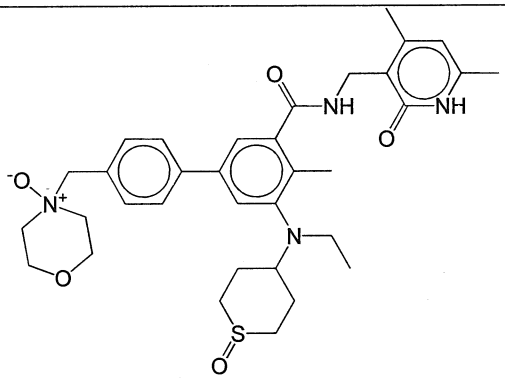
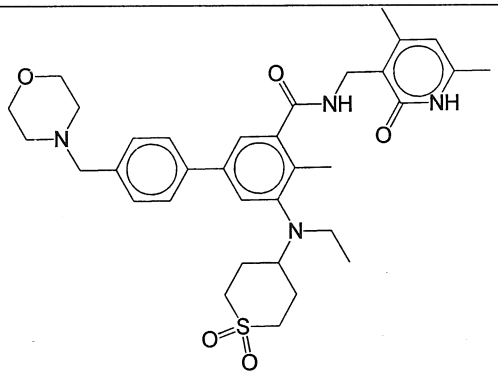
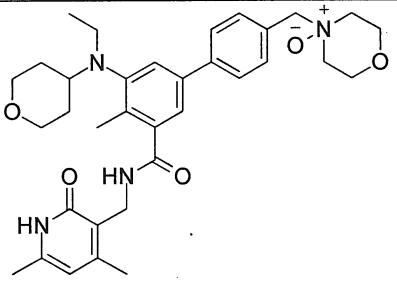
Hợp chất số	Cấu trúc
113	
114	
115	
116	
117	

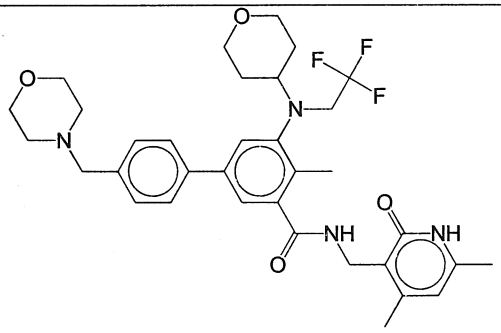
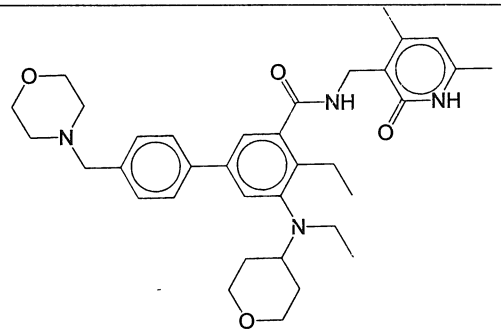
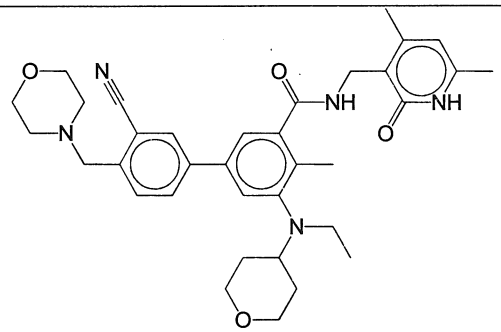
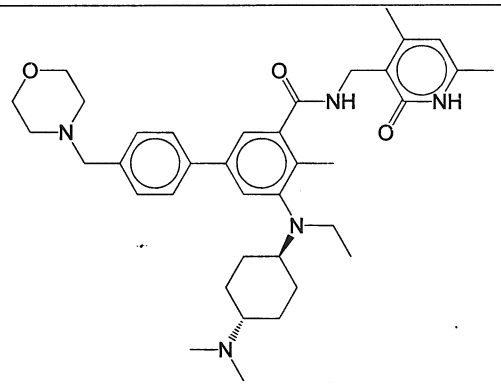
Hợp chất số	Cấu trúc
118	
119	
120	
121	

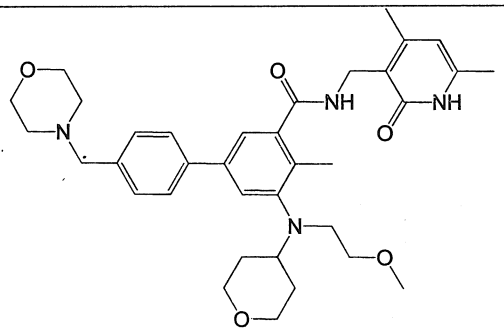
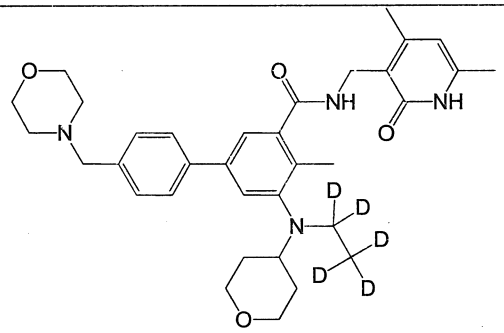
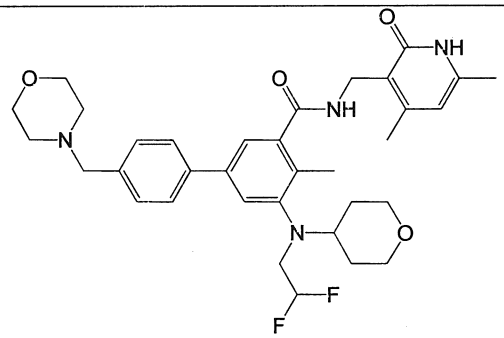
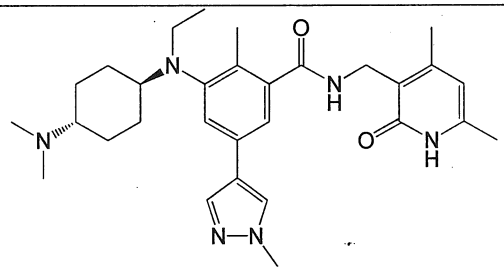
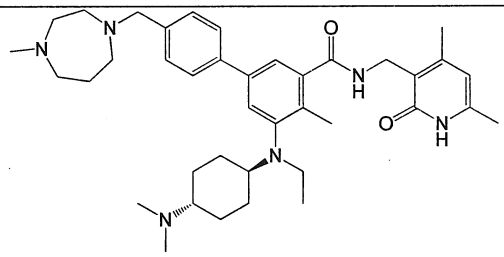
Hợp chất số	Cấu trúc
122	
123	
124	
125	

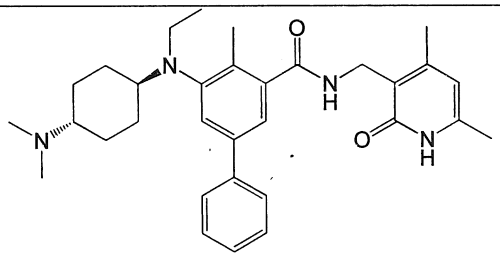
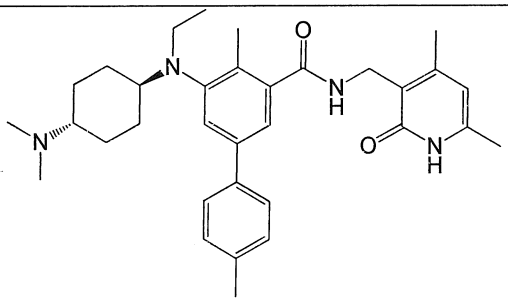
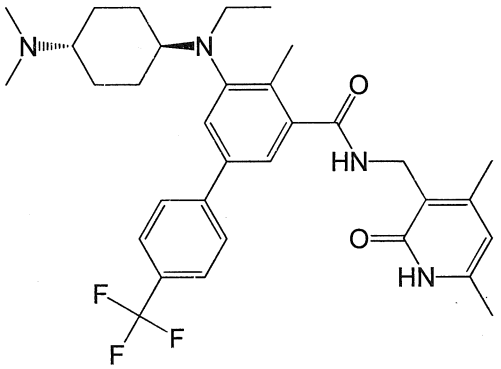
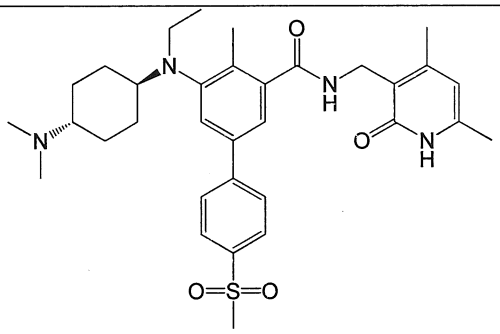
Hợp chất số	Cấu trúc
126	
127	
128	
129	

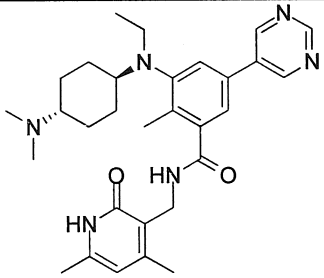
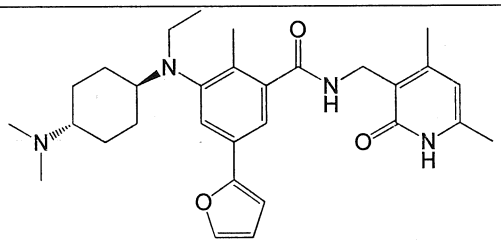
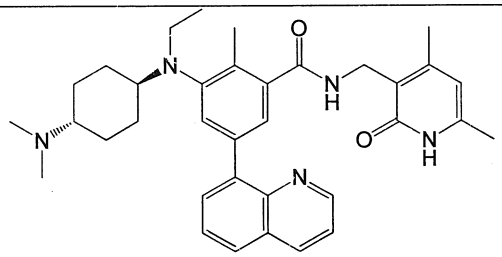
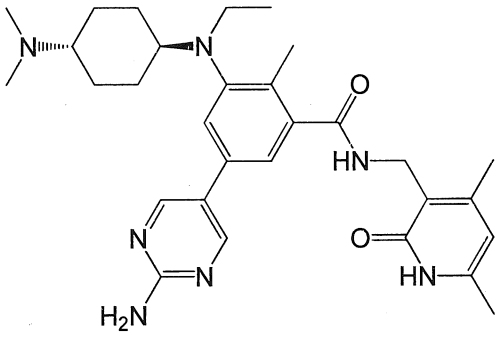
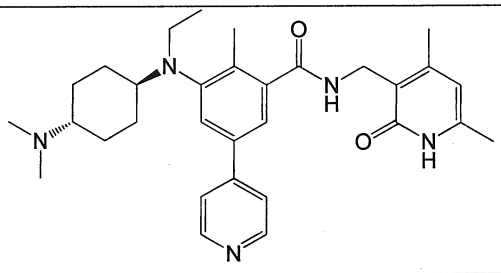
Hợp chất số	Cấu trúc
130	
131	
132	
133	

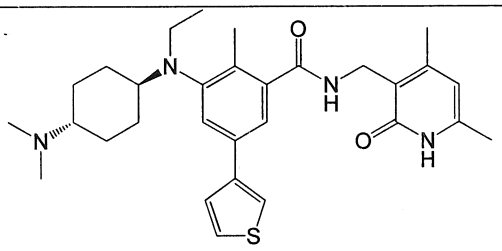
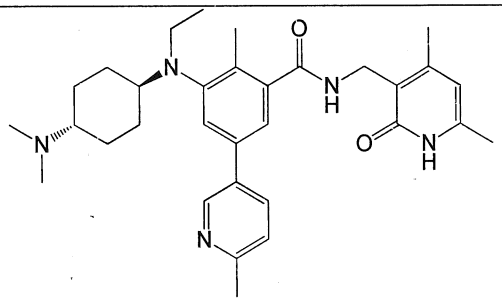
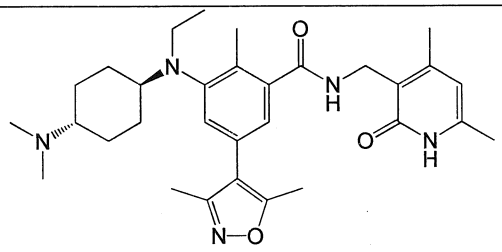
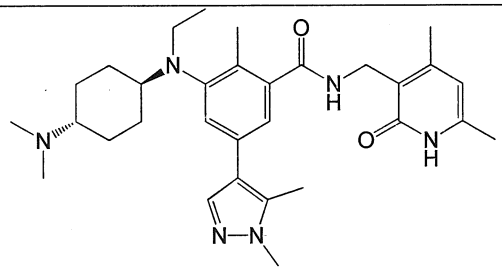
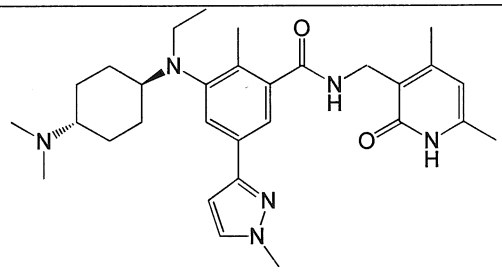
Hợp chất số	Cấu trúc
134	
135	
136	
137	

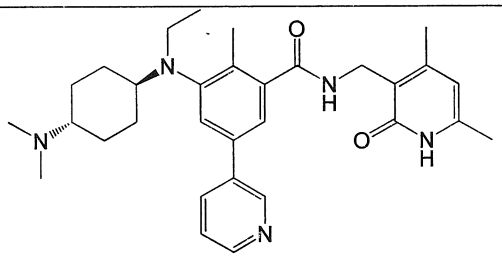
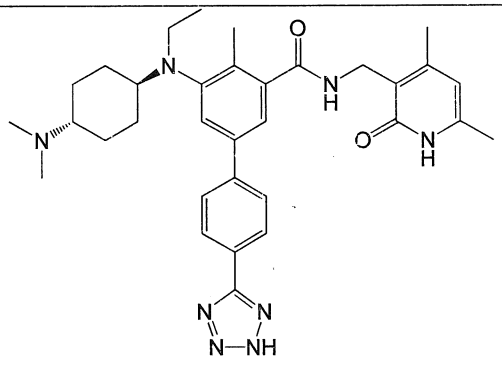
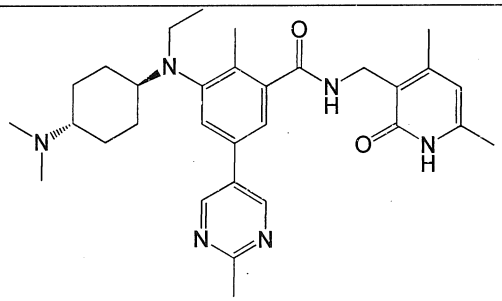
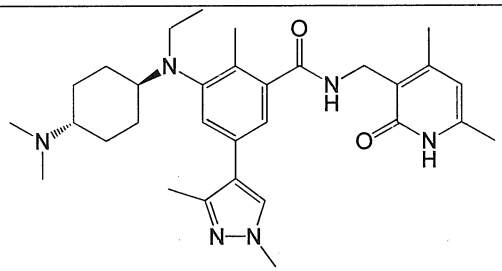
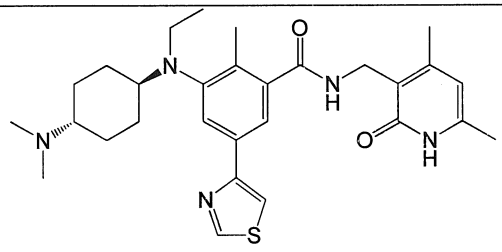
Hợp chất số	Cấu trúc
138	
139	
140	
141	

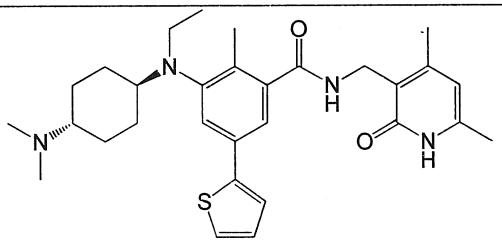
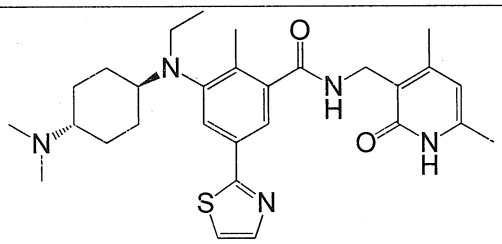
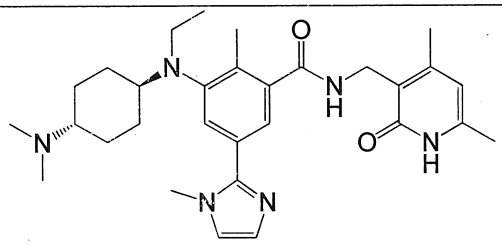
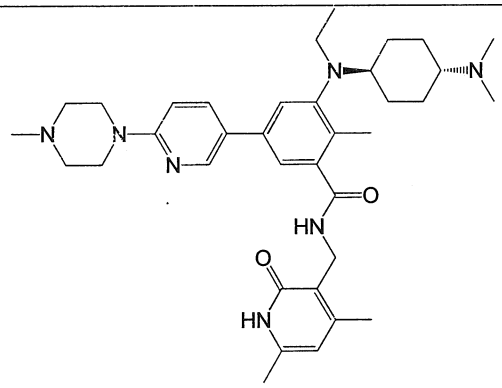
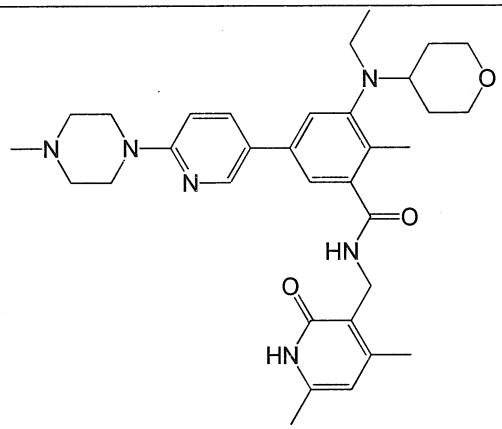
Hợp chất số	Cấu trúc
142	
143	
144	
145	
146	

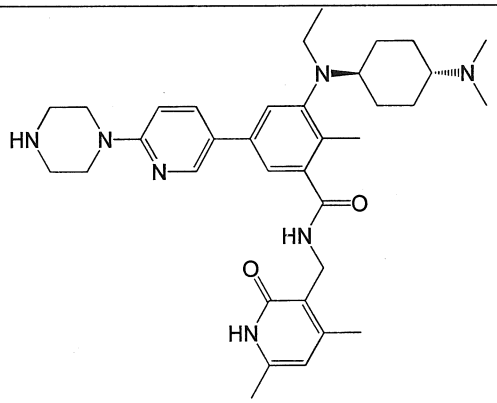
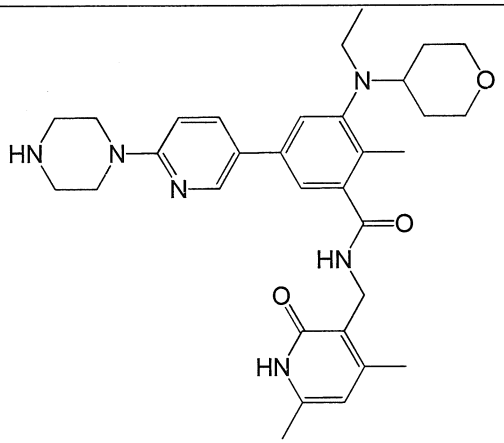
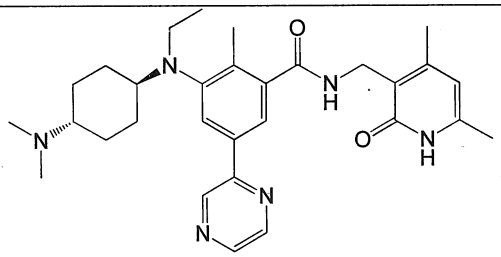
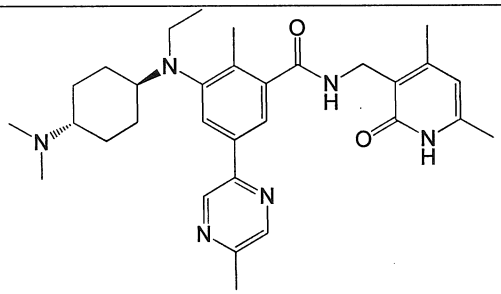
Hợp chất số	Cấu trúc
147	
148	
149	
150	

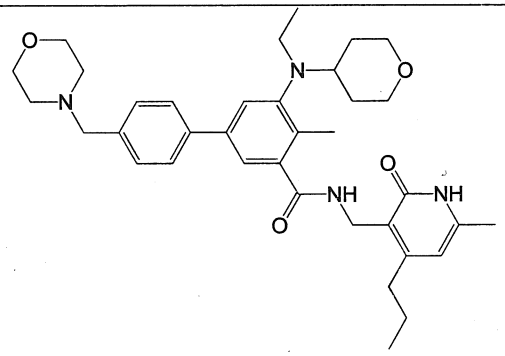
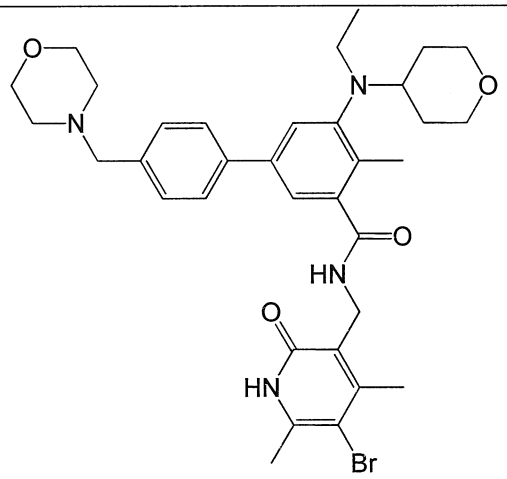
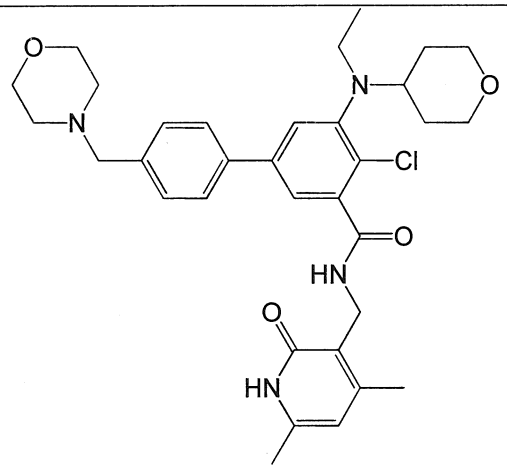
Hợp chất số	Cấu trúc
151	
152	
153	
154	
155	

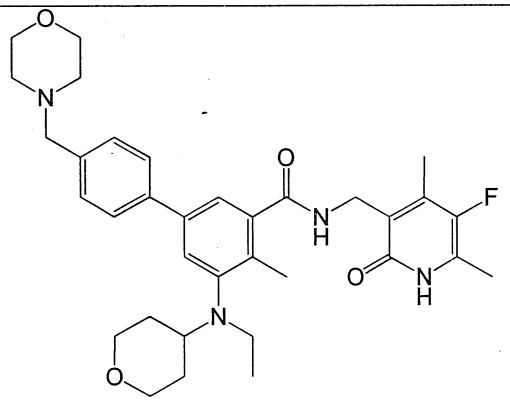
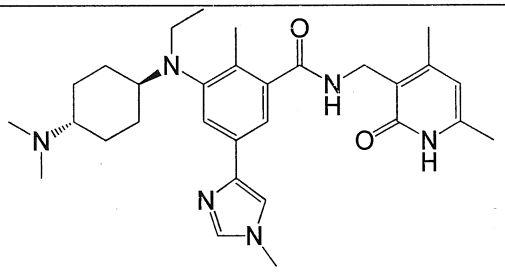
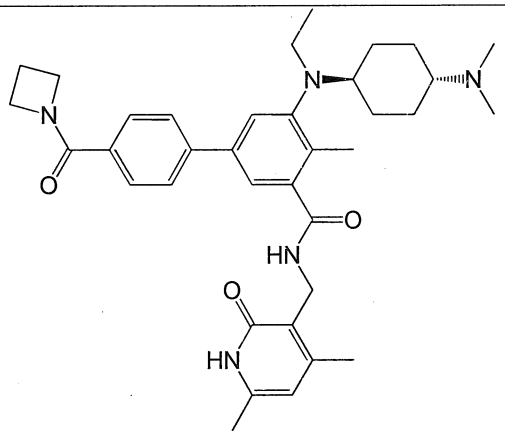
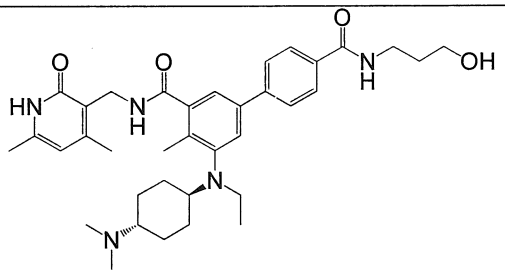
Hợp chất số	Cấu trúc
156	
158	
159	
160	
161	

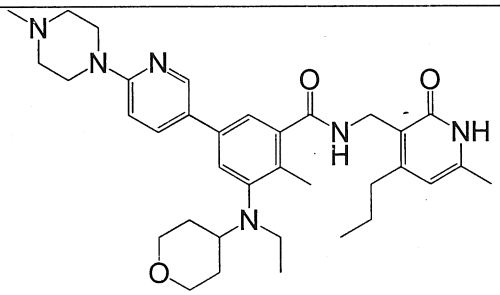
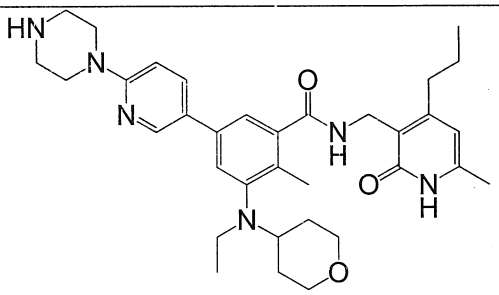
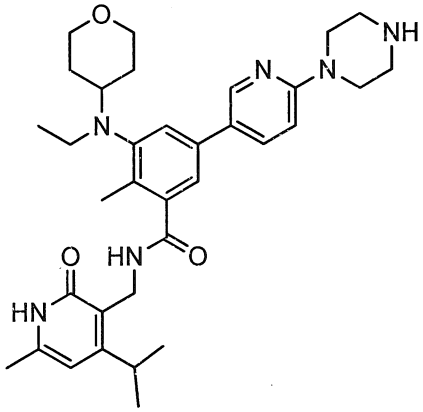
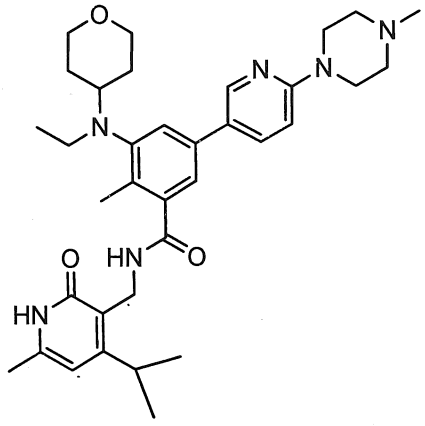
Hợp chất số	Cấu trúc
162	
163	
164	
165	
166	

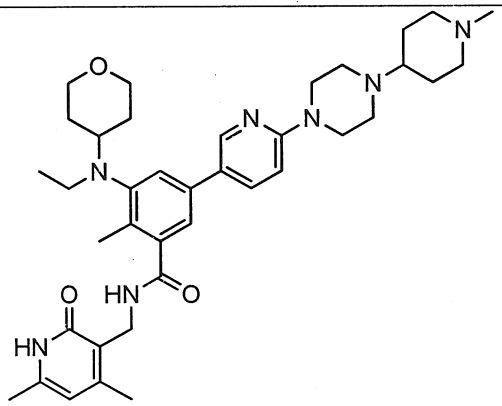
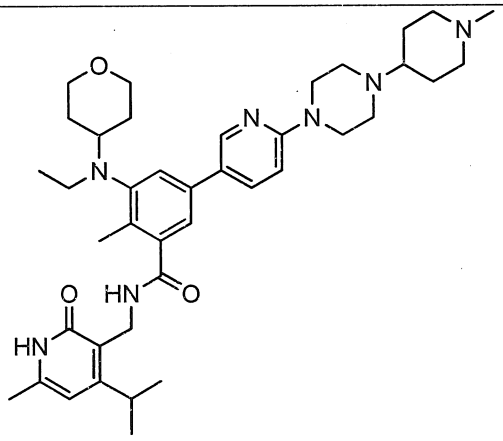
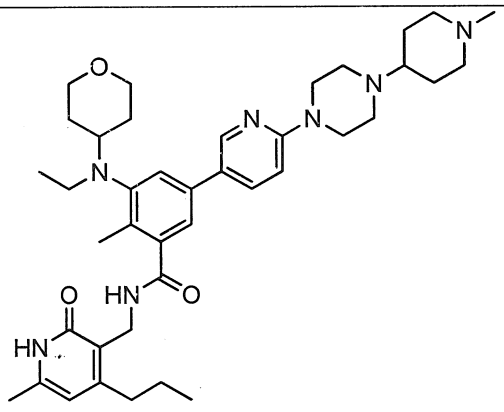
Hợp chất số	Cấu trúc
167	
168	
169	
170	
171	

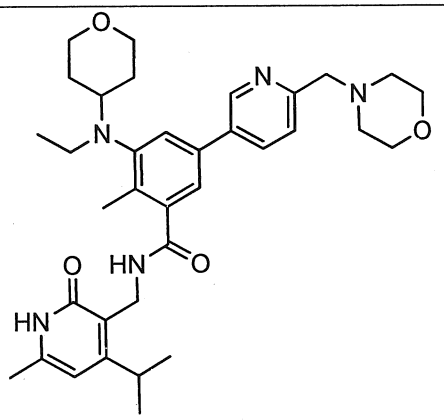
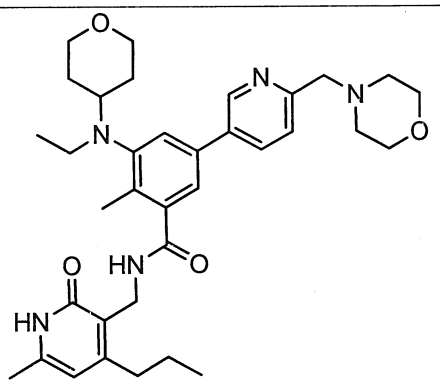
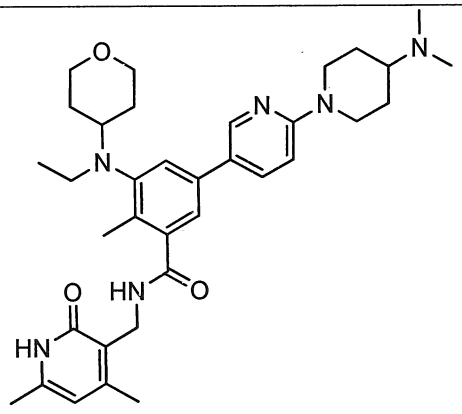
Hợp chất số	Cấu trúc
172	
173	
174	
175	

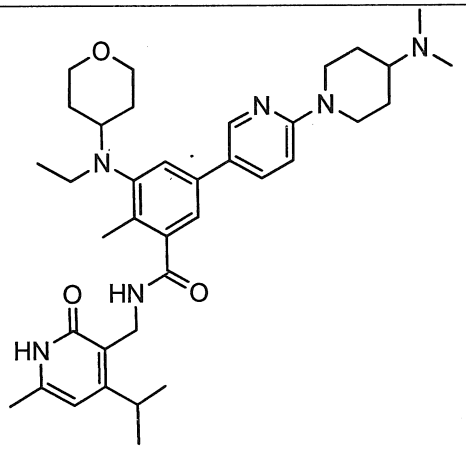
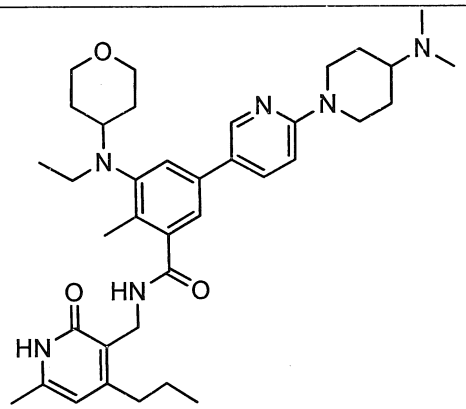
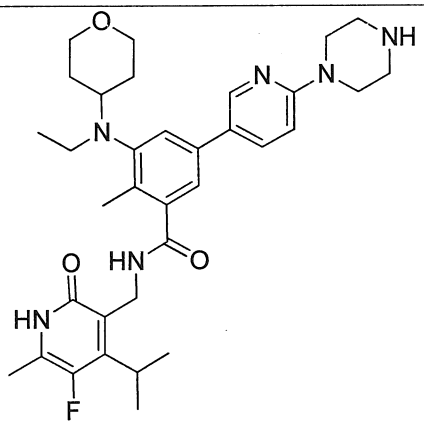
Hợp chất số	Cấu trúc
176	
177	
178	

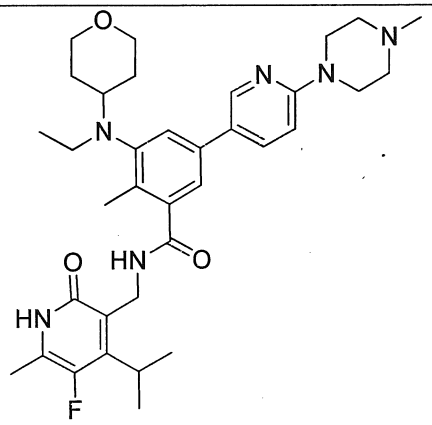
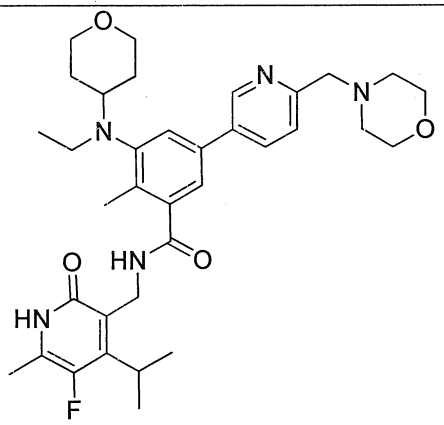
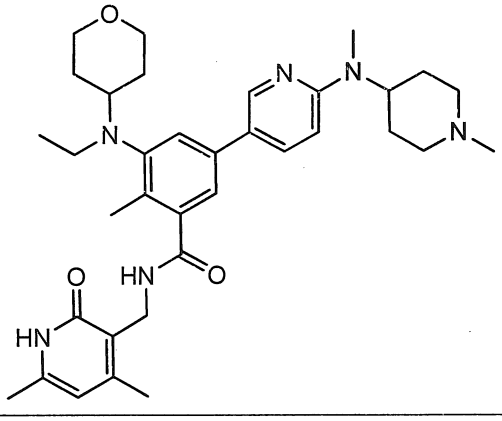
Hợp chất số	Cấu trúc
179	
180	
181	
182	

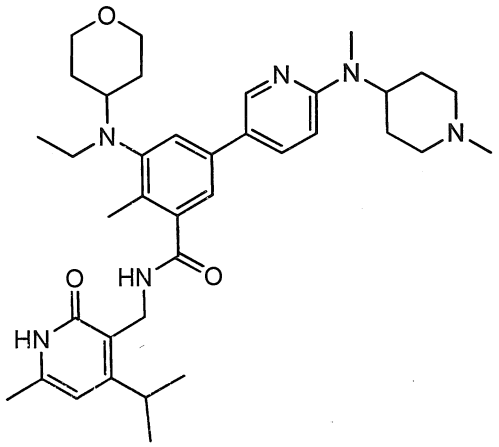
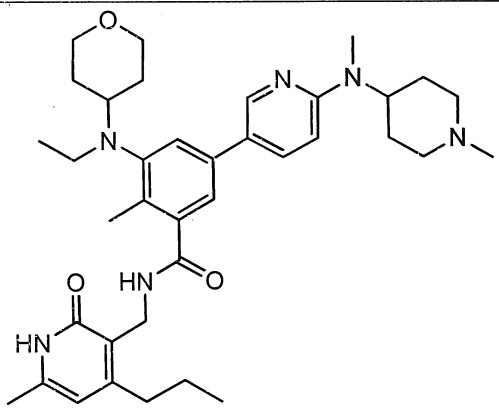
Hợp chất số	Cấu trúc
183	
184	
185	
186	

Hợp chất số	Cấu trúc
187	
188	
189	

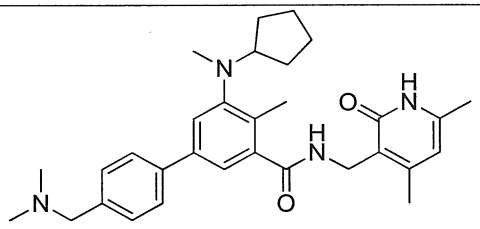
Hợp chất số	Cấu trúc
190	
191	
192	

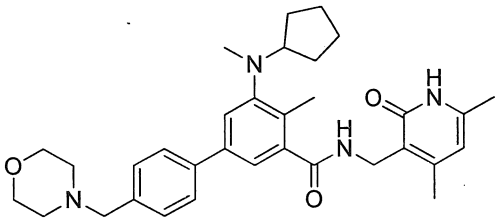
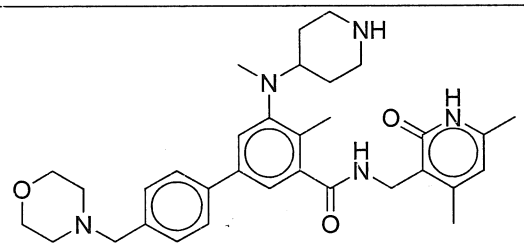
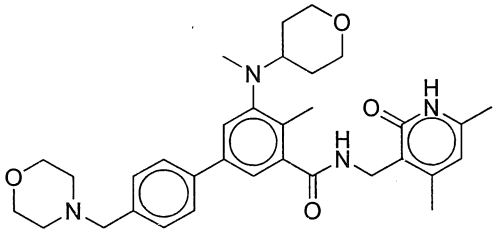
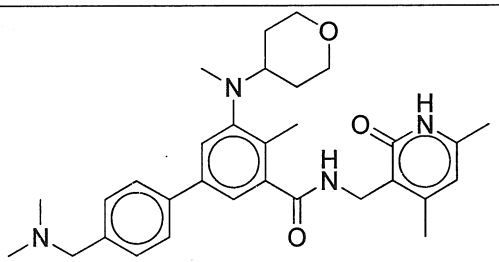
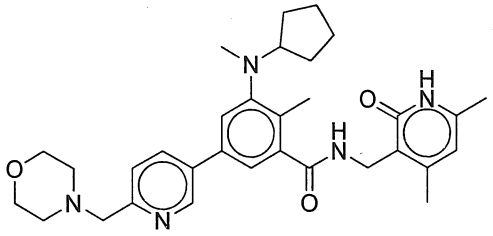
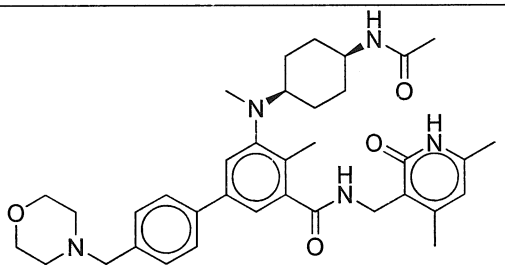
Hợp chất số	Cấu trúc
193	
194	
195	

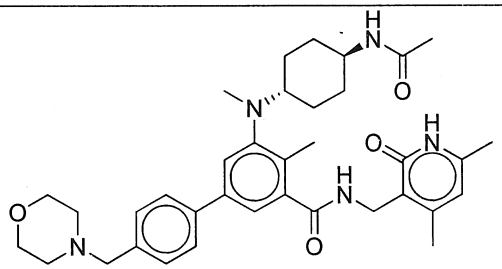
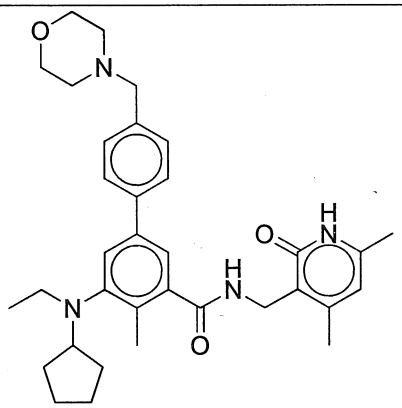
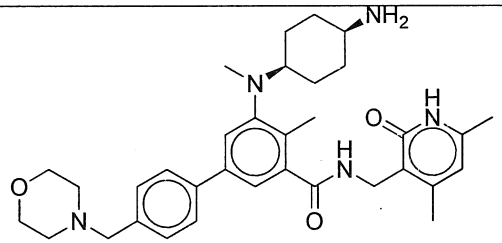
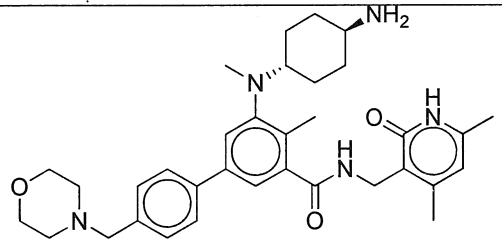
Hợp chất số	Cấu trúc
196	
197	
198	

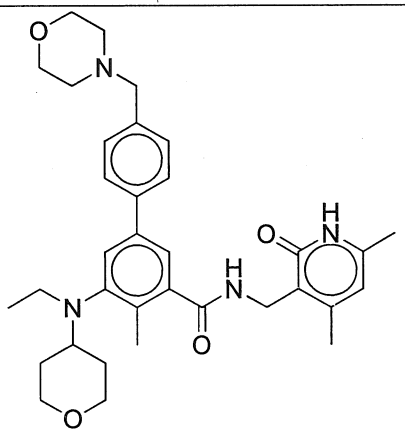
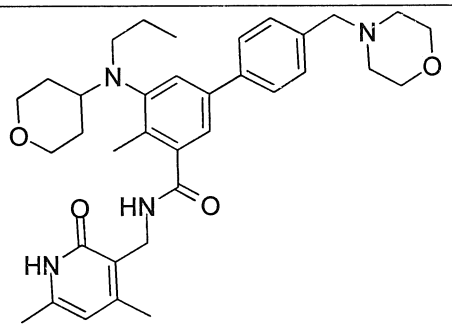
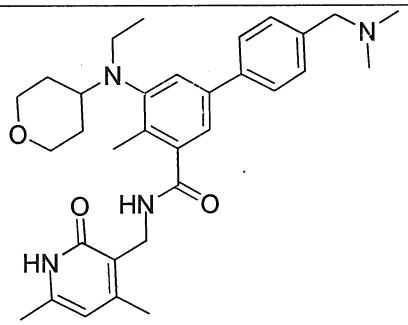
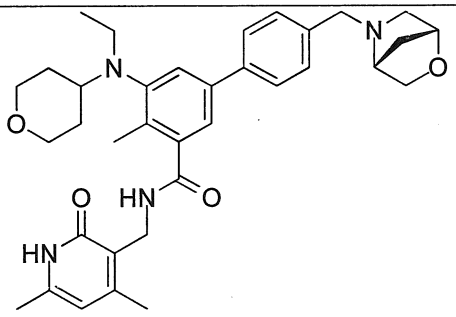
Hợp chất số	Cấu trúc
199	
200	

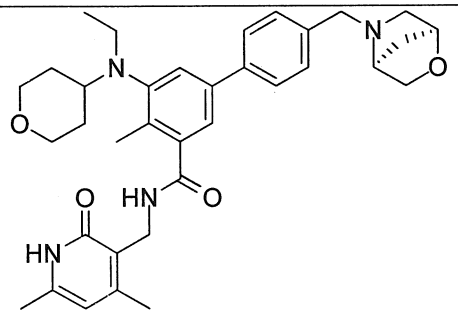
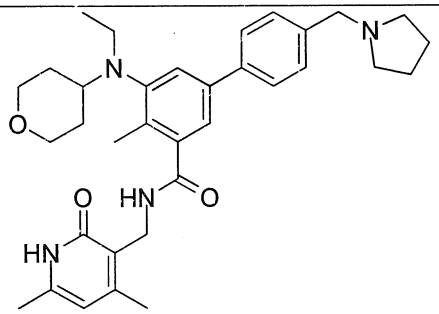
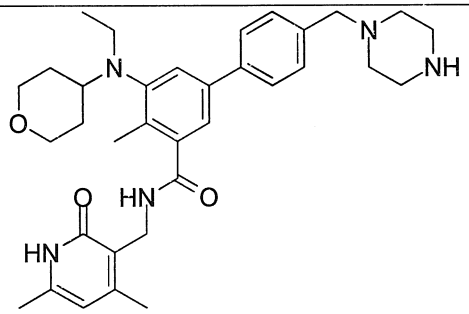
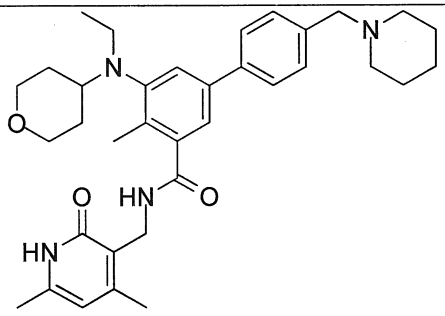
60. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm các hợp chất dưới đây, và các muối dược dụng của chúng :

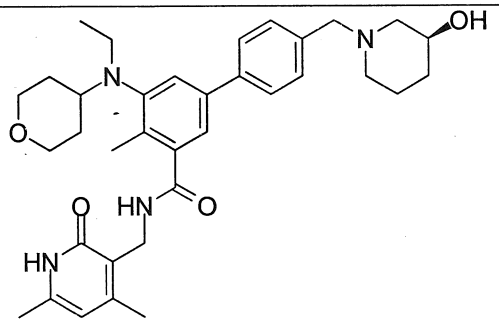
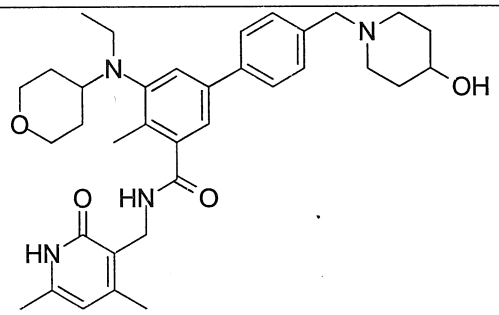
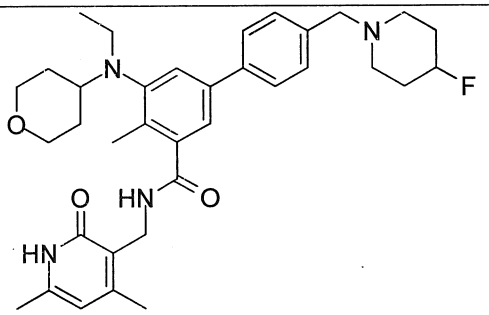
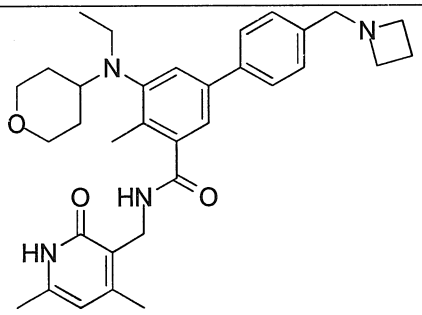
Hợp chất số	Cấu trúc
1	

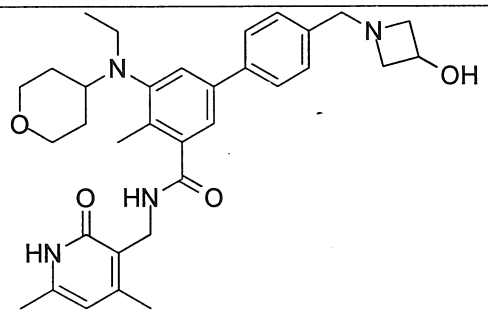
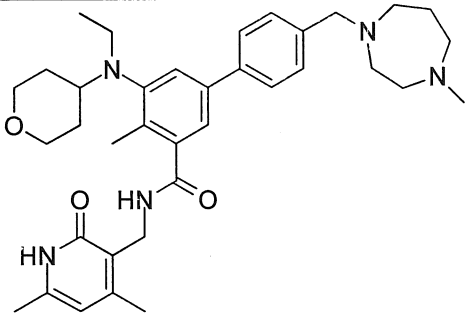
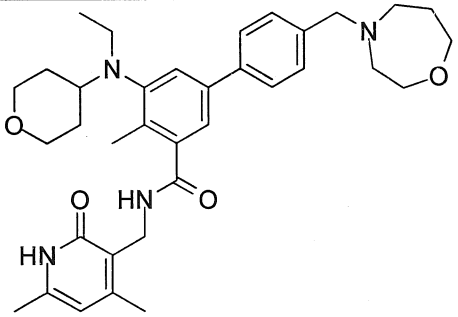
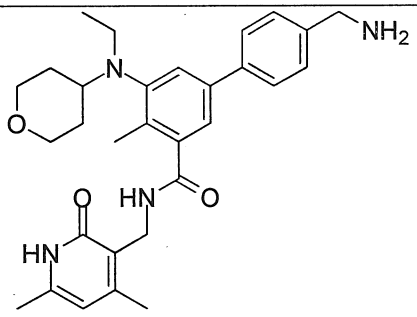
Hợp chất số	Cấu trúc
2	
11	
12	
13	
17	
20	

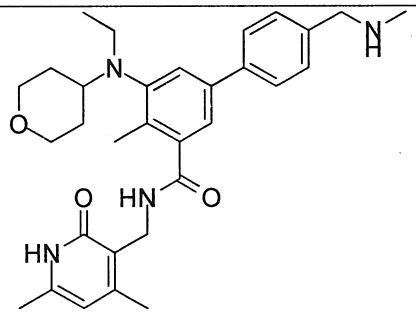
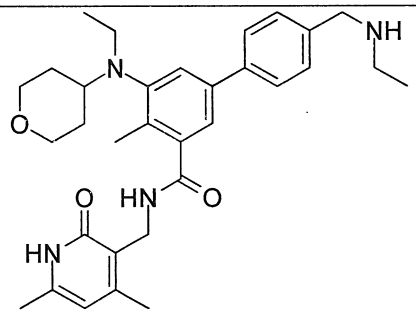
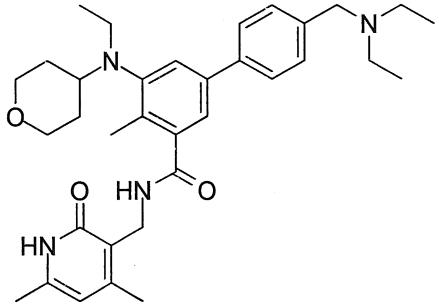
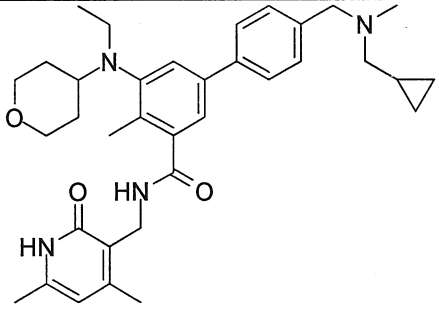
Hợp chất số	Cấu trúc
21	
36	
42	
43	

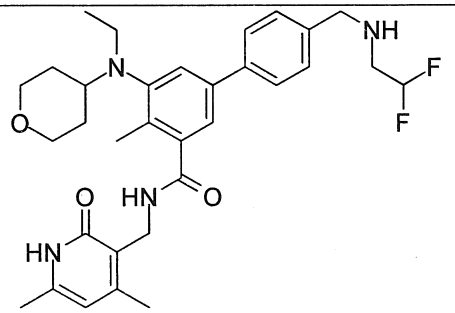
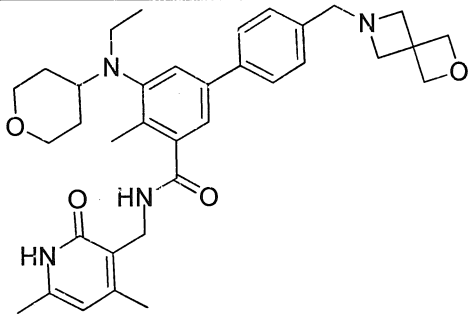
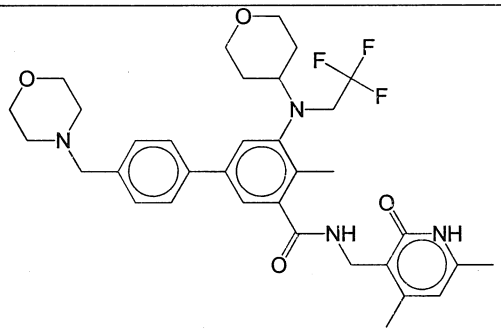
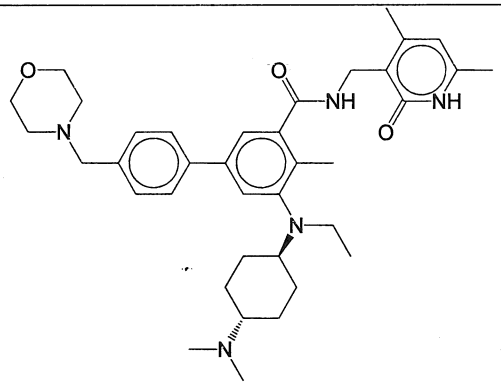
Hợp chất số	Cấu trúc
44	
59	
65	
67	

Hợp chất số	Cấu trúc
68	
69	
73	
75	

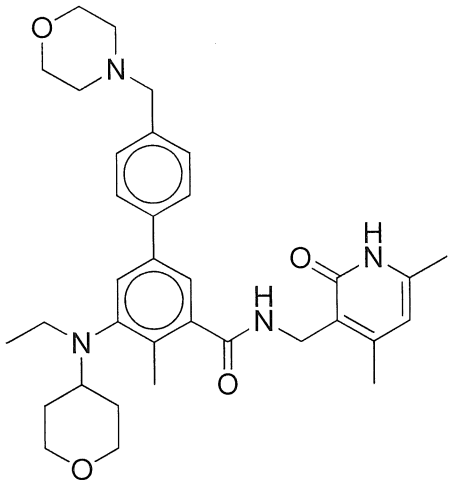
Hợp chất số	Cấu trúc
76	
78	
80	
82	

Hợp chất số	Cấu trúc
83	
87	
88	
89	

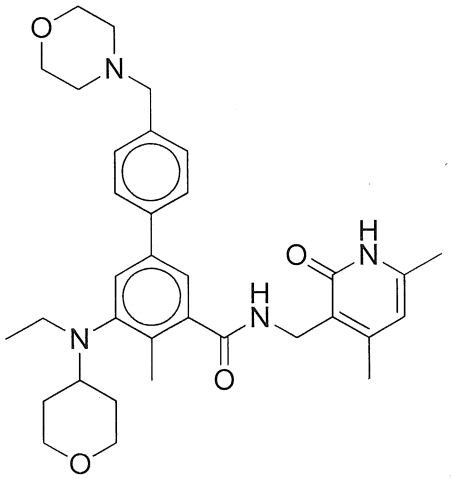
Hợp chất số	Cấu trúc
90	
91	
94	
97	

Hợp chất số	Cấu trúc
103	
105	
138	
141	

61. Hợp chất có công thức:



62. Hợp chất, trong đó hợp chất này là muối dược dụng của:



63. Dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-60 hoặc muối dược dụng của chúng và chất mang dược dụng.

64. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-62, hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với tác nhân hóa trị liệu thứ hai.

65. Dược phẩm theo điểm 64, trong đó hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, và tác nhân hóa trị liệu thứ hai được kết hợp cùng nhau ở dạng một viên nén duy nhất.

66. Dược phẩm theo điểm 64, trong đó hợp chất, hoặc muối dược dụng của chúng, và tác nhân hóa trị liệu thứ hai là ở dạng các viên nén riêng biệt.

67. Dược phẩm theo điểm 64, trong đó tác nhân hóa trị liệu thứ hai được chọn từ cỏc chất húa trị liệu khỏc, chất chống ung thư hoặc chất chống tăng sinh, và hỗn hợp của chúng.

68. Dược phẩm theo điểm 64, trong đó tác nhân hóa trị liệu thứ hai được chọn từ altretamine (Hexalen); isotretinoin (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); tretinoin (Vesanoid); azacitidine (Vidaza); bortezomib (Velcade) asparaginase (Elspar); levamisole (Ergamisol); mitotane (Lysodren); procarbazine (Matulane); pegaspargase (Oncaspar); denileukin diftitox (Ontak); porfimer (Photofrin); aldesleukin (Proleukin); lenaliđomit (Revlimid); bexarotene (Targretin); thalidomide (Thalomid); temsirolimus (Torisel); arsenic trioxide (Trisenox); verteporfin (Visudyne); mimosine (Leucenol); (1M tegafur – 0,4 M 5-clo-2,4-đihyđroxypyrimiđin - 1M kali oxonat), lovastatin, và hỗn hợp của chúng.

69. Dược phẩm theo điểm 64, trong đó tác nhân hóa trị liệu thứ hai là lenaliđomit (Revlimid).

70. Dược phẩm theo điểm 64, trong đó tác nhân hóa trị liệu thứ hai được chọn từ lenaliđomit (Revlimid), rituximab, và hỗn hợp của chúng.

71. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-62, hoặc muối dược dụng của chúng, kết hợp với hỗn hợp hóa trị liệu chuẩn.

72. Dược phẩm theo điểm 71, trong đó hỗn hợp hóa trị liệu chuẩn được chọn từ CMF (xyclophosphamit, methotrexate và 5-fluorouracil), CAF (xyclophosphamit, adriamycin và 5-fluorouracil), AC (adriamycin và xyclophosphamit), FEC (5-fluorouracil, epirubicin, và xyclophosphamit), ACT hoặc ATC (adriamycin, xyclophosphamit, và paclitaxel), rituximab, Xeloda (capecitabine), Cisplatin (CDDP), Carboplatin, TS-1 (tegafur, gimestat và otastat potassium với tỷ lệ phân tử gam là 1:0.4:1), Camptothecin-11 (CPT-11, Irinotecan hoặc Camptosar™), CHOP (xyclophosphamit, hydroxydaunorubicin, oncovin, và prednisone hoặc prednisolone), R-CHOP (rituximab, xyclophosphamit, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisone hoặc prednisolone), và CMFP (xyclophosphamit, methotrexate, 5-fluorouracil và prednisone).

73. Dược phẩm theo điểm 71, trong đó hỗn hợp hóa trị liệu chuẩn được chọn từ CHOP (xyclophosphamit, hydroxydaunorubicin, oncovin, và prednisone hoặc prednisolone)

và R-CHOP (rituximab, xyclophosphamit, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisone hoặc prednisolone).

74. Dược phẩm theo điểm 71, trong đó hỗn hợp hóa trị liệu chuẩn là CHOP (xyclophosphamit, hydroxydaunorubicin, oncovin, và prednisone hoặc prednisolone).

75. Dược phẩm theo điểm 71, trong đó hỗn hợp hóa trị liệu chuẩn là R-CHOP (rituximab, xyclophosphamit, hydroxydaunorubicin, oncovin, prednisone hoặc prednisolone).

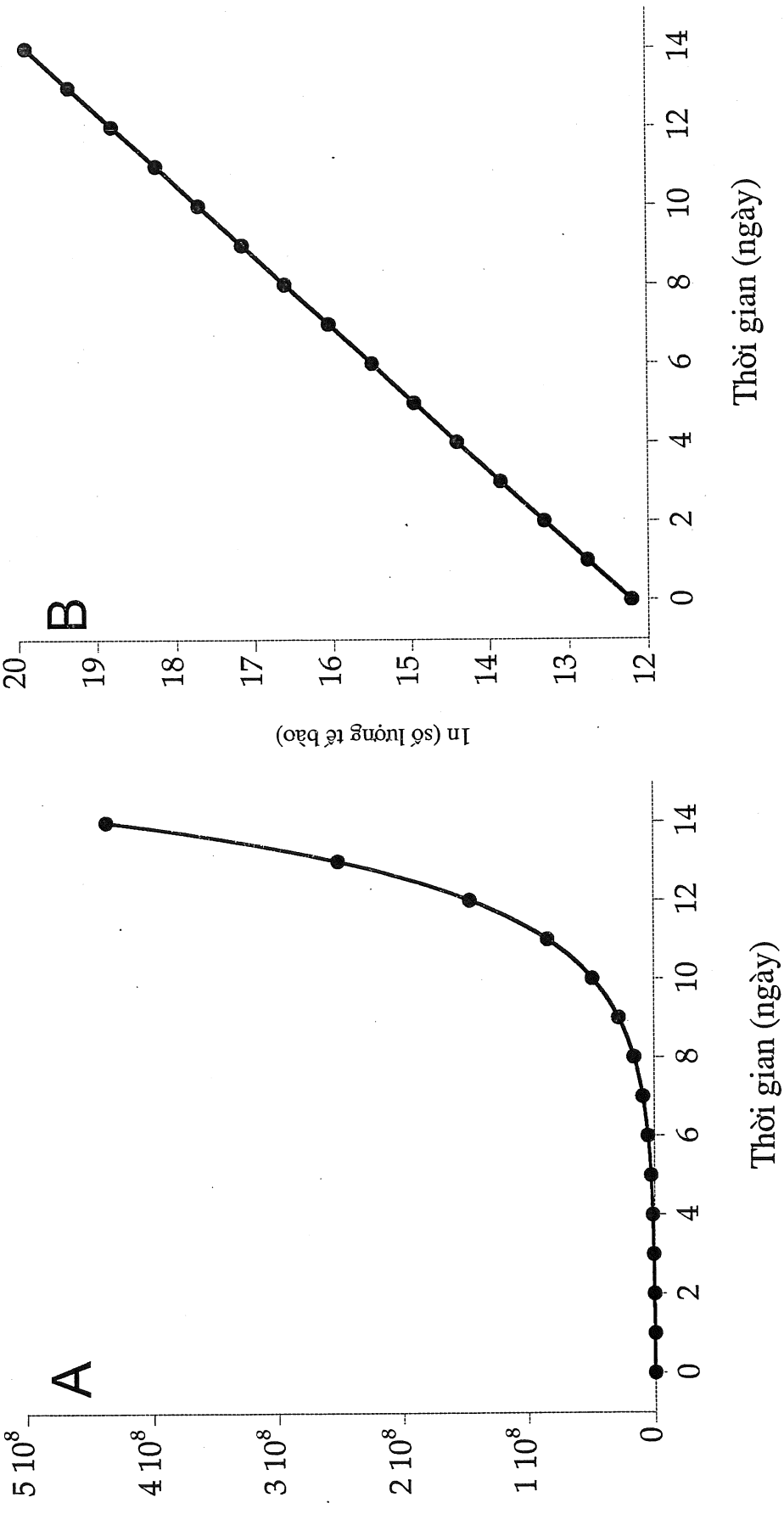

A
5 10^8
4 10^8
3 10^8
2 10^8
1 10^8
0
0 2 4 6 8 10 12 14
Thời gian (ngày)
B
20 19 18 17 16 15 14 13 12
ln (số lượng tế bào)
0 2 4 6 8 10 12 14
Thời gian (ngày)

Fig. 1

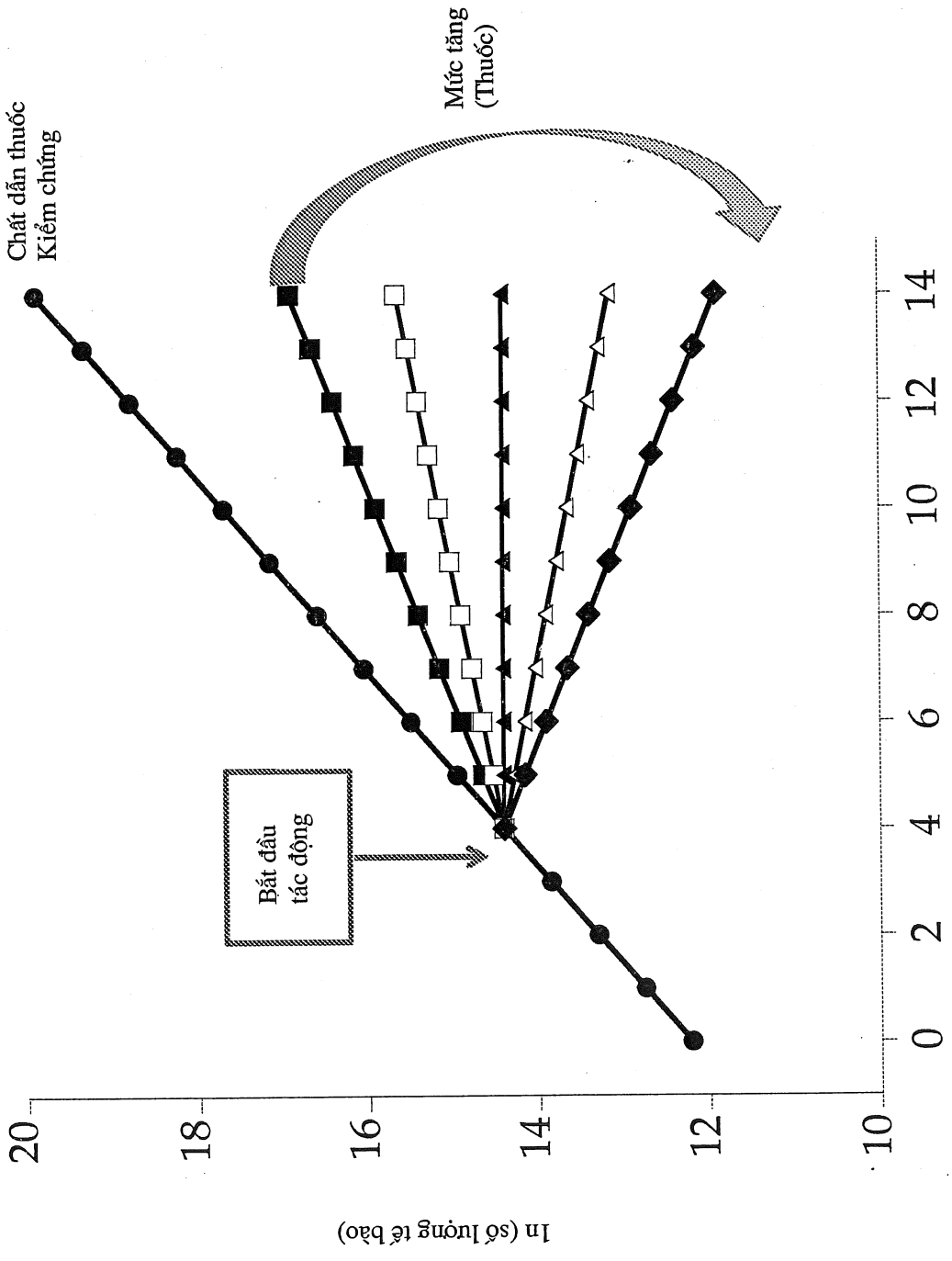

Chất dẫn thuốc
Kiểm chứng
Mức tăng
(Thuốc)
Bắt đầu
tác động
ln (số lượng tế bào)
Thời gian (ngày)
20
18
16
14
12
10
0
2
4
6
8
10
12
14

Fig. 2

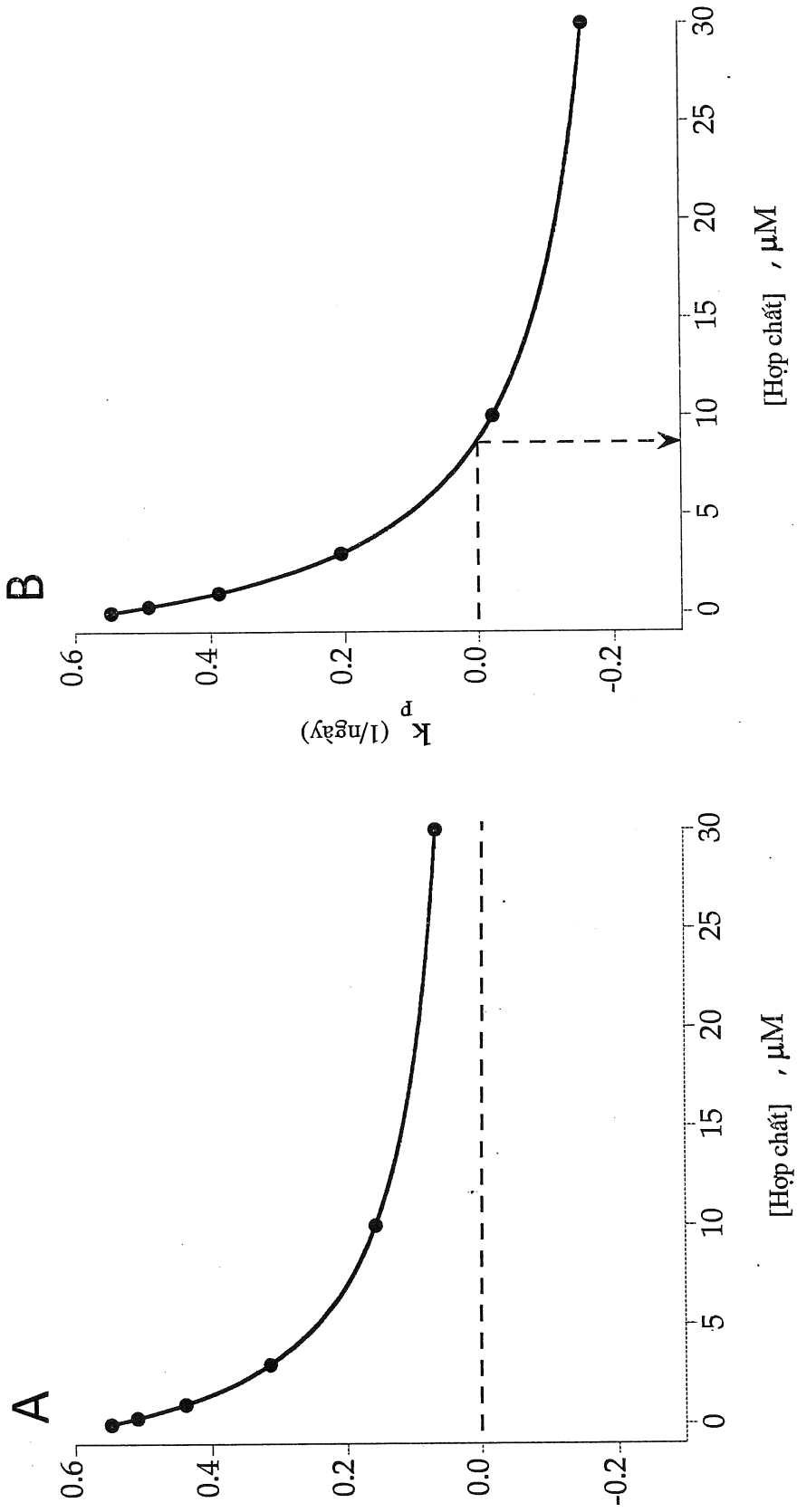


Fig. 3

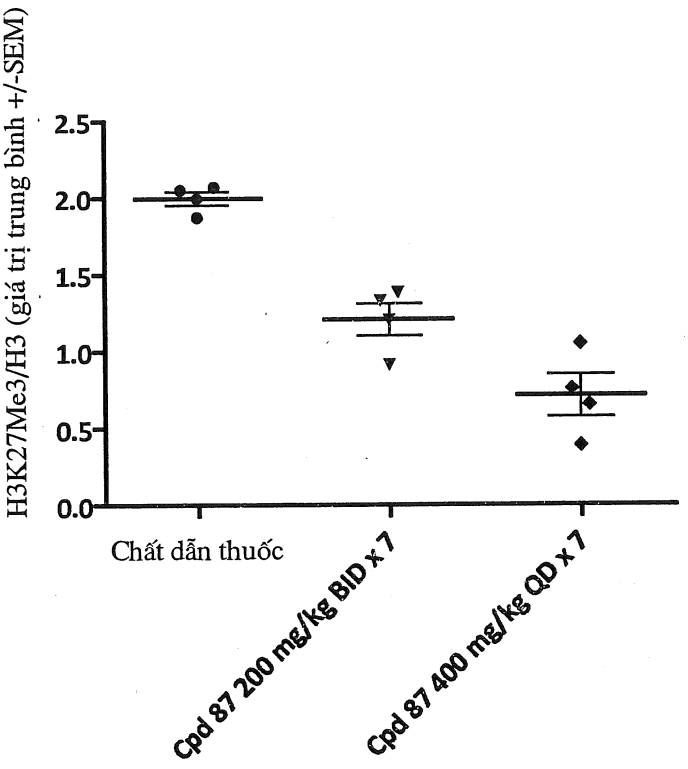

H3K27Me3/H3 (giá trị trung bình +/-SEM)
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
Chất dẫn thuốc
Cpd 87 200 mg/kg BID x 7
Cpd 87 400 mg/kg QD x 7

Fig. 4

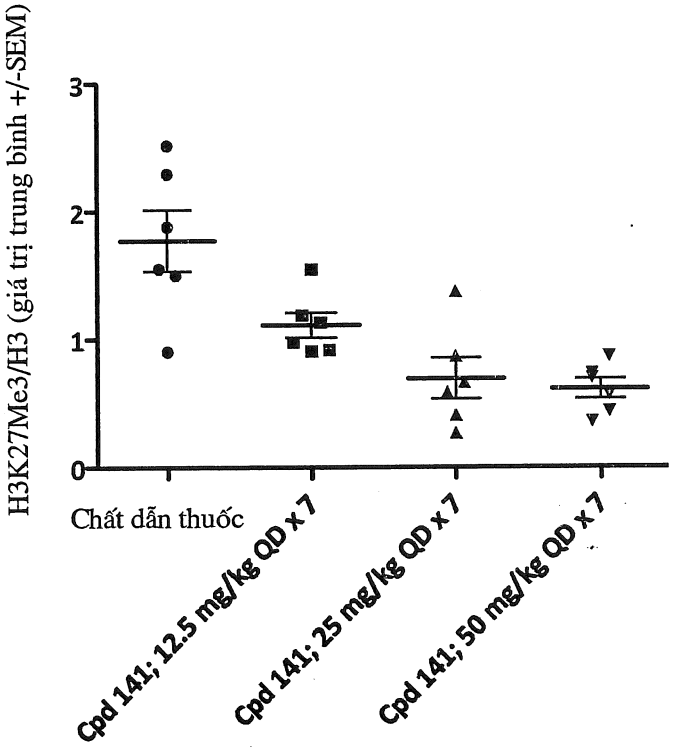

H3K27Me3/H3 (giá trị trung bình +/-SEM)
3
2
1
0
Chất dẫn thuốc
Cpd 141; 12.5 mg/kg QD x 7
Cpd 141; 25 mg/kg QD x 7
Cpd 141; 50 mg/kg QD x 7

Fig. 5

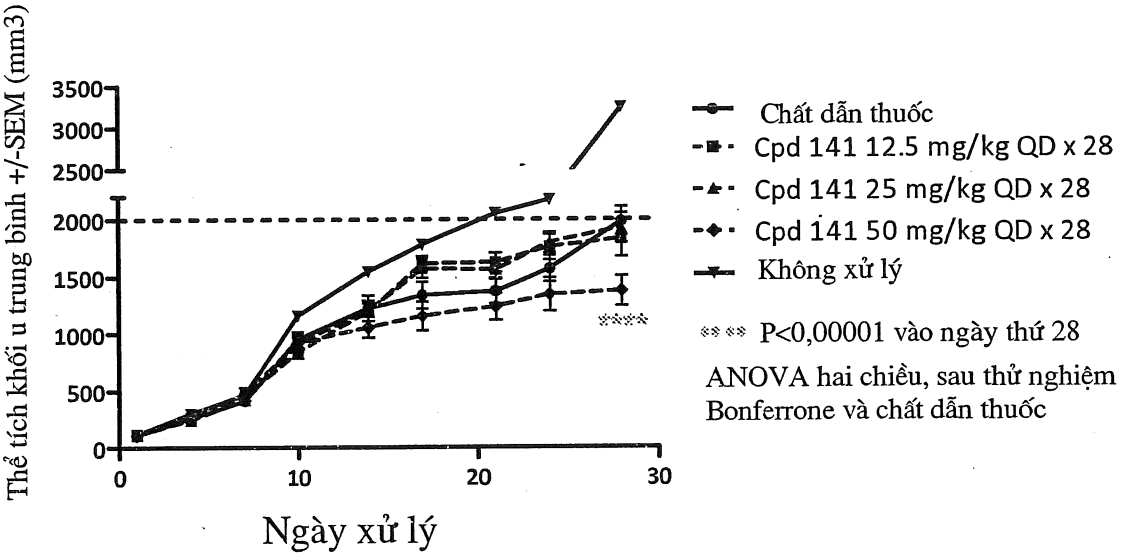

Thể tích khối u trung bình +/-SEM (mm3)
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
Ngày xử lý
Chất dẫn thuốc
Cpd 141 12.5 mg/kg QD x 28
Cpd 141 25 mg/kg QD x 28
Cpd 141 50 mg/kg QD x 28
Không xử lý
**** P<0,00001 vào ngày thứ 28
ANOVA hai chiều, sau thử nghiệm
Bonferrone và chất dẫn thuốc

Fig. 6

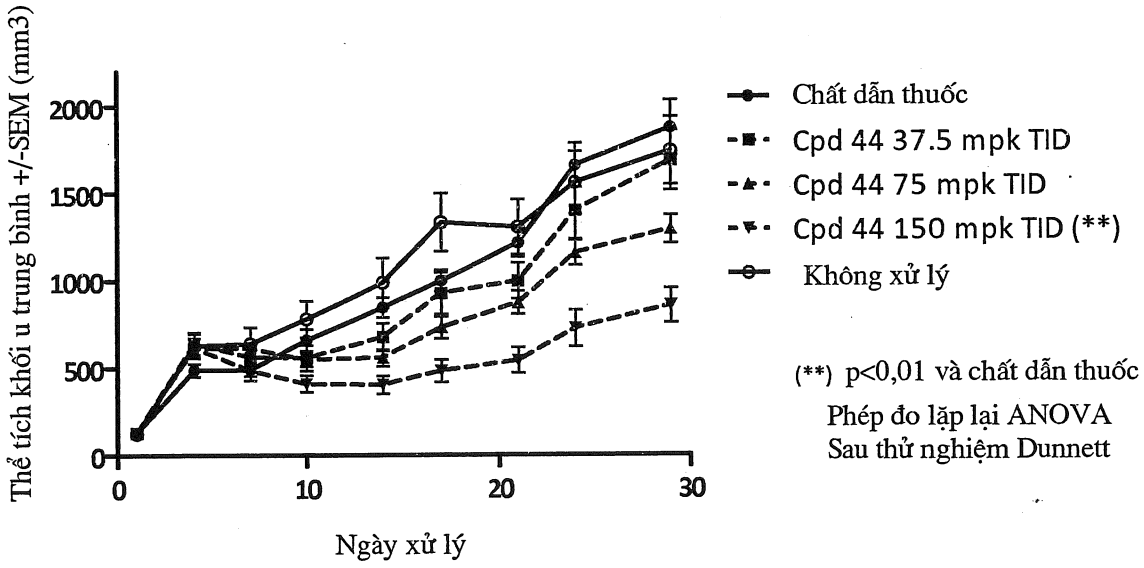
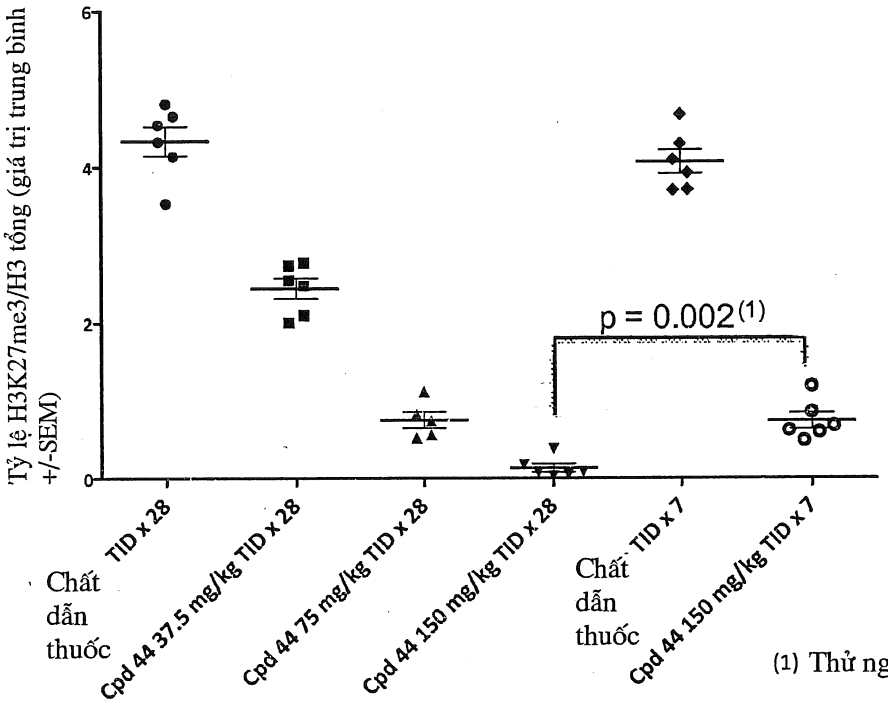
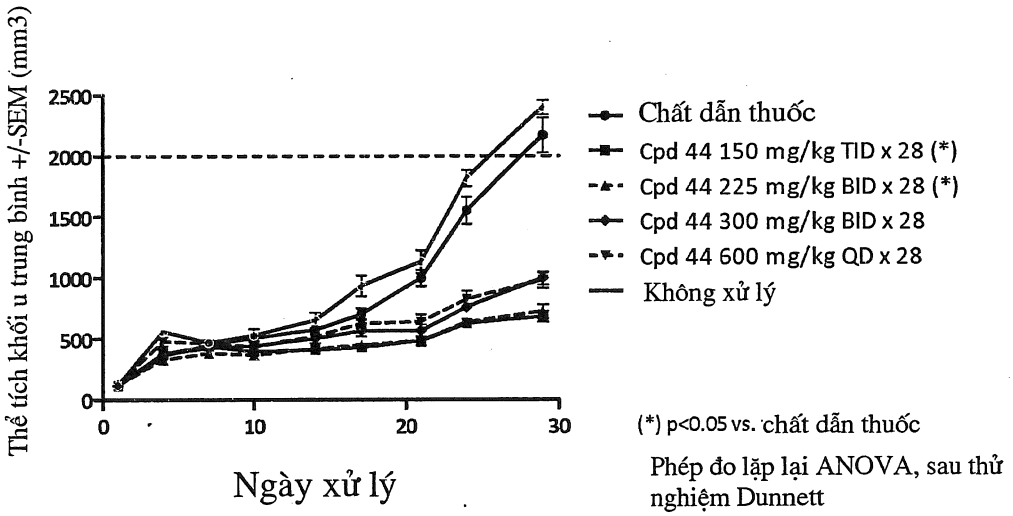

Thể tích khối u trung bình +/-SEM (mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
Ngày xử lý
Chất dẫn thuốc
Cpd 44 37.5 mpk TID
Cpd 44 75 mpk TID
Cpd 44 150 mpk TID (**)
Không xử lý
(**) p<0,01 và chất dẫn thuốc
Phép đo lặp lại ANOVA
Sau thử nghiệm Dunnett

Fig. 7



(1) Thử nghiệm t hai hướng

Fig. 8



(*) p<0.05 vs. chất dẫn thuốc

Phép đo lặp lại ANOVA, sau thử nghiệm Dunnett

Fig. 9

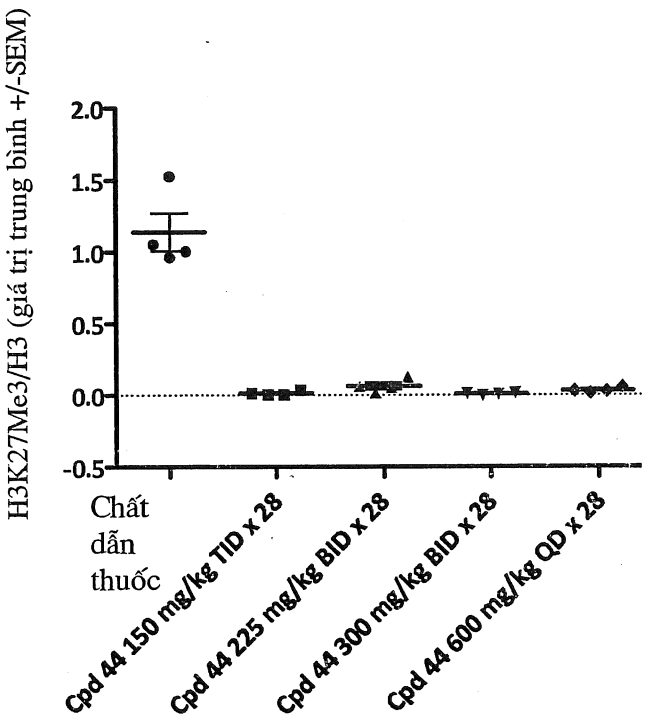

H3K27Me3/H3 (giá trị trung bình +/-SEM)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-0.5
Chất dẫn thuốc
Cpd 44 150 mg/kg TID x 28
Cpd 44 225 mg/kg BID x 28
Cpd 44 300 mg/kg BID x 28
Cpd 44 600 mg/kg QD x 28

Fig. 10

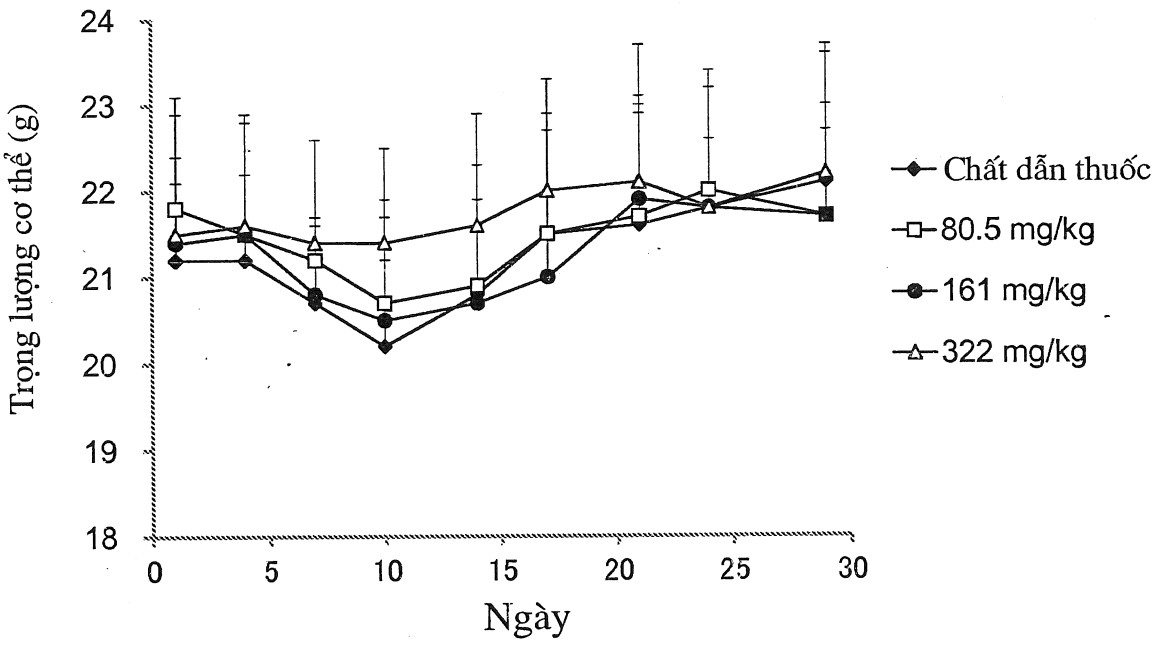

Trọng lượng cơ thể (g)
24
23
22
21
20
19
18
0
5
10
15
20
25
30
Ngày
Chất dẫn thuốc
80.5 mg/kg
161 mg/kg
322 mg/kg

Fig. 11

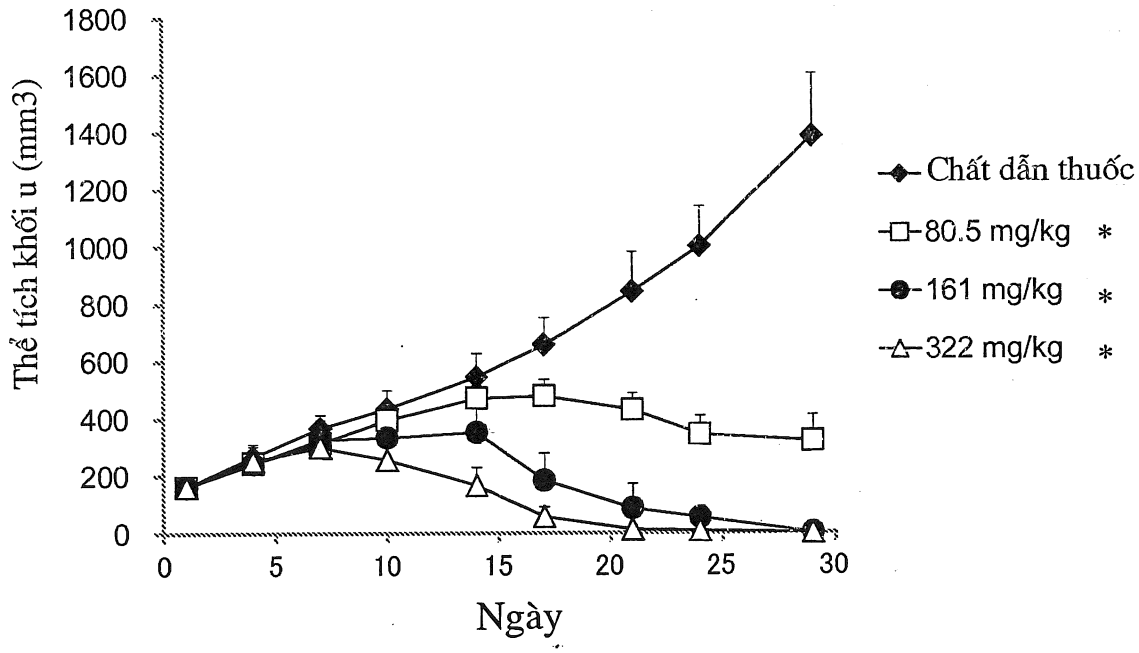

Thể tích khối u (mm3)
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
0
5
10
15
20
25
30
Ngày
Chất dẫn thuốc
80.5 mg/kg *
161 mg/kg *
322 mg/kg *

Fig. 12