



(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)



1-0031086

(51)⁷ C07D 403/12; C07C 211/00; C07D 233/96; C07D 239/46; C07D 239/48; C07D 417/12; C07D 403/14; C07D 407/12; C07D 409/12; C07D 413/12; A61K 31/505; C07D 401/12 (13) B

(21) 1-2011-03318

(22) 09/08/2002

(62) 1-2003-01183

(86) PCT/EP02/08953 09/08/2002

(87) WO 03/016306 27/02/2003

(30) 01203090.4 13/08/2001 EP; 02077748.8 10/06/2002 EP

(45) 25/02/2022 407

(43) 25/05/2012 290A

(73) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (BE)

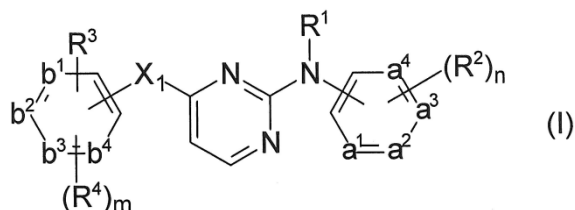
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

(72) GUILLEMONT, Jérôme Emile Georges (FR); VAN AKEN, Koen Jeanne Alfons (BE); PALANDJIAN, Patrice (FR); VINKERS, Hendrik Maarten (NL); JANSSEN, Paul Adriaan Jan (BE); DE JONGE, Marc René (NL); DAEYAERT, Frederik Frans Desiré (BE); KOYMANS, Lucien Maria Henricus (NL); LEWI, Paulus Joannes (BE); HEERES, Jan (NL).

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

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDIN CÓ TÁC DỤNG ỨC CHẾ QUÁ TRÌNH SAO CHÉP CỦA VIRUT HIV, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM

(57) Sáng chế đề cập đến chất ức chế quá trình sao chép của HIV có công thức (I), N-oxit, muối cộng được dung, amin bậc bốn và chất đồng phân hoá học lập thể của chúng:



trong đó vòng chứa $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ và $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ là phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pirazinyl, pyridazinyl; n bằng 0 đến 5; m bằng 1 đến 4; R^1 là hydro; aryl; formyl; C_{1-6} alkylcarbonyl; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkyloxycarbonyl, C_{1-6} alkyl được thế, C_{1-6} alkylcarbonyl; R^2 là hydroxy, halo, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{3-7} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, carboxyl, xyano, nitro, amino, mono hoặc di(C_{1-6} alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometyloxy, polyhalometylthio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ hoặc dị vòng có 5 cạnh; X_1 là $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C_{1-4} alkandiyl, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-X_2-C_{1-4}$ alkandiyl- hoặc $-C_{1-4}$ alkandiyl- X_2- ; R^3 là NHR^{13} ; $NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-NHR^{13}$; $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$; $-C(=O)-R^{15}$; $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{1-6} alkyl được thế; C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl tùy ý được thế; C_{2-6} alkenyl được thế; C_{2-6} alkynyl được thế; C_{1-6} alkyl được thế bằng hydroxy và một nhóm thế thứ hai; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ alkyl; R^7 hoặc $-X_3-R^7$; R^4 là halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkyloxy, xyano, nitro, polyhalo C_{1-6} alkyl, polyhalo C_{1-6} alkyloxy, aminocarbonyl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, formyl, amino, mono hoặc di(C_{1-4} alkyl)amino; sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất này để sản xuất thuốc, quy trình điều chế chúng và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất pyrimidin có đặc tính ức chế quá trình sao chép virus gây suy giảm miễn dịch ở người (Human Immunodeficiency Virus – HIV). Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất có liên quan về mặt cấu trúc với hợp chất theo sáng chế đã được mô tả trong lĩnh vực này.

Công bố đơn quốc tế số WO 99/50250 và WO 00/27825 đã mô tả các hợp chất aminopyrimidin được thể có đặc tính ức chế quá trình sao chép của HIV.

Công bố đơn quốc tế số WO 97/19065 đã mô tả các hợp chất 2-anilinopyrimidin được thể có thể được sử dụng làm chất ức chế protein kinaza.

Công bố đơn quốc tế số WO 00/62778 đã mô tả các chất ức chế protein tyrosin kinaza mạch vòng.

Công bố đơn quốc tế số WO 98/41512 đã mô tả các hợp chất 2-anilinopyrimidin được thể có thể được sử dụng làm chất ức chế protein kinaza.

Patent Mỹ số US 5,691,364 đã mô tả các dẫn xuất benzamidin và sử dụng chúng làm chất chống đông máu.

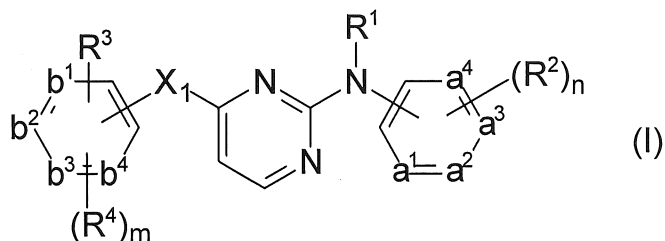
Công bố đơn quốc tế số WO 00/78731 đã mô tả các dẫn xuất 5-xyano-2-aminopyrimidin làm chất ức chế KDR kinaza hoặc FGFr kinaza có thể được sử dụng để phòng ngừa và điều trị các bệnh liên quan đến quá trình tạo mạch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế khác với các hợp chất đã biết trong lĩnh vực này ở cấu trúc, hoạt tính dược lý và/hoặc hiệu lực dược lý.

Đã bất ngờ phát hiện ra rằng, các hợp chất theo sáng chế có khả năng ức chế quá trình sao chép của virus gây suy giảm miễn dịch ở người (Human Immunodeficiency Virus – HIV) được cải thiện, cụ thể là chúng có khả năng ức chế quá trình sao chép của các chủng đột biến, tức là các chủng đã kháng lại (các) thuốc đã biết trong lĩnh vực này (các chủng HIV kháng thuốc hoặc kháng nhiều thuốc) được cải thiện.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



N-oxit, muối cộng được dụng, amin bậc bốn hoặc chất đồng phân hoá học lập thể của chúng, trong đó:

$-a^1=a^2-a^3=a^4-$ là gốc hoá trị hai có công thức:

$-CH=CH-CH=CH-$ (a-1);

$-N=CH-CH=CH-$ (a-2);

$-N=CH-N=CH-$ (a-3);

$-N=CH-CH=N-$ (a-4);

$-N=N-CH=CH-$ (a-5);

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$ là gốc hoá trị hai có công thức:

$-CH=CH-CH=CH-$ (b-1);

$-N=CH-CH=CH-$ (b-2);

$-N=CH-N=CH-$ (b-3);

$-N=CH-CH=N-$ (b-4);

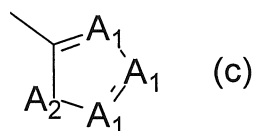
$-N=N-CH=CH-$ (b-5);

n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và trong trường hợp $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ là $(a-1)$, thì n cũng có thể bằng 5;

m bằng 1, 2, 3 và trong trường hợp $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ là $(b-1)$, thì m cũng có thể bằng 4;

R^1 là hydro; aryl; formyl; C_{1-6} alkylcarbonyl; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkyloxycarbonyl; C_{1-6} alkyl được thế bằng formyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy; C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkylcarbonyl được thế bằng C_{1-6} alkyloxycarbonyl;

mỗi R^2 độc lập là hydroxy, halo, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc $-C(=O)R^6$, C_{3-7} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc xyano, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc xyano, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, carboxyl, xyano, nitro, amino, mono hoặc di(C_{1-6} alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometylthio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ hoặc gốc có công thức:



trong đó mỗi A_1 độc lập là N, CH hoặc CR^6 ; và

A_2 là NH, O, S hoặc NR^6 ;

X_1 là $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C_{1-4} alkandiyl, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-X_2-$, C_{1-4} alkandiyl- hoặc $-C_{1-4}$ alkandiyl- X_2- ;

X_2 là $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$;

R^3 là NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NHR^{13}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$; C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkyl hoặc R^7 ; C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkyl hoặc R^7 và trong đó 2 nguyên tử hydro liên kết ở cùng một nguyên tử cacbon được thay thế bằng C_{1-4} alkandiyl; C_{1-6} alkyl được thế bằng hydroxy và nhóm thế thứ hai được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkyl hoặc R^7 .

$_6\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $C_{1-6}\text{alkyloxy}C_{1-6}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $C_{2-6}\text{alkenyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $C_{2-6}\text{alkynyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}\text{alkyl}$; R^7 hoặc $-X_3-R^7$;

X_3 là $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-X_2-C_{1-4}\text{alkandiyl}-$, $-C_{1-4}\text{alkandiyl}-X_{2a}-$, $-C_{1-4}\text{alkandiyl}-X_{2b}-C_{1-4}\text{alkandiyl}-$, $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}\text{alkandiyl}-$;

với X_{2a} là $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$; và

với X_{2b} là $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$;

R^4 là halo, hydroxy, $C_{1-6}\text{alkyl}$, $C_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $C_{1-6}\text{alkyloxy}$, xyano, nitro, polyhalo $C_{1-6}\text{alkyl}$, polyhalo $C_{1-6}\text{alkyloxy}$, aminocarbonyl, $C_{1-6}\text{alkyloxycarbonyl}$, $C_{1-6}\text{alkylcarbonyl}$, formyl, amino, mono hoặc di($C_{1-4}\text{alkyl}$)amino hoặc R^7 ;

R^5 là hydro; aryl; formyl; $C_{1-6}\text{alkylcarbonyl}$; $C_{1-6}\text{alkyl}$; $C_{1-6}\text{alkyloxycarbonyl}$; $C_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng formyl, $C_{1-6}\text{alkylcarbonyl}$, $C_{1-6}\text{alkyloxycarbonyl}$ hoặc $C_{1-6}\text{alkylcarbonyloxy}$; $C_{1-6}\text{alkyloxy}C_{1-6}\text{alkylcarbonyl}$ được thế bằng $C_{1-6}\text{alkyloxycarbonyl}$;

R^6 là $C_{1-4}\text{alkyl}$, amino, mono hoặc di($C_{1-4}\text{alkyl}$)amino hoặc polyhalo $C_{1-4}\text{alkyl}$;

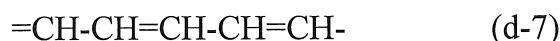
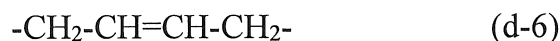
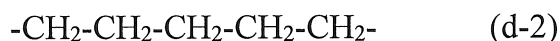
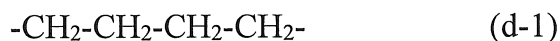
R^7 là vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm hoặc dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm, trong đó mỗi hệ vòng trong số các hệ vòng cacbon hoặc dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, mercapto, $C_{1-6}\text{alkyl}$, hydroxy $C_{1-6}\text{alkyl}$, amino $C_{1-6}\text{alkyl}$, mono hoặc di($C_{1-6}\text{alkyl}$)amino $C_{1-6}\text{alkyl}$, formyl, $C_{1-6}\text{alkylcarbonyl}$, $C_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $C_{1-6}\text{alkyloxy}$, $C_{1-6}\text{alkyloxycarbonyl}$, $C_{1-6}\text{alkylthio}$, xyano, nitro, polyhalo $C_{1-6}\text{alkyl}$, polyhalo $C_{1-6}\text{alkyloxy}$, aminocarbonyl, $-CH(=N-O-R^8)$, R^{7a} , $-X_3-R^{7a}$ hoặc $R^{7a}-C_{1-4}\text{alkyl}$;

R^{7a} là vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm hoặc dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm, trong đó mỗi hệ vòng trong số các hệ vòng cacbon hoặc dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, mercapto, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, mono hoặc di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl, formyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, C_{1-6} alkylthio, xyano, nitro, polyhalo C_{1-6} alkyl, polyhalo C_{1-6} alkyloxy, aminocarbonyl, $-CH(=N-O-R^8)$;

R^8 là hydro, C_{1-4} alkyl, aryl hoặc aryl C_{1-4} alkyl;

mỗi R^9 và R^{10} độc lập là hydro; hydroxy; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkyloxy; C_{1-6} alkylcarbonyl; C_{1-6} alkoxycarbonyl; amino; mono hoặc di(C_{1-6} alkyl)amino; mono hoặc di(C_{1-6} alkyl)-aminocarbonyl; $-CH(=NR^{11})$ hoặc R^7 , trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên có thể tùy ý và riêng rẽ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy C_{1-6} alkyloxy, carboxyl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, xyano, amino, imino, mono hoặc di(C_{1-4} alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometyloxy, polyhalometylthio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 ; hoặc

R^9 và R^{10} có thể cùng nhau tạo thành gốc hoá trị hai hoặc hoá trị ba có công thức:



R^{11} là xyano; C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, xyano, amino, mono hoặc di(C_{1-4} alkyl)amino hoặc aminocarbonyl; C_{1-4} alkylcarbonyl; C_{1-4} alkyloxycarbonyl; aminocarbonyl; mono hoặc di(C_{1-4} alkyl)aminocarbonyl;

R^{12} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R^{13} và R^{14} độc lập là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl, C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl;

R^{15} là C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl;

R^{16} là C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl, hoặc R^7 ;

p bằng 1 hoặc 2;

aryl là phenyl hoặc phenyl được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, mercapto, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, mono hoặc di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, C_{1-6} alkylthio, xyano, nitro, polyhalo C_{1-6} alkyl, polyhalo C_{1-6} alkyloxy, aminocarbonyl, R^7 hoặc $-X^3-R^7$.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong phần trên hoặc dưới đây, C_{1-4} alkyl dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hoà có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như metyl, etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl; C_{1-6} alkyl dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hoà có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon như nhóm đã được xác định đối với C_{1-4} alkyl và pentyl, hexyl, 2-metylbutyl và các nhóm tương tự; C_{2-6} alkyl dưới dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hoà có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon như etyl, propyl, 1-metyletyl, butyl, pentyl, hexyl, 2-metylbutyl và các nhóm tương tự; C_{1-4} alkandiyl được dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh, bão hoà, hoá trị hai có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như metylen, 1,2-etandiyl hoặc 1,2-etyliden,

1,3-propandiyl hoặc 1,3-propyliden, 1,4-butandiyl hoặc 1,4-butyliciden và các nhóm tương tự; C_{3-7} cycloalkyl là tên chung để chỉ cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl và cycloheptyl; C_{2-6} alkenyl được dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon chứa một liên kết đôi như etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl và các nhóm tương tự; C_{2-6} alkynyl được dùng để chỉ gốc hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon chứa một liên kết ba như etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl và các nhóm tương tự; vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hoà là hệ vòng gồm 1, 2 hoặc 3 vòng, hệ vòng này chỉ chứa nguyên tử cacbon và hệ vòng này chỉ chứa liên kết đơn; vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hoà một phần là hệ vòng gồm 1, 2 hoặc 3 vòng, hệ vòng này chỉ chứa nguyên tử cacbon và chứa ít nhất một liên kết đôi với điều kiện hệ vòng này không phải là hệ vòng thơm; vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng thơm là hệ vòng thơm gồm 1, 2 hoặc 3 vòng, hệ vòng này chỉ chứa nguyên tử cacbon; thuật ngữ “thơm” đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ và được dùng để chỉ hệ liên hợp dạng vòng có $4n + 2$ electron, cụ thể là có 6, 10, 14, v.v., electron π (định luật Huckel); dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hoà là hệ vòng gồm 1, 2 hoặc 3 vòng và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S, hệ vòng này chỉ chứa liên kết đơn; dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hoà một phần là hệ vòng gồm 1, 2 hoặc 3 vòng và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S, và ít nhất một liên kết đôi với điều kiện hệ vòng này không phải là hệ vòng thơm; dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng thơm là hệ vòng thơm gồm 1, 2 hoặc 3 vòng và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ O, N hoặc S.

Các ví dụ cụ thể về vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hoà là cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, cyclooctyl, bixyclo[4,2,0]octanyl, cyclononanyl, cyclodecanyl, decahydronaphtalenyl, tetradecahydroantraxenyl và các vòng tương tự.

Các ví dụ cụ thể về vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hoà một phần là xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, bixyclo[4,2,0]octenyl, xyclononenyl, xyclodexenyl, octahydronaphtalenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalenyl, 1,2,3,4,4a,9,9a,10-octahydro-antraxenyl và các vòng tương tự.

Các ví dụ cụ thể về vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng thơm là phenyl, naphtalenyl, antraxenyl.

Các ví dụ cụ thể về dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hoà là tetrahydrofuranyl, pyrrolidinyl, dioxolanyl, imidazolidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrothienyl, dihydrooxazolyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, oxadiazolidinyl, triazolidinyl, thiadiazolidinyl, pyrazolidinyl, piperidinyl, hexahydropyrimidinyl, hexahydropyrazinyl, dioxanyl, morpholinyl, dithianyl, thiomorpholinyl, piperazinyl, trithianyl, decahydroquinolinyl, octahydroindolyl và các vòng tương tự.

Các ví dụ cụ thể về dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng bão hoà một phần là pyrolinyl, imidazolinyl, pyrazolinyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 1,3-benzodioxolyl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl, indolinyl và các vòng tương tự.

Các ví dụ cụ thể về dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng thơm là azetyl, oxetylidenyl, pyrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, pyranyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, isobenzothienyl, indolizinyl, indolyl, isoindolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzopyrazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzotriazolyl, purinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, xinolinyl, quinolizinyl, phtalazinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, naphtiridinyl, pteridinyl, benzopyranyl, pyrolopyridyl, thienopyridyl, furopyridyl, isothiazolopyridyl, thiazolopyridyl, isoxazolopyridyl, oxazolopyridyl, pyrazolopyridyl, imidazopyridyl, pyrolopyrazinyl, thienopyrazinyl, furopyrazinyl, isothiazolopyrazinyl, thiazolopyrazinyl, isoxazolopyrazinyl, oxazolopyrazinyl, pyrazolopyrazinyl, imidazopyrazinyl,

pyrolopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, furopyrimidinyl, isothiazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, isoxazolopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazolopyrimidinyl, pyrolopyridazinyl, thienopyridazinyl, furopyridazinyl, isothiazolopyridazinyl, thiazolopyridazinyl, isoxazolopyridazinyl, oxazolopyridazinyl, pyrazolopyridazinyl, imidazolopyridazinyl, oxadiazolopyridyl, thiadiazolopyridyl, triazolopyridyl, oxadiazolopyrazinyl, thiadiazolopyrazinyl, triazolopyrazinyl, oxadiazolopyrimidinyl, thiadiazolopyrimidinyl, triazolopyrimidinyl, oxadiazolopyridazinyl, thiadiazolopyridazinyl, triazolopyridazinyl, imidazooxazolyl, imidazothiazolyl, imidazoimidazolyl, isoxazolotriazinyl, isothiazolotriazinyl, pyrazolotriazinyl, oxazolotriazinyl, thiazolotriazinyl, imidazolotriazinyl, oxadiazolotriazinyl, thiadiazolotriazinyl, triazolotriazinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl và các vòng tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ (=O) tạo thành gốc carbonyl khi được gắn vào nguyên tử cacbon, tạo thành gốc sulfoxit khi được gắn vào nguyên tử lưu huỳnh và tạo thành gốc sulfonyl khi hai gốc này được gắn vào một nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ halo là thuật ngữ chung để chỉ flo, clo, bromo và iodo. Như được sử dụng trong phần trên và dưới đây, polyhalometyl ở dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ metyl được thế một hoặc nhiều halo, cụ thể là metyl được thế một hoặc nhiều nguyên tử flo, ví dụ diflometyl hoặc triflometyl; polyhaloC₁₋₄alkyl hoặc polyhaloC₁₋₆alkyl ở dạng một nhóm hoặc một phần của nhóm được dùng để chỉ C₁₋₄alkyl hoặc C₁₋₆alkyl được thế một hoặc nhiều halo, ví dụ các nhóm được xác định trong halometyl, 1,1-diflo-etyl và các nhóm tương tự. Trong trường hợp có nhiều hơn một nguyên tử halogen được gắn vào một nhóm alkyl nằm trong định nghĩa về polyhalometyl, polyhaloC₁₋₄alkyl hoặc polyhaloC₁₋₆alkyl, thì chúng có thể là giống hoặc khác nhau.

Thuật ngữ dị vòng trong định nghĩa về R⁷ hoặc R^{7a} bao gồm tất cả các dạng đồng phân có thể có của dị vòng này, ví dụ pyrolyl bao gồm 1H-pyrolyl và 2H-pyrolyl.

Vòng cacbon hoặc dị vòng trong định nghĩa R^7 hoặc R^{7a} có thể được gắn vào phần còn lại của phân tử có công thức (I) qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại bất kỳ trong vòng, nếu thích hợp, trừ khi có quy định khác. Theo đó, nếu dị vòng là imidazolyl, thì nó có thể là 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl và các vòng tương tự, hoặc nếu vòng cacbon là naphtalenyl, thì nó có thể là 1-naphtalenyl, 2-naphtalenyl và các vòng tương tự.

Nếu biến bất kỳ (ví dụ R^7 , X_2) xuất hiện hơn một lần trong thành phần bất kỳ, thì mỗi định nghĩa về biến này là độc lập với nhau.

Các đường nối từ nhóm thế vào hệ vòng thể hiện rằng liên kết có thể được gắn vào nguyên tử bất kỳ trong số các nguyên tử thích hợp trong vòng.

Để sử dụng trong điều trị, các muối của các hợp chất có công thức (I) là muối trong đó ion trái dấu là được dụng. Tuy nhiên, các muối với axit và bazơ không được dụng cũng có thể được sử dụng, chẳng hạn trong quá trình điều chế hoặc tinh chế một hợp chất được dụng. Tất cả các muối, dù là được dụng hoặc không được dụng, đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các muối cộng được dụng nêu trên bao gồm các dạng muối cộng axit không độc có tác dụng điều trị mà hợp chất có công thức (I) có thể tạo ra. Thuận tiện nếu các dạng muối cộng axit này có thể được điều chế bằng cách xử lý dạng bazơ bằng axit thích hợp như axit vô cơ, ví dụ axit halogenohydric, ví dụ axit clohydric, bromhydric và các axit tương tự; axit sulfuric; axit nitric; axit phosphoric và các axit tương tự; hoặc axit hữu cơ, ví dụ axit axetic, propanoic, hydroxyaxetic, 2-hydroxypropanoic, 2-oxopropanoic, oxalic, malonic, succinic, maleic, fumaric, malic, tartaric, 2-hydroxy-1,2,3-propanetricarboxylic, metansulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, 4-methylbensulfonic, xyclohexansulfamic, 2-hydroxybenzoic, 4-amino-2-hydroxybenzoic và các axit tương tự. Ngược lại, dạng muối có thể được chuyển hoá bằng cách xử lý bằng kiềm thành dạng bazơ tự do.

Hợp chất có công thức (I) chứa proton axit có thể được chuyển hoá thành các dạng muối kim loại hoặc cộng amin không độc có tác dụng điều trị của chúng bằng cách xử lý bằng bazơ hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp. Các dạng muối bazơ thích hợp bao gồm, ví dụ muối amoni, muối kim loại kiềm và kim loại kiềm thổ, ví dụ muối lithi, natri, kali, magie, canxi và các muối tương tự, muối với bazơ hữu cơ, ví dụ amin béo và thơm bậc nhất, bậc hai và bậc ba như metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, bốn chất đồng phân của butylamin, dimethylamin, diethylamin, dietanolamin, dipropylamin, diisopropylamin, di-n-butylamin, pyrrolidin, piperidin, morpholin, trimethylamin, triethylamin, tripropylamin, quinuclidin, pyridin, quinolin và isoquinolin, benzathin, *N*-metyl-D-glucamin, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propandiol, các muối hydrabamin, và các muối với axit amin, như arginin, lysin và các axit amin tương tự chẳng hạn. Ngược lại, dạng muối có thể được chuyển hoá bằng cách xử lý bằng axit thành dạng axit tự do.

Thuật ngữ muối cộng cũng bao gồm các dạng cộng hydrat và dung môi mà hợp chất có công thức (I) có thể tạo ra. Các ví dụ về dạng này là hydrat, alcolat và các dạng tương tự chẳng hạn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “amin bậc bốn” được dùng để chỉ các muối amoni bậc bốn mà hợp chất có công thức (I) có thể tạo ra bằng phản ứng giữa nitơ có tính bazơ của hợp chất có công thức (I) và chất tạo bậc bốn thích hợp, như alkylhalogenua, arylhalogenua hoặc arylalkylhalogenua tùy ý được thế, ví dụ metyliodua hoặc benzyliodua. Các chất phản ứng khác với các nhóm rời chuyển thích hợp cũng có thể được sử dụng, như alkyl triflometansulfonat, alkyl metansulfonat, và alkyl p-toluensulfonat chẳng hạn. Amin bậc bốn có nguyên tử nitơ mang điện tích dương. Ion trái dấu được dùng bao gồm clo, bromo, iodo, trifloaxetat và axetat. Các ion trái dấu được lựa chọn có thể được đưa vào bằng cách sử dụng nhựa trao đổi ion.

Dạng N-oxit của hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức (I), trong đó một hoặc một số nguyên tử nitơ bậc ba được oxy hoá thành N-oxit.

Cần hiểu rằng một số hợp chất có công thức (I) và N-oxit, muối cộng, amin bậc bốn và các chất đồng phân hoá học lập thể của chúng có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và tồn tại ở các chất đồng phân hoá học lập thể.

Như được sử dụng trên đây, thuật ngữ “chất đồng phân hoá học lập thể” được dùng để chỉ tất cả các dạng đồng phân lập thể mà hợp chất có công thức (I), và N-oxit, muối cộng, amin bậc bốn hoặc dẫn xuất có chức năng sinh lý của chúng có thể có. Trừ khi được đề cập hoặc quy định theo cách khác, ký hiệu hoá học của các hợp chất được dùng để chỉ hỗn hợp của tất cả các chất đồng phân hoá học lập thể có thể có, hỗn hợp này bao gồm tất cả các chất đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh của cấu trúc phân tử cơ bản, cũng như mỗi dạng đồng phân riêng rẽ có công thức (I) và N-oxit, muối, solvat hoặc amin bậc bốn của chúng hầu như không chứa các chất đồng phân khác, tức là chứa các chất đồng phân khác với lượng nhỏ hơn 10%, tốt hơn nếu nhỏ hơn 5%, đặc biệt là nhỏ hơn 2% và tốt nhất nếu nhỏ hơn 1%. Theo đó, ví dụ nếu một hợp chất có công thức (I) được mô tả dưới dạng (E), thì điều đó có nghĩa là hợp chất này hầu như không chứa chất đồng phân (Z). Cụ thể, các nguyên tử cacbon không đối xứng có thể có cấu hình R hoặc S; các nhóm thế trên gốc vòng hoá trị hai bão hoà (một phần) có thể có cấu hình *cis* hoặc *trans*. Các hợp chất chứa liên kết đôi có thể có hoá học lập thể E (*entgegen* – cùng phía) hoặc Z (*zusammen*) tại liên kết đôi này. Các thuật ngữ *cis*, *trans*, R, S, E và Z đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ.

Hiển nhiên là các chất đồng phân hoá học lập thể của hợp chất có công thức (I) đều nằm trong phạm vi sáng chế.

Đối với một số hợp chất có công thức (I), tiền dược chất, N-oxit, muối, solvat, amin bậc bốn hoặc phức chất kim loại của chúng và các hợp chất trung gian được sử dụng trong quy trình điều chế chúng, không xác định được cấu hình hoá học lập thể tuyệt đối trên thực nghiệm. Trong trường hợp này, dạng đồng phân lập thể tách ra thứ nhất được ký hiệu là “A” và dạng đồng phân lập thể tách ra thứ hai được ký hiệu là “B”, mà không viện dẫn thêm đến cấu hình hoá học lập thể thực. Tuy nhiên, các dạng đồng phân lập thể “A” và “B” này có thể được xác định một cách rõ ràng bằng độ quay quang

của chúng trong trường hợp “A” và “B” có mối tương quan đồng phân đối ảnh chẳng hạn. Chuyên gia trong lĩnh vực này có thể xác định được cấu hình tuyệt đối của hợp chất này bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ bằng phương pháp nhiễu xạ tia X. Trong trường hợp “A” và “B” là hỗn hợp đồng phân lập thể, chúng có thể được tách ra thêm, theo đó các phân đoạn thứ nhất tách ra được lần lượt được ký hiệu là “A1” và “B1” và các phân đoạn thứ hai tách ra được lần lượt được ký hiệu là “A2” và “B2”, mà không viện dẫn thêm đến cấu hình hoá học lập thể thực.

Một số hợp chất có công thức (I) cũng có thể tồn tại dưới dạng hỗn biến của chúng. Mặc dù các dạng này không được thể hiện một cách rõ ràng trong công thức nêu trên, song chúng cũng được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Mỗi khi được sử dụng trong phần dưới đây, thuật ngữ “hợp chất có công thức (I)” cũng bao hàm dạng N-oxit của chúng, muối của chúng, amin bậc bốn của chúng và các chất đồng phân hoá học lập thể của chúng. Các hợp chất có công thức (I) được đặc biệt quan tâm là các hợp chất tinh khiết hoá học lập thể.

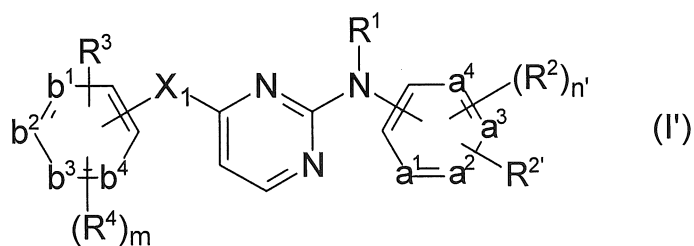
Mỗi khi được sử dụng trong bản mô tả này, các nhóm thế có thể được lựa chọn độc lập với nhau ra từ danh mục các định nghĩa về nhóm thế, như R^9 và R^{10} chẳng hạn, tất cả các tổ hợp có thể có được đề cập đến là tổ hợp có thể có về mặt hoá học và tạo ra phân tử ổn định về mặt hoá học.

Một nhóm hợp chất cụ thể là các hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là C_{1-6} alkyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế được chọn từ xyano, aminocarbonyl, NR^9R^{10} hoặc R^7 ; C_{1-6} alkyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế được chọn từ xyano, aminocarbonyl, NR^9R^{10} hoặc R^7 và trong đó 2 nguyên tử hydro liên kết ở cùng một nguyên tử cacbon được thay thế bằng C_{1-4} alkandiyl; C_{1-6} alkyl được thế bằng hydroxy và nhóm thế thứ hai được chọn từ xyano, aminocarbonyl, NR^9R^{10} hoặc R^7 ; C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế được chọn từ xyano, aminocarbonyl, NR^9R^{10} hoặc R^7 ; C_{2-6} alkenyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế được chọn từ xyano, aminocarbonyl, NR^9R^{10} hoặc R^7 ; C_{2-6} alkynyl được thế bằng ít nhất một nhóm thế được chọn từ xyano, aminocarbonyl, NR^9R^{10} hoặc R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ alkyl; R^7 hoặc $-X_3-$

R^7 ; R^4 là halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkyloxy, xyano, nitro, polyhalo C_{1-6} alkyl, polyhalo C_{1-6} alkyloxy, aminocarbonyl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, formyl, amino, mono hoặc di(C_{1-4} alkyl)amino; R^7 là vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm hoặc dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm, trong đó mỗi hệ vòng trong số các hệ vòng cacbon hoặc dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, mercapto, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, mono hoặc di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, C_{1-6} alkylthio, xyano, nitro, polyhalo C_{1-6} alkyl, polyhalo C_{1-6} alkyloxy, aminocarbonyl, R^{7a} , $-X_3-R^{7a}$ hoặc $R^{7a}-C_{1-4}$ alkyl; R^{7a} là vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm hoặc dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm, trong đó mỗi hệ vòng trong số các hệ vòng cacbon hoặc dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, mercapto, C_{1-6} alkyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, mono hoặc di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{1-6} alkyloxy, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, C_{1-6} alkylthio, xyano, nitro, polyhalo C_{1-6} alkyl, polyhalo C_{1-6} alkyloxy, aminocarbonyl; mỗi R^9 và R^{10} độc lập là hydro; hydroxy; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkyloxy; C_{1-6} alkylcarbonyl; C_{1-6} alkyloxycarbonyl; amino; mono hoặc di(C_{1-6} alkyl)amino; mono hoặc di(C_{1-6} alkyl)aminocarbonyl hoặc R^7 , trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl nêu trên có thể tùy ý và riêng rẽ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxy, C_{1-6} alkyloxy, hydroxy C_{1-6} alkyloxy, carboxyl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, xyano, amino, imino, mono hoặc di(C_{1-4} alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometyloxy, polyhalometylthio, $-S(=O)_pR^6$, $-NH-S(=O)_pR^6$, $-C(=O)R^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$, R^7 .

Một nhóm hợp chất được quan tâm là các hợp chất có công thức (I), trong đó $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ là gốc hoá trị hai có công thức $-CH=CH-CH=CH-$ ($a-1$).

Ngoài ra, một nhóm hợp chất được quan tâm là các hợp chất có công thức (I) có công thức:



N-oxit, muối cộng được dùng, amin bậc bốn hoặc chất đồng phân hoá học lập thể của chúng, trong đó:

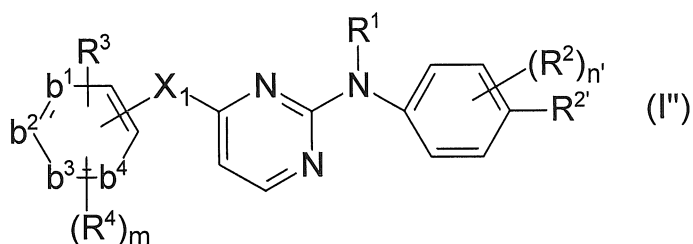
$-a^1=a^2-a^3=a^4-$, $-b^1=b^2-b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m và X_1 là như được xác định trên đây;

n' bằng 0, 1, 2 hoặc 3 và trong trường hợp $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ là $(a-1)$, thì n' cũng có thể bằng 4;

$R^{2'}$ là halo, C_{1-6} alkyl, trihalometyl, xyano, aminocarbonyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl;

với điều kiện $R^{2'}$ nằm ở vị trí para so với gốc NR^1 .

Một nhóm hợp chất được quan tâm khác là các hợp chất có công thức (I) có công thức:



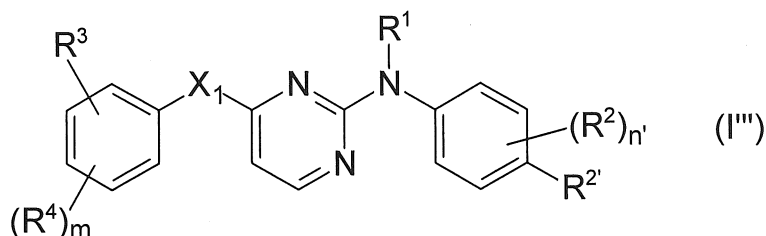
N-oxit, muối cộng được dùng, amin bậc bốn hoặc chất đồng phân hoá học lập thể của chúng, trong đó:

$-b^1=b^2-b^3=b^4-$, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m và X_1 là như được xác định trên đây;

n' bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

$R^{2'}$ là halo, C_{1-6} alkyl, trihalometyl, xyano, aminocarbonyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl.

Một nhóm hợp chất được quan tâm khác nữa là các hợp chất có công thức (I) có công thức:



N-oxit, muối cộng được dùng, amin bậc bốn hoặc chất đồng phân hoá học lập thể của chúng, trong đó:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và X_1 là như được xác định trên đây;

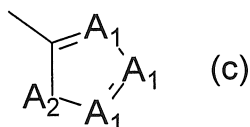
n' bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

$R^{2'}$ là halo, C_{1-6} alkyl, trihalometyl, xyano, aminocarbonyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl.

Ngoài ra, các hợp chất cụ thể là hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó một hoặc nhiều, nếu có thể, điều kiện sau được áp dụng,:

- a) m bằng 1, 2 hoặc 3, cụ thể bằng 2 hoặc 3, cụ thể hơn là 2, thậm chí cụ thể hơn nữa m bằng 2 và hai nhóm thế R^4 nêu trên nằm ở vị trí 2 và 6 (vị trí ortho) so với gốc X_1 ;
- b) m bằng 1, 2 hoặc 3 và R^3 nằm ở vị trí 4 (vị trí para) so với gốc X_1 ;
- c) X_1 là $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, C_{1-4} alkandiyl, $-CHOH-$, $-S(=O)_p-$, $-X_2-C_{1-4}$ alkandiyl- hoặc $-C_{1-4}$ alkandiyl- X_2 ;
- d) nếu thích hợp, n' bằng 0;
- e) nếu thích hợp, n bằng 1 và nhóm thế R^2 nêu trên nằm ở vị trí 4 (vị trí para) so với nhóm liên kết NR^1- ;

f) R^2 là hydroxy, halo, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc $-C(=O)R^6$, C_{3-7} xycloalkyl, C_{2-6} alkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc xyano, C_{2-6} alkynyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc xyano, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, carboxyl, xyano, nitro, amino, mono hoặc di(C_{1-6} alkyl)amino, polyhalometyl, polyhalometoxy, polyhalometylthio, $-S(=O)_pR^6$, $-NHS(=O)_pR^6$, $-NHC(=O)H$, $-C(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)R^6$, $-C(=NH)R^6$ hoặc gốc có công thức:



trong đó mỗi A_1 độc lập là N, CH hoặc CR^6 ; và

A_2 là NH, O, S hoặc NR^6 ;

g) $R^{2'}$ là halo, C_{1-6} alkyl, trihalometyl, xyano, C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl;

h) R^2 là xyano, aminocarbonyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl, cụ thể là xyano;

j) $R^{2'}$ là xyano, aminocarbonyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl, cụ thể là xyano;

Một phương án được ưu tiên bao gồm các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-NHR^{13}$, $-C(=O)-NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)-R^{16}$, C_{2-6} alkyl được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl; C_{1-6} alkyl được thế bằng NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkyl hoặc R^7 ; C_{1-6} alkyl được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkyl hoặc R^7 ; C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkyl hoặc R^7 và trong đó 2 nguyên tử hydro liên kết ở cùng một nguyên tử cacbon được thay thế bằng C_{1-4} alkandiyl; C_{1-6} alkyl được thế bằng hydroxy và nhóm thế thứ hai được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkyl hoặc R^7 ; C_{1-6}

$\text{C}_6\text{alkyloxyC}_{1-6}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; R^7 hoặc $-\text{X}_3-\text{R}^7$; với R^{9a} là hydroxy; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxy}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkylcarbonyl}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxycarbonyl}$; amino; mono hoặc di($\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$)amino; mono hoặc di($\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$)aminocarbonyl, $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$ hoặc R^7 , trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ nêu trên trong định nghĩa về R^{9a} có thể tùy ý và riêng rẽ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxy, $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxy}$, hydroxy $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxy}$, carboxyl, $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxycarbonyl}$, xyano, amino, imino, mono hoặc di($\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$)amino, polyhalometyl, polyhalometyloxy, polyhalometylthio, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{NHS}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$, R^7 ; R^{9a} cũng có thể cùng với R^{10} tạo thành gốc hoá trị hai hoặc hoá trị ba có công thức (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) hoặc (d-7) như được xác định trên đây.

Một nhóm hợp chất được quan tâm khác nữa là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là NHR^{13} ; $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NHR}^{13}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{15}$; $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 và trong đó 2 nguyên tử hydro liên kết ở cùng một nguyên tử cacbon được thay thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng hydroxy và nhóm thế thứ hai được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxyC}_{1-6}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi

nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; R^7 hoặc $-\text{X}_3-\text{R}^7$; với R^{9a} là hydroxy; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxy}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkylcarbonyl}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxycarbonyl}$; amino; mono hoặc di($\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$)amino; mono hoặc di($\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$)aminocarbonyl, $-\text{CH}(=\text{NR}^{11})$ hoặc R^7 , trong đó mỗi nhóm trong số các nhóm $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ nêu trên trong định nghĩa về R^{9a} có thể tùy ý và riêng rẽ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ hydroxy, $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxy}$, hydroxy $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxy}$, carboxyl, $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxycarbonyl}$, xyano, amino, imino, mono hoặc di($\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$)amino, polyhalometyl, polyhalometyloxy, polyhalomethylthio, $-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})_p\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(=\text{NH})\text{R}^6$, R^7 ; R^{9a} cũng có thể cùng với R^{10} tạo thành gốc hoá trị hai hoặc hoá trị ba có công thức (d-1), (d-2), (d-3), (d-4), (d-5), (d-6) hoặc (d-7) như được xác định trên đây.

Ngoài ra, một nhóm hợp chất được quan tâm khác là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là $-\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{9a}\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 và trong đó 2 nguyên tử hydro liên kết ở cùng một nguyên tử cacbon được thay thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng hydroxy và nhóm thế thứ hai được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxyC}_{1-6}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $\text{C}_{2-6}\text{alkynyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; R^7 hoặc $-\text{X}_3-\text{R}^7$; với R^{9a} là như được xác định trên đây.

Một nhóm hợp chất được quan tâm khác là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là NHR^{13} , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)-R^{15}$, $C_{1-6}alkyl$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 ; $C_{1-6}alkyl$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 và trong đó 2 nguyên tử hydro liên kết ở cùng một nguyên tử cacbon được thay thế bằng $C_{1-4}alkandiyl$; $C_{1-6}alkyl$ được thế bằng hydroxy và nhóm thế thứ hai được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 ; $C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 ; $C_{2-6}alkenyl$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 ; $C_{2-6}alkynyl$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 ; $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}alkyl$; R^7 hoặc $-X_3-R^7$.

Một nhóm hợp chất khác cũng được quan tâm là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là $C_{1-6}alkyl$ được thế bằng NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^{9a}R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 ; $C_{1-6}alkyl$ được thế bằng hai hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 ; $C_{1-6}alkyl$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 và trong đó 2 nguyên tử hydro liên kết ở cùng một nguyên tử cacbon được thay thế bằng $C_{1-4}alkandiyl$; $C_{1-6}alkyl$ được thế bằng hydroxy và nhóm thế thứ hai được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 ; $C_{1-6}alkyloxyC_{1-6}alkyl$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 ; $C_{2-6}alkenyl$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}alkyl$ hoặc R^7 ; $C_{2-6}alkynyl$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập

được chọn từ halo, xyano, NR^9R^{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ hoặc R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; R^7 hoặc $-\text{X}_3-\text{R}^7$; với R^{9a} là như được xác định trên đây.

Một nhóm hợp chất khác cũng được quan tâm là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} hoặc R^7 ; $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ xyano, NR^9R^{10} hoặc R^7 ; $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxyC}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng xyano; $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng hydroxy và nhóm thế thứ hai được chọn từ xyano hoặc R^7 ; $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; R^7 hoặc $-\text{X}_3-\text{R}^7$.

Một nhóm hợp chất được quan tâm khác là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là R^7 .

Một nhóm hợp chất được quan tâm khác nữa là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng xyano, cụ thể là $\text{C}_{2-6}\text{alkyl}$ được thế bằng xyano, cụ thể hơn là etyl hoặc propyl được thế bằng xyano; hoặc $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được thế bằng xyano. $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được thế bằng xyano là được ưu tiên.

Một nhóm hợp chất cũng được quan tâm khác là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng xyano và R^7 , hoặc $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ được thế bằng xyano và R^7 .

Một nhóm hợp chất được quan tâm khác nữa là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng R^7 .

Một nhóm hợp chất được quan tâm khác nữa là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là $-\text{C}(=\text{N}-\text{O}-\text{R}^8)-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$.

Một nhóm hợp chất cũng được quan tâm khác là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^3 là $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ được thế bằng hydroxy và nhóm thế thứ hai được chọn từ xyano hoặc R^7 .

Một nhóm hợp chất cũng được quan tâm khác nữa là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó R^2 hoặc $\text{R}^{2'}$ là xyano hoặc aminocarbonyl và R^1 là hydro.

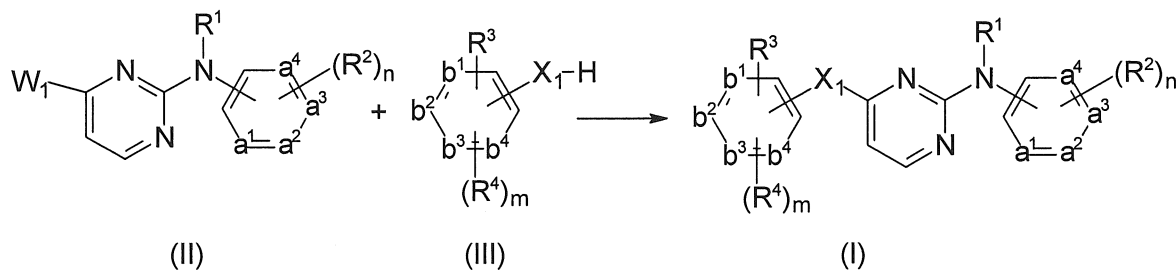
Một nhóm hợp chất được quan tâm khác là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó m bằng 2 hoặc 3 và X_1 là $-NR^5-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CH_2-$, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, cụ thể trong đó X^1 là $-NR^5-$ hoặc $-O-$.

Một nhóm hợp chất cũng được quan tâm khác là các hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I'''), trong đó một hoặc nhiều, tốt hơn là tất cả các giới hạn sau được áp dụng:

- a) n ít nhất bằng 1, cụ thể là bằng 1; hoặc n' bằng 0;
- b) R^2 hoặc $R^{2'}$ là xyano;
- c) m bằng 1, 2 hoặc 3;
- d) R^4 là C_{1-6} alkyl, đặc biệt là metyl; nitro; amino; halo; C_{1-6} alkyloxy hoặc R^7 ;
- e) R^3 là R^7 , $NR^{13}R^{14}$, $-C(=O)R^{15}$, $-CH=N-NH-C(=O)R^{16}$, $-C(=O)NHR^{13}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ alkyl, C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano, C_{1-6} alkyl được thế hai lần bằng xyano, C_{1-6} alkyl được thế bằng NR^9R^{10} , C_{1-6} alkyl được thế bằng hydroxy và xyano, C_{1-6} alkyl được thế bằng hydroxy và R^7 , C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano, C_{2-6} alkenyl được thế bằng R^7 , C_{2-6} alkenyl được thế bằng xyano, C_{2-6} alkenyl được thế hai lần bằng xyano, C_{2-6} alkenyl được thế bằng xyano và R^7 , C_{2-6} alkenyl được thế bằng xyano và $-C(=O)-C_{1-6}$ alkyl, C_{2-6} alkenyl được thế bằng xyano và halo, C_{2-6} alkenyl được thế bằng $-C(=O)-NR^9R^{10}$, C_{2-6} alkenyl được thế bằng halo, C_{2-6} alkenyl được thế hai lần bằng halo hoặc C_{2-6} alkenyl được thế bằng NR^9R^{10} ;
- f) X_3 là $-C(=O)-$, $-CH_2-C(=O)-$ hoặc $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}$ alkandiy-;
- g) X_1 là NH hoặc O;
- h) R^1 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl.

Hợp chất có công thức (I), (I'), (I'') hoặc (I''') được ưu tiên là các hợp chất 1, 25, 84, 133, 152, 179, 233, 239, 247, 248 (xem Bảng 3, 4 và 5), N-oxit, muối cộng được dụng, amin bậc bốn và chất đồng phân hoá học lập thể của chúng.

Nói chung, các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (II), trong đó W_1 là nhóm rời chuyển thích hợp như halo, triflat, tosylat, metylsulfonyl và các nhóm tương tự chẳng hạn, phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (III). Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ gia tăng.

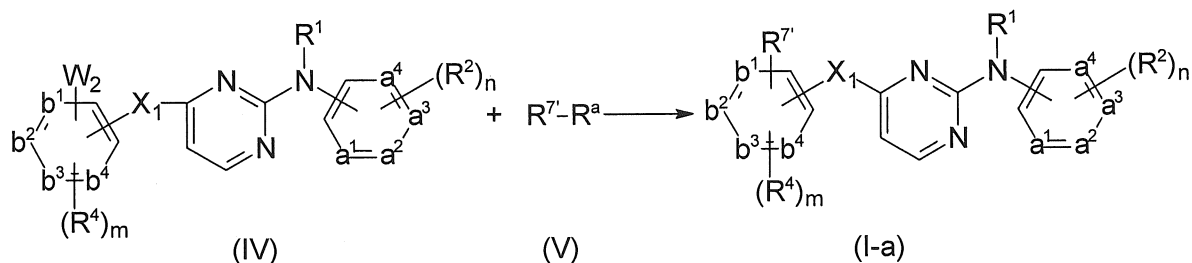


Theo cách khác, phản ứng nêu trên có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi thích hợp. Các dung môi thích hợp là axetonitril, rượu như etanol, 2-propanol, 2-propanol-HCl; N,N-dimetylformamit; N,N-dimetylaxetamit, 1-metyl-2-pyrrolidinon; 1,4-dioxan, propylenglycol monometylete chẳng hạn. Tốt hơn nếu dung môi là 2-propanol, dung dịch HCl 6N trong 2-propanol hoặc axetonitril, đặc biệt là axetonitril. Natri hydrua tùy ý có thể có mặt.

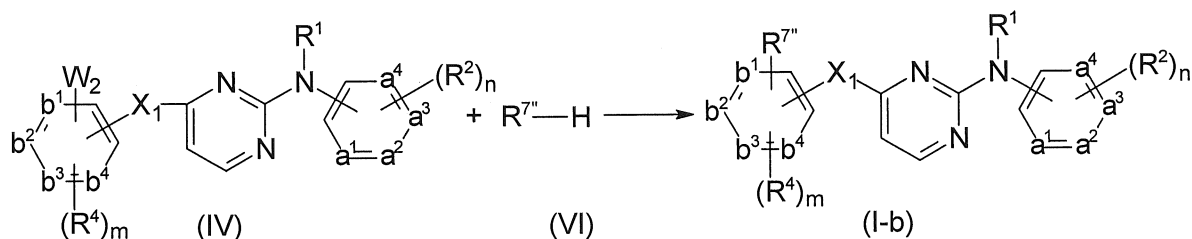
Trong quy trình điều chế này và các quy trình điều chế dưới đây, sản phẩm phản ứng có thể được tách ra khỏi môi trường phản ứng, và được tinh chế thêm, nếu cần, theo các phương pháp thường đã biết rõ trong lĩnh vực này như chiết, kết tinh, chưng cất, nghiền và sắc ký, chẳng hạn.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là R^7 là hệ vòng thơm dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, R^3 này được thể hiện bằng $R^{7'}$ và hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-a), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (IV), trong đó W_2 là nhóm rời chuyển thích hợp như halo, hydroxy, triflat, tosylat, thiometyl, metylsulfonyl, triflometylsulfonyl và các nhóm tương tự chẳng hạn, phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (V), trong đó R^a là boronat hoặc tri(C₁-4alkyl)stanan, như tributylstanan, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, ví dụ paladi tetrakis(triphenylphosphin), muối thích hợp, như dinatri cacbonat, dikali cacbonat và Cs₂CO₃ chẳng hạn, và dung môi thích hợp, như dioxan, dimetyl ete, toluen hoặc hỗn hợp

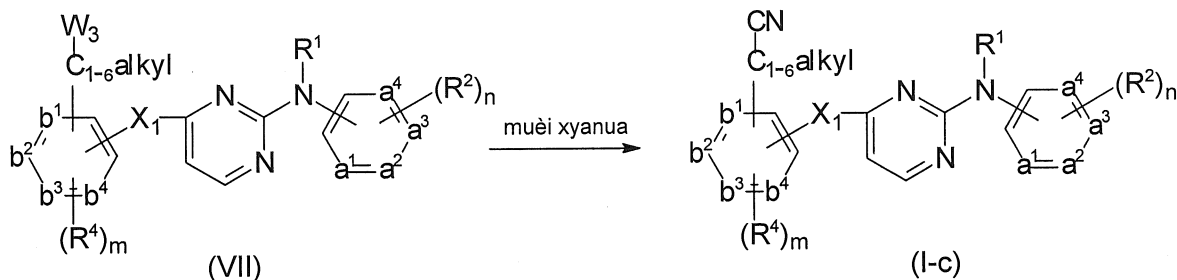
rượu/nước, ví dụ MeOH/H₂O, chẳng hạn. Ra cũng có thể là halo, như bromo, trong trường hợp này, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan.



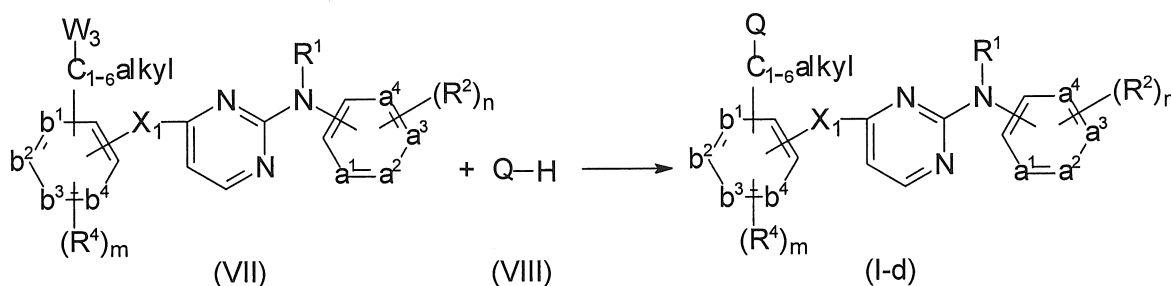
Hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là R⁷ là hệ vòng bão hoà dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, R³ này được thể hiện bằng R^{7''} và hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-b), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (IV) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (VI).



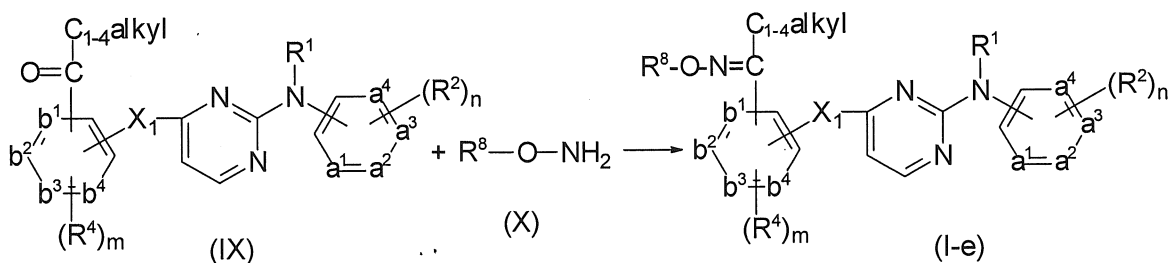
Hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là C₁₋₆alkyl được thể bằng xyno, R³ này được thể hiện bằng C₁₋₆alkyl-CN và hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-c), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VII), trong đó W₃ là nhóm rời chuyển thích hợp, ví dụ halo như clo chẳng hạn, phản ứng với muối xyanua thích hợp, như natri xyanua hoặc kali xyanua chẳng hạn, với sự có mặt của dung môi thích hợp, như N,N-dimetylformamit hoặc dimetylsulfoxit chẳng hạn.



Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là C_{1-6} alkyl được thế bằng R^7 ; NR^9R^{10} hoặc C_{1-6} alkyloxy tùy ý được thế bằng CN, R^7 hoặc NR^9R^{10} , R^3 này được thể hiện bằng C_{1-6} alkyl-Q, trong đó Q là R^7 ; NR^9R^{10} hoặc C_{1-6} alkyloxy tùy ý được thế bằng CN, R^7 hoặc NR^9R^{10} , và hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-d), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VII) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (VIII), tùy ý với sự có mặt của muối thích hợp, như dikali cacbonat, kali xyanua, kali iodua, và dung môi thích hợp như axetonitril chẳng hạn.

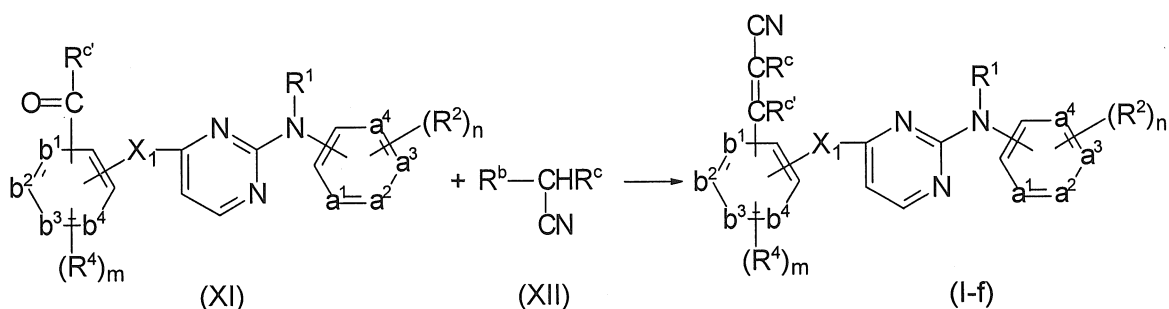


Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $-C(=N-O-R^8)-C_{1-4}$ alkyl, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-e), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (IX) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (X) với sự có mặt của dung môi thích hợp, như rượu, ví dụ etanol, chẳng hạn.

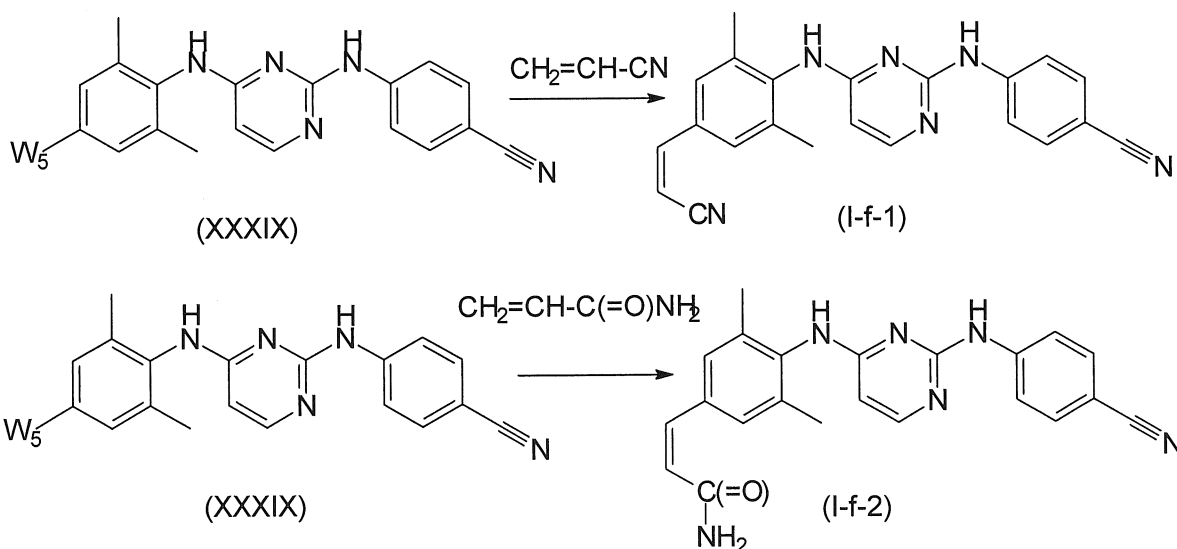


Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $CR^{c'}=CR^c-CN$, trong đó R^c là hydro hoặc C_{1-4} alkyl và $R^{c'}$ là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 , với điều kiện $CR^{c'}=CR^c$ chỉ giới hạn ở C_{2-6} alkenyl, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-f), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XI) phản ứng với chất phản ứng Wittig hoặc Horner-Emmons có công thức (XII), trong đó R^b- là $(Phenyl)_3P^+-Cl^-$ hoặc $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)-$ chẳng hạn, đây có thể được coi là tiền chất thích hợp của phospho ylit, với sự

có mặt của muối thích hợp, như kali tert.-butoxit, và dung môi thích hợp, như tetrahydrofuran chẳng hạn.



Hợp chất có công thức (I-f-1) và (I-f-2) như được mô tả dưới đây có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXXIX) hoặc muối cộng thích hợp của nó, trong đó W_5 là nhóm rời chuyển thích hợp, phản ứng với acrylonitril hoặc acrylamit với sự có mặt của chất xúc tác paladi thích hợp, bazơ thích hợp và dung môi thích hợp.



Các nhóm rời chuyển thích hợp trong phản ứng trên đây là halo, triflat, tosylat, mesylat và các nhóm tương tự. Tốt hơn nếu W_5 là halo, cụ thể hơn là iodo hoặc bromo.

Chất xúc tác paladi (Pd) có thể là chất xúc tác Pd đồng thể, như $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, bis(dibenzyliden axeton)paladi, vòng cacbon được thể nguyên tử cacbon trong vòng bằng kim loại paladi thiometyl-phenylglutaramin và các chất

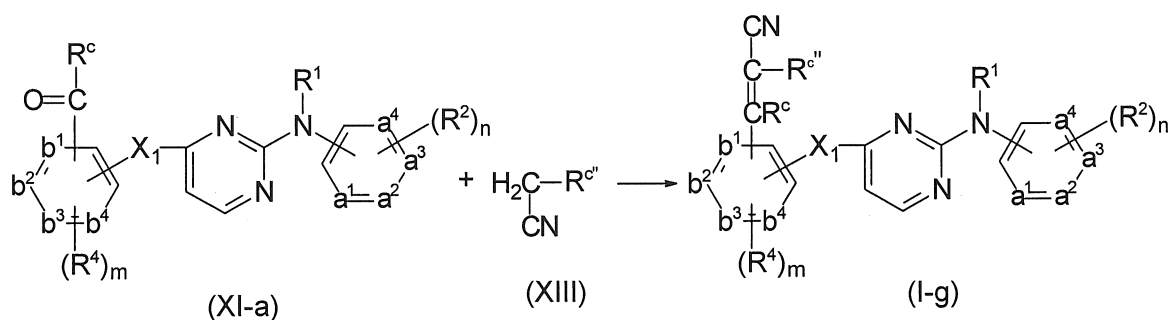
tương tự, hoặc chất xúc tác Pd dị thể như paladi trên cacbon, paladi trên oxit kim loại, paladi trên zeolit.

Tốt hơn nếu chất xúc tác paladi là chất xúc tác Pd dị thể, tốt hơn nữa là paladi trên cacbon (Pd/C). Pd/C là chất xúc tác có thể thu hồi được, ổn định và có giá thành tương đối thấp. Có thể dễ dàng tách chất xúc tác này ra khỏi hỗn hợp phản ứng (bằng cách lọc), nhờ đó làm giảm nguy cơ để lại vết Pd trong sản phẩm cuối. Việc sử dụng Pd/C cũng tránh được nhu cầu sử dụng phối tử, như phối tử phosphin chẳng hạn, phối tử này có giá thành cao, độc hại và để lại tạp chất trong sản phẩm được tổng hợp.

Các bazơ thích hợp trong phản ứng trên đây là natri axetat, kali axetat, N,N-dietyletanamin, natri hydrocarbonat, natri hydroxit và các chất tương tự chẳng hạn.

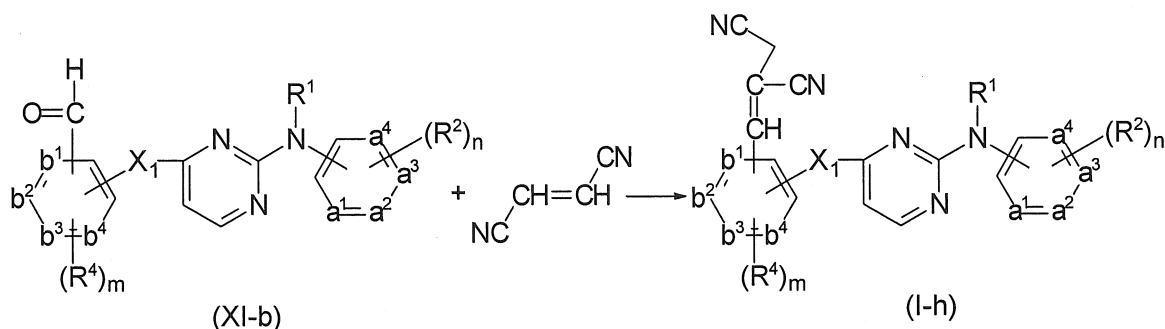
Các dung môi thích hợp trong phản ứng trên đây là axetonitril, N,N-dimetylxetamit, và chất lỏng ion, ví dụ [bmim]PF₆, N,N-dimetylformamit, nước, tetrahydrofuran, dimetylsulfoxit, 1-metyl-2-pyrrolidinon và các chất tương tự chẳng hạn.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là CR^c=CR^{c'}-CN với R^c là như được xác định trên đây và R^{c'} là NR⁹R¹⁰, -C(=O)-NR⁹R¹⁰, -C(=O)-C₁₋₆alkyl hoặc R⁷, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-g), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XI-a) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XIII) với sự có mặt của dung môi thích hợp như rượu và alcolat, ví dụ metanol và natri etanolat.

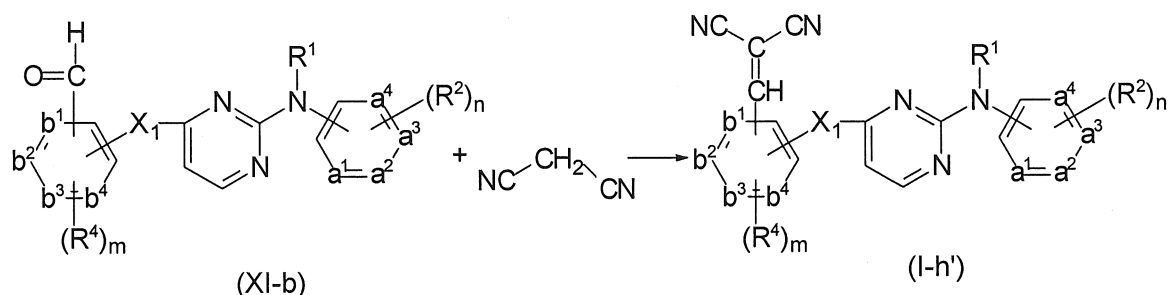


Hợp chất có công thức (I), trong đó R³ là CH=C(CN)-CH₂-CN, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-h), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung

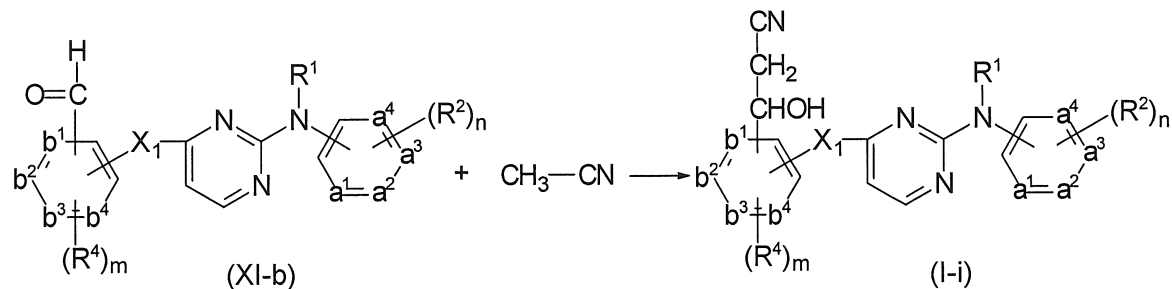
gian có công thức (XI-b) phản ứng với 2-butendinitril với sự có mặt của tributylphosphin và dung môi thích hợp, như tetrahydrofuran chẳng hạn.



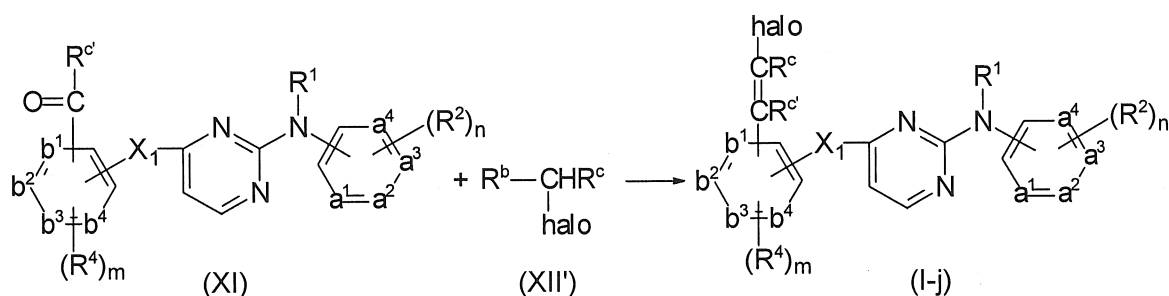
Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là CH=C(CN)_2 , hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-h'), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XI-b) phản ứng với propandinitril với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ piperidin, và dung môi thích hợp như rượu, ví dụ etanol và các rượu tương tự.



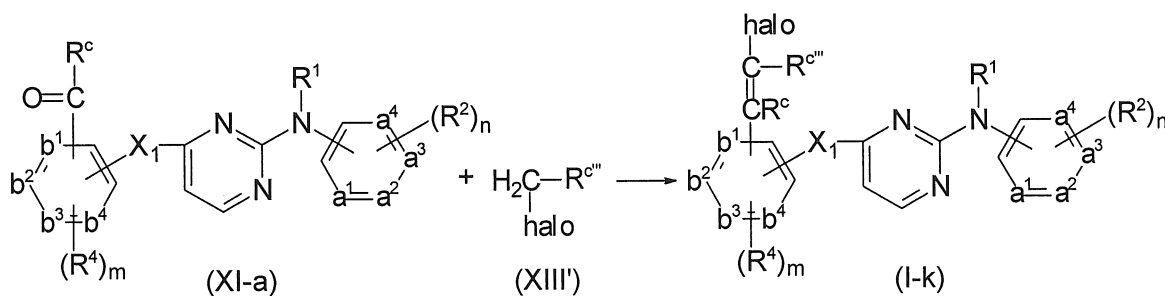
Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $-\text{CHOH-CH}_2\text{-CN}$, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-i), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XI-b) phản ứng với $\text{CH}_3\text{-CN}$ với sự có mặt của chất tách proton như butyl lithi, với sự có mặt của cơ chất thích hợp đối với chất tách proton, như N-(1-metyletyl)-2-propanamin, và với sự có mặt của dung môi thích hợp, ví dụ tetrahydrofuran.



Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $CR^{c'}=CR^c$ -halo, trong đó R^c là hydro hoặc C_{1-4} alkyl và $R^{c'}$ là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc R^7 , với điều kiện $CR^{c'}=CR^c$ chỉ giới hạn ở C_{2-6} alkenyl, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-j), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XI) phản ứng với chất phản ứng Wittig hoặc Horner-Emmons có công thức (XII'), trong đó R^{b-} là $(Phenyl)_3P^+-Cl^-$ hoặc $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)-$, đây có thể được coi là tiền chất thích hợp của phospho ylit, với sự có mặt của $nBuLi$, và dung môi thích hợp như tetrahydrofuran chẳng hạn.

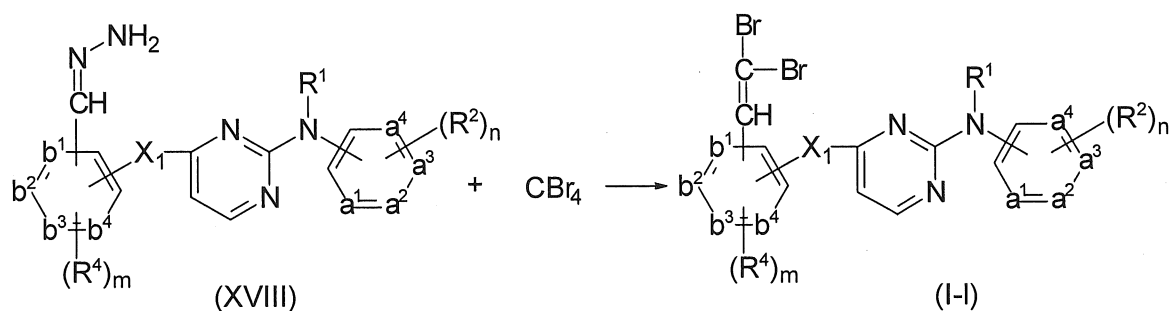


Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $CR^c=CR^{c''}$ -halo với R^c là như được xác định trên đây và $R^{c''}$ là CN , NR^9R^{10} , $-C(=O)-NR^9R^{10}$, $-C(=O)-C_{1-6}$ alkyl hoặc R^7 , hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-k), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XI-a) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XIII-a) với sự có mặt của chất phản ứng Horner-Emmons, như $(CH_3CH_2-O)_2P(=O)-Cl$, $nBuLi$, 1,1,1-trimethyl-N-(trimethylsilyl)-silanamin chẳng hạn, và dung môi thích hợp như tetrahydrofuran.

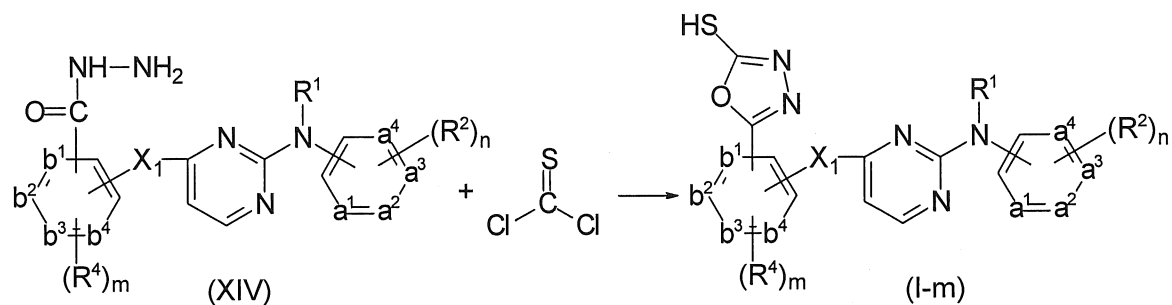


Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $CH=C(Br)_2$, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-l), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XVIII) phản ứng với CBR_4 , với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, như $(CuCl)_2$,

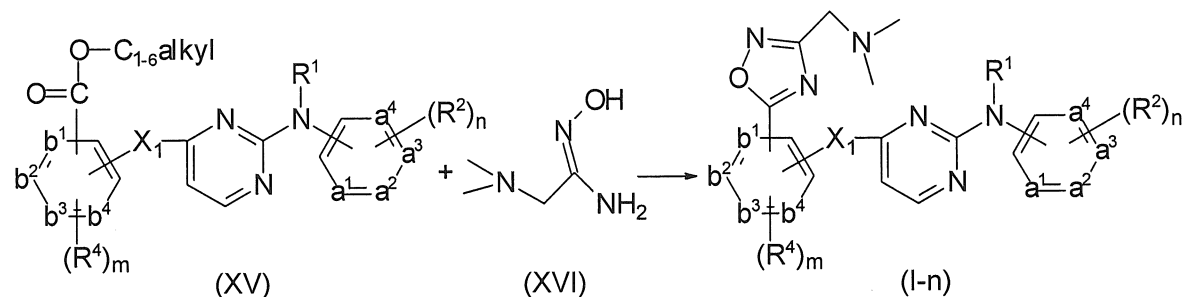
và với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ NH_3 , và dung môi thích hợp như dimetylsulfoxit.



Hợp chất có công thức (I-m) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XIV) phản ứng với $\text{Cl}_2\text{C}=\text{S}$ với sự có mặt của dung môi thích hợp như dioxan chẳng hạn.

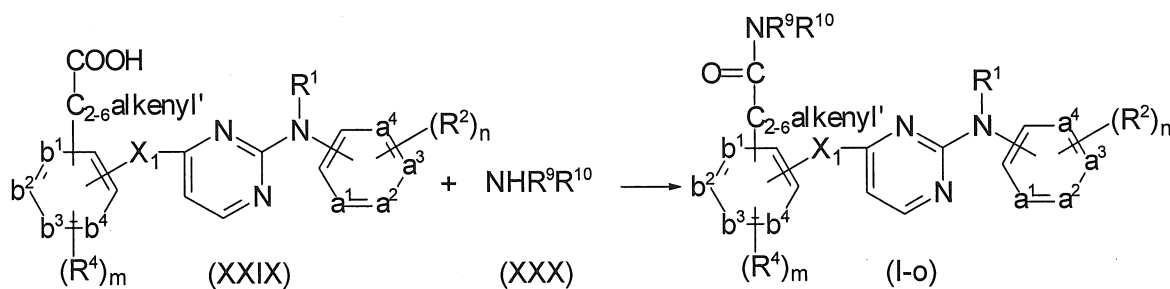


Hợp chất có công thức (I-n) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XV) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XVI) với sự có mặt của dung môi thích hợp như rượu hoặc alcolat, ví dụ etanol hoặc natri metanolat.

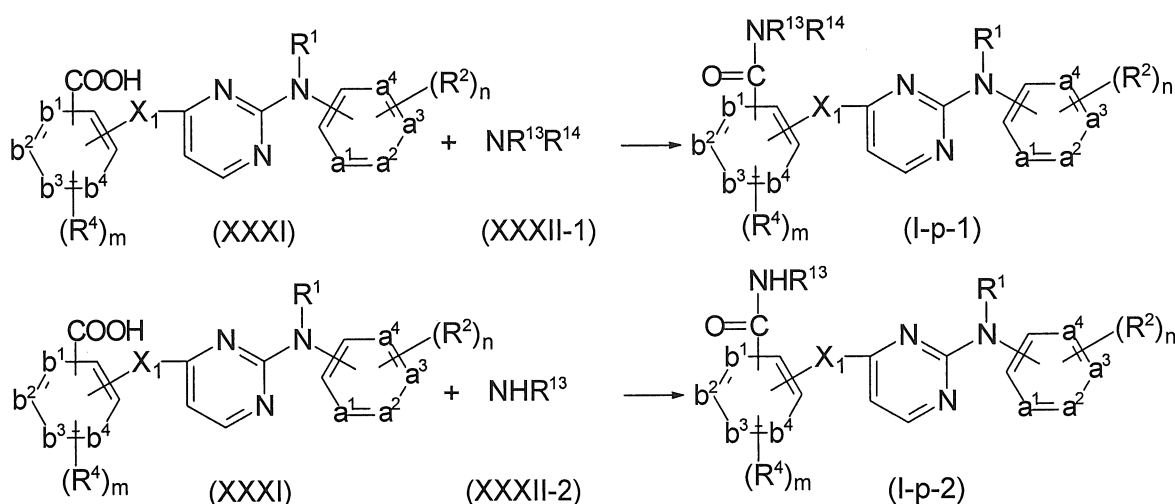


Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là C_{2-6} alkenyl được thế bằng $C(=O)NR^9R^{10}$ và tùy ý được thế thêm bằng xyano, hợp chất này được thể hiện bằng

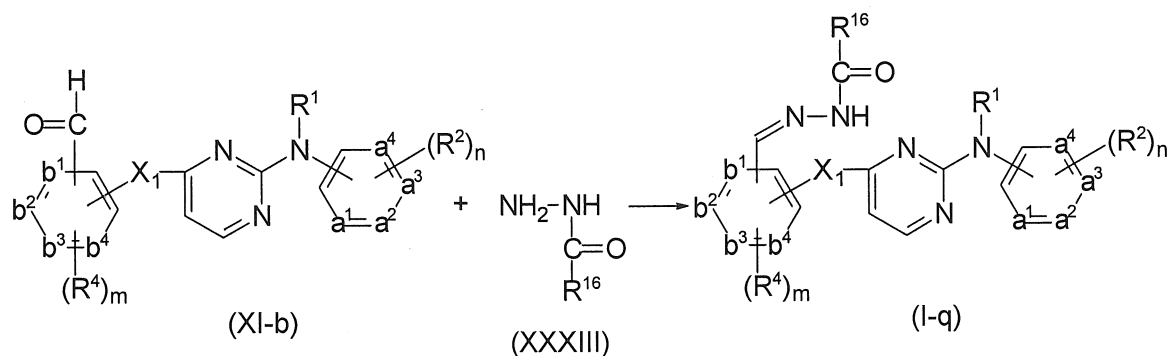
công thức (I-o), trong đó $C_{2-6}alkenyl'$ là $C_{2-6}alkenyl$ tùy ý được thế bằng xyano, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXIX) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXX) với sự có mặt của hydroxybenzotriazol và etyldimetylaminopropyl cacbodiimit và dung môi thích hợp, như metylen clorua hoặc tetrahydrofuran chẳng hạn, và tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp như N,N-dietyletanamin, NH_4OH và bazơ tương tự.



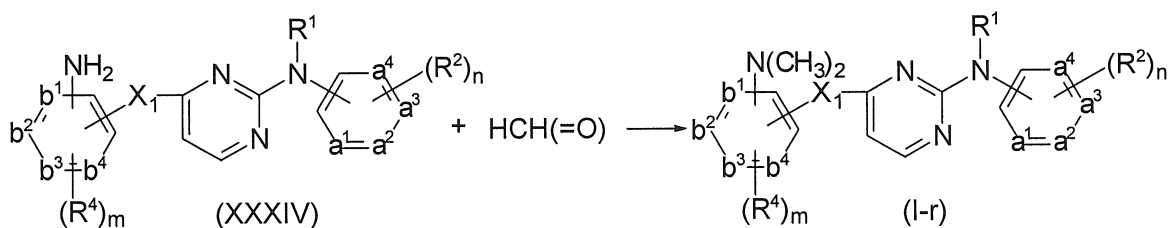
Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $-C(=O)NR^{13}R^{14}$ hoặc $-C(=O)NHR^{13}$, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-p-1) và (I-p-2), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXXI) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXXII-1) hoặc (XXXII-2) với sự có mặt của hydroxybenzotriazol và etyldimetylaminopropyl cacbodiimit và dung môi thích hợp, như metylen clorua hoặc tetrahydrofuran chẳng hạn, và tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp như N,N-dietyletanamin.



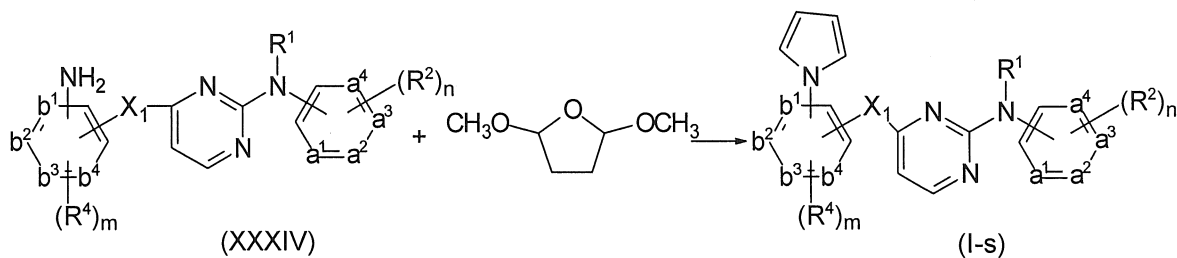
Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $\text{CH}=\text{N}-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{16}$, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-q), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XI-b) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXXIII) với sự có mặt của dung môi thích hợp, như metylen clorua và rượu, ví dụ metanol, etanol và các rượu tương tự.



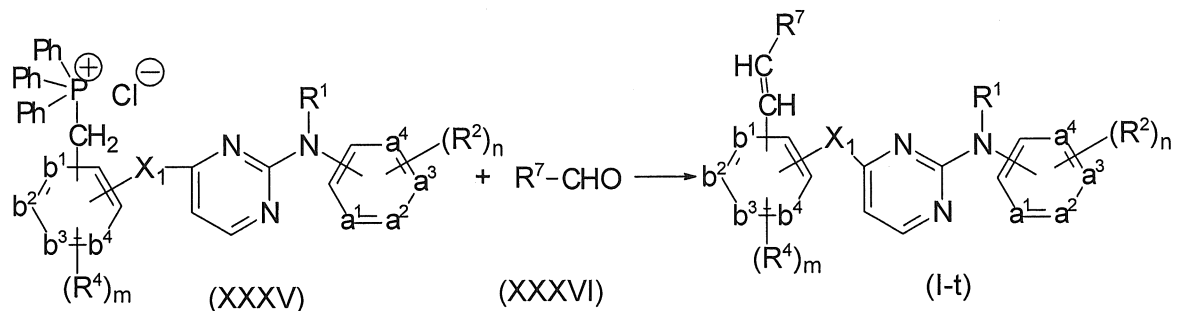
Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-r), có thể được điều chế bằng cách metyl hoá khử hợp chất trung gian có công thức (XXXIV) bằng formaldehyt với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, như axit thích hợp, cụ thể là axit axetic và các axit tương tự, paladi trên than, niken Raney, và với sự có mặt của chất khử thích hợp, như natri xyanobohydrua hoặc H_2 , và dung môi thích hợp, như axetonitril chẳng hạn.



Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là pyrolyl, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-s), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXXIV) phản ứng với 2,5-dimetoxytetrahydrofuran với sự có mặt của axit thích hợp, như axit axetic chẳng hạn.



Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $CH=CH-R^7$, hợp chất này được thể hiện bằng công thức (I-t), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXXV) (Ph thể hiện phenyl) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXXVI) với sự có mặt của $nBuLi$ và dung môi thích hợp, như tetrahydrofuran chẳng hạn.



Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế thêm bằng cách chuyển hoá lẫn nhau giữa các hợp chất có công thức (I) theo các phản ứng chuyển hoá nhóm đã biết trong lĩnh vực này.

Hợp chất có công thức (I) có thể được chuyển hoá thành các dạng N-oxit tương ứng theo quy trình đã biết trong lĩnh vực này để chuyển hoá nitơ hoá trị ba thành dạng N-oxit của nó. Thông thường, phản ứng oxy hoá N này có thể được thực hiện bằng cách cho hợp chất có công thức (I) ban đầu phản ứng với peroxit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp. Các peroxit vô cơ thích hợp bao gồm hydro peroxit, peroxit kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, ví dụ natri peroxit, kali peroxit; peroxit hữu cơ thích hợp có thể bao gồm các axit peroxy, như axit benzencacboperoxoic hoặc axit benzencacboperoxoic được thế halo, ví dụ axit 3-clobenzencacboperoxoic, các axit peroxoalkanoic, như axit peroxoaxetic, các alkylhydroperoxit, như tert.butyl hydro-peroxit. Các dung môi thích

hợp là nước, rượu thấp, ví dụ etanol và các rượu tương tự, hydrocacbon, ví dụ toluen, keton, ví dụ 2-butanon, hydrocacbon halogen hoá, ví dụ diclometan và hỗn hợp của các dung môi này.

Ví dụ, hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 bao gồm xyano, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 bao gồm aminocarbonyl, bằng cách cho phản ứng với $HCOOH$, với sự có mặt của axit thích hợp, như axit clohydric. Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 bao gồm xyano, cũng có thể được chuyển hoá thêm thành hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 bao gồm tetrazolyl, bằng cách cho phản ứng với natri azit với sự có mặt của amoni clorua và N,N-dimetylaxetamit.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 bao gồm aminocarbonyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 bao gồm xyano, với sự có mặt của chất loại nước thích hợp. Phản ứng loại nước thích hợp có thể được thực hiện theo các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết rõ, như các phương pháp được mô tả trong tài liệu: "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" của Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc., 1999, trang 1983-1985. Các chất phản ứng thích hợp khác là các chất được mô tả trong tài liệu này, ví dụ $SOCl_2$, $HOSO_2NH_2$, $ClSO_2NCO$, $MeO_2CNSO_2NEt_3$, $PhSO_2Cl$, $TsCl$, P_2O_5 , $(Ph_3PO_3SCF_3)_3O_3SCF_3$, este polyphosphat, $(EtO)_2POP(OEt)_2$, $(EtO)_3PI_2$, 2-clo-1,3,2-dioxaphospholan, 2,2,2-triclo-2,2-dihydro-1,3,2-dioxaphospholan, $POCl_3$, PPh_3 , $P(NCl_2)_3$, $P(NEt_2)_3$, $COCl_2$, $NaCl.AlCl_3$, $ClCOCOCl$, $ClCO_2Me$, Cl_3CCOCl , $(CF_3CO)_2O$, $Cl_3CN=CCl_2$, 2,4,6-triclo-1,3,5-triazin, $NaCl.AlCl_3$, $HN(SiMe_2)_3$, $N(SiMe_2)_4$, $LiAlH_4$ và các chất tương tự.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 bao gồm C_{2-6} alkenyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 bao gồm C_{1-6} alkyl, bằng cách khử với sự có mặt của chất khử thích hợp, như H_2 chẳng hạn, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, như paladi trên than, và với sự có mặt của dung môi thích hợp như rượu, ví dụ, metanol.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $CH(OH)-R^{16}$, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $C(=O)-R^{16}$, bằng cách cho phản ứng với chất phản ứng Jones với sự có mặt của dung môi thích hợp, như 2-propanon.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $C(=O)-CH_2-R^{16a}$, trong đó R^{16a} là xyano hoặc aminocarbonyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $C(Cl)=CH-R^{16a}$, bằng cách cho phản ứng với $POCl_3$.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm, hoặc dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm được thế bằng formyl, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm, hoặc dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm được thế bằng $CH(=N-O-R^8)$, bằng cách cho phản ứng với NH_2OR^8 với sự có mặt của bazơ thích hợp, như natri hydroxit, và dung môi thích hợp như rượu, ví dụ etanol và các rượu tương tự. Hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm, hoặc dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm được thế bằng $CH(=N-O-R^8)$, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm hoặc dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm được thế bằng CN, bằng cách cho phản ứng với cacbodiimit với sự có mặt của dung môi thích hợp, như tetrahydrofuran chẳng hạn.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là nitro, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I), trong đó R^4 là amino, với sự có mặt của chất khử thích hợp như H_2 , với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, ví dụ niken Raney, và với sự có mặt của dung môi thích hợp như rượu, ví dụ metanol.

Hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là hydro, có thể được chuyển hoá thành hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là $C_{1-6}alkyl$, bằng cách cho phản ứng với chất

alkyl hoá thích hợp, như iodo-C₁₋₆alkyl, với sự có mặt của bazơ thích hợp, như natri hydrua, và dung môi thích hợp, ví dụ tetrahydrofuran.

Một số hợp chất có công thức (I) và một số hợp chất trung gian theo sáng chế có thể chứa nguyên tử cacbon không đối xứng. Các chất đồng phân hoá học lập thể tinh khiết của các hợp chất và hợp chất trung gian này có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, các chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra bằng phương pháp vật lý như kỹ thuật kết tinh chọn lọc hoặc kỹ thuật sắc ký, ví dụ phân bố dòng ngược, sắc ký lỏng và các phương pháp tương tự. Các chất đồng phân đối ảnh có thể được điều chế từ hỗn hợp racemic bằng cách trước tiên chuyển hoá hỗn hợp racemic này bằng chất phân giải thích hợp, như axit không đối xứng, thành hỗn hợp các muối hoặc hợp chất đồng phân không đối quang; tiếp đó tách vật lý hỗn hợp các muối hoặc hợp chất đồng phân không đối quang này bằng kỹ thuật kết tinh chọn lọc hoặc kỹ thuật sắc ký, ví dụ sắc ký lỏng, và các phương pháp tương tự; và cuối cùng, chuyển hoá muối hoặc hợp chất đồng phân không đối quang đã tách ra này thành các chất đồng phân đối ảnh tương ứng. Các chất đồng phân hoá học lập thể tinh khiết cũng có thể được điều chế từ chất đồng phân hoá học lập thể tinh khiết của hợp chất trung gian và nguyên liệu ban đầu thích hợp, với điều kiện các phản ứng trong quy trình điều chế xảy ra theo cách lập thể đặc thù.

Một phương pháp khác để tách các dạng đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (I) và hợp chất trung gian là phương pháp sắc ký lỏng, cụ thể là sắc ký lỏng sử dụng pha tĩnh không đối xứng.

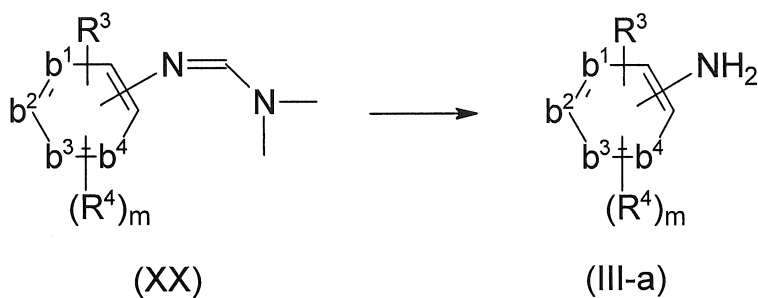
Một số hợp chất trung gian và nguyên liệu ban đầu là hợp chất đã biết và có thể được mua trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực này hoặc một số hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất trung gian đã mô tả có thể được điều chế theo các quy trình được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 99/50250 và WO 00/27825.

Hợp chất trung gian có công thức (II) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XVII) phản ứng với chất gắn nhóm rời chuyển có công

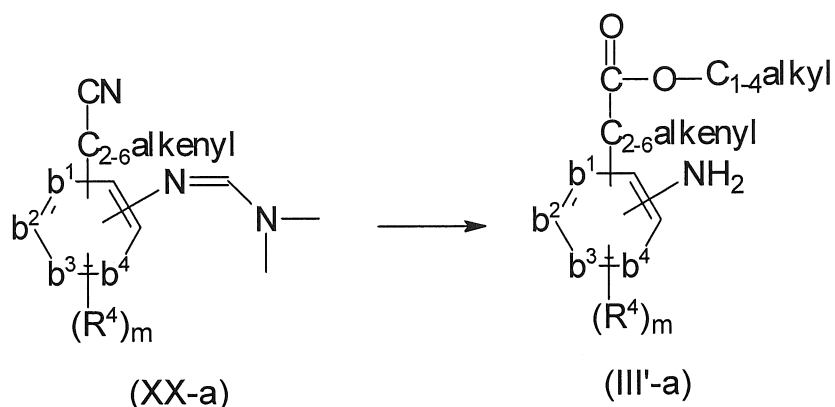
thức (XIX), trong đó W_1 là nhóm rời chuyển và R là phần còn lại của chất gắn nhóm rời chuyển, như $POCl_3$ chẳng hạn.



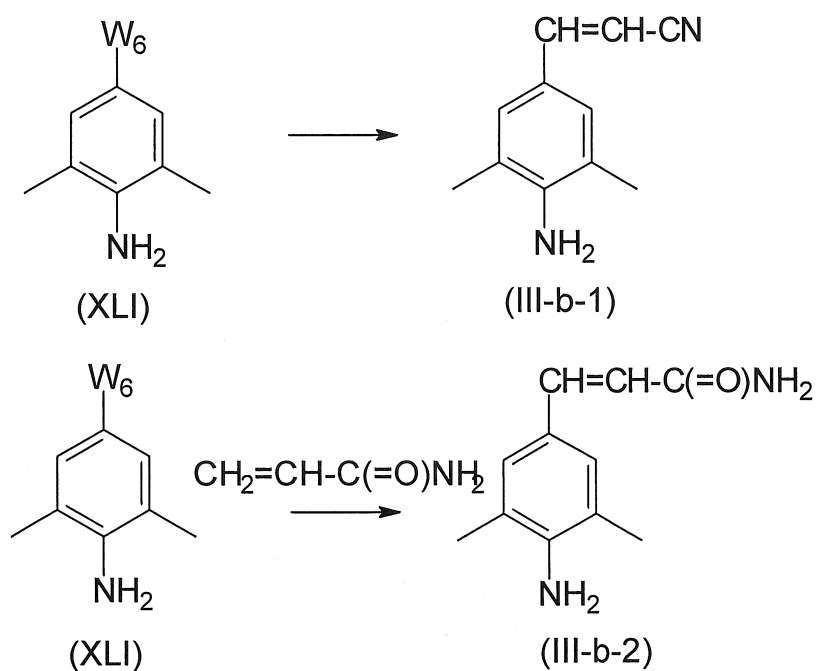
Hợp chất trung gian có công thức (III), trong đó X_1 là NH, hợp chất trung gian này được thể hiện bằng công thức (III-a), có thể được điều chế từ hợp chất trung gian có công thức (XX) với sự có mặt của $ZnCl_2$ và với sự có mặt của dung môi thích hợp như rượu, ví dụ etanol.



Hợp chất trung gian có công thức (III'-a) như được mô tả dưới đây có thể được điều chế từ hợp chất trung gian có công thức (XX), trong đó R^3 là C_{2-6} alkenyl được thế bằng CN, hợp chất trung gian này được thể hiện bằng công thức (XX-a), với sự có mặt của $ZnCl_2$ và với sự có mặt của C_{1-4} alkyl-OH thích hợp, như etanol chẳng hạn.



Hợp chất trung gian có công thức (III-b-1) và (III-b-2) như được mô tả dưới đây có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XLI) hoặc muối cộng axit thích hợp của nó, trong đó W_6 là nhóm rời chuyển thích hợp, phản ứng với acrylonitril hoặc acrylamit với sự có mặt của chất xúc tác paladi thích hợp, bazơ thích hợp và dung môi thích hợp.



Các nhóm rời chuyển thích hợp trong phản ứng trên đây là halo, triflat, tosylat, mesylat và các nhóm tương tự chẳng hạn. Tốt hơn nếu W_6 là halo, tốt hơn nữa là iodo hoặc bromo.

Chất xúc tác paladi (Pd) có thể là chất xúc tác Pd đồng thể, như $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, bis(dibenzyliden axeton)paladi, paladi thiometylphenylglutaramit vòng cacbon được thế nguyên tử cacbon trong vòng bằng kim loại và các chất tương tự chẳng hạn, hoặc chất xúc tác Pd dị thể, như paladi trên than, paladi trên oxit kim loại, paladi trên zeolit chẳng hạn.

Tốt hơn nếu chất xúc tác paladi là chất xúc tác Pd dị thể, tốt hơn nữa là paladi trên than (Pd/C). Pd/C là chất xúc tác có thể thu hồi được, ổn định và có giá thành tương đối thấp. Nó có thể được tách ra một cách dễ dàng (bằng cách lọc) ra khỏi hỗn hợp phản

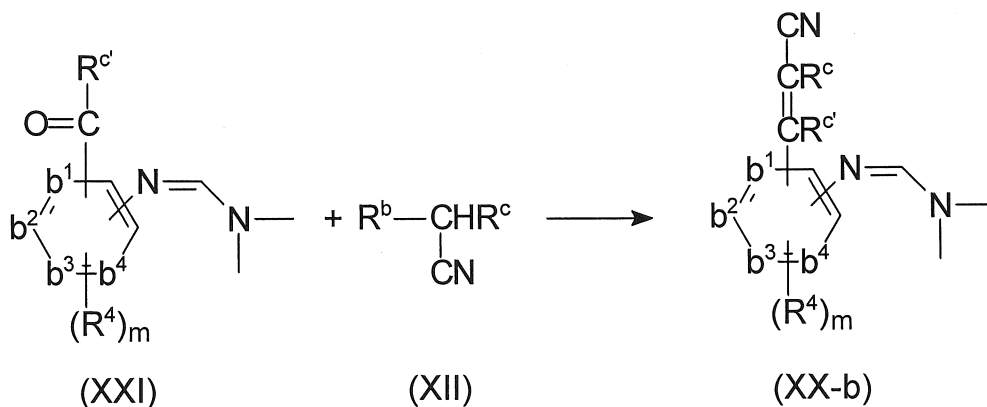
ứng, nhờ đó làm giảm nguy cơ để lại vết Pd trong sản phẩm cuối. Việc sử dụng Pd/C cũng tránh được nhu cầu sử dụng phối tử, ví dụ phối tử phosphin, là các chất có giá thành cao, độc hại và để lại tạp chất trong các sản phẩm tổng hợp được.

Các bazơ thích hợp trong phản ứng trên đây là natri axetat, kali axetat, N,N-dietyletanamin, natri hydrocacbonat, natri hydroxit và các bazơ tương tự chẳng hạn.

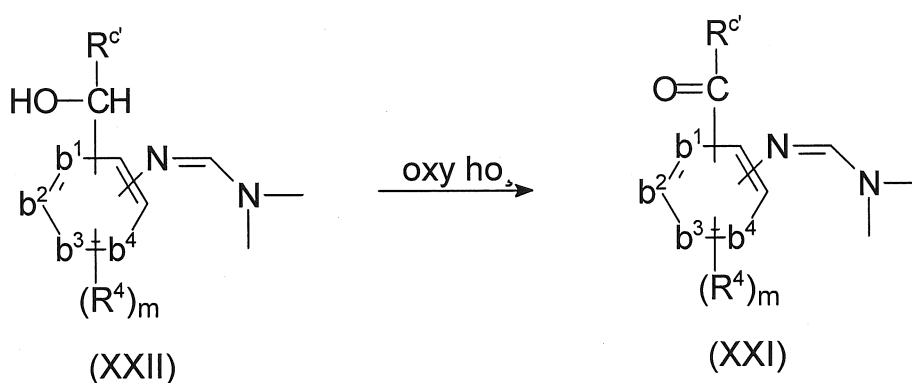
Các dung môi thích hợp trong phản ứng trên đây là axetonitril, N,N-dimetylaxetamit, chất lỏng ion như [bmim]PF₆, N,N-dimetylformamit, nước, tetrahydrofuran, dimetylsulphoxit, 1-metyl-2-pyrrolidinon và các dung môi tương tự.

Hợp chất trung gian có công thức (III-b-2) có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (III-b-1) với sự có mặt của chất loại nước thích hợp. Quá trình loại nước có thể được tiến hành theo các phương pháp mà chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ như các phương pháp được mô tả trong tài liệu: “Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations” của Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc., 1999, trang 1983-1985. Các chất phản ứng thích hợp khác nhau là các chất được mô tả trong tài liệu này, ví dụ SOCl₂, HOSO₂NH₂, ClSO₂NCO, MeO₂CNSO₂NEt₃, PhSO₂Cl, TsCl, P₂O₅, (Ph₃PO₃SCF₃)O₃SCF₃, este polyphosphat, (EtO)₂POP(OEt)₂, (EtO)₃PI₂, 2-clo-1,3,2-dioxaphospholan, 2,2,2-triclo-2,2-dihydro-1,3,2-dioxaphospholan, POCl₃, PPh₃, P(NCl₂)₃, P(NEt₂)₃, COCl₂, NaCl.AlCl₃, ClCOCOCl, ClCO₂Me, Cl₃CCOCl, (CF₃CO)₂O, Cl₃CN=CCl₂, 2,4,6-triclo-1,3,5-triazin, NaCl.AlCl₃, HN(SiMe₂)₃, N(SiMe₂)₄, LiAlH₄ và các chất tương tự.

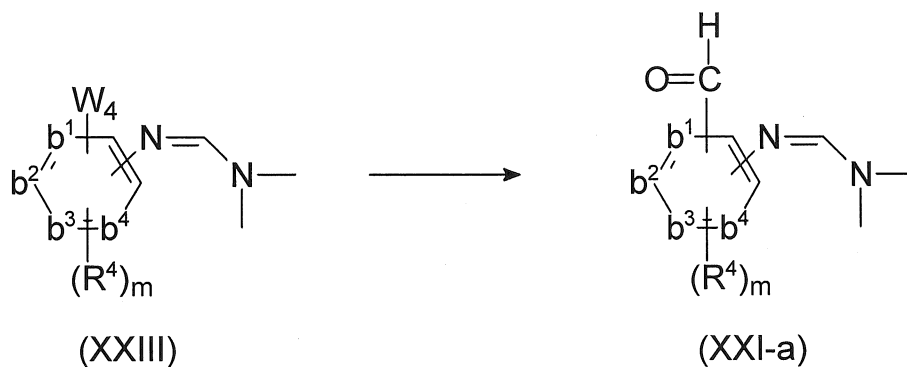
Hợp chất trung gian có công thức (XX), trong đó R³ là CR^{c'}=CR^c-CN với R^c và R^{c'} là như được mô tả trên đây, hợp chất trung gian này được thể hiện bằng công thức (XX-b), có thể được điều chế từ hợp chất trung gian có công thức (XXI) bằng phản ứng được mô tả trên đây để điều chế hợp chất có công thức (I-f).



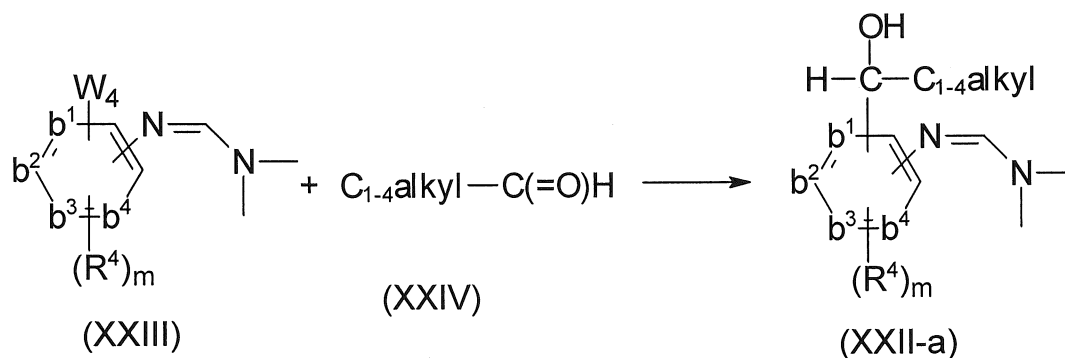
Hợp chất trung gian có công thức (XXI) có thể được điều chế bằng cách oxy hoá hợp chất trung gian có công thức (XXII) với sự có mặt của chất oxy hoá thích hợp như KMnO_4 , với sự có mặt của dung môi thích hợp, như metylen clorua và tris[2-(2-metoxietoxy)etyl]amin.



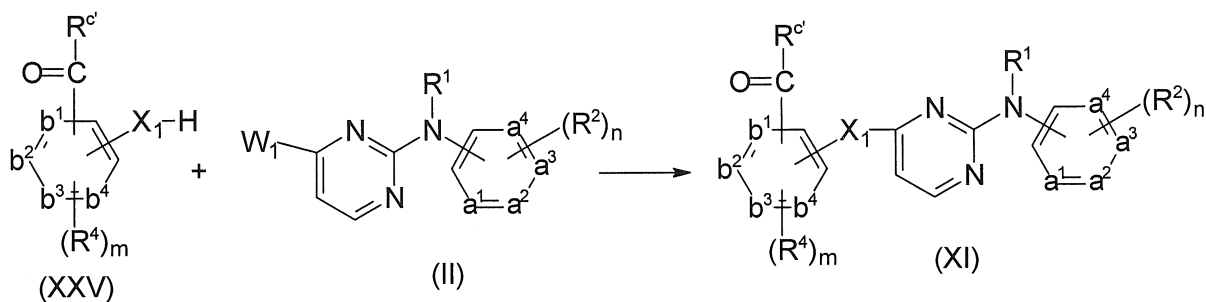
Hợp chất trung gian có công thức (XXI), trong đó $\text{R}^{\text{c}'}$ là H, hợp chất trung gian này được thể hiện bằng công thức (XXI-a), cũng có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXIII), trong đó W_4 là nhóm rời chuyển thích hợp như halo, ví dụ bromo, phản ứng với N,N-dimetylformamit với sự có mặt của nBuLi và với sự có mặt của dung môi thích hợp như tetrahydrofuran.



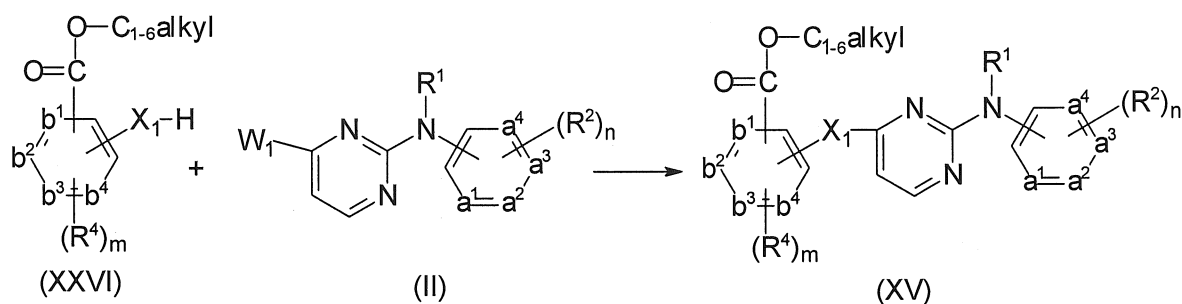
Hợp chất trung gian có công thức (XXII), trong đó R^c là C_{1-4} alkyl, hợp chất trung gian này được thể hiện bằng công thức (XXII-a), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXIII) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XXIV) với sự có mặt của $nBuLi$ và với sự có mặt của dung môi thích hợp như tetrahydrofuran.



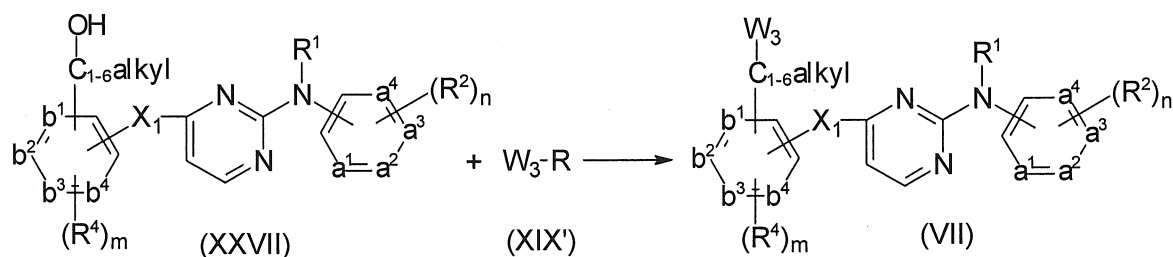
Hợp chất trung gian có công thức (XI) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXV) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (II), tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp như 1-metyl-pyrrolidin-2-on, hoặc axit thích hợp như axit clohydric.



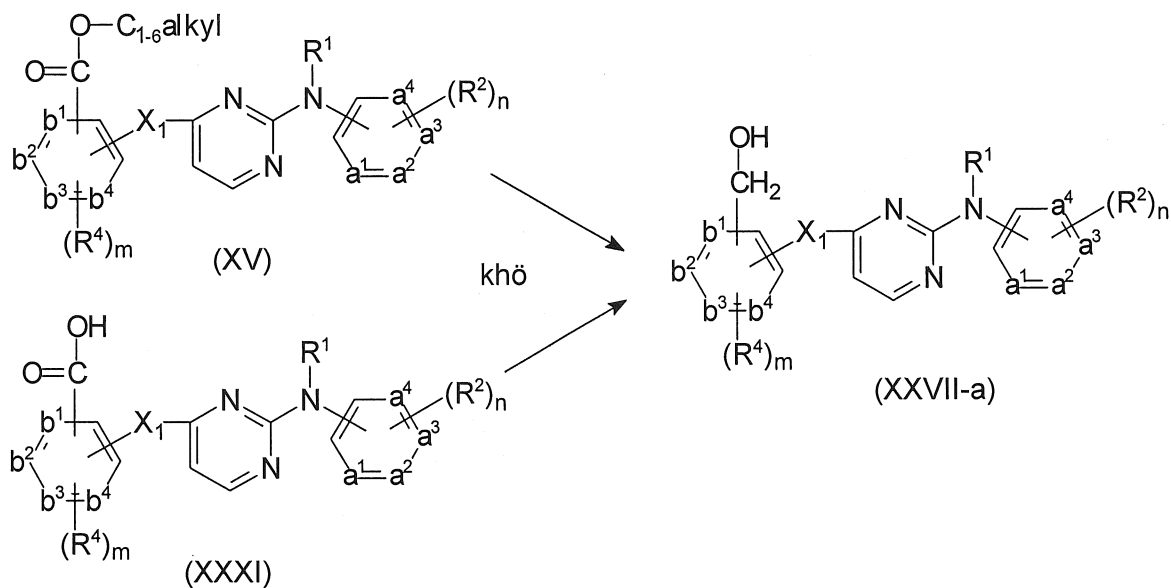
Hợp chất trung gian có công thức (XV) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXVI) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (II) với sự có mặt của bazơ thích hợp như 1-metyl-pyrrolidin-2-on và natri hydrua và dung môi thích hợp, như dioxan chẳng hạn.



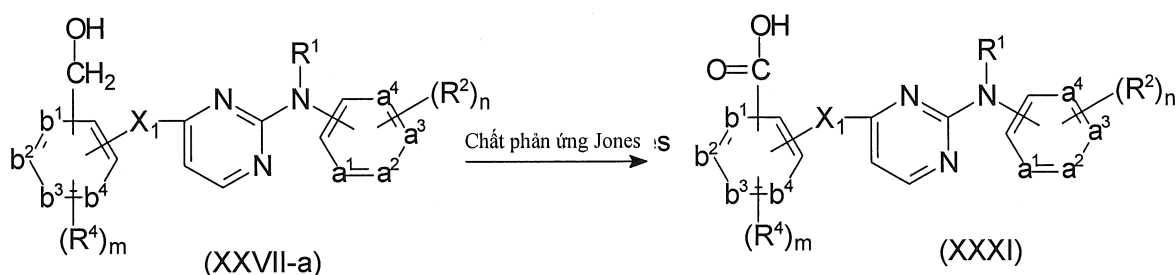
Hợp chất trung gian có công thức (VII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XXVII) phản ứng với chất gắn nhóm rời chuyển có công thức (XIX'), ví dụ SOCl_2 , với sự có mặt của dung môi thích hợp như metylen clorua chẳng hạn.



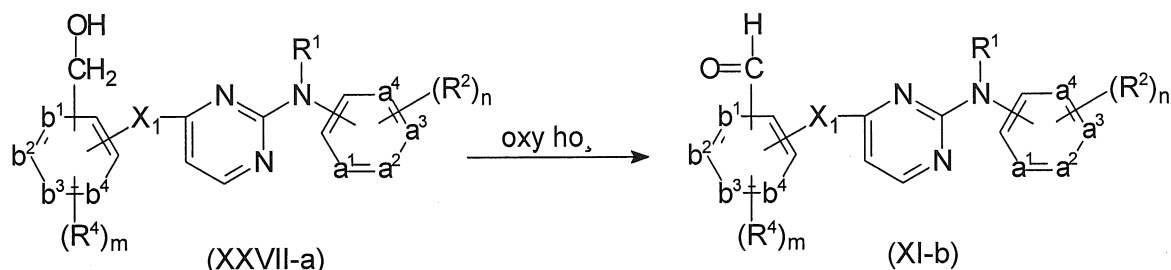
Hợp chất trung gian có công thức (XXVII), trong đó $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$ là CH_2 , hợp chất trung gian này được thể hiện bằng công thức (XXVII-a), có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất trung gian có công thức (XV) hoặc công thức (XXXI) bằng chất khử thích hợp, như LiAlH_4 , với sự có mặt của dung môi thích hợp như tetrahydrofuran chẳng hạn.



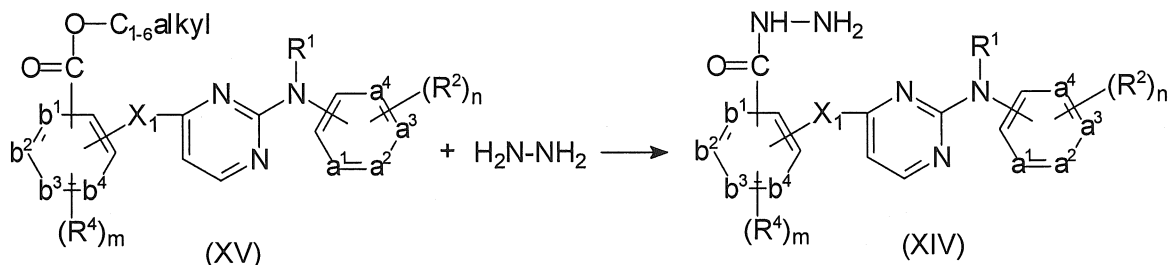
Hợp chất trung gian có công thức (XXVII-a) có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (XXXI) bằng cách cho phản ứng với chất phản ứng Jones với sự có mặt của dung môi thích hợp, như axeton chẳng hạn.



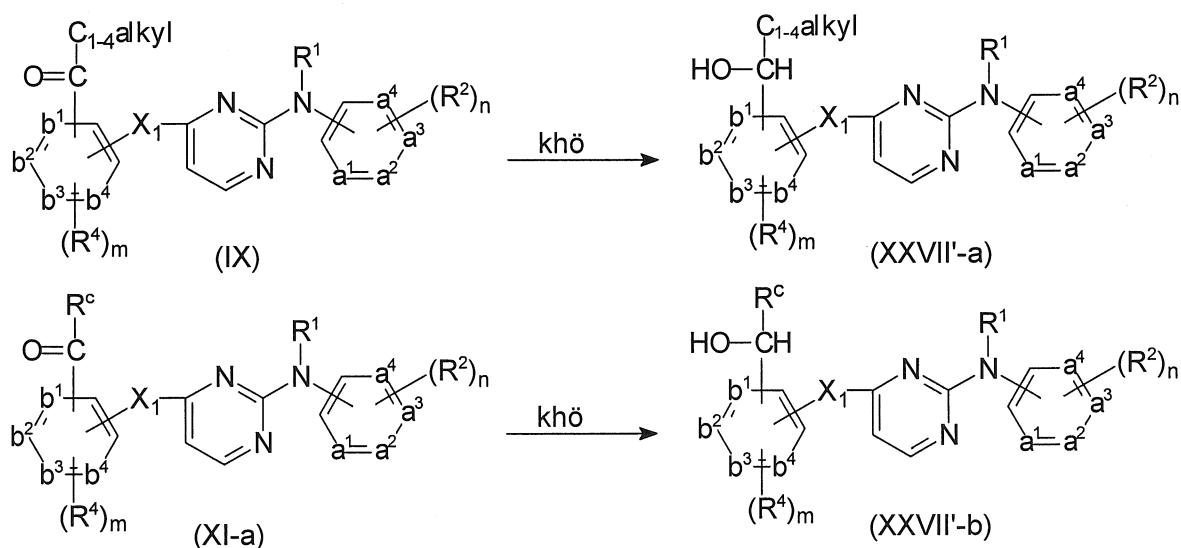
Hợp chất trung gian có công thức (XI-b) có thể được điều chế bằng cách oxy hoá hợp chất trung gian có công thức (XXVII-a) với sự có mặt của chất oxy hoá thích hợp, như MnO_2 , và dung môi thích hợp, như metylen clorua, N,N- dimetylformamit chẳng hạn.



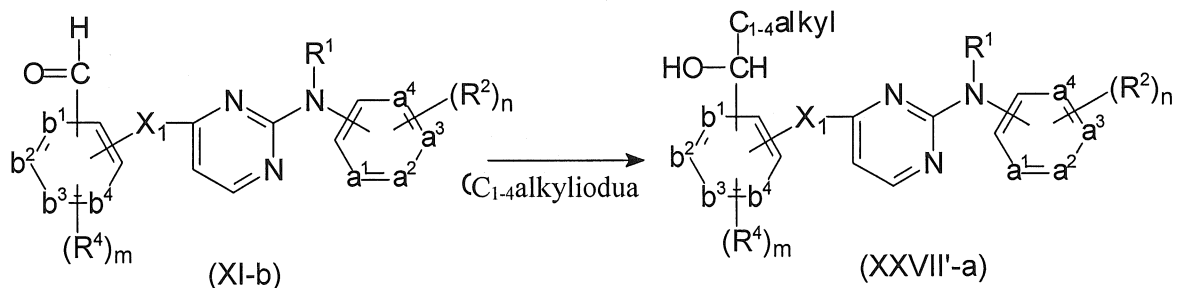
Hợp chất trung gian có công thức (XIV) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XV) phản ứng với $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ với sự có mặt của dung môi thích hợp như rượu, ví dụ ethanol và các rượu tương tự.



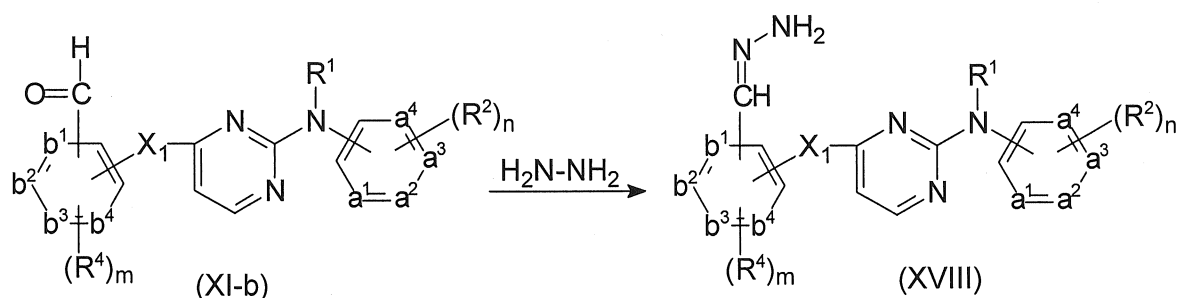
Hợp chất trung gian có công thức (IX) và (XI-a) có thể được khử thành hợp chất trung gian có công thức (XXVII'-a) và (XXVII'-b) với sự có mặt của chất khử thích hợp, ví dụ NaBH_4 , LiAlH_4 hoặc BuLi , và dung môi thích hợp, như tetrahydrofuran hoặc rượu, ví dụ metanol, ethanol và các rượu tương tự.



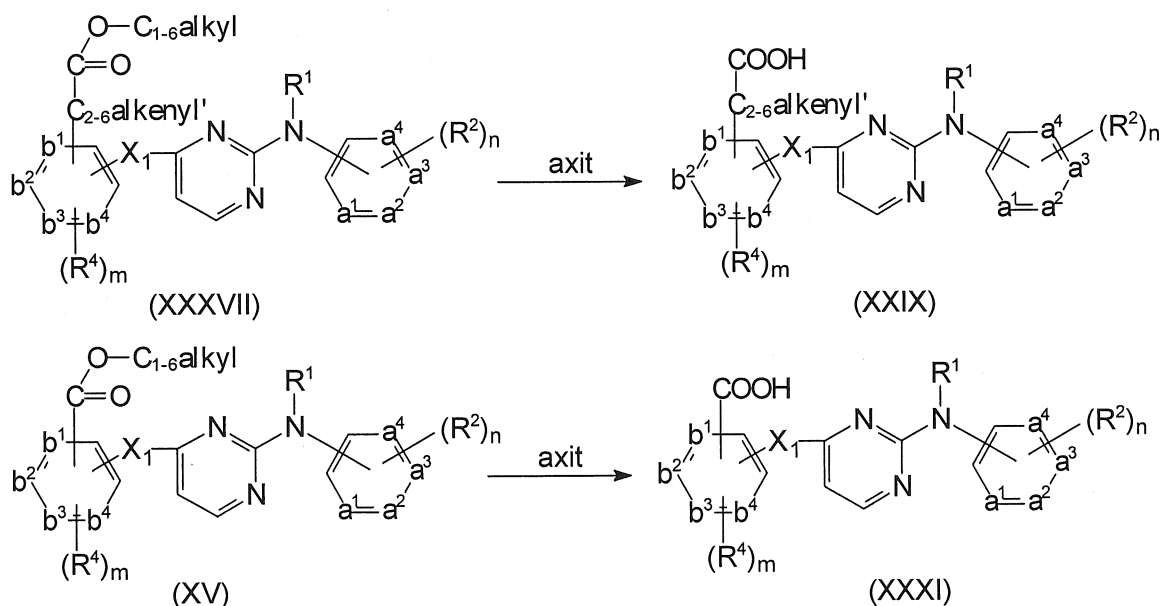
Hợp chất trung gian có công thức (XI-b) có thể được chuyển hoá thành hợp chất trung gian có công thức (XXVII'-a) bằng cách cho phản ứng với $\text{C}_{1-4}\text{alkyl-iodua}$ với sự có mặt của Mg và dung môi thích hợp, như diethylete và tetrahydrofuran chẳng hạn.



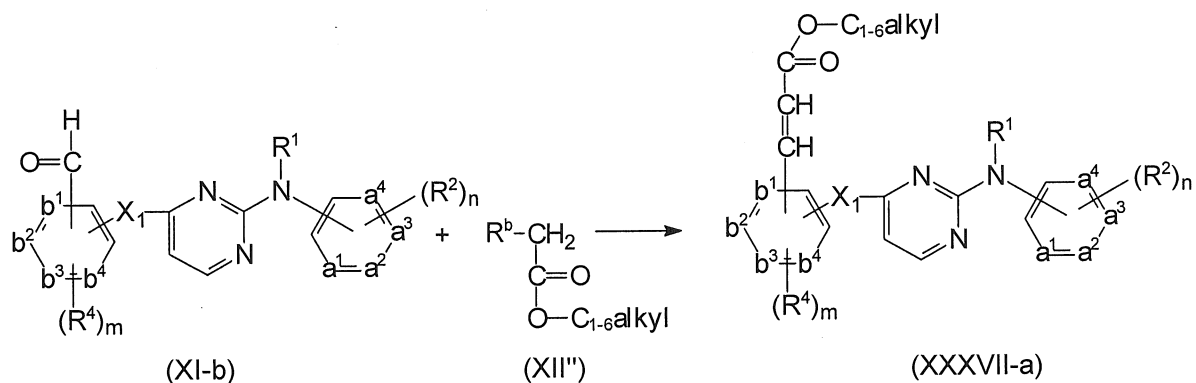
Hợp chất trung gian có công thức (XVIII) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XI-b) phản ứng với $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$ với sự có mặt của dung môi thích hợp như rượu, ví dụ etanol và các rượu tương tự.



Hợp chất trung gian có công thức (XXIX) hoặc (XXXI) có thể được điều chế bằng cách thủy phân hợp chất trung gian có công thức (XXXVII), trong đó $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}'$ là $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}$ tùy ý được thế xyano, hoặc hợp chất trung gian có công thức (XV) với sự có mặt của dung dịch axit trong nước thích hợp, như dung dịch axit clohydric 2N và các dung dịch axit tương tự, và với sự có mặt của dung môi thích hợp như rượu, ví dụ isopropanol và các rượu tương tự.

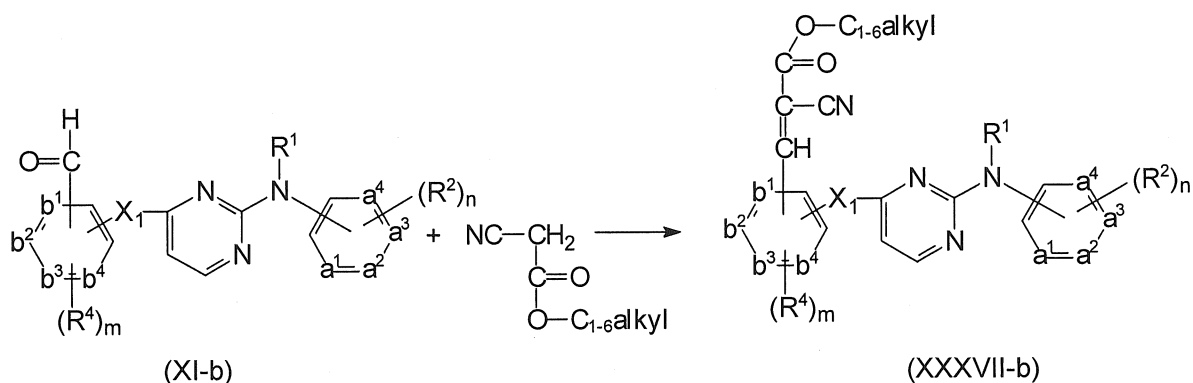


Hợp chất trung gian có công thức (XXXVII), trong đó $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}'$ là $\text{CH}=\text{CH}$, hợp chất trung gian này được thể hiện bằng công thức (XXXVII-a), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XI-b) phản ứng với chất phản ứng Wittig hoặc Horner-Emmons có công thức (XII''), trong đó R^b là $(\text{Phenyl})_3\text{P}^+-\text{Cl}^-$ hoặc $(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-O})_2\text{P(=O)-}$ chẳng hạn, đây có thể được coi là tiền chất thích hợp của phospho lyt, với sự có mặt của dung môi thích hợp, như tetrahydrofuran chẳng hạn.

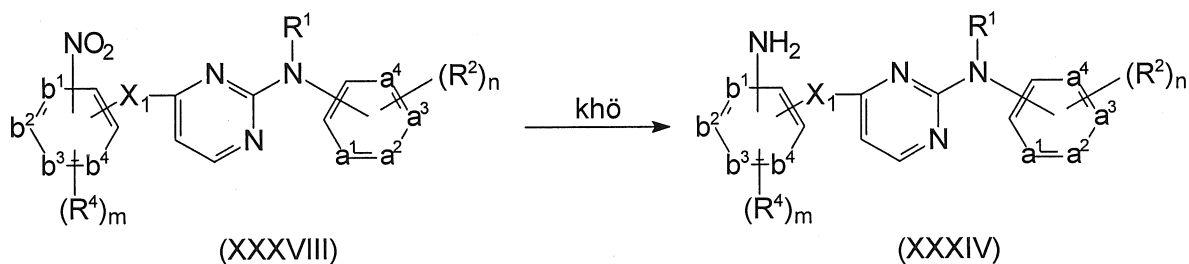


Hợp chất trung gian có công thức (XXXVII), trong đó $\text{C}_{2-6}\text{alkenyl}'$ là $-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-$, hợp chất trung gian này được thể hiện bằng công thức (XXXVII-b), có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XI-b) phản ứng với NC-

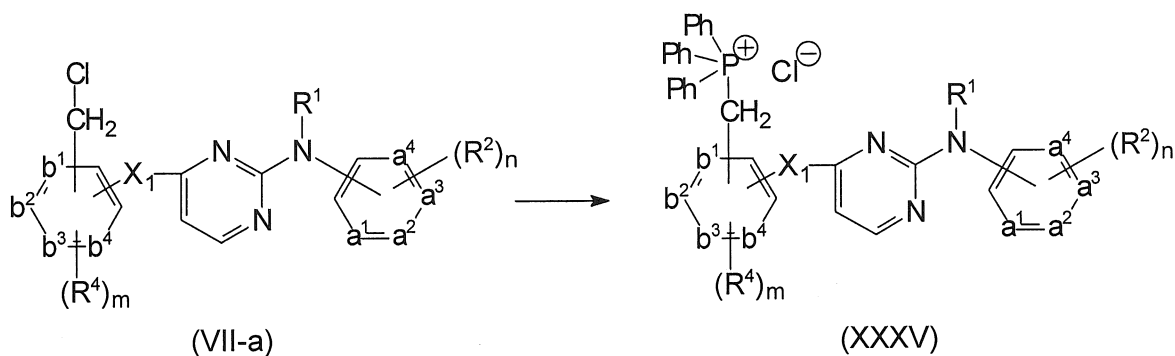
$\text{CH}_2\text{-C(=O)O-C}_{1-6}\text{alkyl}$, với sự có mặt của bazơ thích hợp, như piperidin, và dung môi thích hợp như rượu, ví dụ ethanol.



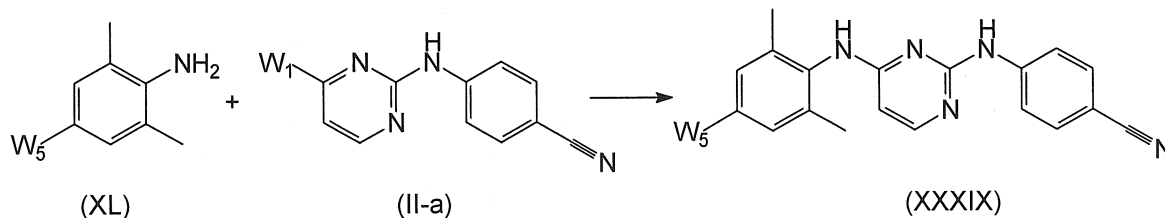
Hợp chất trung gian có công thức (XXXIV) có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất trung gian có công thức (XXXVIII) với sự có mặt của H_2 và chất xúc tác thích hợp, như paladi trên than hoặc niken Raney, và với sự có mặt của dung môi thích hợp như rượu, ví dụ metanol và các rượu tương tự.



Hợp chất trung gian có công thức (XXXV) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (VII-a) với sự có mặt của triphenylphosphin và dung môi thích hợp, như axetonitril chẳng hạn.



Hợp chất trung gian có công thức (XXXIX) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất trung gian có công thức (XL) phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (II-a), trong đó W_5 và W_1 là như được xác định trên đây.



Hợp chất có công thức (I) điều chế được trong các quy trình được mô tả trên đây có thể được tổng hợp dưới dạng hỗn hợp các dạng đồng phân lập thể, cụ thể là dưới dạng hỗn hợp racemic của các chất đồng phân đối ảnh, các chất này có thể được tách khỏi nhau theo các quy trình phân giải đã biết trong lĩnh vực này. Các hợp chất có công thức (I) dưới dạng racemic có thể được chuyển hoá thành dạng muối đồng phân không đối quang tương ứng bằng cách cho phản ứng với axit không đối xứng thích hợp. Tiếp đó, các dạng muối đồng phân không đối quang này được tách ra, chẳng hạn bằng cách kết tinh chọn lọc hoặc kết tinh phân đoạn và các chất đồng phân đối ảnh được tách ra khỏi đó bằng kiềm. Một phương pháp khác để tách các dạng đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (I) là sắc ký lỏng sử dụng pha tĩnh không đối xứng. Các chất đồng phân hoá học lập thể tinh khiết này cũng có thể được điều chế từ các chất đồng phân hoá học lập thể tinh khiết tương ứng của nguyên liệu ban đầu thích hợp, với điều kiện phản ứng xảy ra theo cách lập thể đặc thù. Tốt hơn nếu khi cần điều chế một chất đồng phân lập thể cụ thể, thì hợp chất này sẽ được tổng hợp bằng phương pháp điều chế lập thể đặc thù. Có lợi nếu phương pháp này sử dụng nguyên liệu ban đầu tinh khiết đồng phân đối ảnh.

Chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu rằng trong các quy trình được mô tả trên đây, các nhóm chức của hợp chất trung gian có thể cần được phong bế bằng nhóm bảo vệ.

Các nhóm chức cần được bảo vệ gồm hydroxy, amino và axit carboxylic. Các nhóm bảo vệ thích hợp đối với nhóm hydroxy bao gồm nhóm trialkylsilyl (ví dụ, tert-

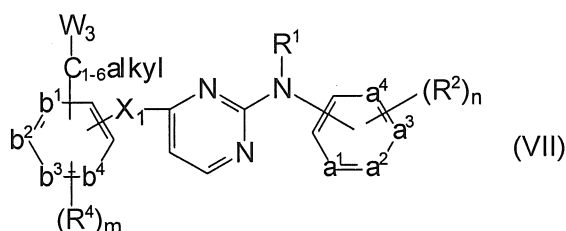
butyldimethylsilyl, tert-butyldiphenylsilyl hoặc trimethylsilyl), benzyl và tetrahydropyranyl. Các nhóm bảo vệ thích hợp đối với amino bao gồm tert-butyloxycarbonyl hoặc benzyloxycarbonyl. Các nhóm bảo vệ thích hợp đối với axit carboxylic bao gồm C₁₋₆alkyl hoặc este benzyl.

Việc bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm chức có thể được thực hiện trước hoặc sau bước phản ứng.

Việc sử dụng các nhóm bảo vệ được mô tả một cách đầy đủ trong tài liệu: 'Protective Groups in Organic Chemistry', J W F McOmie biên soạn, Plenum Press (1973), và 'Protective Groups in Organic Synthesis' 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

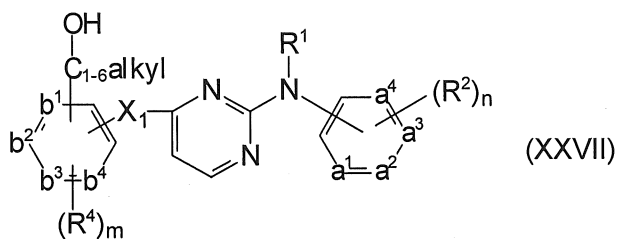
Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (VII), (XXVII), (XXIX) và (XXXVII), các hợp chất này có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian để tổng hợp các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất này cũng có hoạt tính ức chế quá trình sao chép của HIV.

Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức:



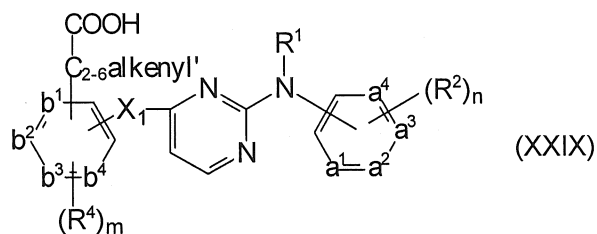
N-oxit, muối cộng được dùng, amin bậc bốn và chất đồng phân hoá học lập thể của chúng, trong đó R¹, R², R⁴, X₁, m, n, -a¹=a²-a³=a⁴- và -b¹=b²-b³=b⁴- là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và W₃ là nhóm rời chuyển thích hợp như halo, ví dụ clo và các nhóm tương tự.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức:



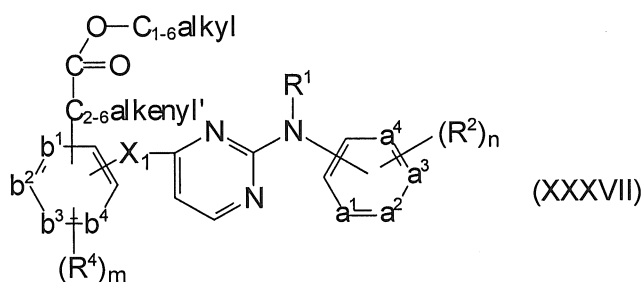
N-oxit, muối cộng được dùng, amin bậc bốn và chất đồng phân hoá học lập thể của chúng, trong đó R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ và $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (I).

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức:



N-oxit, muối cộng được dùng, amin bậc bốn và chất đồng phân hoá học lập thể của chúng, trong đó R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ và $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và $C_{2-6}alkenyl'$ là $C_{2-6}alkenyl$ tùy ý được thế bằng xyano.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức:

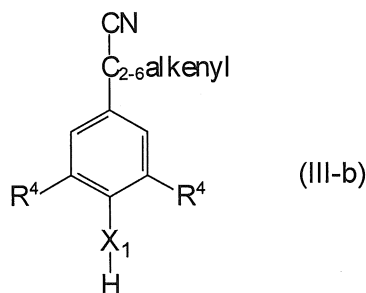


N-oxit, muối cộng được dùng, amin bậc bốn và chất đồng phân hoá học lập thể của chúng, trong đó R^1 , R^2 , R^4 , X_1 , m , n , $-a^1=a^2-a^3=a^4-$ và $-b^1=b^2-b^3=b^4-$ là như được xác

định trên đây đối với hợp chất có công thức (I) và C₂₋₆alkenyl' là C₂₋₆alkenyl tùy ý được thế bằng xyano.

Hợp chất có công thức (III-b) như được mô tả dưới đây cũng tham gia vào quy trình tổng hợp hợp chất có công thức (I).

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (III-b):



N-oxit, muối cộng được dùng, amin bậc bốn và chất đồng phân hoá học lập thể của chúng, trong đó R⁴ và X₁ là như được xác định trên đây đối với hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất có công thức (III-b) được ưu tiên là các hợp chất trong đó X₁ là NH. Các hợp chất có công thức (III-b) được ưu tiên hơn là các hợp chất trong đó X₁ là NH và C₂₋₆alkenyl là CH=CH. Các hợp chất có công thức (III-b) được ưu tiên nhất là các hợp chất có công thức (III-b-1) như được mô tả trên đây.

Các hợp chất có công thức (I), (I'), (I''), (I'''), (VII), (XXVII), (XXIX) và (XXXVII) có đặc tính kháng retrovirus (đặc tính ức chế transcriptaza ngược), cụ thể là có hoạt tính kháng virus gây suy giảm miễn dịch ở người (Human Immunodeficiency Virus – HIV), virus này là tác nhân gây ra hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (Acquired Immune Deficiency Syndrome – AIDS) ở người. Virus HIV ưu tiên nhiễm vào các tế bào T-4 của người và phá huỷ chúng hoặc làm thay đổi chức năng bình thường của chúng, cụ thể là chức năng điều phối hệ miễn dịch. Theo đó, bệnh nhân bị nhiễm virus này có số tế bào T-4 giảm liên tục, và hơn nữa còn có tập tính bất thường. Vì vậy, hệ bảo vệ miễn dịch không có khả năng chống lại các bệnh nhiễm khuẩn và ung thư, và đối tượng bị nhiễm HIV thường tử vong do bệnh nhiễm khuẩn cơ hội như bệnh

viêm phổi, hoặc do ung thư. Các bệnh khác có liên quan đến bệnh nhiễm HIV bao gồm chứng giảm lượng tiểu cầu, bệnh sacôm Kaposi và bệnh nhiễm khuẩn ở hệ thần kinh trung ương đặc trưng bởi tình trạng huỷ myelin tiến triển, dẫn đến sa sút trí tuệ và các triệu chứng, như loạn vận ngôn tiến triển, mất điều hoà vận động và mất định hướng. Ngoài ra, bệnh nhiễm HIV còn có liên quan đến thần kinh ngoại vi, bệnh hạch bạch huyết toàn thân tiến triển (Progressive Generalized Lymphadenopathy – PGL) và phức hợp bệnh liên quan đến bệnh AIDS (AIDS-related complex – ARC).

Hợp chất theo sáng chế cũng có hoạt tính đối với các chủng HVI kháng (đa) thuốc, cụ thể là các chủng HIV-1 kháng (đa) thuốc, cụ thể hơn, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính đối với các chủng HIV, đặc biệt là các chủng HIV-1, đã kháng lại một hoặc nhiều chất ức chế transcriptaza ngược không nucleosit đã biết trong lĩnh vực này. Các chất ức chế transcriptaza ngược không nucleosit đã biết trong lĩnh vực này là các chất ức chế transcriptaza ngược không nucleosit không phải là hợp chất theo sáng chế, và cụ thể là các chất ức chế transcriptaza ngược không nucleosit đang được bán trên thị trường. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế còn có ít hoặc không có ái lực gắn kết với glycoprotein axit α -1 của người; glycoprotein axit α -1 của người không hoặc chỉ có tác động yếu đến hoạt tính kháng HIV của hợp chất theo sáng chế.

Do đặc tính kháng retrovirus của chúng, cụ thể là đặc tính kháng HIV của chúng, đặc biệt là hoạt tính kháng HIV-1 của chúng, hợp chất có công thức (I), N-oxit, muối cộng được dụng, amin bậc bốn và các chất đồng phân hoá học lập thể của chúng, có thể được sử dụng để điều trị cho đối tượng bị nhiễm HIV và để phòng ngừa bệnh nhiễm virus này. Nói chung, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho động vật máu nóng bị nhiễm virus mà sự tồn tại của chúng được làm trung gian bởi, hoặc phụ thuộc vào, enzym transcriptaza ngược. Các bệnh có thể được phòng ngừa hoặc điều trị được bằng hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là các bệnh có liên quan đến HIV và các retrovirus gây bệnh khác, bao gồm bệnh AIDS, phức hợp bệnh liên quan đến bệnh AIDS (ARC), bệnh hạch bạch huyết toàn thân tiến triển (PGL), cũng như các bệnh mạn tính

của hệ thần kinh trung ương do retrovirus gây ra, như bệnh sa sút trí tuệ do HIV gây ra và bệnh xơ cứng rải rác.

Theo đó, hợp chất theo sáng chế hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng có thể được sử dụng làm thuốc chống lại các bệnh nêu trên. Việc sử dụng làm thuốc hoặc phương pháp điều trị như vậy bao gồm việc cho đối tượng bị nhiễm HIV sử dụng lượng có tác dụng chống lại các bệnh có liên quan đến HIV và các retrovirus gây bệnh khác, đặc biệt là HIV-1. Cụ thể, hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng để sản xuất thuốc dùng điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm HIV.

Liên quan đến công dụng hợp chất có công thức (I), sáng chế mô tả ở đây phương pháp điều trị cho động vật máu nóng, kể cả người, bị bệnh nhiễm virus, đặc biệt là bệnh nhiễm HIV, hoặc phương pháp phòng ngừa cho động vật máu nóng, kể cả người, bị bệnh nhiễm virus, đặc biệt là bệnh nhiễm HIV. Phương pháp này bao gồm việc cho động vật máu nóng, kể cả người, sử dụng, tốt hơn là sử dụng qua đường miệng, hợp chất có công thức (I), dạng N-oxit, muối cộng được dùng, amin bậc bốn hoặc dạng đồng phân lập thể có thể có của nó, với lượng hữu hiệu.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất được phẩm dùng để điều trị bệnh nhiễm virus chứa hợp chất có công thức (I) với lượng có tác dụng điều trị và chất mang hoặc chất pha loãng được dùng.

Theo đó, hợp chất theo sáng chế hoặc phân nhóm bất kỳ của chúng có thể được bào chế thành các dạng thuốc khác nhau tùy theo mục đích sử dụng. Để làm chế phẩm thích hợp, có thể đề đến tất cả các dược phẩm thường dùng đối với thuốc được sử dụng để gây tác dụng toàn thân. Để bào chế được phẩm theo sáng chế, hợp chất cụ thể, tùy ý ở dạng muối cộng, với lượng hữu hiệu dùng làm hoạt chất, được phối hợp dưới dạng hỗn hợp trộn kỹ với chất mang được dùng, chất mang này có thể ở nhiều dạng khác nhau tùy thuộc vào dạng thuốc cần sử dụng. Tốt hơn nếu dược phẩm này ở dạng liều đơn vị, cụ thể là thích hợp để sử dụng qua đường miệng, qua đường trực tràng, qua da hoặc tiêm ngoài đường tiêu hóa. Ví dụ, để bào chế được phẩm dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường được dùng thông thường bất kỳ, như nước, glycol, dầu, rượu và các môi

trường tương tự trong trường hợp được phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng như hỗn dịch, xirô, cồn ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc chất mang rắn như tinh bột, đường, kaolin, chất pha loãng, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây rã và các chất tương tự trong trường hợp được phẩm dạng bột, viên tròn, viên nang và viên nén, có thể được sử dụng. Do dễ sử dụng, viên nén và viên nang là các dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng thuận tiện nhất, trong trường hợp này, rõ ràng là các chất mang được dụng dạng rắn được sử dụng. Đối với được phẩm dùng ngoài đường tiêu hoá, chất mang thường bao gồm nước vô trùng, ít nhất là chiếm một phần lớn, mặc dù các thành phần khác, chẳng hạn để trợ tan, có thể được đưa vào. Dung dịch tiêm có thể được bào chế, trong đó chất mang bao gồm dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp gồm dung dịch nước muối và glucoza. Hỗn dịch tiêm cũng có thể được bào chế, trong trường hợp này, các chất mang dạng lỏng thích hợp, chất tạo hỗn dịch và các chất tương tự có thể được sử dụng. Ngoài ra, được phẩm dùng ngoài đường tiêu hoá cũng bao gồm được phẩm dạng rắn để chuyển hoá thành được phẩm dạng lỏng một thời gian ngắn trước khi sử dụng. Trong được phẩm thích hợp để dùng dưới da, chất mang tùy ý bao gồm chất tăng thẩm và/hoặc chất thẩm ướt thích hợp, tùy ý phối hợp với các chất phụ gia thích hợp có tính chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, các chất phụ gia này phải không gây tác dụng có hại đáng kể trên da. Các chất phụ gia này có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng trên da và/hoặc có thể là hữu ích để bào chế được phẩm mong muốn. Các được phẩm này có thể được sử dụng theo nhiều cách khác nhau, ví dụ sử dụng dưới dạng miếng dán trên da, thuốc chấm, hoặc dưới dạng thuốc mỡ. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng cách xông hoặc phụt theo các phương pháp và công thức được dùng trong lĩnh vực này để dùng thuốc theo cách này. Theo đó, nói chung hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho phối dưới dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột khô. Hệ bất kỳ được phát triển để phân phối dung dịch, hỗn dịch hoặc bột khô bằng cách xông hoặc phụt qua miệng hoặc mũi đều thích hợp để sử dụng hợp chất theo sáng chế.

Để hỗ trợ việc hoà tan hợp chất có công thức (I), các thành phần thích hợp, ví dụ xyclodextrin, có thể được đưa vào được phẩm theo sáng chế. Các xyclodextrin thích hợp

là α -, β -, γ -cyclodextrin hoặc ete và ete hỗn hợp của chúng, trong đó một hoặc nhiều nhóm hydroxy trong đơn vị anhydroglucoza của cyclodextrin được thế bằng C_{1-6} alkyl, cụ thể là metyl, etyl hoặc isopropyl, ví dụ β -CD được metyl hoá ngẫu nhiên; hydroxy C_{1-6} alkyl, cụ thể là hydroxyetyl, hydroxy-propyl hoặc hydroxybutyl; carboxy C_{1-6} alkyl, cụ thể là carboxymetyl hoặc carboxy-etyl; C_{1-6} alkylcarbonyl, cụ thể là axetyl. Được đặc biệt quan tâm làm chất tạo phức và/hoặc chất gây tan là β -CD, β -CD được metyl hoá ngẫu nhiên, 2,6-dimetyl- β -CD, 2-hydroxyetyl- β -CD, 2-hydroxyetyl- β -CD, 2-hydroxypropyl- β -CD và (2-carboxymetoxi)propyl- β -CD, đặc biệt là 2-hydroxypropyl- β -CD (2-HP- β -CD).

Thuật ngữ “ete hỗn hợp” được dùng để chỉ các dẫn xuất cyclodextrin, trong đó ít nhất hai nhóm hydroxy cyclodextrin được ete hoá bằng các nhóm khác nhau như hydroxy-propyl và hydroxyetyl chẳng hạn.

Mức thế mol (molar substitution – M.S.) trung bình được sử dụng làm số đo số mol trung bình của các đơn vị alkoxy trong mỗi mol anhydroglucoza. Mức thế trung bình (D.S.) được dùng để chỉ số nhóm hydroxyl được thế trung bình trong mỗi đơn vị anhydroglucoza. Giá trị M.S. và D.S. có thể xác định được bằng các kỹ thuật phân tích khác nhau, như cộng hưởng từ (nuclear magnetic resonance – nmR), phổ khối (mass spectrometry – MS) và phổ hồng ngoại (infrared spectroscopy – IR). Tùy thuộc vào kỹ thuật được sử dụng, có thể thu được các giá trị hơi khác nhau đối với một dẫn xuất cyclodextrin nhất định. Tốt hơn nếu khi được đo bằng phương pháp phổ khối, M.S. nằm trong khoảng từ 0,125 đến 10 và D.S. nằm trong khoảng từ 0,125 đến 3.

Dược phẩm thích hợp khác để sử dụng qua đường miệng hoặc đường trực tràng bao gồm dược phẩm dạng hạt là thể phân tán rắn chứa hợp chất có công thức (I) và một hoặc nhiều polyme tan trong nước được dùng thích hợp.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “thể phân tán rắn” được dùng để chỉ hệ ở trạng thái rắn (ngược với trạng thái lỏng hoặc khí) chứa ít nhất hai thành phần, trong trường hợp này là hợp chất có công thức (I) và polyme tan trong nước, trong đó một

thành phần được phân tán hầu như đồng đều khắp thành phần hoặc các thành phần còn lại (trong trường hợp này, các chất bào chế được dùng bổ sung, thường đã biết trong lĩnh vực này, như chất hoá dẻo, chất bảo quản và các chất tương tự, được sử dụng). Nếu thể phân tán này chứa các thành phần sao cho hệ này là hoàn toàn đồng đều hoặc đồng nhất về mặt hoá học và vật lý hoặc bao gồm một pha như được định nghĩa trong nhiệt động học, thì thể phân tán rắn này sẽ được gọi là “dung dịch rắn”. Dung dịch rắn là hệ vật lý được ưu tiên do các thành phần trong đó thường dễ tạo ra độ sinh khả dụng đối với cơ quan mà chúng được sử dụng. Ưu điểm này hẳn có thể được giải thích bởi thực tế là dung dịch rắn này có thể dễ dàng tạo ra dung dịch lỏng khi tiếp xúc với môi trường lỏng như dịch dạ dày-ruột. Tình trạng dễ dàng hoà tan này ít nhất một phần có thể được quy cho thực tế là năng lượng cần thiết để hoà tan các thành phần từ dung dịch rắn là nhỏ hơn so với năng lượng cần thiết để hoà tan các thành phần từ pha rắn dạng tinh thể hoặc vi tinh thể.

Thuật ngữ “thể phân tán rắn” cũng bao gồm các thể phân tán ít đồng nhất hơn so với dung dịch rắn. Các thể phân tán này không hoàn toàn đồng đều về mặt hoá học và vật lý hoặc chứa nhiều hơn một pha. Ví dụ, thuật ngữ “thể phân tán rắn” cũng được dùng để chỉ hệ có các vùng hoặc vùng nhỏ, trong đó hợp chất có công thức (I) dạng vô định hình, vi tinh thể hoặc tinh thể, hoặc polyme tan trong nước dạng vô định hình, vi tinh thể hoặc tinh thể, hoặc cả hai thành phần này, được phân tán hầu như đồng đều trong một pha khác chứa polyme tan trong nước, hoặc hợp chất có công thức (I), hoặc dung dịch rắn chứa hợp chất có công thức (I) và polyme tan trong nước. Các vùng này là vùng nằm bên trong thể phân tán rắn được đánh dấu phân biệt bằng một đặc tính vật lý nhất định, có kích thước nhỏ, và được phân bố đồng đều và ngẫu nhiên trong toàn bộ thể phân tán rắn.

Có nhiều kỹ thuật khác nhau để bào chế thể phân tán rắn bao gồm làm nóng chảy – ép đùn, phun – sấy và hoà tan – làm bay hơi.

Quy trình hoà tan – làm bay hơi bao gồm các bước sau:

a) hoà tan hợp chất có công thức (I) và polyme tan trong nước trong dung môi thích hợp, tùy ý ở nhiệt độ gia tăng;

b) gia nhiệt dung dịch thu được trong bước a), tùy ý trong chân không, cho đến khi dung môi được làm bay hơi. Dung dịch này cũng có thể được rót lên một bề mặt rộng để tạo thành màng mỏng và làm bay hơi dung môi ra khỏi đó.

Trong kỹ thuật phun – sấy, hai thành phần này cũng được hoà tan trong dung môi thích hợp, tiếp đó phun dung dịch thu được qua vòi phun của thiết bị phun – sấy, sau đó làm bay hơi dung môi từ các giọt nhỏ thu được ở nhiệt độ gia tăng.

Kỹ thuật được ưu tiên để bào chế thể phân tán rắn là quy trình làm nóng chảy – ép đùn bao gồm các bước sau:

a) trộn hợp chất có công thức (I) và polyme tan trong nước thích hợp,

b) tùy ý trộn các chất phụ gia với hỗn hợp thu được;

c) gia nhiệt và trộn hỗn hợp thu được cho đến khi thu được hỗn hợp nóng chảy đồng nhất;

d) ép hỗn hợp nóng chảy thu được qua một hoặc nhiều vòi phun; và

e) làm nguội hỗn hợp nóng chảy cho đến khi hoá rắn.

Thuật ngữ “nóng chảy” cần được hiểu theo nghĩa rộng. Các thuật ngữ này không chỉ có nghĩa là sự thay đổi từ trạng thái rắn sang trạng thái lỏng, mà còn được dùng để chỉ tình trạng chuyển hoá sang trạng thái thủy tinh hoặc trạng thái cao su, và trong đó một thành phần trong hỗn hợp có thể được phối hợp hầu như đồng nhất vào thành phần còn lại. Trong các trường hợp đặc biệt, một thành phần sẽ nóng chảy và (các) thành phần còn lại sẽ hoà tan trong thành phần nóng chảy này, nhờ đó tạo thành dung dịch, khi nguội dung dịch này có thể tạo ra dung dịch rắn có các đặc tính hoà tan hữu ích.

Sau khi bào chế thể phân tán rắn như được mô tả trên đây, sản phẩm thu được tùy ý có thể được nghiền và rây.

Sản phẩm thể phân tán rắn có thể được nghiền thành hạt có cỡ hạt nhỏ hơn 600 μm , tốt hơn nếu nhỏ hơn 400 μm và tốt nhất nếu nhỏ hơn 125 μm .

Sau đó, các hạt bào chế được như mô tả trên đây có thể được bào chế theo các kỹ thuật thông thường thành được phẩm dạng liều như viên nén và viên nang.

Cần hiểu rằng chuyên gia trong lĩnh vực này có thể tối ưu hoá các thông số của kỹ thuật bào chế thể phân tán rắn được mô tả trên đây như dung môi, nhiệt độ xử lý, loại thiết bị được sử dụng, tốc độ phun – sấy, tốc độ nạp liệu trong thiết bị làm nóng chảy – ép đùn thích hợp nhất.

Polyme tan trong nước trong các hạt là các polymer có độ nhớt biểu kiến khi hoà tan ở 20°C trong dung dịch nước với nồng độ 2% (trọng lượng/thể tích (w/v)), nằm trong khoảng từ 1 đến 5000mPa.s, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 700mPa.s, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1 đến 100mPa.s. Ví dụ, các polyme tan trong nước thích hợp gồm alkylxenluloza, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkyl alkylxenluloza, carboxyalkylxenluloza, muối kim loại kiềm của carboxyalkylxenluloza, carboxyalkylalkylxenluloza, este của carboxyalkylxenluloza, tinh bột, pectin, dẫn xuất chitin, di-, oligo- và polysacarit như trehaloza, axit alginic hoặc muối kim loại kiềm và muối amoni của nó, caragenan, galactomanan, tragacanth, aga, gôm arabic, gôm guar và gôm xanthan, axit polyacrylic và muối của nó, axit polymetacrylic và muối của nó, copolyme metacrylat, rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, copolyme của polyvinylpyrrolidon với vinyl axetat, hỗn hợp gồm rượu polyvinyl và polyvinylpyrrolidon, polyalkylen oxit và copolyme của etylen oxit và propylen oxit. Các polyme tan trong nước được ưu tiên là hydroxypropyl metylxenluloza.

Ngoài ra, một hoặc nhiều cyclodextrin có thể được sử dụng làm polyme tan trong nước để bào chế hạt nêu trên như được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO 97/18839. Các cyclodextrin này gồm cyclodextrin không được thế và được thế được dụng đã biết trong lĩnh vực này, cụ thể hơn là các α -, β - hoặc γ -cyclodextrin hoặc dẫn xuất được dụng của chúng.

Các xyclodextrin được thế có thể được sử dụng để bào chế hạt nêu trên bao gồm các polyeter được mô tả trong patent Mỹ số 3,459,731. Các xyclodextrin được thế khác là các ete trong đó hydro của một hoặc nhiều nhóm hydroxy xyclodextrin được thay thế bằng C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, carboxy-C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆alkyloxycarbonylC₁₋₆alkyl hoặc ete hỗn hợp của chúng. Cụ thể, các xyclodextrin được thế như vậy là các ete trong đó hydro của một hoặc nhiều nhóm hydroxy xyclodextrin được thay thế bằng C₁₋₃alkyl, hydroxyC₂₋₄alkyl hoặc carboxyC₁₋₂alkyl hoặc cụ thể hơn là bằng metyl, etyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl, hydroxybutyl, carboxymetyl hoặc carboxyetyl.

Đặc biệt hữu ích là β -cyclodextrin ete, ví dụ dimetyl- β -cyclodextrin như được mô tả trong tài liệu: *Drugs of the Future*, Vol. 9, No. 8, trang 577-578 của M. Nogradi (1984) và polyete, ví dụ hydroxypropyl β -cyclodextrin và hydroxyetyl β -cyclodextrin. Một alkyl ete như vậy có thể là metyl ete có mức thế nằm trong khoảng từ 0,125 đến 3, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,3 đến 2. Một hydroxypropyl xyclodextrin như vậy chẳng hạn có thể được tạo ra từ phản ứng giữa β -cyclodextrin và propylen oxit và có thể có giá trị MS nằm trong khoảng từ 0,125 đến 10, ví dụ nằm trong khoảng từ 0,3 đến 3.

Một loại xyclodextrin được thế khác là sulfobutylcyclodextrin.

Tỷ lệ giữa hợp chất có công thức (I) và polyme tan trong nước có thể thay đổi trong khoảng rộng. Ví dụ, có thể sử dụng tỷ lệ nằm trong khoảng từ 1/100 đến 100/1. Tỷ lệ thích hợp giữa hợp chất có công thức (I) và xyclodextrin nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1. Tỷ lệ thích hợp hơn nằm trong khoảng từ 1/5 đến 5/1.

Có thể thuận tiện hơn nếu bào chế hợp chất có công thức (I) dưới dạng hạt nano chứa chất cải biến bề mặt được hấp phụ trên bề mặt của chúng với lượng đủ để duy trì cỡ hạt trung bình hữu hiệu nhỏ hơn 1000nm. Các chất cải biến bề mặt hữu ích được thấy là bao gồm các chất cải biến bề mặt có khả năng bám dính vật lý với bề mặt của hợp chất có công thức (I) nhưng không liên kết hoá học với hợp chất này. Tốt hơn nếu các chất cải biến bề mặt thích hợp có thể được chọn từ các tá dược được dụng hữu cơ và vô cơ đã biết. Tá dược này bao gồm các polyme khác nhau, oligome có phân tử lượng thấp,

các sản phẩm tự nhiên và chất hoạt động bề mặt. Các chất cải biến bề mặt được ưu tiên bao gồm các chất hoạt động bề mặt không điện ly và anion.

Một phương pháp thích hợp khác nữa để bào chế hợp chất có công thức (I), là được phẩm trong đó hợp chất có công thức (I) được đưa vào polyme ưa nước và bao hỗn hợp này dưới dạng màng bao lên nhiều hạt nhỏ, nhờ đó tạo ra được phẩm thuận tiện để sản xuất và thích hợp để bào chế được phẩm dạng liều dùng qua đường miệng.

Các hạt này chứa nhân hình tròn hoặc hình cầu ở giữa, màng bao chứa polyme ưa nước và hợp chất có công thức (I) và tùy ý có lớp bao kín.

Có nhiều nguyên liệu thích hợp để sử dụng làm nhân trong hạt nêu trên, với điều kiện nguyên liệu này phải là được dụng và có kích thước và độ chắc thích hợp. Các ví dụ về nguyên liệu này là polyme, chất vô cơ, chất hữu cơ, và sacarit và dẫn xuất của chúng.

Đặc biệt có lợi nếu bào chế các được phẩm nêu trên dưới dạng liều đơn vị để dễ sử dụng và tạo ra được liều lượng đồng đều. Như được sử dụng ở đây, dạng liều đơn vị được dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn vị, mỗi đơn vị chứa hoạt chất với lượng định trước được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn, phối hợp với chất mang được dụng cần thiết. Các ví dụ về dạng liều đơn vị như vậy là viên nén (bao gồm viên nén có khía hoặc được bao), viên nang, viên tròn, gói bột, dạng bánh, thuốc đạn, dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm và các dạng tương tự, và các dạng chứa đa liều riêng rẽ của chúng.

Chuyên gia trong lĩnh vực điều trị bệnh nhiễm HIV có thể xác định lượng hữu hiệu hằng ngày từ các kết quả thử nghiệm được mô tả ở đây. Nói chung, theo dự tính, lượng hữu hiệu hằng ngày có thể nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 50mg/kg thể trọng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1mg/kg đến 10mg/kg thể trọng. Có thể thích hợp nếu sử dụng liều cần thiết dưới dạng hai, ba, bốn hoặc nhiều phân liều tại các thời điểm thích hợp trong ngày. Các phân liều này có thể được bào chế dưới dạng liều đơn vị

chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 1000mg, và cụ thể là từ 5 đến 200mg trong mỗi dạng liều đơn vị chẳng hạn.

Như đã được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ, liều chính xác và tần suất dùng thuốc phụ thuộc vào hợp chất có công thức (I) cụ thể được sử dụng, bệnh cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh được điều trị, tuổi tác, thể trọng và tình trạng thể chất chung của bệnh nhân cụ thể cũng như thuốc khác mà bệnh nhân này có thể đang sử dụng. Hơn nữa, rõ ràng là lượng hữu hiệu hằng ngày có thể được giảm xuống hoặc tăng lên tùy thuộc vào mức độ đáp ứng của bệnh nhân được điều trị và/hoặc tùy thuộc vào sự đánh giá của bác sĩ kê đơn hợp chất theo sáng chế. Do đó, lượng hữu hiệu hằng ngày trong khoảng nêu trên chỉ mang tính chỉ dẫn và không nhằm làm giới hạn phạm vi hay ứng dụng của sáng chế.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc phối hợp với các chất điều trị khác, như chất kháng virus, chất kháng sinh, chất điều biến miễn dịch hoặc vacxin để điều trị bệnh nhiễm virus. Chúng cũng có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc phối hợp với các chất phòng bệnh khác dùng để phòng ngừa bệnh nhiễm virus. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong vacxin và các phương pháp nhằm bảo vệ đối tượng chống lại bệnh nhiễm virus trong một khoảng thời gian dài. Hợp chất này có thể được sử dụng trong vacxin như vậy ở dạng riêng rẽ hoặc cùng với các hợp chất khác theo sáng chế hoặc cùng với chất kháng virus khác theo cách thích hợp với việc sử dụng chất ức chế transcriptaza ngược thông thường trong vacxin. Theo đó, hợp chất theo sáng chế có thể được phối hợp với các chất phụ trợ được dùng thường dùng trong vacxin và được sử dụng với lượng có tác dụng phòng ngừa để bảo vệ đối tượng chống lại bệnh nhiễm HIV trong một khoảng thời gian dài.

Ngoài ra, hỗn hợp gồm hợp chất kháng retrovirus và hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng làm thuốc. Theo đó, sáng chế cũng đề cập đến sản phẩm chứa (a) một hợp chất có công thức (I), và (b) một hợp chất kháng retrovirus khác, dưới dạng dược phẩm phối hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc kế tiếp trong liệu pháp kháng HIV. Các thuốc khác nhau có thể được phối hợp trong một dược phẩm đơn nhất cùng với các

chất mang được dùng. Các hợp chất kháng retrovirus khác này có thể là hợp chất kháng retrovirus đã biết như suramin, pentamidin, thymopentin, castanospermin, dextran (dextran sulfat), foscarnet-natri (trinatri phosphono format); chất ức chế transcriptaza ngược nucleosit, ví dụ zidovudin (3'-azido-3'-deoxythymidin, AZT), didanosin (2',3'-dideoxyinosin; ddI), zalcitabin (dideoxyxytidin, ddC) hoặc lamivudin (2'-3'-dideoxy-3'-thiaxytidin, 3TC), stavudin (2',3'-didehydro-3'-deoxythymidin, d4T), abacavir và các chất tương tự; chất ức chế transcriptaza ngược không nucleosit, như nevirapin (11-xyclopropyl-5,11-dihydro-4-metyl-6H-dipyrido[3,2-b : 2',3'-e][1,4]diazepin-6-on), efavirenz, delavirdin, TMC-120, TMC-125 và các chất tương tự; chất ức chế transcriptaza ngược phosphonat, ví dụ tenofovir và các chất tương tự; hợp chất loại TIBO (tetrahydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on và thion), ví dụ (S)-8-clo-4,5,6,7-tetrahydro-5-metyl-6-(3-metyl-2-butenyl)-imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-thion; hợp chất loại α -APA (α -anilino phenyl axetamit), ví dụ α -[(2-nitrophenyl)amino]-2,6-diclobenzen-axetamit và các chất tương tự; chất ức chế protein hoạt hoá trans, như chất ức chế TAT, ví dụ RO-5-3335, hoặc chất ức chế REV, và các chất tương tự; chất ức chế proteaza, ví dụ indinavir, ritonavir, saquinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 và các chất tương tự; chất ức chế dung hợp, ví dụ T-20, T-1249 và các chất tương tự; chất đối kháng thụ thể CXCR4, ví dụ AMD-3100 và các chất tương tự; chất ức chế integraza của virus; chất ức chế transcriptaza ngược tương tự nucleotit, ví dụ tenofovir và các chất tương tự; chất ức chế ribonucleotit reductaza, ví dụ hydroxyure và các chất tương tự.

Bằng cách sử dụng hợp chất theo sáng chế cùng với chất kháng virus khác nhằm đến các quá trình khác nhau trong vòng đời của virus, tác dụng điều trị của các hợp chất này có thể được tăng cường. Các liệu pháp tổ hợp như được mô tả trên đây tạo ra tác dụng hiệp đồng trong việc ức chế quá trình sao chép của HIV do từng thành phần trong tổ hợp này gây tác dụng trên một vị trí khác nhau trong quá trình sao chép của HIV. Việc sử dụng các tổ hợp như vậy có thể giúp làm giảm liều cần thiết để tạo ra tác dụng điều trị hoặc phòng ngừa mong muốn của một chất kháng retrovirus thông thường nhất

định so với khi chất này được sử dụng dưới dạng liệu pháp đơn. Các tổ hợp này cũng có thể giúp làm giảm hoặc loại bỏ các tác dụng phụ của liệu pháp kháng retrovirus đơn nhất thông thường, trong khi không cản trở hoạt tính kháng virus của các chất này. Các tổ hợp này còn giúp làm giảm khả năng kháng lại các liệu pháp sử dụng một chất đơn nhất, trong khi cũng làm giảm độc tính có liên quan bất kỳ đến mức tối thiểu. Các tổ hợp này cũng có thể làm tăng hiệu lực của chất thông thường mà không làm tăng độc tính có liên quan.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng phối hợp với chất điều biến miễn dịch, ví dụ levamisol, bropirimin, kháng thể kháng alpha interferon của người, interferon alpha, interleukin 2, methionin enkephalin, dietyldithiocarbamat, yếu tố hoại tử khối u, naltrexon và các chất tương tự; chất kháng sinh, ví dụ pentamidin isethiorat và các chất tương tự; chất gây tiết axetylcholin, ví dụ tacrin, rivastigmin, donepezil, galantamin và các chất tương tự; chất phong bế kênh nMDA, ví dụ memantin, để phòng ngừa hoặc chống lại bệnh nhiễm, và các bệnh hoặc triệu chứng của bệnh liên quan đến bệnh nhiễm HIV, như bệnh AIDS và ARC, ví dụ bệnh sa sút trí tuệ. Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được phối hợp với một hợp chất có công thức (I) khác.

Mặc dù sáng chế chỉ tập trung vào việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm HIV, song hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng làm chất ức chế các virus khác, tùy thuộc vào transcriptaza ngược tương tự cho các quá trình bắt buộc sẽ diễn ra trong vòng đời của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được dùng để minh họa cho sáng chế.

Phần thử nghiệm

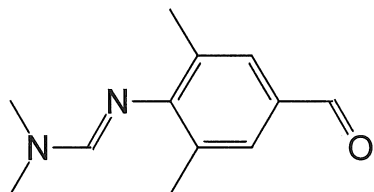
Trong phần dưới đây, “DMF” được dùng để chỉ N,N-dimetylformamid, “DIPE” được dùng để chỉ diisopropyl ete, “THF” được dùng để chỉ tetrahydrofuran, “DMA” được dùng để chỉ N,N-dimetylaxetamid, “DMSO” được dùng để chỉ dimetylsulfoxit, “DME” được dùng để chỉ dimetyl ete, “EtOAc” được dùng để chỉ etylaxetat, “EDCI”

được dùng để chỉ N'-(ethylcarbonimidoyl)-N,N-dimetyl-1,3-propandiamin.

A. Điều chế các hợp chất trung gian

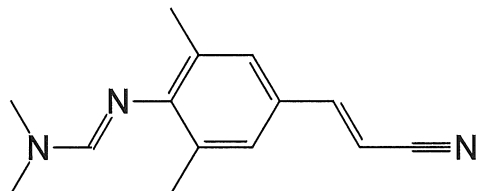
Ví dụ A1

a) Điều chế hợp chất trung gian 1



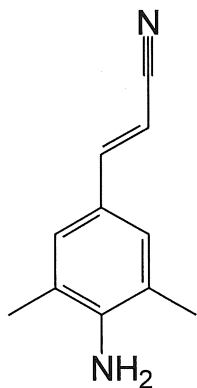
Thêm nhỏ giọt nBuLi (0,012mol) ở nhiệt độ -70°C vào hỗn hợp gồm N'-(4-bromo-2,6-dimetylphenyl)-N,N-dimetylmetanimidamit (0,0078mol) trong THF (20ml) dưới dòng N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được ở -30°C trong 30 phút, tiếp đó làm lạnh đến -70°C . Thêm nhỏ giọt hỗn hợp gồm DMF (0,078mol) trong THF (30ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở -70°C trong 2 giờ, tiếp đó tăng nhiệt độ đến 0°C , rót vào H_2O và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 1,8g hợp chất trung gian 1.

b) Điều chế hợp chất trung gian 2

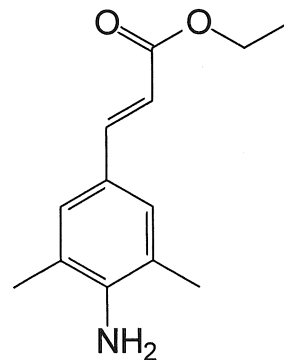


Làm lạnh hỗn hợp gồm diethyl (xyanometyl)phosphonat (0,0037mol) trong THF (10ml) đến 5°C dưới dòng N_2 . Thêm từng phần kali tert.-butoxit (0,0037mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 5°C trong 30 phút, tiếp đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 1 (0,0024mol) trong THF (10ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tiếp đó rót vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,82g (100%) hợp chất trung gian 2.

c) Điều chế hợp chất trung gian 3 và hợp chất trung gian 22



Hợp chất trung gian 3



Hợp chất trung gian 22

Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 2 (0,059mol) và ZnCl_2 (0,299mol) trong ethanol (150ml) và hồi lưu trong 24 giờ, tiếp đó rót vào dung dịch K_2CO_3 (10% trong nước) và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (9g) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,8g (6%) hợp chất trung gian 22. Dịch lọc được cô và tái kết tinh từ DIPE để thu được 6g hợp chất trung gian 3.

Theo cách khác, hợp chất trung gian 3 cũng được điều chế theo cách dưới đây:

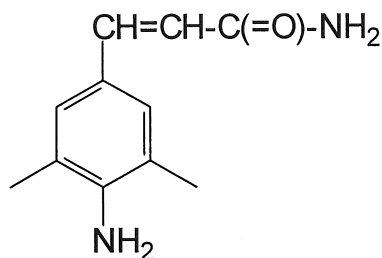
Thêm 63,8g natri axetat vào dung dịch chứa 159g 4-iodo-2,6-dimethylbenzenamin. Giữ hỗn hợp phản ứng trong môi trường nitơ. Thêm 7g paladi trên than (Pd/C 10 %) đã được làm ẩm và 64,4ml acrylonitril vào. Đun nóng hỗn hợp phản ứng đến 130°C và khuấy qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm 0,5 lít toluen và 0,5 lít N,N-dimethylaxetamid vào. Lọc hỗn hợp phản ứng qua Dicalite và rửa dịch lọc bằng 0,51 lít toluen. Thêm nước (6 lít) vào hỗn hợp kết hợp khuấy 30 phút này. Các lớp được tách ra. Thêm 1 lít toluen vào lớp nước và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Các lớp lại được tách ra. Các lớp hữu cơ tách ra được gộp lại và dung môi được làm bay hơi để thu được 123g hợp chất trung gian 3.

Hợp chất trung gian 3 được chuyển hoá thành muối với axit clohydric của nó như sau:

Thêm 1,25 lít diisopropyl ete vào hỗn hợp gồm 123g hợp chất trung gian 3 trong 630ml etanol. Giữ hỗn hợp phản ứng trong môi trường nitơ. Đun nóng hỗn hợp phản ứng đến 60°C và khuấy trong 30 phút. Thêm 120ml dung dịch axit clohydric 6N trong 2-propanol vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc và phần cặn được rửa bằng 100ml 2-propanol. Làm khô phần cặn thu được dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 50°C. Thu được: 103g (77%) muối với axit clohydric (1:1) của hợp chất trung gian 3.

Hợp chất trung gian 3 (E) được điều chế như sau:

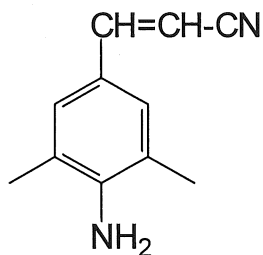
x) Điều chế hợp chất trung gian 3a (E)



Hợp chất trung gian 3a (E)

Hoà tan 2,00g (10,0mol) 4-bromo-2,6-dimetylanilin, 1,07g (1,5 đương lượng) acrylamit, 224mg (0,1 đương lượng) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 609mg (0,2 đương lượng) tris(2-metylphenyl)phosphin và 1,52g N,N-dietyletanamin trong 10ml axetonitril khô. Sục N_2 vào hỗn hợp thu được trong 20 phút và khuấy qua đêm ở 70°C. Pha loãng hỗn hợp thu được bằng 150ml metylen clorua, rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hoà trong nước, làm khô (NaCl bão hoà, Na_2SO_4) và lọc. Làm bay hơi dung môi và khuấy phần cặn trong diisopropyl ete, rồi lọc. Thu được: 1,51g (79,5%) hợp chất trung gian 3a (E).

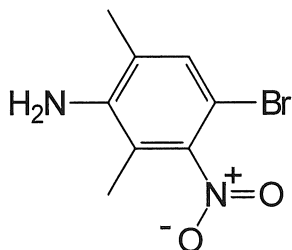
y) Điều chế hợp chất trung gian 3 (E)



Hợp chất trung gian 3 (E)

Làm lạnh POCl_3 (3ml) đến 0°C và thêm 500mg (2,63mmol) hợp chất trung gian 3a (E) vào. Sau thời gian 30 phút, bồn làm lạnh được lấy ra và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ 20°C . Thêm nhỏ giọt hỗn hợp thu được vào 150ml diisopropyl ete trong khi khuấy mạnh. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng diisopropyl ete. Cho phần cặn vào 100ml etyl axetat/100ml dung dịch NaHCO_3 bão hoà trong nước và khuấy. Lớp etyl axetat được tách ra, làm khô (NaCl bão hoà, Na_2SO_4) và lọc. Dung môi được làm bay hơi. Thu được: 380mg (84%) hợp chất trung gian 3 (E).

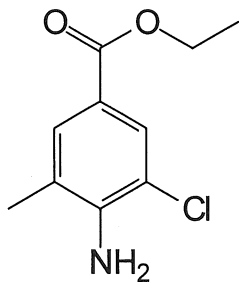
d) Điều chế hợp chất trung gian 4



Khuấy hỗn hợp gồm 4-bromo-2,6-dimetylbenzenamin (0,024mol) trong H_2SO_4 (30ml) ở -5°C . Thêm từ từ KNO_3 (0,024mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở -5°C trong 30 phút, rót vào H_2O và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O , tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,058g, 95%) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat; tỷ lệ 70/30; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 4,1g hợp chất trung gian 4.

Ví dụ A1A

Điều chế hợp chất trung gian 28



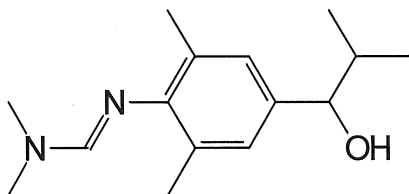
Thêm 1-clo-pyrolidin-2,5-dion (0,032mol) ở nhiệt độ 60°C vào hỗn hợp gồm este etyl của axit 4-amino-3-metyl-benzoic [CAS 40800-65-5] (0,029mol) trong CH₃CN (50 ml). Khuấy hỗn hợp thu được và tiến hành hồi lưu chậm. Thêm K₂CO₃ 10% vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được làm bay hơi. Phần cặn (6,6g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/EtOAc với tỷ lệ 85/15; 15-40μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 5,2g hợp chất trung gian 28 (84%).

Ví dụ A2

Khuấy hỗn hợp gồm 4-[(1,4-dihydro-4-oxo-2-pyrimidinyl)amino]-benzonitril (0,12mol) trong POCl₃ (90ml) và hồi lưu trong môi trường Argon trong 20 phút. Rót hỗn hợp phản ứng từ từ lên 750ml nước đá/nước, và chất rắn được tách ra bằng cách lọc. Chất rắn này được tạo huyền phù trong 500ml nước, và điều chỉnh độ pH của huyền phù thu được đến trung tính bằng cách thêm dung dịch NaOH 20% vào. Chất rắn lại được tách ra bằng cách lọc, tạo huyền phù trong 200ml 2-propanon, và thêm 1000ml CH₂Cl₂ vào. Đun nóng hỗn hợp thu được cho đến khi toàn bộ chất rắn hoà tan. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lớp nước được tách ra và lớp hữu cơ được làm khô. Trong khi loại bỏ chất làm khô bằng cách lọc, chất rắn màu trắng sẽ tạo ra trong dịch lọc. Làm lạnh thêm dịch lọc trong tủ lạnh, rồi lọc để thu được 21,38g (77,2%) 4-[(4-clo-2-pyrimidinyl)amino]benzonitril (hợp chất trung gian 5).

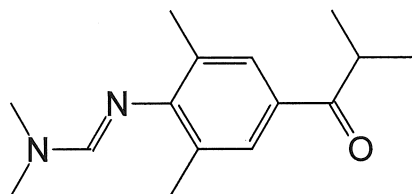
Ví dụ A3

a) Điều chế hợp chất trung gian 6



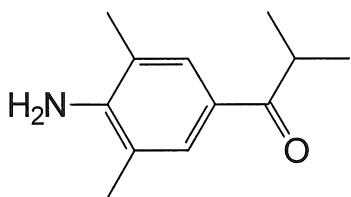
Thêm nhỏ giọt nBuLi (0,024mol) ở nhiệt độ -70°C vào hỗn hợp gồm N'-(4-bromo-2,6-dimethylphenyl)-N,N-dimethylmetanimidamit (0,0157mol) trong THF (50ml) dưới dòng N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được ở -30°C trong 30 phút, rồi làm lạnh đến -70°C . Thêm dung dịch chứa 2-metylpropanal (0,055mol) trong THF (50ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ -70°C trong 2 giờ, rồi tăng nhiệt độ đến 0°C , rót vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (6,7g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ với tỷ lệ 95/5/0,5; 15-40 μm). Hai phân đoạn được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Phân đoạn 1: thu được 1,5g hợp chất trung gian 6 (38%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 7



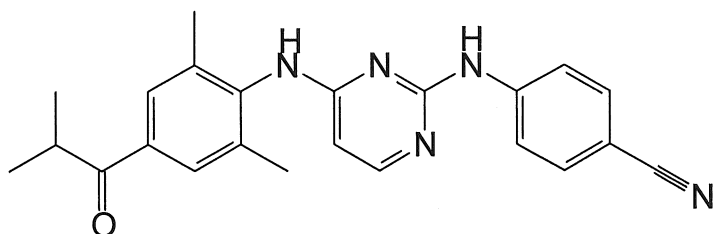
Thêm tris[2-(2-metoxyetoxy)etyl]amin (0,0193mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 6 (0,0048mol) trong CH_2Cl_2 (20ml). Thêm từng phần KMnO_4 (0,0193mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó lọc qua Celite và rửa bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được rửa bằng K_2CO_3 10%, tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 1,2g (100%) hợp chất trung gian 7.

c) Điều chế hợp chất trung gian 8



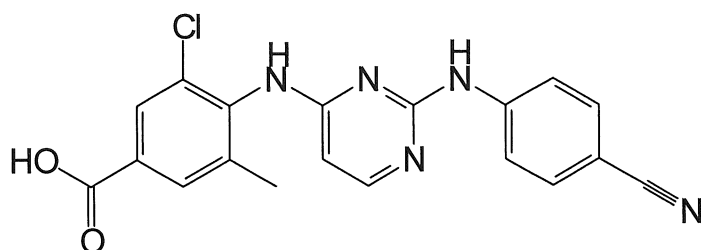
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 7 (0,0043mol) và ZnCl_2 (0,017mol) trong ethanol (20ml) và hồi lưu qua đêm, tiếp đó rót vào H_2O và chiết bằng $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,94g (82%) hợp chất trung gian 8.

d-1) Điều chế hợp chất trung gian 9



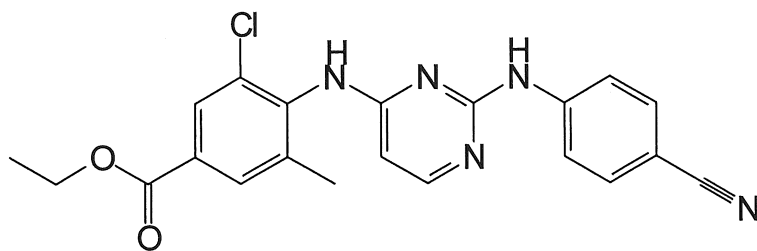
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 8 (0,0049mol) và hợp chất trung gian 5 (0,0025mol) ở 150°C trong 2 giờ và cho vào hỗn hợp K_2CO_3 10%/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1,3g) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Lớp nước cái được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 98,5/1,5; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,21g hợp chất trung gian 9.

d-2) Điều chế hợp chất trung gian 29



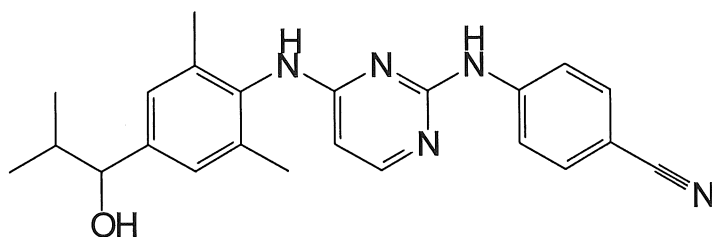
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 28 (0,023mol) và hợp chất trung gian 5 (điều chế được theo Ví dụ A2) (0,025mol) trong dung dịch HCl 3N (10ml) ở 105°C, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Chất kết tủa được rửa bằng DIPE và làm khô. Thu được: 8,4g hợp chất trung gian 29 (96%).

d-3) Điều chế hợp chất trung gian 30



Khuấy hỗn hợp gồm este etyl của axit 4-amino-3-clo benzoic [CAS 82765-44-4] (0,02mol) và hợp chất trung gian 5 (điều chế được theo Ví dụ A2) (0,0243mol) trong 1-methyl-pyrrolidin-2-on (40ml) ở 180°C trong 2 giờ, tiếp đó rót vào H₂O và chiết ba lần bằng EtOAc (80ml). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (10g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂ 100; 15-30μm). Hai phân đoạn được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 1,7g phân đoạn F1 và 1g phân đoạn F2. Cho F2 vào diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,95g hợp chất trung gian 30 (12%).

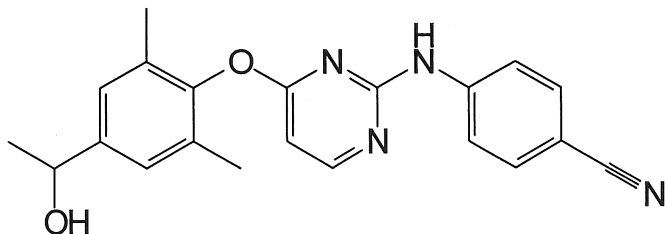
e-1) Điều chế hợp chất trung gian 17



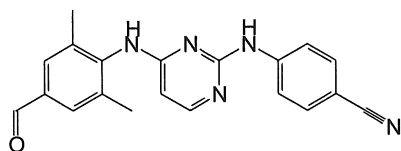
Thêm từng phần NaBH₄ (0,0001mol) ở nhiệt độ 5°C vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 9 (0,0001mol) trong etanol (7ml) dưới dòng N₂. Khuấy hỗn hợp thu được ở 5°C trong 1 giờ, rót lên nước đá và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách ra, làm

khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,1g) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,044g hợp chất trung gian 17.

e-2) Điều chế hợp chất trung gian 32



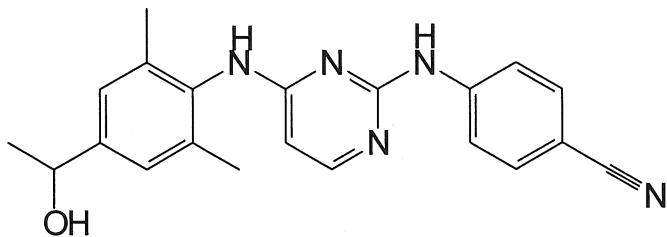
Thêm dung dịch BuLi 1,6M (0,009mol) ở -78°C vào hỗn hợp gồm



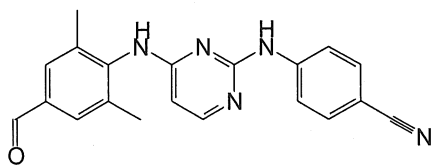
(hợp chất trung gian 31) (điều chế được theo Ví dụ A4a)

(0,0029mol) trong THF (25ml) dưới dòng N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được ở -78°C trong 10 phút, sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Thêm H_2O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng CH_2Cl_2 . Lốp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1,28g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ với tỷ lệ 98/2/0,1; 15-40 μm). Ba phân đoạn được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,189g phân đoạn 1, 0,14g phân đoạn 2 và 0,5g phân đoạn 3 (48%). Phân đoạn 3 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ với tỷ lệ 80/20; 10 μm). Hai phân đoạn (F1, F2) được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,25g phân đoạn F1 (24%) và 0,1g phân đoạn F2. Phân đoạn F1 được kết tinh từ diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,21g hợp chất trung gian 32 (20%).

e-3) Điều chế hợp chất trung gian 34



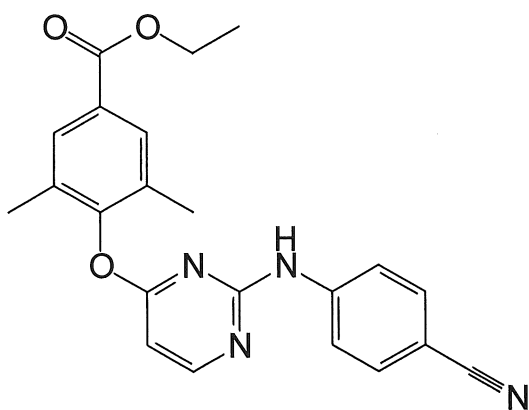
Thêm dung dịch chứa metylmagie iodua (dung dịch 1,0M trong dietyl ete) (0,6ml) vào dung dịch chứa



(hợp chất trung gian 33) (điều chế được theo Ví dụ A5.a) (0,0006mol) trong THF (3ml). Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ. Thêm H₂O vào. Lọc hỗn hợp thu được qua Celite. Thêm H₂O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,05g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH với tỷ lệ 96/4; 15-40μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,015g hợp chất trung gian 34 (7,2%).

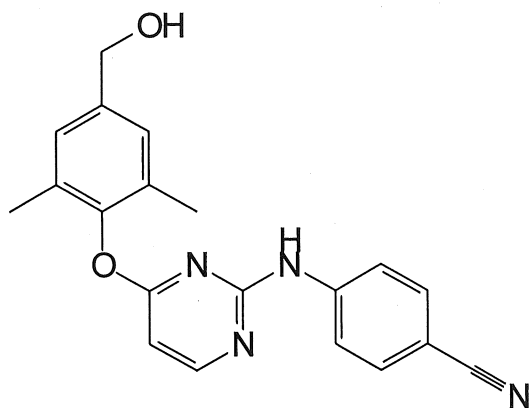
Ví dụ A4

a) Điều chế hợp chất trung gian 10



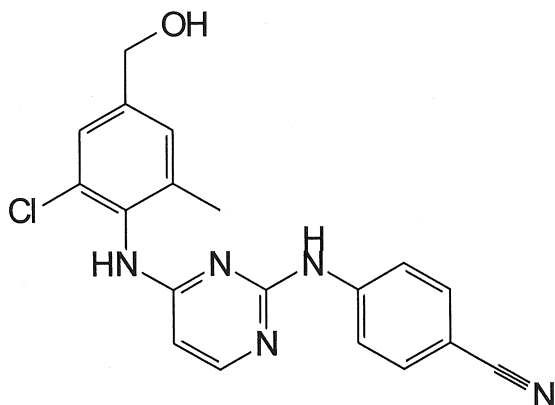
Khuấy hỗn hợp gồm ethyl 3,5-dimethyl-4-hydroxy benzoat (0,0025mol) trong 1,4-dioxan (2,5ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới dòng N_2 . Thêm natri hydrua (0,0033mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 phút. Thêm hợp chất trung gian 5 (0,0028mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 10 phút. Thêm 1-metyl-2-pyrolidinon (2,5ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở $150^\circ C$ trong 12 giờ, tiếp đó rót vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2/CH_3OH . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô ($MgSO_4$), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1,7g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: CH_2Cl_2/CH_3OH với tỷ lệ 92/8; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,7g hợp chất trung gian 10 (70%).

b-1) Điều chế hợp chất trung gian 11



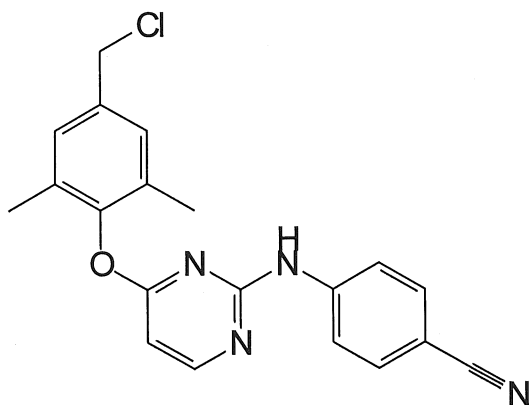
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 10 (0,0005mol) trong THF (5ml) ở nhiệt độ $0^\circ C$ vào huyền phù chứa $LiAlH_4$ (0,001mol) trong THF (5ml) dưới dòng N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được ở $0^\circ C$ trong 1 giờ và rót vào H_2O (0,5ml). Thêm CH_2Cl_2 vào. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: CH_2Cl_2 100 đến CH_2Cl_2/CH_3OH với tỷ lệ 99/1; 5/ μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,1g) được kết tinh từ diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,043g hợp chất trung gian 11 (24%).

b-2) Điều chế hợp chất trung gian 37



Thêm từng phần LiAlH_4 (0,0196mol, 0,75g) ở 5°C vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 29 (điều chế được theo Ví dụ A3d-2) (0,0098mol) trong THF (100ml) dưới dòng N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó rót vào EtOAc, tiếp đó vào H_2O và lọc qua Celite. Lốp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 3,4g. Phân đoạn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ với tỷ lệ 97/3/0,1; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 1g (27%). Phân đoạn này được kết tinh từ DIPE/ CH_3CN . Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,03g hợp chất trung gian 37.

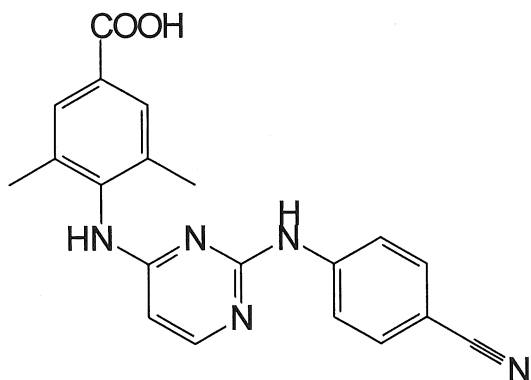
c) Điều chế hợp chất trung gian 12



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 11 (0,0043mol) trong CH_2Cl_2 (50ml) ở 0°C . Thêm nhỏ giọt SOCl_2 (0,0206mol) vào. Rót hỗn hợp thu được vào nước chứa nước

đá/K₂CO₃. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 1,5g hợp chất trung gian 12 (98%).

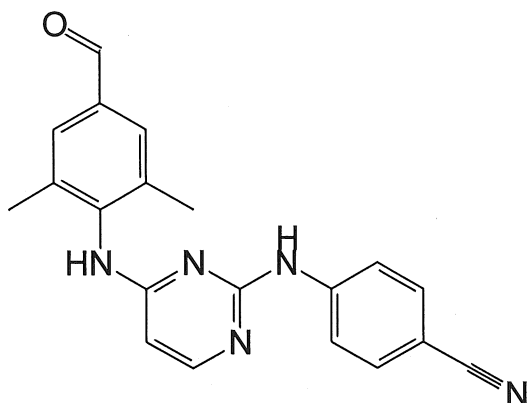
d) Điều chế hợp chất trung gian 55



Thêm chất phản ứng Jones (0,0084mol) vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 19 (xem Bảng 1) (điều chế được theo Ví dụ A4b-1) (0,0028mol) trong axeton (50ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tiếp đó rót vào H₂O và bazơ hoá bằng NaHCO₃. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 1,39g. Phần cặn (0,1g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH với tỷ lệ 85/15/1, sau đó là CH₃OH 100). Phân đoạn tinh khiết được kết tinh từ isopropanol/DIPE. Thu được: 0,071g hợp chất trung gian 55.

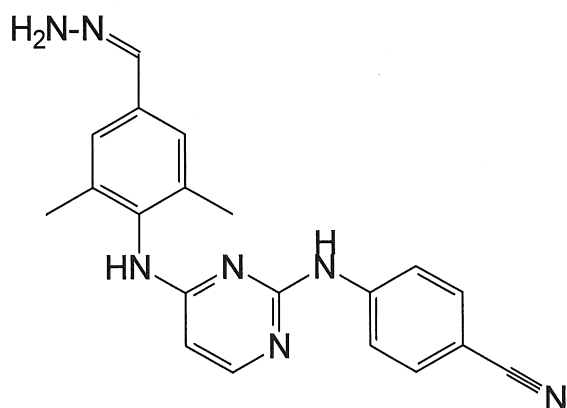
Ví dụ A5

a) Điều chế hợp chất trung gian 13



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 19 (xem Bảng 1) (điều chế được theo Ví dụ A4.b-1) (0,0037mol) và MnO_2 (0,0185mol) trong CH_2Cl_2 (100ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó lọc qua Celite. Dịch lọc được làm bay hơi. Thu được: 1,3g hợp chất trung gian 13.

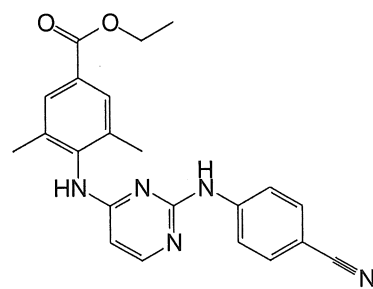
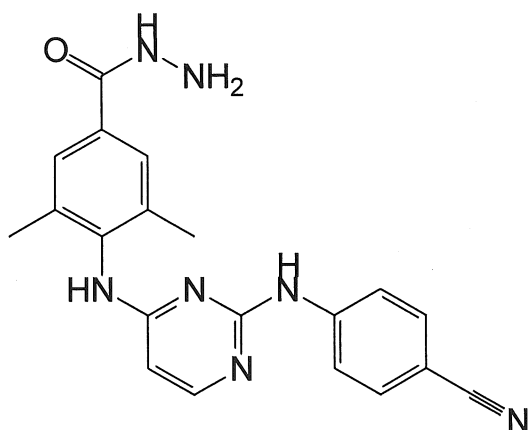
b) Điều chế hợp chất trung gian 21



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 13 (điều chế được theo Ví dụ A5. a) (0,0029mol) và $\text{H}_2\text{N}-\text{NH}_2$, H_2O (0,0058mol) trong EtOH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi đến khô. Thu được: 0,53g hợp chất trung gian 21.

Ví dụ A6

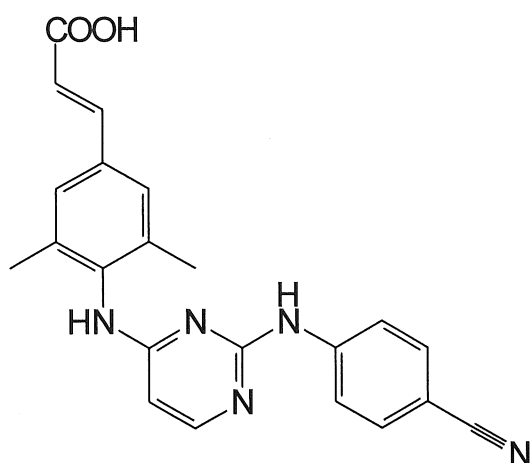
Điều chế hợp chất trung gian 14

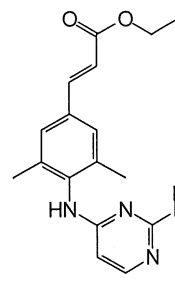


Thêm hydrazin (0,0077mol) vào hỗn hợp gồm
 chế được theo Ví dụ A3.d-1) (0,0005mol) trong EtOH (10ml). Khuấy hỗn hợp thu được
 và hồi lưu qua đêm. Thêm hydrazin (0,028mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được và hồi lưu
 qua đêm. Thu được: 0,28g hợp chất trung gian 14.

Ví dụ A7

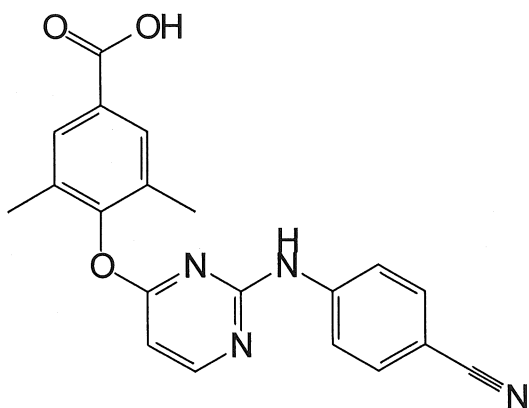
a) Điều chế hợp chất trung gian 23





Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 35 được theo Ví dụ A3.d-1) (0,0056mol) trong dung dịch HCl 3N (60ml) và *i*PrOH (15ml) và hồi lưu qua đêm. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng H₂O, cho vào DIPE và làm khô. Thu được: 2,3g hợp chất trung gian 23 (100%).

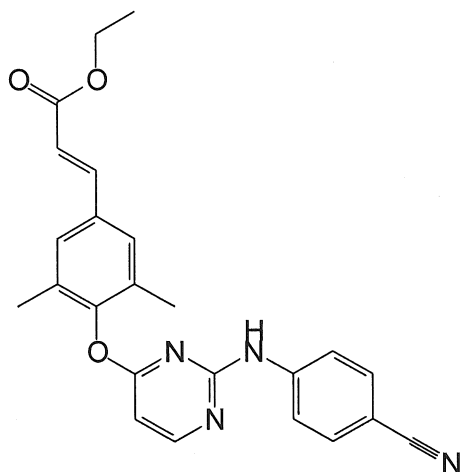
b) Điều chế hợp chất trung gian 56



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 10 (điều chế được theo Ví dụ A4.a) (0,0012mol) trong dung dịch HCl 3N (26ml) và *i*PrOH (4ml) và hồi lưu trong 12 giờ. Làm bay hơi dung môi đến khô. Cho phần cặn vào (CH₃)₂CO. Dung môi được làm bay hơi. Cho phần cặn vào diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,4g (78,5%). Khuấy phân đoạn này ở 60°C trong 20 phút. Thu được: 0,19g. Phân đoạn này được kết tinh từ H₂O/2-propanon. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,12g hợp chất trung gian 56 (26%).

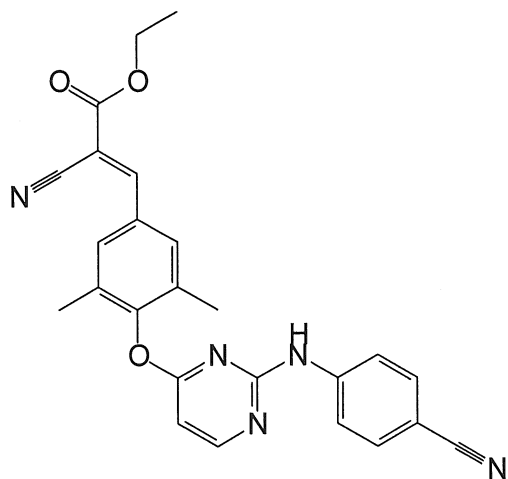
Ví dụ A8

a) Điều chế hợp chất trung gian 24



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 31 (điều chế được theo Ví dụ A4.a) (0,0005mol) và este etyl của axit (triphenylphosphoranylidene)acetic[CAS 1099-45-2] (0,0006mol trong THF (5ml) ở 80°C trong 48 giờ, tiếp đó rót vào H₂O và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,4g) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,08g (33%). Phần đoạn này được kết tinh từ DIPE/CH₃CN. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: hợp chất trung gian 24 (33%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 25

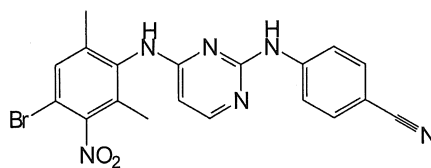
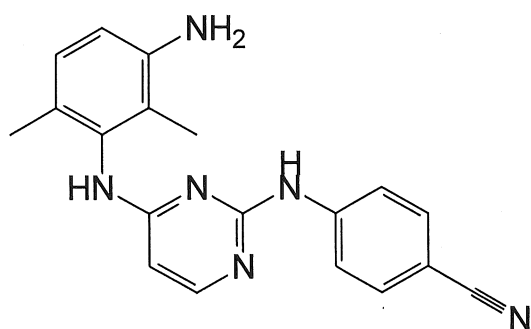


Thêm piperidin (0,0011mol) vào ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm hợp chất trung gian 31 (điều chế được theo Ví dụ A4.a) (0,0005mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu

được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tiếp đó rót vào H₂O và chiết bằng CH₂Cl₂. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Phần cặn (0,2g) được kết tinh từ CH₃CN/DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,048g hợp chất trung gian 25 (19%) (điểm nóng chảy 222⁰C).

Ví dụ A9

Điều chế hợp chất trung gian 26



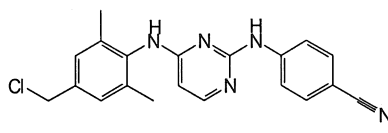
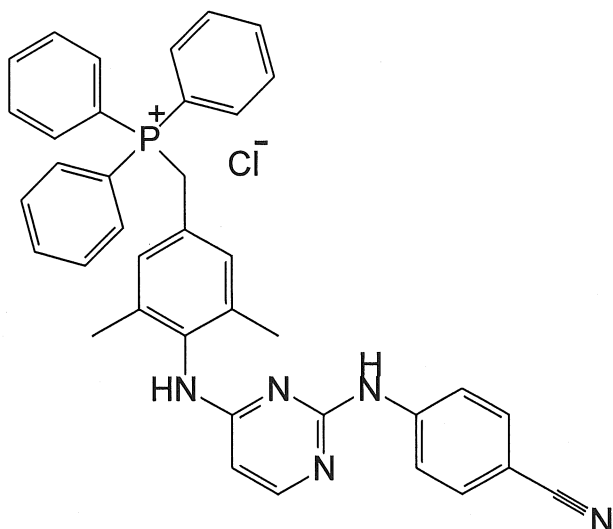
Hydro hoá hỗn hợp gồm

(điều chế được theo Ví

dụ A3.d-1) (0,0011mol) và Pd/C (0,2g) trong metanol (30ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ dưới áp suất 1 bar (100 kPa), tiếp đó lọc qua Celite. Rửa Celite bằng CH₃OH. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Phần cặn (0,3g) được kết tinh từ 2-propanon/CH₃OH/diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,07g phân đoạn 1. Phân đoạn 1 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasyl (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH với tỷ lệ 99,5/0,5; 5μm). Ba phân đoạn (F1, F2, F3) được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,0516g F1, 0,1g F2 và 0,15g F3. Cho F1 vào diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,028g hợp chất trung gian 26 (8%) (điểm nóng chảy 272⁰C).

Ví dụ A10

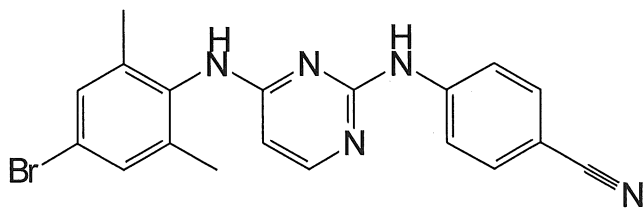
Điều chế hợp chất trung gian 27



Khuấy hỗn hợp gồm (điều chế được theo Ví dụ A4.c) (0,0005mol) và triphenylphosphin (0,0005mol) trong CH₃CN (10ml) và hồi lưu trong một kỳ nghỉ cuối tuần. Làm bay hơi dung môi đến khô. Cho phần cặn vào diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,34g hợp chất trung gian 27 (94%).

Ví dụ A11

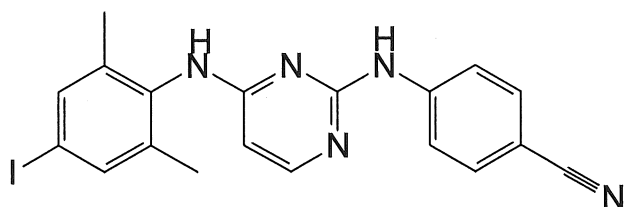
Điều chế hợp chất trung gian 58



Khuấy hỗn hợp gồm 4-bromo-2,6-dimethylbenzenamin (0,013mol) và hợp chất trung gian 5 (0,013mol) ở 150°C trong 1 giờ. Rót hỗn hợp thu được vào dung dịch K₂CO₃ 10% trong nước và chiết bằng CH₂Cl₂/MeOH (tỷ lệ 95/5). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ diisopropyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 2,3g (45%). Lớp nước

cái được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}-\text{NH}_4\text{OH}$ với tỷ lệ 98,5/1,5; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,90g (17%). Thu được tổng lượng hợp chất trung gian 5 là: 3,2g (62%).

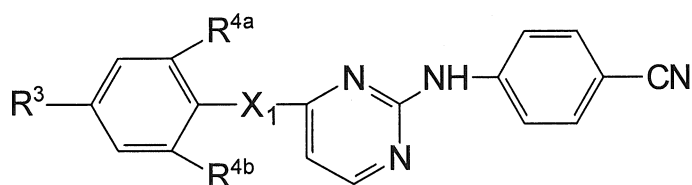
Hợp chất trung gian 59 được điều chế theo phương pháp tương tự.



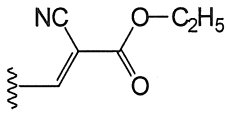
Hợp chất trung gian 59

Bảng 1 và 2 liệt kê các hợp chất trung gian được sử dụng trong quy trình điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Bảng 1

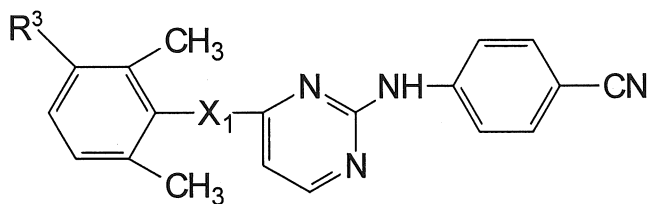


Hợp chất trung gian số	Ví dụ số	X ¹	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Dữ liệu vật lý
11	A4b-1	O	-CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	
12	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	
16	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	
17	A3e	NH	-CH(OH)-CH(CH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	
18	A3e	NH	-CH(OH)-CH ₂ -CH ₃	CH ₃	CH ₃	
19	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	
15	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	CH ₃	

Hợp chất trung gian số	Ví dụ số	X ¹	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Dữ liệu vật lý
24	A8a	O	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	điểm nóng chảy 180°C; (E)
25	A8b	O		CH ₃	CH ₃	điểm nóng chảy 222 °C; (A)
35	A3d-1	NH	-CH=CH-C(=O)-O-C ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	điểm nóng chảy 200°C; (E)
23	A7a	NH	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	
34	A3e-3	NH	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	H	điểm nóng chảy 182°C
36	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	điểm nóng chảy 210°C
37	A4b-2	NH	-CH ₂ -OH	Cl	CH ₃	
38	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Cl	H	điểm nóng chảy 226°C
39	A3e-1	O	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	H	điểm nóng chảy 160°C
40	A4b-1	S	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	điểm nóng chảy 173°C
41	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	H	điểm nóng chảy 234°C
32	A3e-2	O	-CH(OH)-CH ₃	CH ₃	CH ₃	điểm nóng chảy 193°C
42	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	Br	CH ₃	điểm nóng chảy 250°C
43	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	OH	H	điểm nóng chảy 124°C
44	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	H	H	điểm nóng chảy 215°C
45	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	O-CH ₃	H	
46	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CF ₃	H	điểm nóng chảy

Hợp chất trung gian số	Ví dụ số	X ¹	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Dữ liệu vật lý
						194°C
47	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	CH ₃	
48	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Cl	H	
49	A3c-1	O	-CH ₂ -OH	CH ₃	H	
50	A4c	O	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
51	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	C(CH ₃) ₃	H	
52	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	CH ₃	H	
53	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	2-furanyl	CH ₃	
54	A4c	NH	-CH ₂ -Cl	Br	CH ₃	
57	A7b	O	-CH=CH-COOH	CH ₃	CH ₃	

Bảng 2

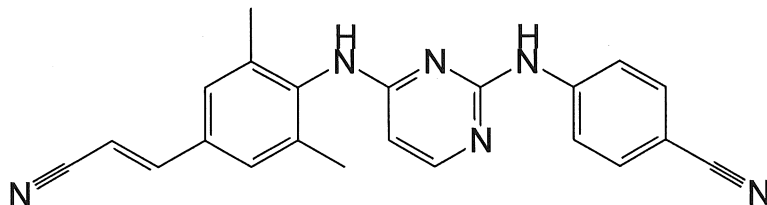


Hợp chất trung gian số	Ví dụ số	X ¹	R ³	Dữ liệu vật lý
20	A3e	NH	-CHOH-CH ₃	

B. Điều chế các hợp chất cuối

Ví dụ B1

Điều chế hợp chất 1



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 3 (0,034mol) và hợp chất trung gian 5 (0,0174mol) ở 150°C trong 1 giờ và cho vào K₂CO₃ 10%/CH₂Cl₂/CH₃OH. Lọc hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (10g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/etyl axetat với tỷ lệ 80/20; 15-40μm). Phân đoạn 1 được kết tinh từ iPrOH. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 1,3g 4-[[4-[[4-(2-cyanoetenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (E) (hợp chất 1) (20%).

Ví dụ B1A

Hợp chất 1 cũng được điều chế theo phương pháp sau:

Điều chế hỗn hợp gồm 93,9g (0,45mol) muối axit clohydric của hợp chất trung gian 3, điều chế được theo Ví dụ A1c), và 109g (0,4725mol) hợp chất trung gian 5 trong 1,8 lít axetonitril trong môi trường nitơ. Khuấy hỗn hợp thu được và hồi lưu trong 69

giờ, tiếp đó để nguội đến 55°C. Lọc hỗn hợp thu được và rửa phần bằng 200ml axetonitril, rồi làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Cho 144,6g (0,3666mol) chất rắn thu được vào 1 lít dung dịch K₂CO₃ 10% trong nước. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng, rồi lọc. Rửa phần cặn thu được hai lần bằng nước, tiếp đó làm khô ở 50°C dưới áp suất giảm. Cho phần cặn thu được vào 6,55 lít isopropanol và hồi lưu hỗn hợp này, sau đó khuấy qua đêm và lọc ở nhiệt độ trong phòng. Phần cặn được làm khô ở 50°C dưới áp suất giảm. Thu được: 113,2g (68,6%) 4-[[4-[[4-(2-xyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (E) (hợp chất 1).

Ví dụ B1B

Theo cách khác, hợp chất 1 cũng được điều chế theo phương pháp sau:

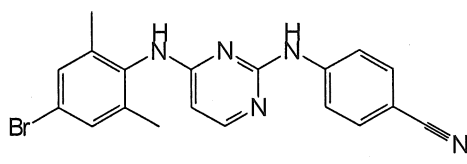
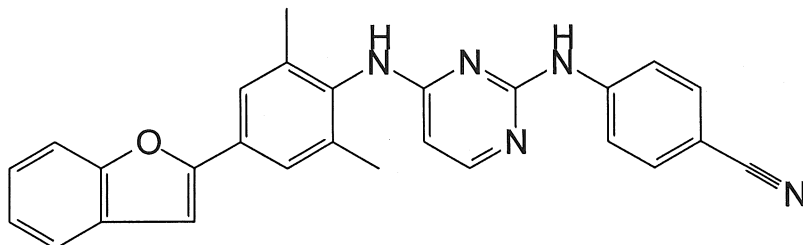
a) Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 58 (0,00021mol), điều chế được theo Ví dụ A11, acrylonitril (CH₂=CH-CN) (0,00213mol), Pd(OAc)₂ (0,000043mol), N,N-dietyletanamin (0,000043mol) và tris(2-metylphenyl)phosphin (0,00021mol) trong CH₃CN (7ml) trong bình đóng kín ở 150°C qua đêm. Thêm H₂O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,15g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/etyl axetat với tỷ lệ 80/20; 15-40μm). Phân đoạn 1 được thu hồi và dung môi được làm bay hơi để thu được 0,045g 4-[[4-[[4-(2-xyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril (E/Z=80/20). Chất rắn được kết tinh từ dietyl ete. Thu được: 0,035g 4-[[4-[[4-(2-xyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]-amino]benzonitril (E) (hợp chất 1) (55%).

b) Cho 4,41g (10mmol) hợp chất trung gian 59 và 15 ml N,N-dimetylaxetamit vào bình có dung tích 100ml trong môi trường nito. Thêm 0,98g natri axetat (12mmol), 107mg (0,1mmol Pd) Pd/C 10% (ướt) và 1ml (15mmol) acrylonitril vào hỗn hợp thu được. Đun nóng hỗn hợp này ở 140°C và tiến hành phản ứng được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lỏng. Phản ứng này tạo ra 4-[[4-[[4-(2-xyanoetenyl)-2,6-dimetylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril (E/Z=80/20), hợp chất này có thể được chuyển hoá thành

4-[[4-[[4-(2-xyanoetenyl)-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzonitril
(E) theo phương pháp như được mô tả trong Ví dụ B1Ba).

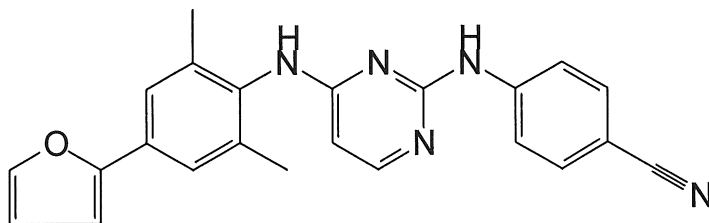
Ví dụ B2

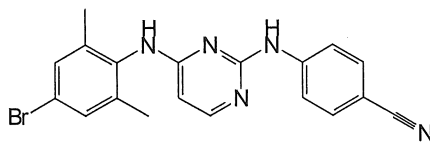
a) Điều chế hợp chất 2



Khuấy hỗn hợp gồm (điều chế được theo Ví dụ A3.d-1) (0,0002mol), axit 2-benzofuranylboronic (0,0005mol), $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,00002mol) và Na_2CO_3 (0,0007mol) trong DME (3ml) và hồi lưu trong ống nghiệm có vạch tỷ lệ trong 3 giờ. Thêm H_2O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,126g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 98/2; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,011g hợp chất 2 (10%).

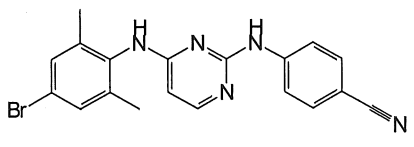
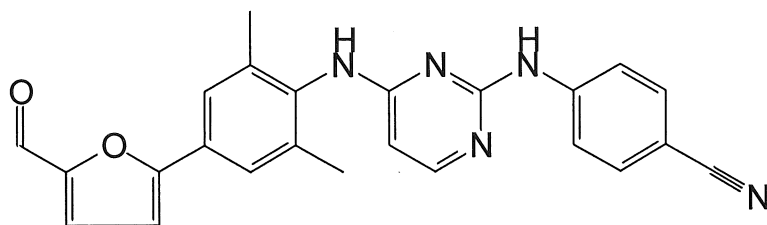
b) Điều chế hợp chất 3



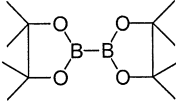


Khuấy hỗn hợp gồm (điều chế được theo Ví dụ A3.d-1) (0,0002mol), tributyl-2-furanylstanan (0,0005mol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00001mol) trong dioxan (5ml) ở 80°C . Dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 98/2; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,025g) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,021g hợp chất 3 (22%).

c) Điều chế hợp chất 104

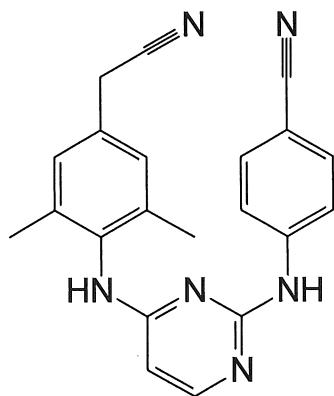


Khuấy hỗn hợp gồm (điều chế được theo Ví dụ

A3.d) (0,005mol),  [CAS 73183-34-3] (0,0055mol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,29g) và K_2CO_3 (2,8g, 0,02mol) trong toluen (100ml) và hỗn hợp etanol/nước (5 đến 10ml) và hồi lưu trong một kỳ nghỉ cuối tuần. Thêm 5-bromo-furan-2-carbaldehyt (0,0055mol) và K_2CO_3 (1,4g, 0,01mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được và hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp thu được (2,25g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ từ 100/0 đến 99/1; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,135g hợp chất 104 (6%).

Ví dụ B3

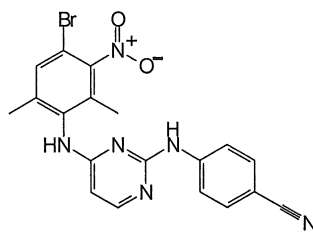
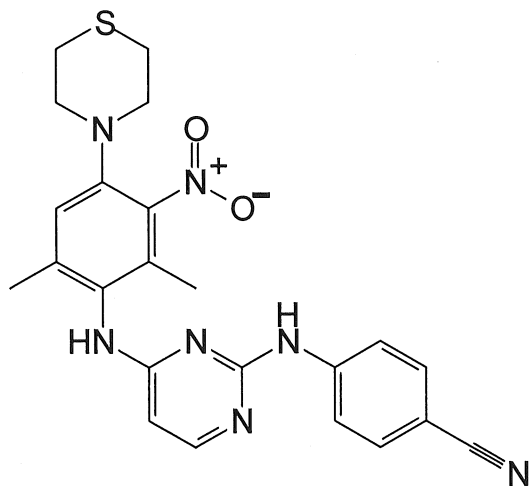
Điều chế hợp chất 4



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 15 (xem Bảng 1) (điều chế được theo Ví dụ A4.c) (0,0005mol) và NaCN (0,0011mol) trong DMF (5ml) ở 80°C qua đêm, tiếp đó rót vào H₂O và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,15g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH với tỷ lệ 99/1; 10μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,024g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên hypersil (dung môi rửa giải: axetonitril/H₂O với tỷ lệ 52/48; 8μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,02g hợp chất 4 (10%).

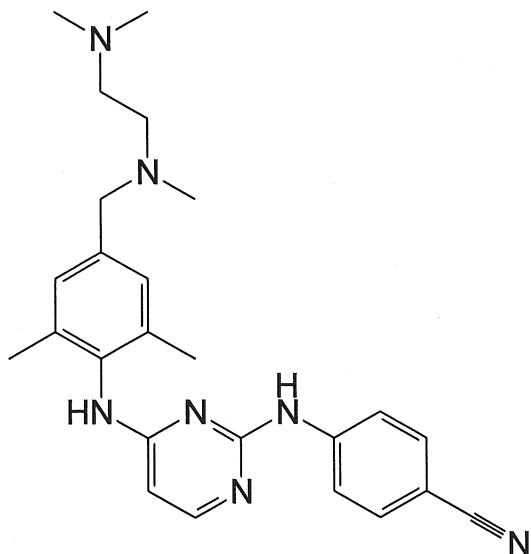
Ví dụ B4

a) Điều chế hợp chất 5



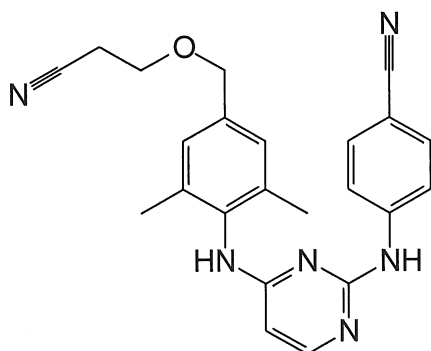
Khuấy hỗn hợp gồm (0,0006mol) và thiomorpholin(0,5g) ở 120°C trong 48 giờ, rồi cho vào CH₂Cl₂ và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,44g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasyl (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH với tỷ lệ 99/1; 10μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,06g (20%). Phân đoạn này được kết tinh từ diethyl ete/2-propanon. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,035g hợp chất 5.

b) Điều chế hợp chất 6



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 15 (xem Bảng 1) (điều chế được theo Ví dụ A4.c) (0,000137mol), N,N,N'-trimetyl-1,2-etandiamin (2 đương lượng, 0,000275mol) và K_2CO_3 (2 đương lượng, 0,000275mol) trong CH_3CN (với lượng vừa đủ) ở $80^\circ C$ trong 12 giờ. Thêm H_2O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng CH_2Cl_2 . Dung môi trong dịch chiết được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký. Các phân đoạn sản phẩm được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,006g hợp chất 6 (10,16%).

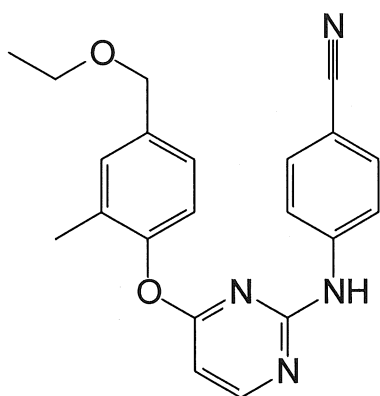
c) Điều chế hợp chất 7



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 15 (xem Bảng 1) (điều chế được theo Ví dụ A4.c) (0,0005mol) trong 3-hydroxy-propannitril (2ml) qua đêm, tiếp đó rót vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và dung môi

được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ với tỷ lệ 99/1/0,1; 15-40 μm). Hai phân đoạn (F1, F2) được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,034g F1 và 0,514g F2. Rửa phân đoạn F2 bằng dung dịch HCl 3N và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,039g hợp chất 7 (18%).

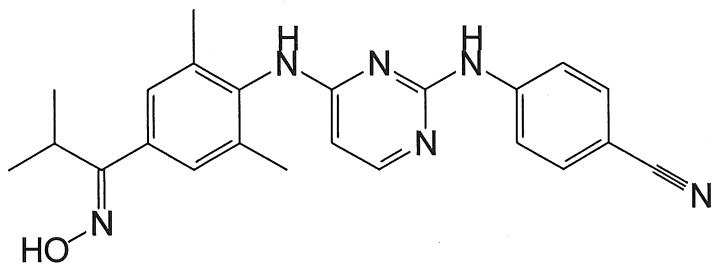
d) Điều chế hợp chất 105



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 50 (điều chế được theo Ví dụ A4.c) (0,001mol), KCN (0,0011mol) và KI (0,00005mol) trong EtOH (15ml) và hồi lưu trong 4 giờ. Dung môi được làm bay hơi đến khô. Cho phần cặn vào $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. Chiết hỗn hợp thu được bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,31g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: xyclohexan/EtOAc với tỷ lệ 70/30; 10 μm). Ba phân đoạn được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,044g phân đoạn 1, 0,11g phân đoạn 2 và 0,055g phân đoạn 3. Phân đoạn 3 được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,046g hợp chất 105 (12%) (điểm nóng chảy 140°C).

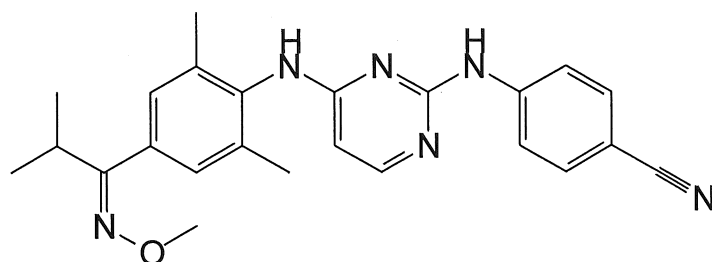
Ví dụ B5

a) Điều chế hợp chất 8



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 9 (0,0001mol) và hydroxylamin (0,0002mol) trong EtOH (7ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, tiếp đó rót vào dung dịch K_2CO_3 10% và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô ($MgSO_4$), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,1g) được kết tinh từ DIPE/ CH_3CN . Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,026g hợp chất 8.

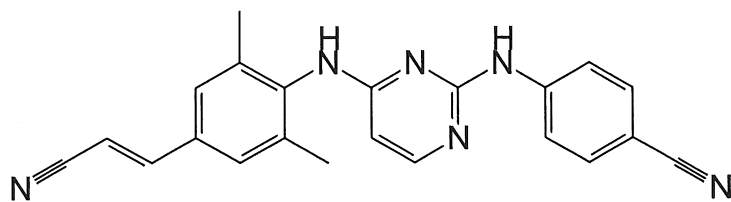
b) Điều chế hợp chất 9



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 9 (0,0002mol) và O-methylhydroxylamin (0,0003mol) trong EtOH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó rót vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô ($MgSO_4$), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,13g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasyl (dung môi rửa giải: xyclohexan/iPrOH/ NH_4OH ; 5 μ m). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,06g) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,036g hợp chất 9 (34%).

Ví dụ B6

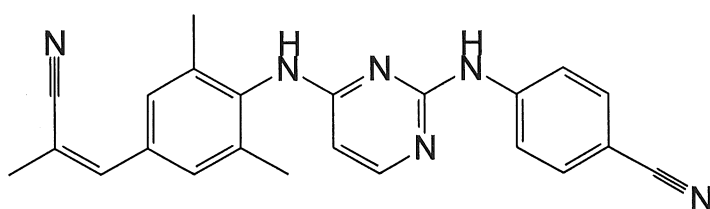
a) Điều chế hợp chất 1 và 10



Hợp chất 1 = (E); hợp chất 10 = (Z)

Khuấy hỗn hợp gồm (xyanometyl)triphenylphosphoni clorua (0,0022mol) và kali tert.-butoxit (0,0022mol) trong THF (7ml) ở 5°C trong 30 phút dưới dòng N₂, tiếp đó khuấy ở 5°C trong 30 phút. Thêm hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 13 (0,0015mol) trong THF (7ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 8 giờ trong bóng tối, rót vào H₂O và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1,4g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: toluen/iPrOH với tỷ lệ 96/4/0,1; 15-40μm). Hai phân đoạn (F1, F2) được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,165g F1 (E/Z=32/68) (30%) và 0,225g F2 (E/Z=90/10) (41%). F2 được kết tinh từ CH₃CN/diethyl ete. Thu được: 0,036g hợp chất 1 (7%). F1 được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasyl (dung môi rửa giải: toluen/iPrOH với tỷ lệ 98/2; 5μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,029g hợp chất 10 (5%).

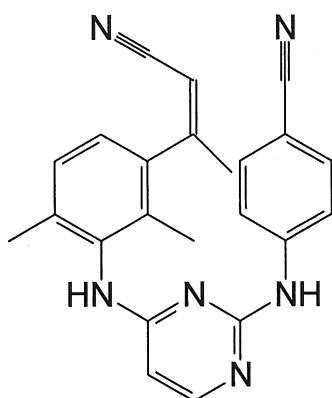
b) Điều chế hợp chất 11 (Z) và hợp chất 103 (E)



Thêm từng phần kali tert-tertbutoit (0,0196mol) ở 5°C vào hỗn hợp gồm este diethyl của axit (1-xynoetyl)-phosphonic (0,0196mol) trong THF (25ml) dưới dòng N₂. Khuấy hỗn hợp thu được ở 5°C trong 30 phút, tiếp đó ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 13 (0,0130mol) trong THF (25ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó rót vào H₂O và chiết

bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (5,8g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: toluen/ $i\text{PrOH}$ / NH_4OH với tỷ lệ 92/8/0,5; 15-40 μm). Bốn phân đoạn (F1, F2, F3, F4) được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,21g F1 (hỗn hợp Z/E=90/10), 0,836g F2 (hỗn hợp Z/E=57/43), 0,9g F3 và 0,87g F4. F3 được kết tinh từ DIPE/ $i\text{PrOH}$ để thu được 0,7g hợp chất 11 (14%). F4 được kết tinh từ DIPE/ $i\text{PrOH}$ để thu được 0,67g hợp chất 103 (13%).

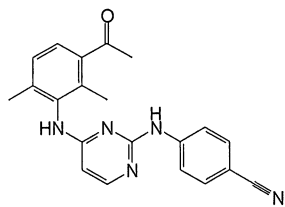
c) Điều chế hợp chất 12 và 13



hợp chất 12 = (E)

hợp chất 13 = (Z)

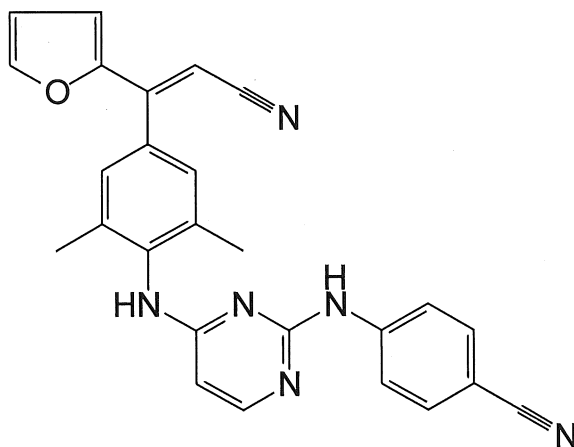
Thêm từng phần kali tert.-butoxit (0,0008mol) ở 5°C vào hỗn hợp gồm este diethyl của axit (xyanometyl)phosphonic (0,0005mol) trong THF (20ml) dưới dòng N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa



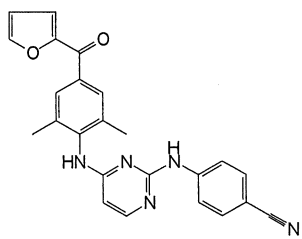
(điều chế được theo Ví dụ A3.d-1) (0,0005mol) trong THF (4ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, tiếp đó rót vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được

làm bay hơi. Thu được: 0,3g. Phân đoạn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 99/1; $5\mu\text{m}$). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,21g. Phân đoạn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: xyclohexan/etyl axetat với tỷ lệ 50/50; $10\mu\text{m}$). Hai phân đoạn (F1, F2) được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,04g F1 và 0,047g F2. F1 được làm khô ở 70°C trong 2 giờ. Thu được: 0,038g hợp chất 13 (18%). F2 được làm khô ở 70°C trong 2 giờ. Thu được: 0,041g hợp chất 12 (20%).

d) Điều chế hợp chất 14



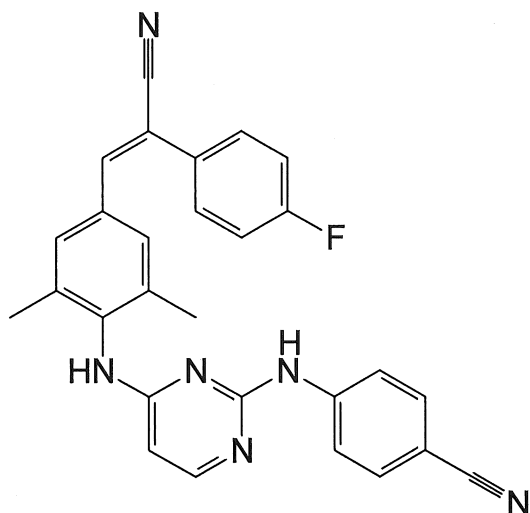
Thêm kali tert.-butoxit (0,0013mol) ở 5°C vào hỗn hợp gồm este dietyl của axit (xyanometyl)phoshonic (0,0013mol) trong THF (10ml) dưới dòng N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được ở 5°C trong 30 phút. Thêm hỗn hợp gồm



(điều chế được theo Ví dụ A3.d-1) (0,0009mol) trong THF (10ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, tiếp đó rót vào H_2O và chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung

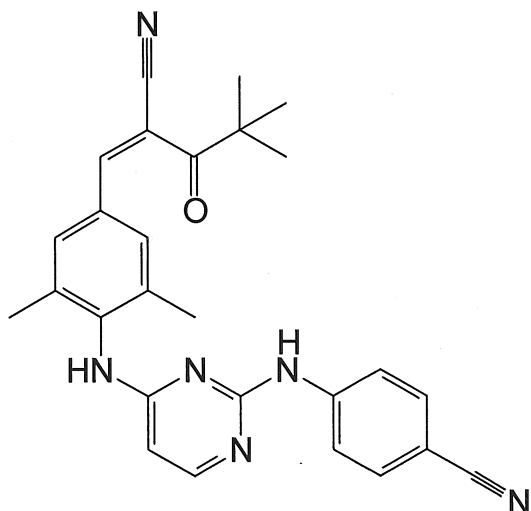
môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,17g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: CH_2Cl_2 100 đến $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 99/1; $5\mu\text{m}$). Hai phân đoạn (F1, F2) được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,054g F1 và 0,05g F2. F1 được kết tinh từ DIPE/ CH_3CN . Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,046g hợp chất 14 (12%).

e) Điều chế hợp chất 15



Thêm 4-flobenzenaxetonitril (1,2 đương lượng, 0,000175ml) vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 13 (0,000146mol) trong CH_3OH (1ml). Thêm $\text{NaOCH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (1,2 đương lượng, 0,000175mol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 2 giờ, tiếp đó rót vào nước chứa nước đá và chiết bằng CH_2Cl_2 . Dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký. Các phân đoạn sản phẩm được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,009g hợp chất 15 (13,42%).

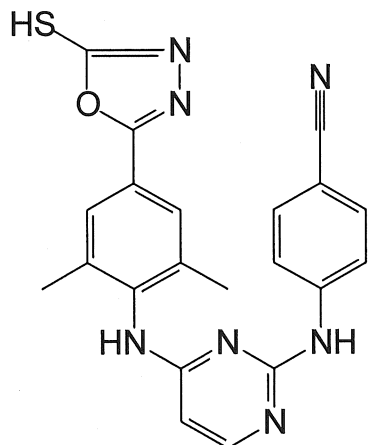
f) Điều chế hợp chất 106



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 13 (điều chế được theo Ví dụ A5.a) (0,0005mol) và piperidin (0,0005mol) trong etanol (5ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm 4,4-dimetyl-3-oxo-pentannitril (0,0011mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó rót vào H₂O và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,3g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH với tỷ lệ 99/1; 10 μ m). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,2g) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,141g hợp chất 106 (54%) (điểm nóng chảy 193°C).

Ví dụ B7

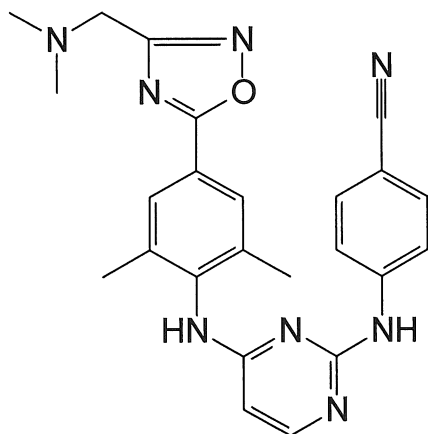
Điều chế hợp chất 16



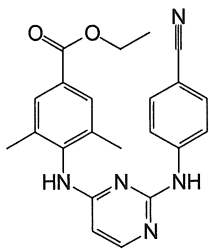
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 14 (0,00005mol) và cacbonothioic diclorua (0,001mol) trong dioxan (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Thêm H₂O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng CH₂Cl₂. Phân đoạn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH với tỷ lệ 90/10/0,1; 15-40μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,027g hợp chất 16 (95,6%).

Ví dụ B8

Điều chế hợp chất 17



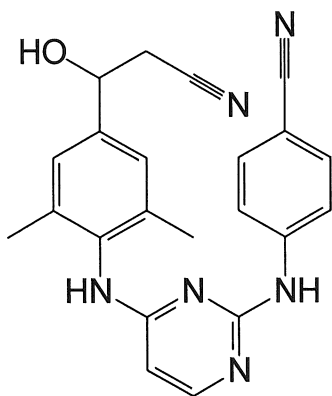
Khuấy hỗn hợp gồm NaOCH₃ (0,001mol) và 2-(dimethylamino)-N-hydroxy-etanimidamit (0,001mol) trong EtOH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Thêm



(điều chế được theo Ví dụ A3.d-1) (0,0005mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được và hồi lưu qua đêm. Thêm H₂O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng CH₂Cl₂. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH với tỷ lệ 95/5/0,1; 15-40μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,07g hợp chất 17 (31%).

Ví dụ B9

Điều chế hợp chất 18

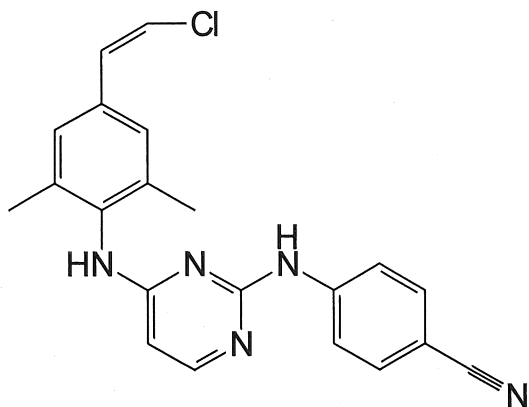


Thêm nhỏ giọt nBuLi (0,0038mol) ở -70°C vào hỗn hợp gồm iPr₂NH (0,0038mol) trong THF (5ml) dưới dòng N₂. Tăng nhiệt độ hỗn hợp thu được đến -20°C, khuấy trong 30 phút và làm lạnh lại đến -70°C. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa CH₃CN (0,0038mol) trong THF (6ml) vào. Tăng nhiệt độ hỗn hợp thu được đến -20°C, khuấy trong 1 giờ, tiếp đó lại làm lạnh xuống -70°C. Thêm hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 13 (0,0009mol) trong THF (1ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 2 giờ, tiếp đó rót vào nước đá ở nhiệt độ -30°C và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,433g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH với tỷ lệ 98/2;

35-70 μ m). Hai phân đoạn được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,056g F1 và 0,23g F2 (78%). F1 được kết tinh từ DIPE/CH₃CN. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,036g hợp chất 18.

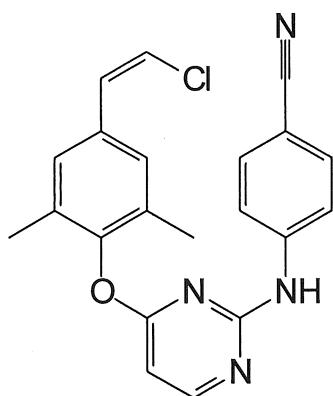
Ví dụ B9A

a) Điều chế hợp chất 107



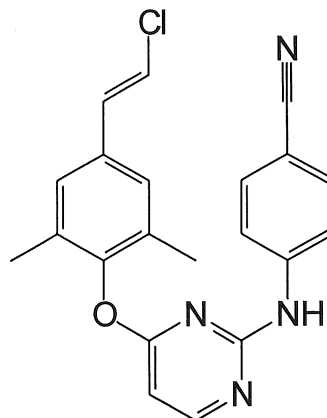
Thêm nhỏ giọt nBuLi[1.6] (0,0026mol) ở nhiệt độ -70°C vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 13 (điều chế được theo Ví dụ A5.a) (0,0008mol) trong THF (10ml) dưới dòng N₂. Khuấy hỗn hợp thu được ở -70°C trong 30 phút. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa (clometyl)triphenylphosphoni clorua (0,0026mol) trong THF (5ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó rót vào H₂O và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,7g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH với tỷ lệ 99/1; 10 μ m). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,155g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên C18 (dung môi rửa giải: CH₃CN/NH₄Ac 0,5% với tỷ lệ 60/40). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,051g) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,029g hợp chất 107 (9%). (điểm nóng chảy 250°C).

b) Điều chế hợp chất 108 và 109



(Z)

Hợp chất 108

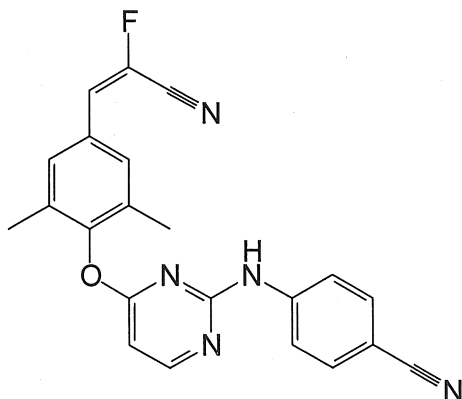


(E)

Hợp chất 109

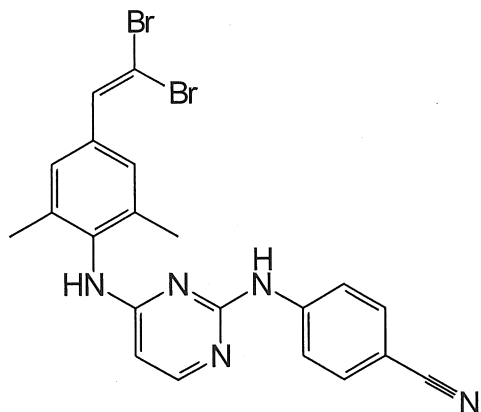
Thêm nhỏ giọt nBuLi[1.6] (0,00261mol) ở nhiệt độ -70°C vào hỗn hợp gồm (clometyl)triphenylphosphoni clorua (0,00261mol) trong THF (10ml) dưới dòng N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 31 (điều chế được theo Ví dụ A4.a) (0,00087mol) trong THF (5ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó rót vào H_2O và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1,1g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ với tỷ lệ 98/2/0,1; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,3g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên hypersil C18 (dung môi rửa giải: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{Ac}$ 0,5% với tỷ lệ 70/30). Hai phân đoạn (F1, F2) được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,097g F1 và 0,085g F2. F1 được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,045g hợp chất 108 (14%) (điểm nóng chảy 165°C). F2 được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,049g hợp chất 109 (15%) (điểm nóng chảy 200°C).

c) Điều chế hợp chất 110



Thêm nhỏ giọt nBuLi[1.6] (1,1ml, 0,0017mol) ở nhiệt độ -70°C vào hỗn hợp gồm 1,1,1,3,3,3-hexametyldisilazan ($\text{HN}(\text{TMS})_2$) (0,0017mol) trong THF (6ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở -70°C trong 30 phút. Thêm xyanoflometyl (0,0017mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Thêm este diethyl của axit phosphorocloridic (0,0017mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở -70°C trong 15 phút. Thêm nhỏ giọt nBuLi[1.6] (1,1ml, 0,0017mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút. Thêm dung dịch chứa hợp chất trung gian 31 (điều chế được theo Ví dụ A4.a) (0,0008mol) trong THF (4ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó rót vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,5g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ với tỷ lệ 95/5; 15-40 μm). Bốn phân đoạn (F1, F2, F3, F4) được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,026g hợp chất 110 (8%) (điểm nóng chảy 254°C).

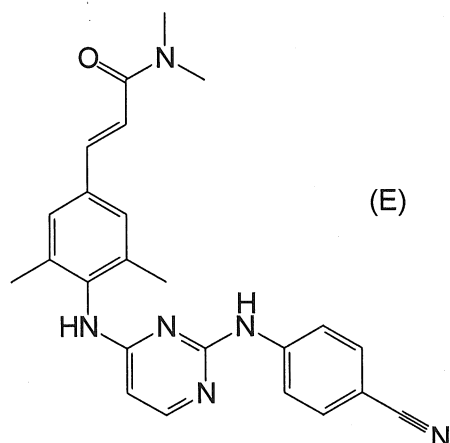
d) Điều chế hợp chất 111



Thêm dung dịch chứa $(\text{CuCl})_2$ (0,00015mol) trong dung dịch NH_3 trong nước (500 μl) vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 21 (điều chế được theo Ví dụ A5.b) (0,0014mol) trong DMSO (1ml). Thêm dung dịch chứa CBr_4 (0,0044mol) trong DMSO (1,5ml) vào ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp đó rót vào nước đá và lọc. Lớp hữu cơ được rửa bằng CH_2Cl_2 , làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (2,73g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ từ 100/0 đến 99/1; 15-40 μm). Hai phân đoạn được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,007g phân đoạn 1 và 0,11g phân đoạn 2. Phân đoạn 2 được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,075g hợp chất 111 (điểm nóng chảy 223°C).

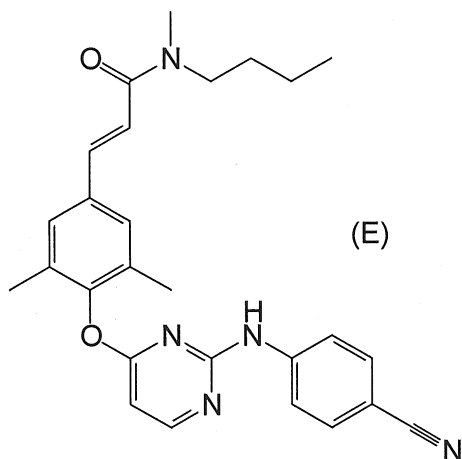
Ví dụ B9B

a) Điều chế hợp chất 112



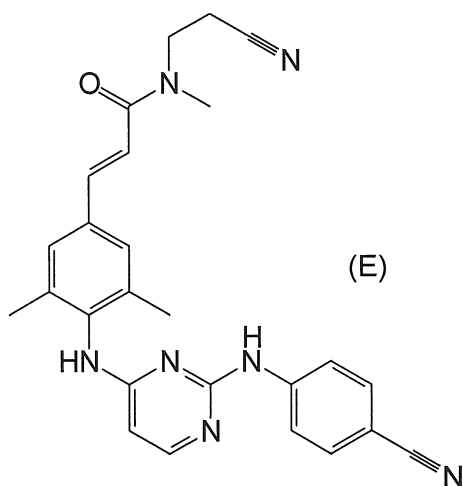
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 23 (0,0005mol), 1-hydroxybenzotriazol (0,0007mol) và EDCI (0,0007mol) trong CH_2Cl_2 (10ml) và THF (2ml). Thêm dung dịch chứa $\text{NH}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (0,0006mol) và Et_3N (0,0005mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Thêm H_2O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ từ 100/0 đến 90/10; $5\mu\text{m}$). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,124g (58%). Phân đoạn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 99/1; $5\mu\text{m}$). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,045g hợp chất 112 (21%) (điểm nóng chảy $> 264^\circ\text{C}$).

b) Điều chế hợp chất 113



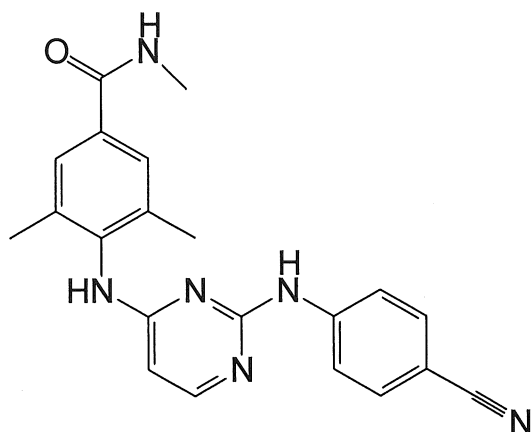
Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 57 (điều chế được theo Ví dụ A7.b) (0,0002mol), 1-hydroxybenzotriazol (0,0003mol) và EDCI (0,0003mol) trong CH_2Cl_2 (10ml). Thêm N-metyl-1-butanamin [CAS 110-68-9] (0,0002mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Thêm H_2O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,149g. Phân đoạn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ từ 100/0 đến 90/10; $5\mu\text{m}$). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,065g. Cho phân đoạn này vào DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,035g hợp chất 113 (30%) (điểm nóng chảy 212°C).

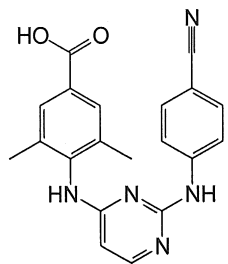
c) Điều chế hợp chất 14



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 23 (điều chế được theo Ví dụ A7.a) (0,0005mol), 1-hydroxybenzotriazol (0,0007mol) và EDCI (0,0007mol) trong CH_2Cl_2 (10ml) và THF (2ml). Thêm 3-(metylamino)propannitril (0,0006mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Thêm H_2O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ từ 100/0 đến 90/10; 5 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,068g. Phân đoạn này được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,032g hợp chất 114 (14%) (điểm nóng chảy 168°C).

d) Điều chế hợp chất 115

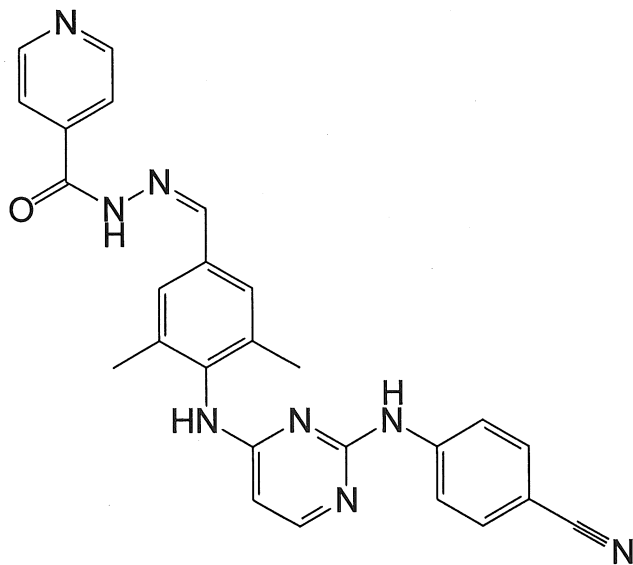




Khuấy hỗn hợp gồm (0,000195mol) và metylamin (2 đương lượng, 0,000390mol) trong THF (5ml) và Et₃N (0,054ml) ở nhiệt độ trong phòng. Thêm EDCI (2 đương lượng, 0,000390mol) và 1-hydroxybenzotriazol (2 đương lượng, 0,000390mol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ và cho vào H₂O. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô, lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm được tách ra và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột. Thu được: 0,026g hợp chất 115 (17,92%).

Ví dụ B9C

Điều chế hợp chất 116

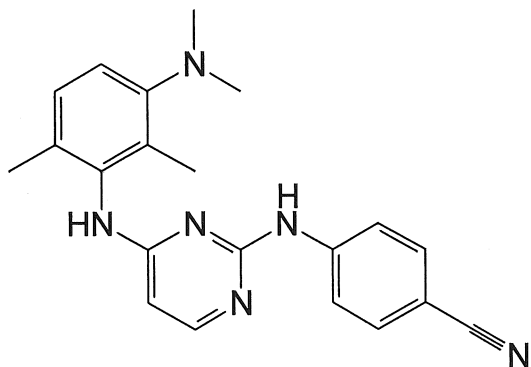


Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 13 (điều chế được theo Ví dụ A5.a) (0,000291mol) và hydrazit của axit isonicotinic (2,5 đương lượng, 0,000728mol) trong ethanol (1ml) và CH₂Cl₂ (2ml) được khuấy và hồi lưu trong 12 giờ. Làm bay hơi dung

môi đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký. Thu được: 0,033g hợp chất 116 (24,50%).

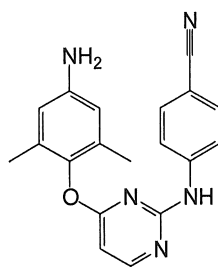
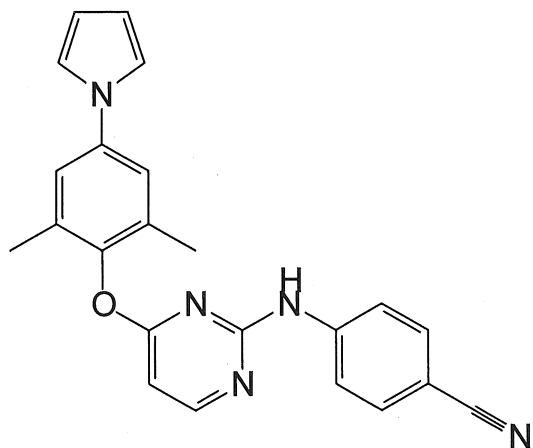
Ví dụ B9D

a) Điều chế hợp chất 117



Thêm natri xyanobohydrua (0,0024mol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 26 (điều chế được theo Ví dụ A9) (0,0008mol) trong formaldehyt (0,5ml) và CH_3CN (20ml) dưới dòng N_2 . Thêm axit axetic (0,5ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, rồi rót vào $\text{H}_2\text{O}/\text{K}_2\text{CO}_3$ 10% và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,3g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên hypersol (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 97/3; 5 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,08g (28%). Phân đoạn này được kết tinh từ propanon/dietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,012g hợp chất 117 (5%) (điểm nóng chảy 132°C).

b) Điều chế hợp chất 118



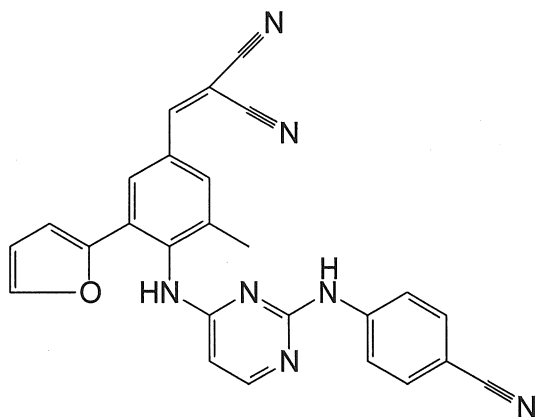
Khuấy hỗn hợp gồm

(điều chế được theo Ví dụ A9)

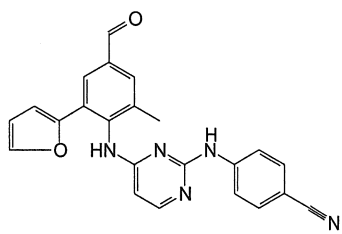
(0,0015mol) và tetrahydro-2,5-dimetoxyfuran (0,0077mol) trong axit axetic (10ml) và hồi lưu trong 1 giờ, tiếp đó rót vào nước đá và K_2CO_3 và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô ($MgSO_4$), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: xyclohexan/ $EtOAc$ với tỷ lệ 95/5; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,23g. Phân đoạn này được kết tinh từ $DIPE$ /dietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,075g. Phân đoạn này được kết tinh lại từ $DIPE$ /dietyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,027g hợp chất 118 (5%).

Ví dụ B9E

a) Điều chế hợp chất 119

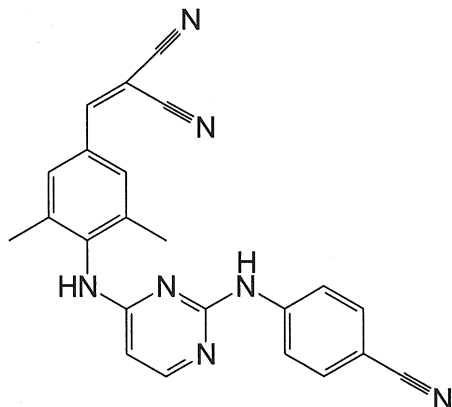


Thêm tributylphoshin (0,0015mol) vào hỗn hợp gồm but-2-enedinitril (0,0015mol) trong THF (8ml). Khuấy hỗn hợp thu được và hồi lưu trong 2 giờ. Thêm



(điều chế được theo Ví dụ A5.a) (0,0005mol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được và hồi lưu qua đêm. Thêm H₂O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,618g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂ 100; 10 μ m). Hai phân đoạn được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,03g hợp chất 119 (13%).

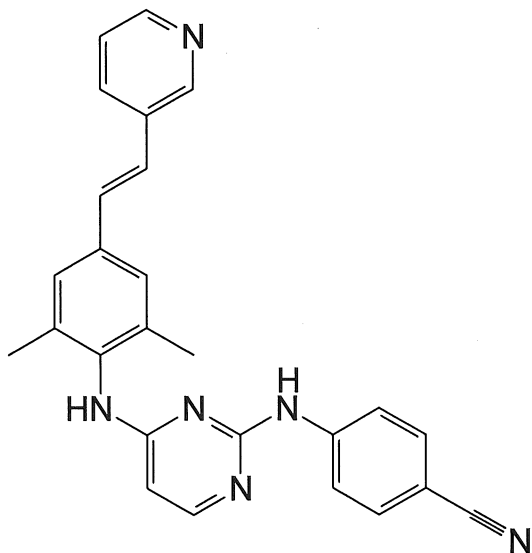
b) Điều chế hợp chất 120



Thêm hợp chất trung gian 13 (điều chế được theo Ví dụ A5.a) (0,002mol) vào hỗn hợp gồm propandinitril (0,004mol) và piperidin (0,004mol) trong etanol (10ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Dung môi được làm bay hơi. Cho phần cặn vào CH_2Cl_2 và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 98/2; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,6g hợp chất 120.

Ví dụ B9F

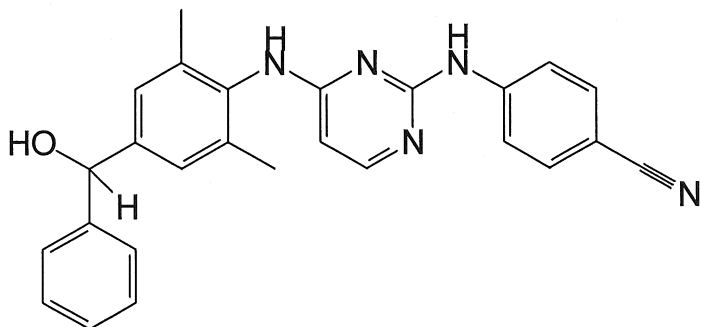
Điều chế hợp chất 122



Thêm nhỏ giọt nBuLi[1.6M] (0,0016mol) ở -78°C vào hỗn hợp gồm hợp chất trung gian 27 (điều chế được theo Ví dụ A10) (0,0004mol) trong THF (10ml) dưới dòng N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được ở -78°C trong 1 giờ, tiếp đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 30 phút và làm lạnh đến -78°C . Thêm dung dịch chứa 2-pyridincacboxaldehyt (0,0004mol) trong THF (10ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tiếp đó rót vào nước đá và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,32g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ với tỷ lệ 98/2/0,1; $10\mu\text{m}$). Hai phân đoạn được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,021g hợp chất 122 (10,4%) (điểm nóng chảy 120°C).

Ví dụ B10

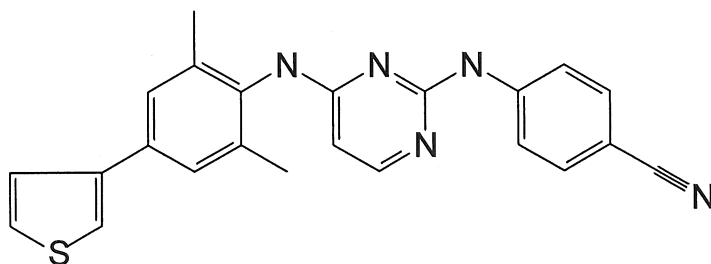
Điều chế hợp chất 20



Thêm từng phần NaBH_4 (0,0015mol) ở 5°C vào hỗn hợp gồm hợp chất 19 (xem Bảng 3) (điều chế được theo Ví dụ B1) (0,0014mol) trong CH_3OH (15ml) dưới dòng N_2 . Khuấy hỗn hợp thu được ở 5°C trong 1 giờ, tiếp đó rót vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,15g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 99/1; $10\mu\text{m}$). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,068g, 12%) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,032g hợp chất 20.

Ví dụ B11

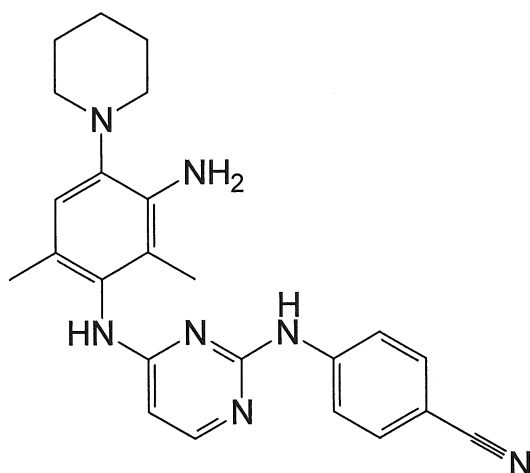
Điều chế hợp chất 21



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất 2 (xem Bảng 3) (0,0002mol), axit 3-thienylboronic (0,0005mol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,00002mol) và Na_2CO_3 (0,0007mol) trong DME (3ml) và hồi lưu trong ống nghiệm có vạch tỷ lệ trong 3 giờ. Thêm H_2O vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 98/2; 15-40 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,04g hợp chất 21 (40%).

Ví dụ B12

Điều chế hợp chất 23

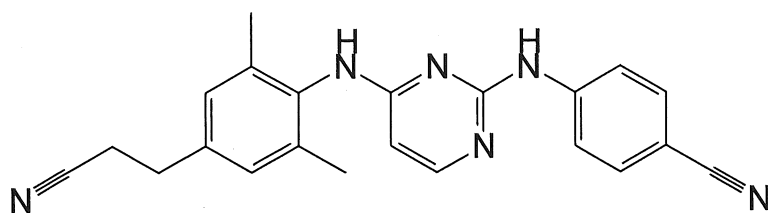


Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất 22 (xem Bảng 3) (điều chế được theo Ví dụ B4.a) (0,0002mol) và niken Raney (0,1g) trong CH_3OH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng trong

15 phút dưới áp suất H_2 là 2 bar (200 kPa), rồi lọc qua Celite. Rửa Celite bằng CH_3OH . Dịch lọc được làm bay hơi. Thu được: 0,48g. Phân đoạn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasyl (dung môi rửa giải: CH_2Cl_2/CH_3OH với tỷ lệ 99/1; 15-40 μm). Hai phân đoạn (F1, F2) được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,13g F1 và 0,13g F2. F2 được kết tinh từ diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,09g hợp chất 23 (20%).

Ví dụ B13

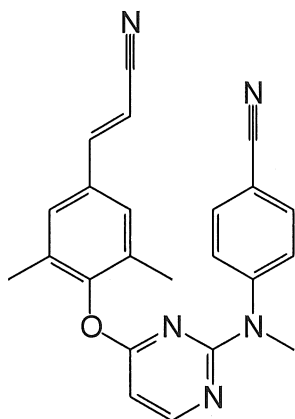
Điều chế hợp chất 24



Hydro hoá hỗn hợp gồm hợp chất 1 (0,0004mol) và Pd/C (0,07g) trong CH_3OH (10ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ dưới áp suất H_2 là 3 bar (300 kPa), tiếp đó lọc qua Celite, rửa bằng CH_2Cl_2 và dung môi được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Phần cặn (0,7g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasyl (dung môi rửa giải: CH_2Cl_2/CH_3OH với tỷ lệ từ 100/0 đến 99/1; 5 μm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,06g) được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,04g hợp chất 24 (27%).

Ví dụ B14

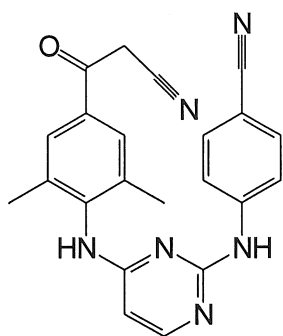
Điều chế hợp chất 26



Thêm NaH 60% (0,0004mol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp gồm hợp chất 25 (xem Bảng 4) (điều chế được theo Ví dụ B6.c) (0,0004mol) trong THF (30ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm dung dịch chứa ICH_3 (0,0004mol) trong THF (30ml) vào. Khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 2 giờ, tiếp đó làm nguội, rót vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,12g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 99/1; $10\mu\text{m}$). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,049g hợp chất 26 (32%).

Ví dụ B15

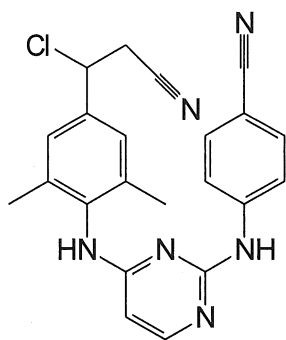
a) Điều chế hợp chất 123



Thêm chất phản ứng Jones (0,0056mol) ở nhiệt độ 5°C vào hỗn hợp gồm hợp chất 18 (điều chế được theo Ví dụ B9) (0,0029mol) trong 2-propanon (20ml) dưới dòng

N₂. Khuấy hỗn hợp thu được ở 5°C trong 2 giờ, tiếp đó rót vào H₂O, bazơ hoá bằng NaHCO₃ và chiết bằng CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (1,5g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH với tỷ lệ 98/2/0,1; 15-40µm). Hai phân đoạn (F1, F2) được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,122g F1 (11%) và 0,19g F2 (17%). F2 được kết tinh từ DIPE. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,034g hợp chất 123 (điểm nóng chảy 150°C).

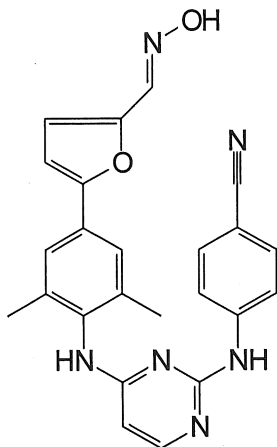
b) Điều chế hợp chất 124



Khuấy hỗn hợp gồm hợp chất 123 (0,0005mol) trong POCl₃ (1,5ml) ở 80°C trong 24 giờ, tiếp đó rót vào nước đá và K₂CO₃ 10% và chiết bằng CH₂Cl₂/CH₃OH. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO₄), lọc và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,14g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: CH₂Cl₂/CH₃OH với tỷ lệ 99/1; 10µm). Các phân đoạn tinh khiết được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,026g hợp chất 124.

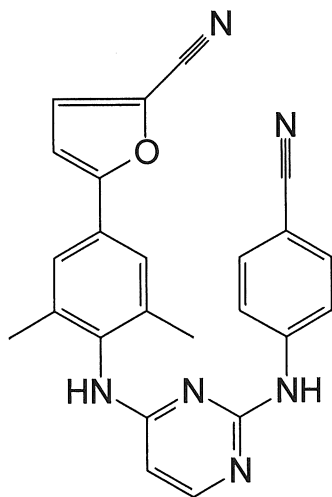
Ví dụ B16

a) Điều chế hợp chất 125



Thêm nhỏ giọt dung dịch NaOH 5N (2ml) ở 50°C vào hỗn hợp gồm hợp chất 104 (xem Bảng 3) (điều chế được theo Ví dụ B2.c) (0,0003mol) và $\text{NH}_2\text{OH}.\text{HCl}$ (0,0004mol) trong etanol (10ml). Khuấy hỗn hợp thu được ở 50°C trong 2 giờ. Hai phần ba hỗn hợp này được làm bay hơi. Rót hỗn hợp thu được vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được rửa bằng K_2CO_3 10%, làm khô (MgSO_4), lọc, và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,21g hợp chất 125.

b) Điều chế hợp chất 126

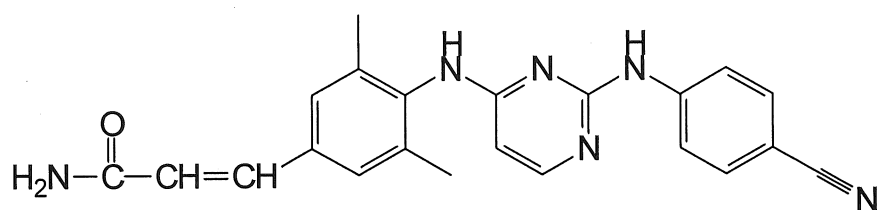


Thêm 1,1'-carbonyldiimidazol (0,0012mol) vào hỗn hợp gồm hợp chất 125 (0,0003mol) trong THF (20ml). Khuấy hỗn hợp thu được và hồi lưu qua đêm, tiếp đó rót vào H_2O và chiết bằng CH_2Cl_2 . Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô (MgSO_4), lọc, và

dung môi được làm bay hơi. Phần cặn (0,17g) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên kromasil (dung môi rửa giải: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ với tỷ lệ 98/2; $10\mu\text{m}$). Hai phân đoạn được thu hồi và dung môi được làm bay hơi. Thu được: 0,035g phân đoạn 1 và 0,05g phân đoạn 2. Cả hai phân đoạn này được phối hợp với nhau và kết tinh từ diethyl ete. Chất kết tủa được lọc ra và làm khô. Thu được: 0,05g hợp chất 126 (38%) (điểm nóng chảy $> 260^\circ\text{C}$).

Ví dụ B17

Điều chế hợp chất 253



a) Cho 2,53ml axetonitril, 0,056g (0,253mmol) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ và 0,154g (0,506mmol) tris(2-methylphenyl)phosphin vào bình phản ứng có dung tích 100ml trong môi trường nitơ và khuấy hỗn hợp thu được trong 10 phút. Thêm 1g (2,53mmol) hợp chất trung gian 58, 0,51ml (3,8mmol) N,N-dietyletanamin và 0,36g (5,06mmol) acrylamit vào hỗn hợp này. Đun nóng hồi lưu hỗn hợp thu được (80°C) trong 5 ngày để thu được 28% hợp chất 253.

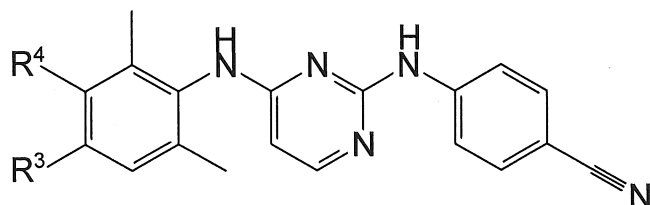
b) Cho 0,8g (4,33mmol; 1 đương lượng) hợp chất trung gian 3a (E), 1g (4,33mmol; 1 đương lượng) hợp chất trung gian 5 và 16ml 2-propanol vào bình phản ứng có dung tích 100ml trong môi trường N_2 . Thêm 0,72ml dung dịch HCl 6N trong 2-propanol vào hỗn hợp này. Khuấy hỗn hợp thu được trong điều kiện hồi lưu trong 72 giờ, rồi làm nguội để thu được muối axit clohydric của hợp chất 253, tức là hợp chất 254.

Hợp chất 254 có thể được chuyển hoá thành bazơ tự do theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này (xem ví dụ B1A).

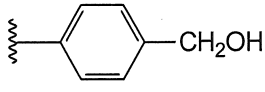
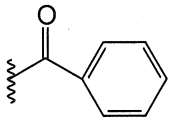
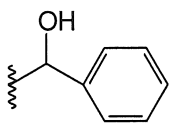
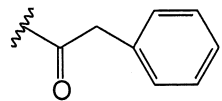
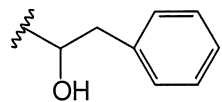
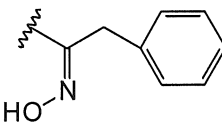
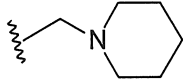
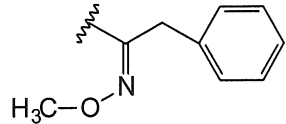
Hợp chất 253 có thể được chuyển hoá thành hợp chất 1 theo phương pháp được mô tả trong Ví dụ A1c)y).

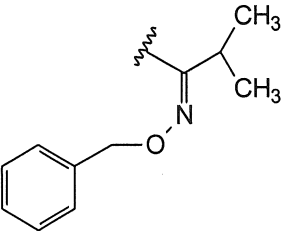
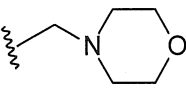
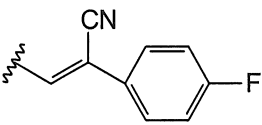
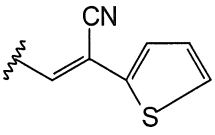
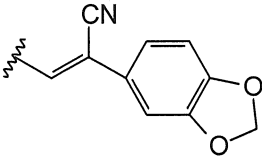
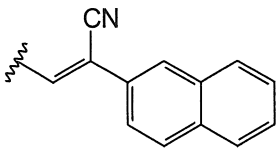
Bảng 3, 4 và 5 dưới đây thể hiện các hợp chất có công thức (I) điều chế được theo một trong số các ví dụ trên đây (Ví dụ số).

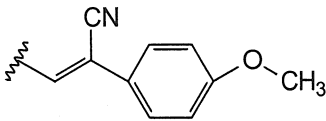
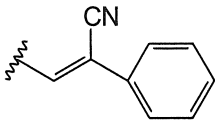
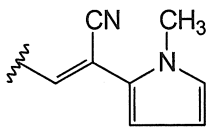
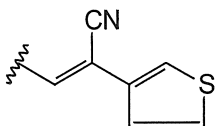
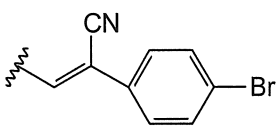
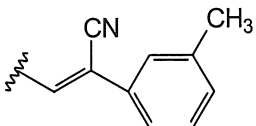
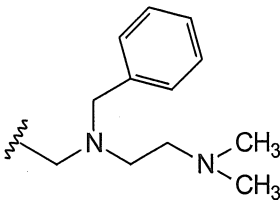
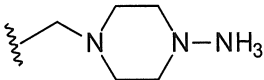
Bảng 3

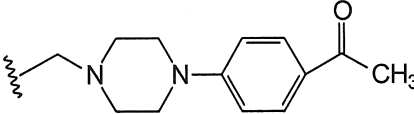
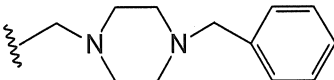
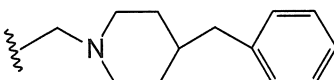
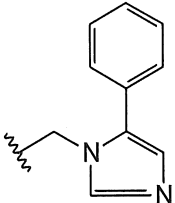
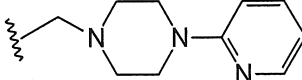
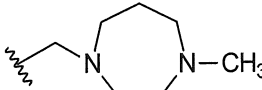
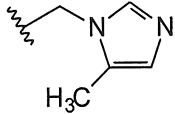
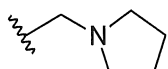


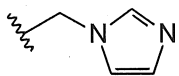
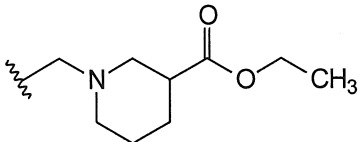
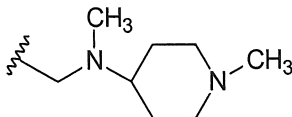
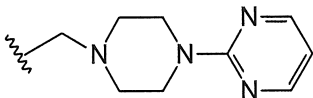
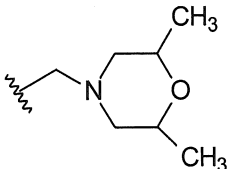
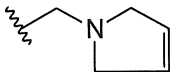
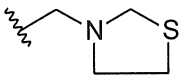
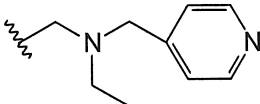
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH ⁺)*
2	B2a	2-benzofuranyl	H	điểm nóng chảy >240
21	B11	3-thienyl	H	điểm nóng chảy 220
3	B2b	2-furanyl	H	điểm nóng chảy 228
28	B2a	2-thienyl	H	điểm nóng chảy 235
29	B2a	phenyl	H	điểm nóng chảy 230
1	B1/B6a	-CH=CH-CN	H	điểm nóng chảy 245, (E)
30	B2a	2,4-diclophenyl	H	(460)
31	B2a	2-benzo[b]thienyl	H	(448)
32	B2a	1-naphtalenyl	H	(442)
33	B2a	3-clophenyl	H	(426)
34	B2a	3-axetylphenyl	H	(434)
35	B2a	3-metylphenyl	H	(406)
36	B2a	2-naphtalenyl	H	(442)
37	B2a	4-clophenyl	H	(426)
38	B2a	4-metoxypheyl	H	(422)
39	B2a	4-metylthiophenyl	H	(438)

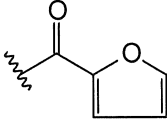
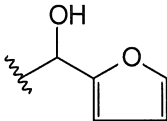
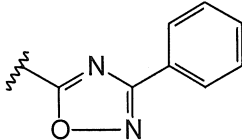
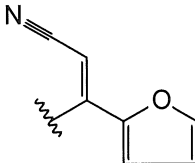
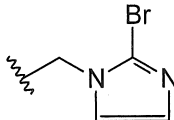
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
40	B2a		H	
19	B1		H	điểm nóng chảy 220
8	B5a	$\text{-C(=N-OH)-CH(CH}_2)_2$	H	điểm nóng chảy 156
20	B10		H	điểm nóng chảy 205
27	B1		H	điểm nóng chảy 193
41	B10		H	điểm nóng chảy 200
42	B5a		H	điểm nóng chảy 155
43	B4b		H	điểm nóng chảy 110
44	B5b		H	điểm nóng chảy 110
45	B5a	-C(=N-OH)-CH_3	H	điểm nóng chảy 135

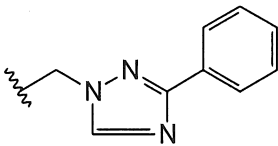
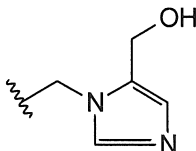
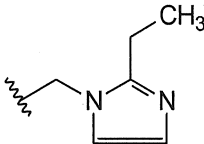
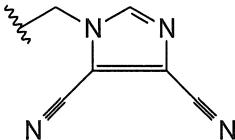
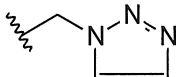
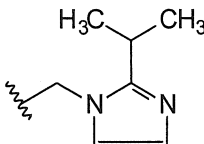
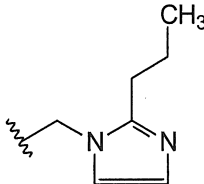
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
9	B5b	$-C(=N-O-CH_3)-CH(CH_3)_2$	H	điểm nóng chảy 185
46	B5b		H	điểm nóng chảy 164
47	B4b	$-CH_2-N(CH_2-CH_3)_2$	H	điểm nóng chảy 150
48	B4b		H	điểm nóng chảy 85
15	B6e		H	(461)
49	B6e		H	(449)
50	B6e		H	(487)
51	B6e		H	(493)

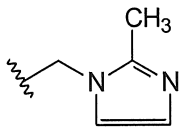
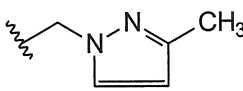
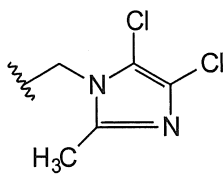
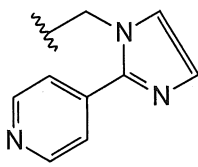
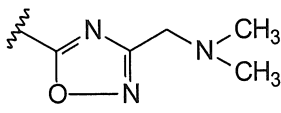
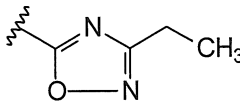
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
52	B6e		H	(473)
53	B6e		H	(443)
54	B6e		H	(446)
55	B6e		H	(449)
56	B6e		H	(521)
57	B6e		H	(457)
6	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$	H	(430)
58	B4b		H	(506)
59	B4b		H	(428)

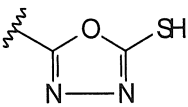
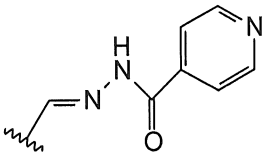
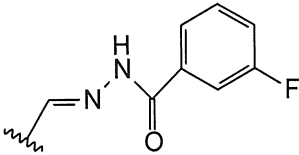
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH ⁺)*
60	B4b		H	(532)
61	B4b		H	(504)
62	B4b		H	(503)
63	B4b		H	(472)
64	B4b		H	(491)
65	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(415)
66	B4b		H	(442)
67	B4b		H	(410)
68	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(401)
69	B4b		H	(399)

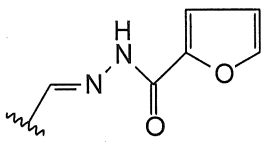
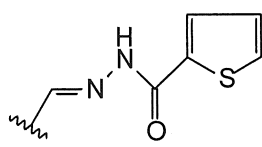
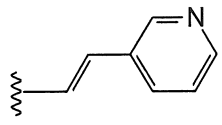
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH ⁺)*
70	B4b		H	(396)
71	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(461)
72	B4b		H	(485)
73	B4b		H	(456)
74	B4b		H	(492)
75	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(412)
76	B4b		H	(443)
77	B4b		H	(397)
78	B4b		H	(417)
79	B4b		H	(464)

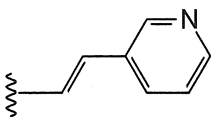
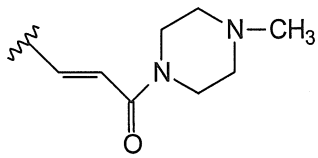
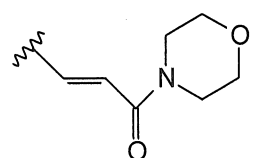
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
80	B4b	$-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	điểm nóng chảy 105
81	B1		H	điểm nóng chảy 240
82	B10		H	điểm nóng chảy 170
24	B13	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	điểm nóng chảy 208
83	B8		H	điểm nóng chảy > 250
14	B6d		H	điểm nóng chảy 158
84	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	H	điểm nóng chảy 224 (E)
18	B9	$-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	điểm nóng chảy 252
85	B4b		H	(474)

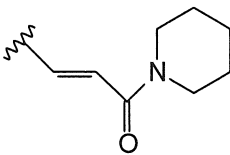
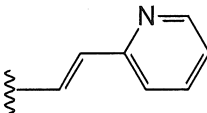
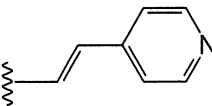
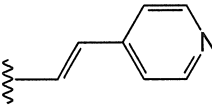
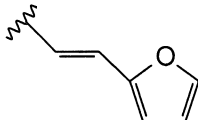
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
86	B4b		H	(473)
87	B4b		H	(426)
88	B4b		H	(424)
89	B4b		H	(446)
90	B4b		H	(397)
91	B4b		H	(438)
92	B4b		H	(438)

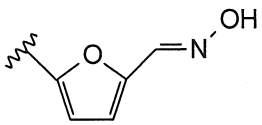
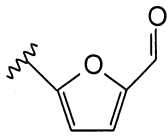
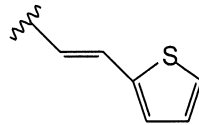
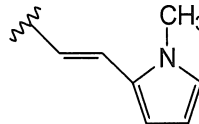
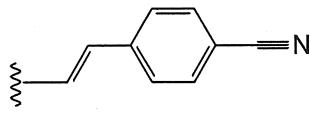
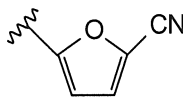
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH ⁺)*
93	B4b		H	(410)
94	B4b		H	(410)
95	B4b		H	(478)
96	B4b		H	(473)
103	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	điểm nóng chảy 201 (E)
11	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	điểm nóng chảy 246 (Z)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	điểm nóng chảy 258 (Z)
4	B3	-CH ₂ -CN	H	
17	B8		H	điểm nóng chảy 110
97	B8		H	điểm nóng chảy 240

Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
16	B7		H	điểm nóng chảy >250
7	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	điểm nóng chảy >260
5	B4a	4-thiomorpholinyl	-NO ₂	điểm nóng chảy 268
98	B4a	4-morpholinyl	-NO ₂	điểm nóng chảy 210
22	B4a	1-piperidinyl	-NO ₂	điểm nóng chảy 252
23	B12	1-piperidinyl	-NH ₂	điểm nóng chảy 262
12	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(E) (381)
13	B6c	H	-C(CH ₃)=CH-CN	(Z) (381)
127	B1	-N(CH ₃) ₂	H	điểm nóng chảy 228
123	B15a	-C(=O)-CH ₂ -CN	H	điểm nóng chảy 150
116	B9C		H	(463)
128	B9C		H	(480)

Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
129	B9C		H	(452)
130	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₃	H	(400)
131	B9C	-CH=N-NH-C(=O)-CH ₂ -CN	H	(425)
132	B9C		H	(468)
115	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₃	H	(373)
134	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(387)
135	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(401)
136	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(415)
137	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(387)
138	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CN	H	(398)
139	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(412)
140	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -C≡CH	H	(397)
141	B9Bd	-C(=O)-NH-CH ₂ -CH=CH ₂	H	(399)
142	B9Bd	-C(=O)-NH-CH(CH ₃) ₂	H	(401)
143	B1	-N[CH ₂ -CH(CH ₃) ₂] ₂	H	điểm nóng chảy 238
144	B13	-CH ₂ -CH(CN) ₂	H	điểm nóng chảy 160
106	B6f	-CH=C(CN)-C(=O)-C(CH ₃) ₃	H	(E), điểm nóng chảy 193
145	B9F		H	(E), điểm nóng chảy 229

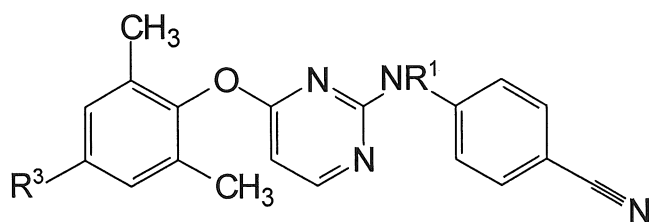
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
146	B9F		H	(Z), điểm nóng chảy 258
147	B9Ea	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	H	(Z/E=88/12) (406)
148	B6c	-C(CH ₂ -CH ₃)=CH-CN	H	(E), điểm nóng chảy 173
149	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	(E), điểm nóng chảy 132
150	B6c	-C(CH(CH ₃) ₂)=CH-CN	H	(Z), điểm nóng chảy 132
151	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z), điểm nóng chảy 246
152	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E), điểm nóng chảy 201
153	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	H	điểm nóng chảy 187
124	B15b	-C(Cl)=CH-CN	H	
154	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(E)
112	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(E), điểm nóng chảy >264
155	B9Bc		H	(E), điểm nóng chảy 156
156	B9Bc		H	(E), điểm nóng chảy 168

Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
157	B9Bc		H	(E), điểm nóng chảy > 265
158	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(E), điểm nóng chảy > 260
114	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-(CH ₂) ₂ -CN	H	(E), điểm nóng chảy 168
159	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E), điểm nóng chảy 249
160	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	H	(E)
107	B9Aa	-CH=CH-Cl	H	(Z), điểm nóng chảy 250
161	B9Aa	-CH=CH-Br	H	(Z), điểm nóng chảy 248
111	B9Ad	-CH=C(Br) ₂	H	điểm nóng chảy 223
122	B9F		H	(E), điểm nóng chảy 120
162	B9F		H	(E), điểm nóng chảy > 260
163	B9F		H	điểm nóng chảy 128
164	B9FF		H	điểm nóng chảy 104

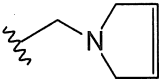
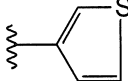
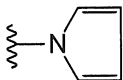
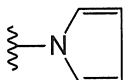
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH ⁺)*
125	B16a		H	
104	B2c		H	
165	B9F		H	điểm nóng chảy 112
166	B9F		H	điểm nóng chảy 194
167	B9F		H	điểm nóng chảy 191
126	B16b		H	điểm nóng chảy > 260
168	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₃	H	điểm nóng chảy 201
117	B9Da	H	-N(CH ₃) ₂	điểm nóng chảy 132
120	B9Eb	-CH=C(CN) ₂	H	
253	B17a/b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E)
254	B17b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E) HCl

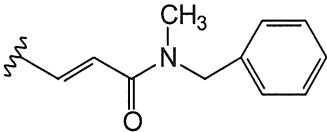
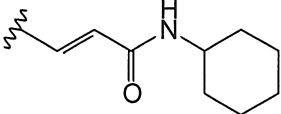
*(MH⁺) thể hiện khối lượng của hợp chất được proton hoá; giá trị này được xác định bằng phổ kế MicroMass có gắn đầu dò phun điện tử với bộ phân tích bốn cực.

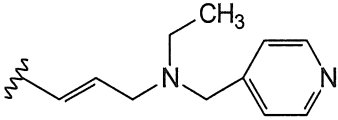
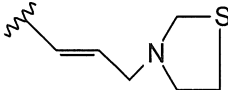
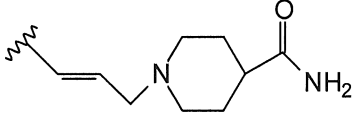
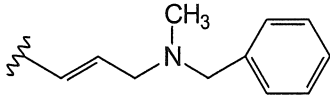
Bảng 4

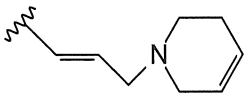
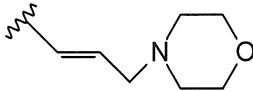
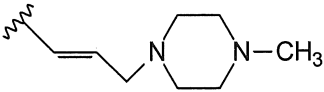
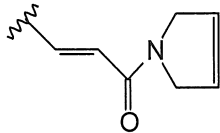


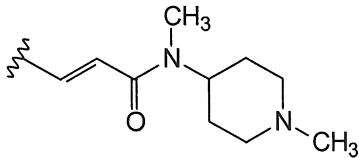
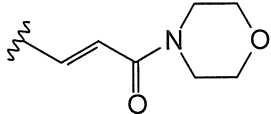
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH ⁺)*
25	B6c	-CH=CH-CN	H	điểm nóng chảy 256
99	B3	-CH ₂ -CN	H	điểm nóng chảy 184
100	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	điểm nóng chảy 172
102	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	điểm nóng chảy 224
101	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	điểm nóng chảy 196
26	B14	-CH=CH-CN	CH ₃	điểm nóng chảy 195
169	B9Bd	-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	điểm nóng chảy 172

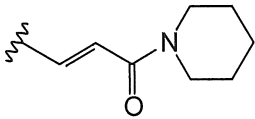
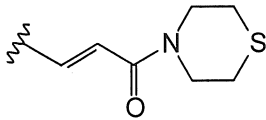
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
170	B4b	<chem>-CH2-N(CH3)-CH2-CN</chem>	H	
171	B4b		H	(398)
172	B2a		H	điểm nóng chảy 158
173	B4b	<chem>-CH2-N(CH3)-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	điểm nóng chảy 196
174	B4b	<chem>-CH2-N(CH3)-CH=N-CN</chem>	H	điểm nóng chảy 254
175	B14	2-furanyl	CH ₃	điểm nóng chảy 178
118	B9Db		H	164
176	B14		CH ₃	điểm nóng chảy 188
177	B9Aa	<chem>-CH=CH-Br</chem>	H	(Z), điểm nóng chảy 169
110	B9Ac	<chem>-CH=C(F)-CN</chem>	H	(E), điểm nóng

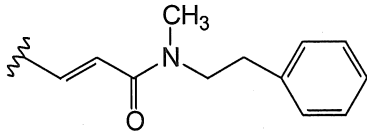
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
				chảy 254
178	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(Z)
179	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	(E)
180	B9Bb		H	(E)
181	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-xyclopropyl	H	(E) (426)
182	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	(E) (427)
183	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃	H	(E) (458)
184	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	(E) (442)
185	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E) (439)
186	B9Bc		H	(E) (468)
187	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	(E) (471)
188	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-(CH ₂) ₃ -O-CH ₂ -CH ₃	H	(E) (472)
189	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₂ -CH ₃	H	(E) (414)

Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
190	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$	H	(E) (444)
191	B9Bc	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	H	(E) (428)
192	B4b		H	(E) (491)
193	B4b		H	(E) (444)
194	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	H	(E) (439)
195			H	(E) (483)
196	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (488)
197	B4b		H	(E) (476)
198	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H	(E) (428)
199	B4b	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2-\text{CH}_3)_2$	H	(E) (485)

Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
200	B4b	<chem>-CH=CH-CH2-N(CH2-CH3)-CH3</chem>	H	(E) (414)
201	B4b	<chem>-CH=CH-CH2-N(CH2-CH2-CH3)2</chem>	H	(E) (456)
202	B4b	<chem>-CH=CH-CH2-N(CH3)-CH2-CH2-CH2-CH3</chem>	H	(E) (442)
203	B4b		H	(E) (438)
204	B4b		H	(E) (442)
205	B4b		H	(E) (455)
206	B4b	<chem>-CH=CH-CH2-N(benzyl)-CH2-CH2-N(CH3)2</chem>	H	(E) (533)
207	B4b	<chem>-CH=CH-CH2-N(CH3)2</chem>	H	(E) (457)
208	B4b	<chem>-CH=CH-CH2-N(isopropyl)2</chem>	H	(E) (456)
121	B9Bb	<chem>-CH=CH-C(=O)-NH2</chem>	H	(E)
209	B9Bb		H	(E), điểm nóng chảy 116

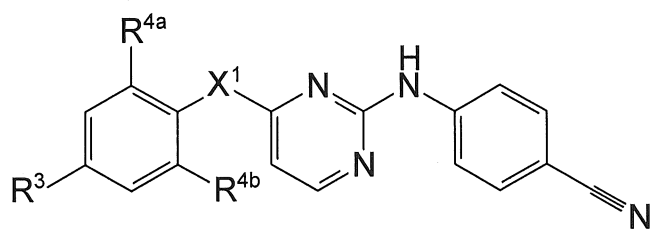
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH ⁺)*
210	B9Bb		H	(E), điểm nóng chảy 254
211	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -OH	H	(E), điểm nóng chảy 222
212	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CN	H	(E), điểm nóng chảy 198
213	B6c	-C(CH ₃)=CH-CN	H	(E)
214	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	(E), điểm nóng chảy 204
215	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₃	H	(E), điểm nóng chảy 211
216	B9Bc		H	(E), điểm nóng chảy 246
217	B9Bc	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₃) ₂	H	(E), điểm nóng chảy 226

Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH+)*
218	B9Bc		H	(E), điểm nóng chảy 196
219	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	(E), điểm nóng chảy 225
220	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	H	(Z), điểm nóng chảy 195
109	B9Ab	-CH=CH-Cl	H	(E), điểm nóng chảy 200
108	B9Ab	-CH=CH-Cl	H	(Z), điểm nóng chảy 165
221	B9Ba	-CH=CH-C(=O)-NH-CH ₃	H	(E), điểm nóng chảy 260
222	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₃) ₂	H	(E), điểm nóng chảy 158
223	B9Bb		H	(E), điểm nóng chảy 208

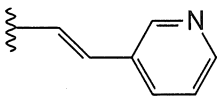
Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ⁴	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C), (MH ⁺)*
224	B9Bb		H	(E), điểm nóng chảy 208
113	B9Bb	-CH=CH-C(=O)-N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₃	H	(E), điểm nóng chảy 212
225	B4b	-CH ₂ -N(CH ₂ -CH ₂ -CN) ₂	H	điểm nóng chảy 154
226	B2a	2-furanyl	H	điểm nóng chảy 162

*(MH⁺) thể hiện khối lượng của hợp chất được proton hoá; giá trị này được xác định bằng phổ kế MicroMass có gắn đầu dò phun điện tử với bộ phân tích bốn cực.

Bảng 5



Hợp chất số	Ví dụ số	R^3	R^{4a}	R^{4b}	X^1	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C)
227	B13	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	CH_3	H	-NH	điểm nóng chảy 186
228	B4b	$-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CN}$	CH_3	H	-NH	điểm nóng chảy 138
229	B6b	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	CH_3	H	-NH	điểm nóng chảy 190
230	B6c	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CN}$	CH_3	H	-O-	(E), điểm nóng chảy 254
231	B6b	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	CH_3	H	-O-	điểm nóng chảy 150
232	B6c	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CN}$	CH_3	H	-O-	(E), điểm nóng chảy 234
105	B4d	$-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	CH_3	H	-O-	điểm nóng chảy 140
233	B6b	$-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{CN}$	CH_3	Cl	-NH	điểm nóng chảy 214
234	B13	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CN}$	CH_3	H	-O-	điểm nóng chảy 199

Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C)
235	B13	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CN	CH ₃	H	-O-	điểm nóng chảy 195
236	B13	-CH ₂ -CH(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	điểm nóng chảy 161
237	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	H	-NH	(E), điểm nóng chảy > 264
238	B3	-CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	điểm nóng chảy 184
239	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	2-furanyl	-NH	(E), điểm nóng chảy 175
119	B9E	-CH=C(CN)-CH ₂ -CN	CH ₃	2-furanyl	-NH	
240	B9F		CH ₃	Cl	-NH	điểm nóng chảy 248, Z/E=50/50
241	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Br	-NH	điểm nóng chảy 148
242	B1	-CH=CH-CN	H	isopropyl	-NH	(E) 30%-(Z) 70%
243	B4b	-CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH ₂ -CN	CH ₃	Cl	-NH	điểm nóng chảy 85

Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C)
244	B6c	-CH=CH-CN	H	Br	-NH	(E), điểm nóng chảy 270
245	B6c	-CH=CH-CN	H	-OCH ₃ -	-NH	(E), điểm nóng chảy 258
246	B6b	-C(CH ₃)=C(CH ₃)-CN	CH ₃	H	-O-	(E), điểm nóng chảy 214
247	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	CH ₃	Br	-NH	điểm nóng chảy 212
248	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Br	-NH	(E), điểm nóng chảy 250
249	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	-OCH ₃ -	-NH	điểm nóng chảy 166
250	B6b	-CH=C(CH ₃)-CN	H	Br	-NH	điểm nóng chảy 186
251	B13	-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	-OCH ₃ -	-NH	điểm nóng chảy 228
252	B4c	-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -CN	H	Cl	-NH	điểm nóng chảy 168

Hợp chất số	Ví dụ số	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	X ¹	Dữ liệu vật lý, điểm nóng chảy (°C)
133	B6c	-CH=CH-CN	CH ₃	Cl	-NH	(E), điểm nóng chảy 258

C. Ví dụ dược lý

Hoạt tính dược lý của các hợp chất theo sáng chế được kiểm tra bằng cách sử dụng thử nghiệm sau.

Quy trình thử nghiệm nhanh, nhạy và tự động hoá được sử dụng để đánh giá chất kháng HIV *in vitro*. Dòng tế bào T4 được biến nạp với HIV-1, MT-4, dòng tế bào này đã được chứng minh là có tính miễn cảm cao và cho phép gây nhiễm HIV (Koyanagi et al., *Int. J. Cancer*, **36**, 445-451, 1985), được sử dụng làm dòng tế bào đích. Mức độ ức chế tác dụng gây bệnh tế bào do HIV gây ra được sử dụng làm đích thử nghiệm. Khả năng sống sót của cả tế bào bị nhiễm HIV lẫn tế bào được gây nhiễm giả được đánh giá bằng cách sử dụng phổ quang kế thông qua mức độ giảm lượng 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoli bromua (MTT). Nồng độ gây độc tế bào 50% (CC₅₀ tính theo M) được xác định là nồng độ hợp chất có tác dụng làm giảm độ hấp thụ của mẫu được gây nhiễm giả ở mức 50%. Mức độ bảo vệ tính theo tỷ lệ phần trăm mà hợp chất tạo ra ở tế bào bị nhiễm HIV được tính theo công thức sau:

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{GIẢ} - (OD_C)_{HIV}} \quad \text{tỷ lệ theo \%},$$

trong đó (OD_T)_{HIV} là mật độ quang đo được ở một nồng độ nhất định của hợp chất thử nghiệm ở tế bào bị nhiễm HIV; (OD_C)_{HIV} là mật độ quang đo được đối với tế bào bị nhiễm HIV không được xử lý dùng làm đối chứng; (OD_C)_{GIẢ} là mật độ quang đo được đối với tế bào được gây nhiễm giả không được xử lý dùng làm đối chứng; tất cả các giá trị mật độ quang được đo ở bước sóng 540nm. Liều tạo ra mức độ bảo vệ 50% theo công

thức nêu trên được xác định là nồng độ ức chế 50% (IC_{50} tính theo M). Tỷ lệ CC_{50} với IC_{50} được xác định là chỉ số chọn lọc (Selectivity Index - SI).

Bảng 6 thể hiện các giá trị pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), pCC_{50} ($-\log CC_{50}$) và $pSI(pCC_{50}-pIC_{50})$ đối với các hợp chất có công thức (I). Ví dụ, hợp chất có giá trị IC_{50} bằng $10^{-9}M$, có nghĩa là $pIC_{50} = 9$, và giá trị CC_{50} bằng $10^{-5}M$, có nghĩa là $pCC_{50}=5$, có SI bằng $10^{-5}M/10^{-9}M = 10.000$, tức là có pSI bằng $5-9 = -4$.

Bảng 6

Hợp chất số	pIC_{50} (M)	pCC_{50} (M)	pSI
21	8,4	4,9	-3,5
3	8,4	5,5	-2,9
1	9,4	5,0	-4,4
34	8,0	4,8	-3,2
19	8,4	4,8	-3,6
45	8,7	5,0	-3,8
49	8,0	4,8	-3,2
70	8,1	4,8	-3,3
75	9,0	5,0	-4,0
78	8,4	4,9	-3,5
79	8,0	5,3	-2,7
84	9,0	4,5	-4,5

Hợp chất số	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
18	8,8	4,9	-4,0
25	9	4	-5
24	9,1	5,7	-3,4
81	9,1	5,6	-3,5
11	9,2	5,7	-3,5
10	9,2	6,3	-2,9
174	8,8	5,3	-3,5
227	9,5	<4,0	<-5,5
144	8,6	6,4	-2,2
229	8,8	<4,0	<-4,8
118	8,4	4,1	<-4,1
177	8,3	<4,0	<-4,3
106	7,7	5,2	-2,5
145	8,7	5,3	-3,4
147	9,4	5,7	-3,7
148	8,8	4,9	-3,9
230	9,2	<4,0	<-5,2

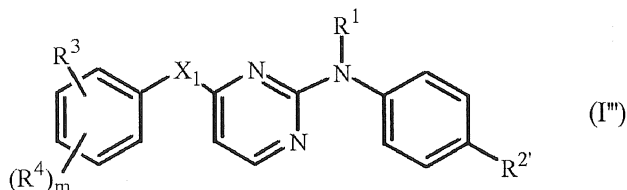
Hợp chất số	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
231	9,2	<4,0	<-5,2
232	8,4	<4,0	<-4,4
105	7,2	<4,0	<-3,2
110	8,6	4,3	-4,3
233	9,3	5,7	-3,6
234	8,7	<4,0	<-4,7
235	9,3	<4,0	<-5,3
236	8,8	<4,0	<-4,8
149	9,1	5,3	-3,8
15	8,8	4,8	-4,0
237	8,9	<4,0	<-4,9
151	9,1	5,5	-3,6
152	9,1	4,8	-4,3
178	8,8	5,7	-3,1
179	8,9	<4,0	<-4,9
153	9,2	6,3	-2,9
124	8,5	4,7	-3,8

Hợp chất số	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
238	9,5	5,6	-3,9
112	9,1	4,9	-4,2
244	9,2	4	-5,2
209	8,6	4,9	-3,7
210	8,3	4,8	-3,5
155	8,8	6,3	-2,5
156	7,7	5,1	-2,6
158	8	5,5	-2,5
212	9,1	5	-4,1
114	8,6	5,1	-3,5
213	9	4,8	-4,2
214	8,6	5,1	-3,5
215	9,1	5,5	-3,6
216	8,2	5	-3,6
219	9,1	5	-4,1
245	8,8	4	-4,8
146	8,4	5,4	-3

Hợp chất số	pIC ₅₀ (M)	pCC ₅₀ (M)	pSI
247	9,2	6,2	-3
248	9,3	5,7	-3,5
249	8,5	4	-4,5
42	9	6,3	-2,7
251	8,9	5	-3,9
133	9,2	4	-5,2
9	8,8	4,8	-4
239	8,9	5	-3,9
241	9,4	5,3	-4,1
126	8,4	4,9	-3,5

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



N-oxit, muối cộng được dùng, amin bậc bốn và dạng chất đồng phân hóa học lập thể của nó, trong đó;

m là 1, 2, 3 hoặc 4;

R^1 là hydro; aryl; formyl; C_{1-6} alkylcarbonyl; C_{1-6} alkyl; C_{1-6} alkyloxycarbonyl; C_{1-6} alkyl được thế bằng formyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonyloxy; C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkylcarbonyl được thế bằng C_{1-6} alkyloxycarbonyl;

$R^{2'}$ là xyano, aminocarbonyl hoặc C_{1-6} alkyl được thế bằng xyano hoặc aminocarbonyl;

X_1 là $-NR^5-$ hoặc $-O-$;

X_2 là $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-CHOH-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$;

R^3 là C_{2-6} alkyl được thế bằng xyano hoặc C_{2-6} alkenyl được thế bằng xyano;

X_3 là $-NR^5-$, $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$, $-X_2-C_{1-4}alkanediyl-$, $-C_{1-4}alkanediyl-X_{2a}-$, $-C_{1-4}alkanediyl-X_{2b}-C_{1-4}alkanediyl$, $-C(=N-OR^8)-C_{1-4}alkanediyl-$;

với X_{2a} là $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$; và với X_{2b} là $-NH-NH-$, $-N=N-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)_p-$;

R^4 là halo, hydroxy, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-6} alkyloxy, xyano, nitro, polyhalo C_{1-6} alkyl, polyhalo C_{1-6} alkyloxy, aminocarbonyl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, formyl, amino, mono- hoặc di(C_{1-4} alkyl)amino hoặc R^7 ;

R^5 là hydro;

R^7 là vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm hoặc dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm, trong đó mỗi hệ vòng trong số các hệ vòng cacbon hoặc dị vòng này có thể tùy ý được thế

bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, mercapto, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, mono hoặc di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, formyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₁₋₆alkylthio, xyano, nitro, polyhaloC₁₋₆alkyl, polyhaloC₁₋₆alkyloxy, aminocarbonyl, -CH(=N-O-R⁸), R^{7a}, -X₃-R^{7a} hoặc R^{7a}-C₁₋₄alkyl;

R^{7a} là vòng cacbon dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm hoặc dị vòng dạng một vòng, hai vòng hoặc ba vòng, no, no một phần hoặc thơm, trong đó mỗi hệ vòng trong số các hệ vòng cacbon hoặc dị vòng này có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm nhóm thế, mỗi nhóm thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, mercapto, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, mono hoặc di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, formyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₁₋₆alkylthio, xyano, nitro, polyhaloC₁₋₆alkyl, polyhaloC₁₋₆alkyloxy, aminocarbonyl, -CH(=N-O-R⁸);

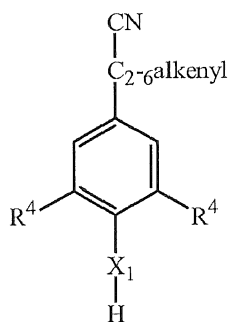
R⁸ là hydro, C₁₋₄alkyl, aryl hoặc arylC₁₋₄alkyl;

p là 1 hoặc 2;

aryl là phenyl hoặc phenyl được thế bằng một, hai, ba, bốn hoặc năm phần tử thế mỗi phần tử thế được chọn được lập từ halo, hydroxy, mercapto, C₁₋₆alkyl, hydroxyC₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, mono hoặc di(C₁₋₆alkyl)aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, C₃₋₇cycloalkyl, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, C₁₋₆alkylthio, xyano, nitro, polyhaloC₁₋₆alkyl, polyhaloC₁₋₆alkyloxy, aminocarbonyl, R⁷ hoặc -X₃-R⁷.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R³ là etyl được thế bằng xyano.
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R³ là C₂₋₆alkenyl được thế bằng xyano.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^{2'} là xyano.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó m là 2.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R⁴ là C₁₋₆alkyl; nitro; amino; halo; C₁₋₆alkyloxy hoặc R⁷.
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R⁴ là metyl.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó X₁ là NH.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R^1 là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$.
10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó R^1 là hydro.
11. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 làm hoạt chất.
12. Quy trình bào chế dược phẩm theo điểm 11, khác biệt ở chỗ lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 được trộn kỹ với chất mang dược dụng.
13. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 là ở dạng hạt nano có chất biến đổi bề mặt được hấp phụ trên bề mặt của nó với lượng đủ để duy trì kích thước hạt trung bình nhỏ hơn có hiệu quả là nhỏ hơn 1000nm.
14. Hợp chất có công thức:



(III-b)

N-oxit, muối cộng dược dụng, amin bậc bốn và dạng chất đồng phân hóa học lập thể của nó, trong đó R^4 và X_1 là như được xác định theo điểm 1.