



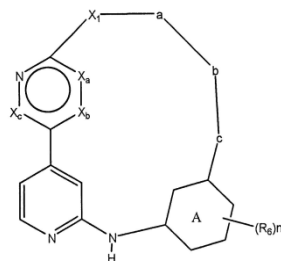
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 471/22; C07D 498/22; A61K 31/505; A61P 35/00 (13) B



1-0031304

- (21) 1-2016-04151 (22) 02/04/2015
(86) PCT/EP2015/057401 02/04/2015 (87) WO 2015/150557 08/10/2015
(30) 14163442.8 03/04/2014 EP; 14183823.5 05/09/2014 EP
(45) 25/03/2022 408 (43) 27/02/2017 347A
(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium
(72) DIELS, Gaston, Stanislas, Marcella (BE); SCHOENTJES, Bruno (FR); VERSELE, Matthias, Luc, Aimé (BE); BERTHELOT, Didier, Jean-Claude (FR); WILLEMS, Marc (BE); VIELLEVOYE, Marcel (NL); SOMMEN, François, Maria (BE); WROBLOWSKI, Berthold (BE); MEERPOEL, Lieven (BE).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

- (54) HỢP CHẤT PYRIDIN VÒNG LỚN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrimidin vòng lớn có công thức (I)



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyridin vòng lớn được thể có hoạt tính ức chế EF2K và tùy ý cả hoạt tính ức chế Vps34. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế các hợp chất này, được phẩm chứa hợp chất này làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong tất cả các loại tế bào có nhân điển hình, bước kéo dài protein là bước quyết định và tiêu tốn nhiều năng lượng trong quy trình tổng hợp các protein mới. Do đó, tốc độ kéo dài protein do đó được điều chỉnh một cách chặt chẽ để phối hợp các nguồn sẵn có (năng lượng, axit amin) với nhu cầu tổng hợp các protein mới. Yếu tố kéo dài trong tế bào có nhân điển hình 2 (EF2) cần cho bước kéo dài protein: ái lực của nó đối với ribosom, và do đó tốc độ kéo dài protein được kiểm soát bằng trạng thái phosphoryl hóa của nó. Việc phosphoryl hóa eEF2 tại Threonin 56 bởi yếu tố kéo dài 2 kinaza (EF2K hoặc eEF2K) sẽ làm giảm ái lực của EF2 đối với ribosom, và làm giảm tốc độ kéo dài protein (Browne et al., *Eur J Biochem.* 2002, 269(22):5360-5368). Việc điều hòa này có tính quyết định đối với các dạng áp lực tế bào khác nhau, như sự hạn chế dinh dưỡng và sự giảm oxy huyết, hoặc các trạng thái tiêu hao nhiều năng lượng, như tập cho cơ. Ngoài ra, sự điều hòa dưới mức tế bào cục bộ đối với trạng thái phosphoryl hóa EF2 bằng EF2K tại đáy phát triển thần kinh hoặc tại synap sẽ đảm bảo cho việc dịch mã ưu tiên đối với yếu tố phát triển thần kinh và chất truyền thần kinh đã biết. Quá trình phosphoryl hóa EF2 (Thr56) bị rối loạn điều hòa có liên quan đến các bệnh lý khác nhau có tính phá hủy, bao gồm bệnh ung thư và bệnh trầm cảm. Các tế bào khối u thường gặp phải các dạng áp lực khác nhau (giảm oxy huyết, thiếu dinh dưỡng), và do đó chúng hoạt hóa hoạt tính của eEF2K để làm cân bằng tốc độ kéo dài protein với nhu cầu cao đối với các protein tổng hợp de novo. Thực vậy, EF2 được phosphoryl hóa trong mô khối u với mức cao hơn so với mô bình thường, dưới dạng đáp ứng thích ứng đối với tình trạng hạn chế dinh dưỡng (Leprivier et al., *Cell* 2013, 153(5):1064-1079). Sự rối loạn điều hòa kiểm soát này thông qua việc ức chế eEF2K được cho là

làm tăng sự tiêu hao năng lượng tới mức gây chết trong các tế bào khối u, và là chiến lược kháng khối u thông qua việc gây cảm ứng tạo ra các đột rối loạn chuyển hóa (Hait et al., *Clin Cancer Res.* 2006, 12:1961-1965; Jin et al., *J Cell Sci.* 2007, 120(3):379-83; Leprivier et al., *Cell* 2013, 153(5):1064-1079). Việc tăng quá trình dịch mã cục bộ đối với các protein synap như BDNF (yếu tố neurotrophin thu được từ não) đóng vai trò quyết định đối với hoạt tính chống trầm cảm tác dụng nhanh của các chất đối kháng NMDA (axit N-metyl-D-aspartic) (như ketamin); mức phosphoryl hóa EF2 giảm được cho là quyết định khả năng dịch mã BDNF, và do đó, việc ức chế EF2K được đề xuất là liệu pháp chống trầm cảm tác dụng nhanh (Kavalali et al., *Am J Psychiatry* 2012, 169(11):1150-1156).

Phù hợp với vai trò của nó đối với tình trạng giảm oxy huyết và thiếu dinh dưỡng, EF2K được hoạt hóa bằng sự phosphoryl hóa trực tiếp bằng AMPK, trong khi EF2K được điều hòa thông qua cách ức chế quá trình phosphoryl hóa thông qua sự phát triển kinaza và kinaza chu kỳ tế bào, như S6K và CDK2. Ngoài ra, EF2K là kinaza phụ thuộc Ca^{2+} /calmodulin; việc điều hòa này có thể đóng vai trò quan trọng đối với việc điều hòa EF2K trong synap. (Browne et al., *Eur J Biochem.* 2002, 269(22):5360-5368).

EF2K là một kinaza không điển hình: trình tự sơ cấp của vùng xúc tác của nó có mức độ tương đồng rất thấp với trình tự của các kinaza chuẩn, như serin/threonin kinaza, tyrosin kinaza, hoặc kinaza lipid. Các hợp chất có hoạt tính ức chế EF2K, có thể ngăn chặn quá trình phosphoryl hóa eEF2 do áp lực gây ra trong các tế bào và trong các u ghép khác loài ở chuột.

Ngoài việc điều hòa chặt chẽ quá trình tổng hợp protein do áp lực tế bào gây ra như được mô tả ở trên, nhiều loại tế bào còn tận dụng hoạt động tự tiêu làm cơ chế tái sinh để đối phó với tình trạng thiếu dinh dưỡng, giảm oxy huyết và các dạng khác của áp lực tế bào. Quá trình tự tiêu là một quá trình dị hóa, trong đó các thành phần của bào tương, bao gồm các protein, dạng kết tụ của protein và toàn bộ các bào quan chìm trong các nang (thể tự thực) dung hợp với các lysosom cho phép phân hủy, khôi phục các đại phân tử thành các khối cấu trúc (axit amin, axit béo, nucleotit) và giải phóng năng lượng (Hait et al., *Clin Cancer Res.* 2006, 12:1961-1965). Màng kép của thể tự thực chủ yếu bao gồm phosphatidylinositol-(3)-phosphat [PI(3)P], sản phẩm của PI3K nhóm III, Vps34 (cũng được gọi là PIK3C3). Vps34, và protein thích ứng, Beclin1, cả hai đều cần

cho quá trình tự tiêu ở trong các tế bào động vật có vú (Amaravadi et al., *Clin Cancer Res.* 2011, 17:654-666). Quá trình tự tiêu này được điều hòa tăng trong các khối u, và việc ức chế quá trình tự tiêu bằng cách sử dụng chất lysosomotropic, cloquin (chất này ức chế sự dung hợp của lysosom với thể tự thực), hoặc các RNAi có thể làm suy giảm quá trình sinh u. Hơn nữa, việc ức chế quá trình tự tiêu được chỉ ra là làm cho các khối u nhạy với hóa chất điều trị, bức xạ, các chất ức chế proteasom, và chất ức chế kinaza (như thụ thể tyrosin kinaza EGFR, PI3K nhóm I, mTOR, và Akt) (Amaravadi et al., *Clin cancer Res.* 2011, 17:654-666). Việc sử dụng lâm sàng cloquin để điều trị cho bệnh nhân đang bị bệnh sốt rét, bệnh viêm khớp dạng thấp, luput và HIV cho thấy tính hiệu quả của chất ức chế quá trình tự tiêu đối với các bệnh lý đó (Ben-Zvi et al., *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012, 42(2):145-53).

Việc ức chế PI3K nhóm III, Vps34, có thể ức chế quá trình tự tiêu trong các tế bào ung thư trong điều kiện có áp lực. Hơn nữa, nhận thấy rằng các tế bào ung thư, sẽ thiếu một phần quá trình tự tiêu do Beclin bị bất hoạt, đặc biệt nhạy với việc ức chế Vps34, điều này gợi ý rằng khối u thiếu quá trình tự tiêu (ví dụ, do bị loại bỏ một alen của beclin1, thường được tìm thấy trong vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt và ung thư vú, hoặc các thương tổn di truyền khác (Maiuri et al., *Cell Death Differ.* 2009, 16(1):87-93) có thể dễ bị ức chế Vps34 nhất.

WO 2009/112439 mô tả 4-aryl-2-anilino-pyrimidin là chất ức chế kinaza PLK.

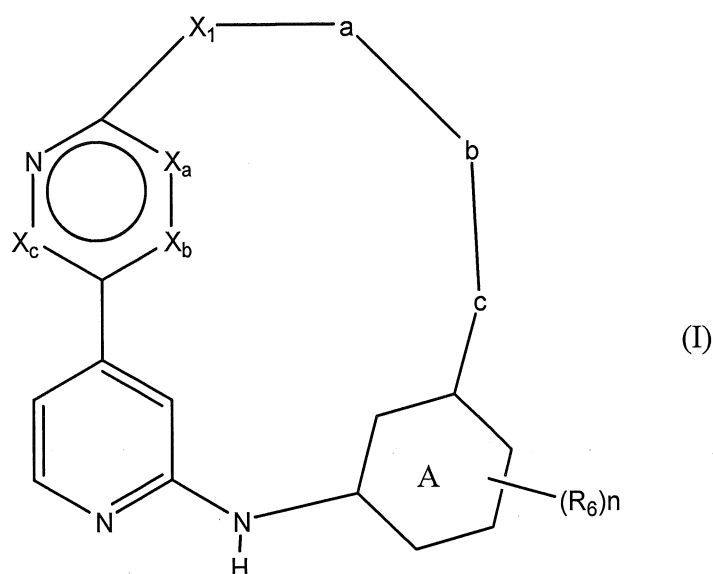
Có nhu cầu lớn đối với các hợp chất mới có hoạt tính ức chế EF2K và tùy ý cũng có hoạt tính ức chế Vps34, để theo đó mở ra các con đường mới để điều trị bệnh ung thư. Mục đích của sáng chế là khắc phục hoặc cải thiện ít nhất một nhược điểm trong tình trạng kỹ thuật, hoặc cung cấp phương thức thay thế hữu ích. Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mới.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Đã nhận thấy rằng các hợp chất theo sáng chế hoạt tính ức chế EF2K và tùy ý cũng có hoạt tính ức chế Vps34. Các hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa các hợp chất này có thể hữu ích để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là các bệnh như bệnh ung thư, bệnh trầm cảm, và rối loạn trí nhớ và nhận thức. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa chúng có thể hữu ích để điều trị bệnh lý huyết học ác tính hoặc

khối u rắn. Theo một phương án cụ thể, khối u rắn nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư đại trực tràng, và các bệnh tương tự.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



tautome và dạng đồng phân hóa học lập thể của nó, trong đó:

mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

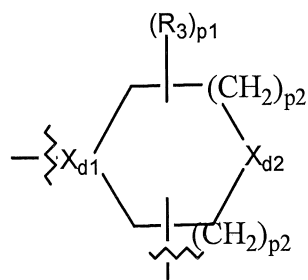
$-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkandiyl-(SO_2)_{p3}-$ hoặc

$-(CH_2)_s-O-X_e-C_{1-4}alkandiyl-(SO_2)_{p3}-$; trong đó mỗi trong số các nhóm $C_{1-4}alkandiyl$ nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy $C_{1-4}alkyl$;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$ hoặc $-C(=O)-$;

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$ hoặc $-C(=O)-NR_4-C(R_{5b})_2-$;

b là:



, trong đó vòng b nêu trên có thể chứa liên kết bổ sung để tạo ra

hệ vòng liên kết cầu được chọn từ 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, 3,8-

diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptanyl, 3,9-

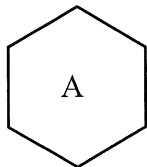
diazabixyclo[3.3.1]nonyl;

X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là CH_2 hoặc NH;

với điều kiện là ít nhất một trong số X_{d1} và X_{d2} là nitơ;

c là một liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$, $-SO_2-$, hoặc $-SO-$;



vòng là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl,

$-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl,

C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-$

R_9 , R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng

C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl

trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}$

alkyl) trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-C(=O)-N(C_{1-4}$ alkyl) $_2$

trong đó mỗi C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy;

hoặc R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl,

mỗi trong số các nhóm C_{1-4} alkandiyl và C_{2-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ

1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl,

oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, -

$C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

hoặc R_1 và R_{12} được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl, mỗi

trong số các nhóm C_{1-4} alkandiyl và C_{2-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến

4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo,

xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$,

hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$;

hydroxy C_{1-4} alkyl; halo C_{1-4} alkyl; $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl;

$-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl trong đó C_{1-4} alkyl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng phenyl;

C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C_{1-4} alkyloxy,

$-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, Q,

-C(=O)-Q, hoặc -SO₂-Q; hydroxyC₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkyloxyhydroxyC₁₋₄alkyl; hydroxyC₁₋₄alkyloxyhydroxyC₁₋₄alkyl; hoặc C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng xyno, carboxyl, C₁₋₄alkyloxy, -C(=O)-O-C₁₋₄alkyl, -O-C(=O)-C₁₋₄alkyl, -NR_{3e}R_{3f}, -C(=O)-NR_{3e}R_{3f}, -SO₂-NR_{3e}R_{3f}, R₁₀, -C(=O)-R₁₀, hoặc -SO₂-R₁₀; hoặc

hai phần tử thế R₃ được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C₂₋₅alkandiyl hoặc -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p-;

mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là hydro; -(C=O)-C₁₋₄alkyl; -SO₂-NR_{3c}R_{3d}; hoặc C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng C₁₋₄alkyloxy; hoặc

R_{3a} và R_{3b} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R_{3c} và R_{3d} độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl hoặc -(C=O)-C₁₋₄alkyl;

R_{3c} và R_{3d} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng C₁₋₄alkyloxy, -(C=O)-C₁₋₄alkyl, hoặc -SO₂-NR_{3c}R_{3d};

R₄ là hydro, C₁₋₄alkyl hoặc C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc C₁₋₄alkyl; hoặc

hai phần tử thế R_{5a} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C₂₋₅alkandiyl hoặc -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p-;

R_{5a'} là hydro hoặc C₁₋₄alkyl;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkyl được thế bằng NR_{5b1}R_{5b2}; C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl; hydroxyC₁₋₄alkyl; hydroxyl; C₃₋₆xycloalkyl; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl hoặc C₁₋₄alkyloxy; hoặc

hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C₂₋₅alkandiyl hoặc -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p-;

R_{5b1} và R_{5b2} độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng

C₁₋₄alkyloxy, -(C=O)-C₁₋₄alkyl, hoặc -SO₂-NR_{5b3}R_{5b4};

R_{5b3} và R_{5b4} độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl hoặc -(C=O)-C₁₋₄alkyl; hoặc

R_{5b3} và R_{5b4} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R₆ độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl, hydroxyC₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl,

-NR_{6a}R_{6b}, hoặc -C(=O)NR_{6a}R_{6b};

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc C₁₋₄alkyl;

mỗi R₇ và R₈ độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, hoặc

C₃₋₆xycloalkyl; hoặc

R₇ và R₈ được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 dị vòng khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

R₉ là C₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, hoặc C₃₋₆xycloalkyl;

mỗi R₁₀ độc lập là vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R₁₁ độc lập là C₃₋₆xycloalkyl, phenyl, hoặc vòng dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R₁₂ độc lập là hydro hoặc C₁₋₄alkyl;

Q là vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1

đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

n là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

m là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2 ;

p là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

p_1 là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

mỗi p_2 độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

mỗi p_3 độc lập là số nguyên có giá trị 0 hoặc 1;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

và muối cộng được dụng, và solvat của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa chúng.

Hợp chất theo sáng chế được tìm thấy có hoạt tính ức chế EF2K và tùy ý cũng có hoạt tính ức chế Vps34. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là để điều trị, các bệnh như bệnh ung thư, bệnh trầm cảm, cơ chế thần kinh mềm dẻo (cơ chế mềm dẻo của synap và cơ chế mềm dẻo không phải của synap), và rối loạn trí nhớ và nhận thức; cụ thể là các bệnh như bệnh ung thư, bệnh trầm cảm, và rối loạn trí nhớ và nhận thức. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa chúng có thể hữu ích để điều trị bệnh lý huyết học ác tính hoặc khối u rắn. Theo một phương án cụ thể, khối u rắn nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư đại trực tràng, và các bệnh tương tự.

Theo quan điểm dược lý nêu trên của các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, thì chúng có thể thích hợp để sử dụng làm thuốc.

Cụ thể, các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, có thể thích hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là để điều trị, bệnh ung thư.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là điều trị, các bệnh như bệnh ung thư, bệnh trầm cảm, cơ chế thần kinh mềm dẻo (cơ chế mềm dẻo

của synap và cơ chế mềm dẻo không phải của synap), và rối loạn trí nhớ và nhận thức; cụ thể là các bệnh như bệnh ung thư, bệnh trầm cảm, và rối loạn trí nhớ và nhận thức.

Sáng chế sẽ được mô tả thêm dưới đây. Trong các đoạn dưới đây, các khía cạnh khác nhau của sáng chế được xác định chi tiết hơn. Mỗi khía cạnh được xác định theo cách này có thể được kết hợp với một khía cạnh hoặc các khía cạnh bất kỳ khác trừ khi được quy định rõ theo cách khác. Cụ thể, dấu hiệu bất kỳ được chỉ ra theo cách được ưu tiên hoặc có lợi có thể được kết hợp với dấu hiệu hoặc các dấu hiệu bất kỳ khác được chỉ ra theo cách được ưu tiên hoặc có lợi.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi mô tả các hợp chất theo sáng chế, các thuật ngữ được sử dụng được giải thích phù hợp với các định nghĩa sau đây, trừ khi được chỉ rõ trong ngữ cảnh khác.

Chỉ cho phép kết hợp các phần tử thể và/hoặc các biến nếu sự kết hợp đó tạo ra các hợp chất ổn định về mặt hóa học. "Hợp chất ổn định" được hiểu là dùng để chỉ hợp chất đủ mạnh để tồn tại khi cô lập đến mức độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và bào chế thành chất trị liệu.

Khi bất kỳ biến nào xuất hiện nhiều hơn một lần trong bất kỳ thành phần nào hoặc trong bất kỳ công thức nào (ví dụ, công thức (I)), thì định nghĩa của nó trong mỗi lần xuất hiện độc lập với định nghĩa của nó ở mỗi lần xuất hiện khác.

Bất cứ khi nào gốc hoặc nhóm được xác định là “tùy ý được thế” trong sáng chế, đều được hiểu rằng gốc hoặc nhóm đó không được thế hoặc được thế.

Các đường vẽ từ các phần tử thể vào hệ vòng dùng để chỉ liên kết có thể được gắn với bất kỳ nguyên tử thích hợp trong vòng nào.

Bất cứ khi nào thuật ngữ “được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thể” được sử dụng trong sáng chế, đều được hiểu là dùng để chỉ từ 1 đến 4 nguyên tử hydro, cụ thể là từ 1 đến 3 nguyên tử hydro, tốt hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử hydro, tốt hơn nữa là 1 nguyên tử hydro, trên nguyên tử hoặc gốc được chỉ ra bằng sự thể hiện “được thế” được thay thế bằng sự lựa chọn từ nhóm được chỉ định, với điều kiện là không được vượt quá hóa trị bình thường, và sự thay thế này tạo ra hợp chất ổn định về mặt hóa học, nghĩa là hợp chất đủ mạnh để tồn tại khi cô lập đến mức độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và bào chế thành chất trị liệu.

Bất cứ khi nào thuật ngữ “được thế bằng” không dùng để chỉ số lượng phần tử thế được sử dụng trong sáng chế đều được hiểu, trừ khi được chỉ ra hoặc quy định rõ theo cách khác, dùng để chỉ 1 nguyên tử hydro, trên nguyên tử hoặc gốc được chỉ ra bằng sự thể hiện “được thế” được thay thế bằng sự lựa chọn từ nhóm được chỉ định, với điều kiện là sự thay thế này tạo ra hợp chất ổn định về mặt hóa học, nghĩa là hợp chất đủ mạnh để tồn tại khi cô lập đến mức độ tinh khiết hữu ích từ hỗn hợp phản ứng, và bảo chế thành chất trị liệu. Ví dụ, “C₁₋₄alkyl được thế bằng xyano” có nghĩa là nhóm C₁₋₄alkyl được thế bằng một xyano. “C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng xyano” có nghĩa là C₁₋₄alkyl không được thế hoặc C₁₋₄alkyl được thế bằng một xyano.

Tiền tố “C_{x-y}” (trong đó x và y là các số nguyên) được sử dụng ở đây dùng để chỉ số lượng nguyên tử cacbon trong một nhóm nhất định. Do đó, nhóm C₁₋₄alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, nhóm C₃₋₆xycloalkyl chứa từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm C₁₋₄alkyloxy chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và v.v..

Thuật ngữ “halo” là nhóm hoặc một phần của nhóm là chung cho flo, clo, brom, iot trừ khi được chỉ ra hoặc quy định rõ theo cách khác.

Thuật ngữ “C₁₋₄alkyl” là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ gốc hydrocarbonyl có công thức C_nH_{2n+1} trong đó n là số nằm trong khoảng từ 1 đến 4. Các nhóm C₁₋₄alkyl chứa từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Các nhóm C₁₋₄alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và có thể được thế như được chỉ ra ở đây. Khi chỉ số dưới được sử dụng sau nguyên tử cacbon, thì chỉ số dưới này dùng để chỉ số lượng nguyên tử cacbon có thể chứa trong nhóm được gọi tên.

C₁₋₄alkyl gồm các nhóm alkyl mạch thẳng, hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và do đó bao gồm metyl, etyl, *n*-propyl, *i*-propyl, 2-metyl-etyl, butyl và các chất đồng phân của nó (ví dụ, *n*-butyl, *isobutyl* và *tert*-butyl), và các hợp chất tương tự.

Thuật ngữ “C₁₋₄alkyloxy” là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ gốc có công thức -OR^c trong đó R^c là C₁₋₄alkyl. Ví dụ không giới hạn về C₁₋₄alkyloxy thích hợp gồm metyloxy (cả metoxy), etyloxy (cả etoxy), propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, isobutyloxy, *sec*-butyloxy và *tert*-butyloxy.

Thuật ngữ “C₃₋₆cycloalkyl” riêng lẻ hoặc kết hợp, dùng để chỉ gốc hydrocacbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ không giới hạn về C₃₋₆cycloalkyl thích hợp gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ ‘hydroxyC₁₋₄alkyl’ được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C₁₋₄alkyl như được xác định trong bản mô tả, trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl. Thuật ngữ ‘hydroxyC₁₋₄alkyl’ bao gồm monohydroxyC₁₋₄alkyl và cả polyhydroxyC₁₋₄alkyl. Có thể là một, hai, ba hoặc nhiều hơn nguyên tử hydro được thay thế bằng nhóm hydroxyl, vì thế hydroxyC₁₋₄alkyl có thể có một, hai, ba hoặc nhiều hơn các nhóm hydroxyl. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl và các nhóm tương tự.

Theo một phương án cụ thể, ‘hydroxyC₁₋₄alkyl’ được giới hạn ở monohydroxyC₁₋₄alkyl.

Thuật ngữ ‘hydroxyC₁₋₄alkyloxy’ được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydroxyC₁₋₄alkyl-O- trong đó “hydroxyC₁₋₄alkyl” là như được xác định trước đó.

Thuật ngữ ‘hydroxyC₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl’ được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydroxyC₁₋₄alkyl-O-C₁₋₄alkyl- trong đó “hydroxyC₁₋₄alkyl” và “C₁₋₄alkyl” là như được xác định trước đó.

Thuật ngữ ‘C₁₋₄alkyloxyhydroxyC₁₋₄alkyl’ được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C₁₋₄alkyl-O-hydroxyC₁₋₄alkyl- trong đó “hydroxyC₁₋₄alkyl” và “C₁₋₄alkyl” là như được xác định trước đó.

Thuật ngữ ‘hydroxyC₁₋₄alkyloxyhydroxyC₁₋₄alkyl’ được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydroxyC₁₋₄alkyl-O-hydroxyC₁₋₄alkyl- trong đó “hydroxyC₁₋₄alkyl” như được xác định trước đó.

Thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyl’ được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C₁₋₄alkyl như được xác định trong bản mô tả trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyl’ do đó bao gồm monohaloC₁₋₄alkyl và cả polyhaloC₁₋₄alkyl. Có thể là một, hai, ba nguyên tử hydro hoặc nhiều hơn được thay thế bằng halogen, vì thế haloC₁₋₄alkyl có thể có một,

hai, ba nguyên tử halogen hoặc nhiều hơn. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm floetyl, flometyl, triflometyl hoặc trifloetyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “xyanoC₁₋₄alkyl” được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm C₁₋₄alkyl như được xác định trong bản mô tả được thể bằng một nhóm xyano.

Thuật ngữ ‘C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl’ được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm C₁₋₄alkyl–O–C₁₋₄alkyl trong đó C₁₋₄alkyl như được xác định trong bản mô tả. Các ví dụ về các nhóm như vậy bao gồm metoxyetyl, etoxyetyl, propoxymetyl, butoxypropyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyloxy’ được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm –O–C₁₋₄alkyl như được xác định trong bản mô tả trong đó một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro được thay thế bằng halogen. Thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyloxy’ do đó bao gồm monohaloC₁₋₄alkyloxy và cả polyhaloC₁₋₄alkyloxy. Có thể là một, hai, ba nguyên tử hydro hoặc nhiều hơn được thay thế bằng halogen, vì thế haloC₁₋₄alkyloxy có thể có một, hai, ba nguyên tử halogen hoặc nhiều hơn. Các ví dụ về các nhóm như vậy bao gồm 1-floetyloxy, 2-floetyloxy, diflometoxy hoặc triflometoxy và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl’ được sử dụng ở đây là một nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ C₁₋₄alkyl được thể bằng một nhóm haloC₁₋₄alkyloxy. Thuật ngữ ‘haloC₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl’ do đó dùng để chỉ nhóm haloC₁₋₄alkyloxy–C₁₋₄alkyl trong đó haloC₁₋₄alkyloxy và C₁₋₄alkyl là như được xác định ở trên. Các ví dụ về các nhóm như vậy bao gồm 1-floetyloxymetyl, 2-floetyloxymetyl, 2-(2,2,2-trifloetoxy)-etyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₂₋₄alkenyl” được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và chứa liên kết đôi cacbon cacbon như, nhưng không giới hạn ở, etenyl, propenyl, butenyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₂₋₄alkynyl” được sử dụng ở đây là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và chứa liên kết ba cacbon cacbon.

Các ví dụ về vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂ (ví dụ, trong phần định nghĩa về

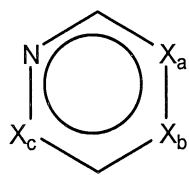
R₁₀), gồm, nhưng không giới hạn ở, morpholinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, và các vòng tương tự.

Vòng dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂ (ví dụ, trong phần định nghĩa về R₁₁), gồm cả hệ vòng thơm và không thơm. Hệ vòng này bao gồm hệ vòng dị vòng không no, no và no một phần. Các ví dụ gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridinyl, pyrimidinyl, morpholinyl, piperidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, và các vòng tương tự.

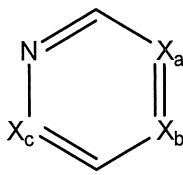
Thuật ngữ “C₁₋₄alkandiyl” là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ các gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như, ví dụ, metylen hoặc metandiyl, etan-1,2-diyl, etan-1,1-diyl hoặc etyliden, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, butan-1,4-diyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₂₋₅alkandiyl” là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ các gốc hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon như, ví dụ, etan-1,2-diyl, etan-1,1-diyl hoặc etyliden, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, butan-1,4-diyl, pentan-1,5-diyl, pentan-1,1-diyl, 2-metylbutan-1,4-diyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₂₋₄alkendiyl” là nhóm hoặc một phần của nhóm dùng để chỉ các gốc hydrocacbon hóa trị hai mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon và có liên kết đôi như 1,2-etendiyl, 1,3-propendiyl, 1,4-butendiyl, và các nhóm tương tự.



là cách thể hiện khác của



Liên kết thông qua ví dụ vòng b được gắn vào vị trí còn lại của phân tử được chỉ ra là:



Bất cứ khi nào vòng b được thể bằng một hoặc hai phần tử thế R₃, các phần tử thế R₃ này có thể thay thế nguyên tử hydro bất kỳ được liên kết với nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ trong vòng b, bao gồm các nguyên tử của liên kết cầu, bao gồm các nhóm NH và CH trong phần định nghĩa về X_{d2}, và bao gồm các nhóm CH trong phần định

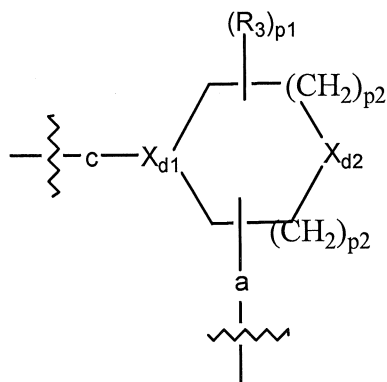
nghĩa về X_{d1} . Khi hai phần tử thế R_3 có mặt, các phần tử này có thể có mặt trên các nguyên tử giống hoặc khác nhau. Ví dụ, khi X_{d2} là NH, thì phần tử thế R_3 có thể có mặt trên nguyên tử nitơ nêu trên bất cứ khi nào có thể. Trong trường hợp nêu trên, X_{d2} là NR_3 . Hoặc ví dụ, khi X_{d1} hoặc X_{d2} là nguyên tử cacbon, thì phần tử thế R_3 có thể có mặt trên nguyên tử cacbon nêu trên. Trong trường hợp nêu trên, X_{d1} có thể là CR_3 và X_{d2} có thể là CHR_3 hoặc $C(R_3)_2$. Hoặc ví dụ, khi p_2 khác 0, thì phần tử thế R_3 có thể có mặt trên bất kỳ nguyên tử cacbon nào được thể hiện bởi $(CH_2)_{p2}$.

Trừ khi được chỉ ra hoặc quy định rõ theo cách khác, vòng b có thể được gắn vào biến 'a' thông qua sự thay thế nguyên tử hydro trên nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ bất kỳ trong vòng b, bao gồm các nguyên tử cacbon và nitơ trong phân định nghĩa về X_{d2} .

Theo một phương án cụ thể, trong 'phần tử thế b', tác nhân liên kết với 'phần tử thế a' có mặt trên X_{d2} hoặc có mặt trên nguyên tử cacbon trong vị trí alpha của X_{d2} .

Theo một phương án cụ thể, trong 'phần tử thế b', tác nhân liên kết với 'phần tử thế a' có mặt trên X_{d2} .

Theo sáng chế, vòng b được liên kết vào vị trí còn lại của phân tử như sau:

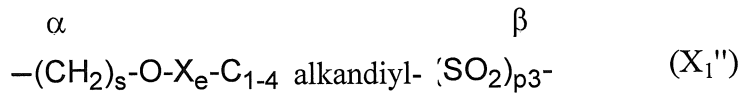
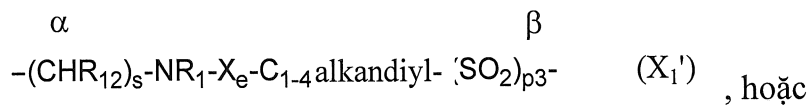


Theo sáng chế, tác nhân liên kết (-a-) được liên kết vào vị trí còn lại của phân tử như được mô tả dưới đây:

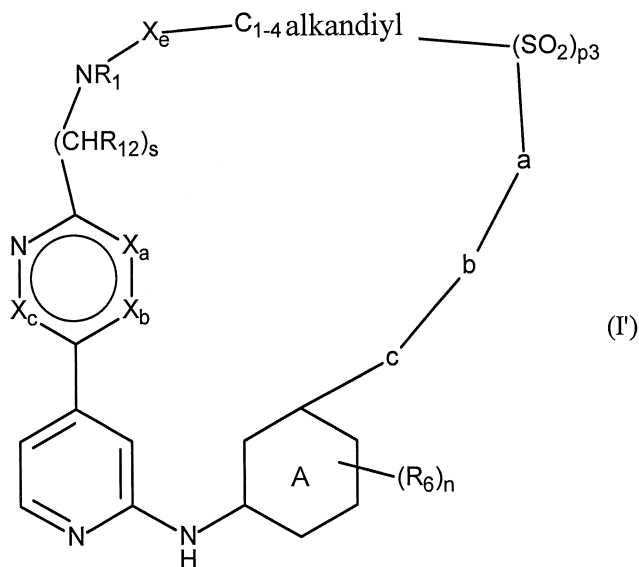
$-X_1-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-b-$; $-X_1-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-b-$; $-X_1-C(=O)-NR_4-C(R_{5b})_2-b-$.

Theo sáng chế, X_1 là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkandiy1-(SO_2)_{p3}-$ hoặc

$-(CH_2)_s-O-X_e-C_{1-4}alkandiy1-(SO_2)_{p3}-$ được gắn vào vị trí còn lại của phân tử như sau:



được gắn vào nguyên tử cacbon, nguyên tử nitơ (khi s là 0 trong công thức (X₁')) hoặc nguyên tử oxy (khi s là 0 trong công thức (X₁'')) trong vị trí α với vòng chứa X_a, X_b và X_c, và được gắn với nhóm tại vị trí β ((SO₂)_{p3} hoặc C₁₋₄alkandiyl (khi p₃ là 0)) với biến a. Trong cả hai công thức X₁ C₁₋₄alkandiyl được thể tùy ý theo phạm vi. Ví dụ, khi -X₁- là -(CHR₁₂)_s-NR₁-X_e-C₁₋₄alkandiyl-(SO₂)_{p3}-, hợp chất có công thức (I') được tạo ra:



Thuật ngữ “đối tượng” được sử dụng ở đây, dùng để chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú (ví dụ, mèo, chó, động vật linh trưởng hoặc người), tốt hơn nữa là người, là người đã hoặc đang là đối tượng được điều trị, theo dõi hoặc thử nghiệm.

Thuật ngữ “lượng điều trị hiệu quả” được sử dụng ở đây, dùng để chỉ lượng hợp chất hoạt tính hoặc chất thuốc tạo ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng thuốc trong hệ mô, động vật hoặc người được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ hoặc thầy thuốc lâm sàng khác, gồm sự giảm bớt hoặc đảo ngược các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn đang được điều trị.

Thuật ngữ “chế phẩm” được dùng để bao gồm sản phẩm chứa các thành phần xác định với lượng xác định, cũng như sản phẩm bất kỳ mà tạo ra, trực tiếp hoặc gián tiếp, từ hỗn hợp của các thành phần xác định với lượng xác định.

Thuật ngữ “việc điều trị”, được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ tất cả các quy trình mà có thể làm chậm, làm gián đoạn, làm ngừng lại hoặc làm dừng sự tiến triển của bệnh, nhưng không cần thiết phải chỉ ra sự loại bỏ hoàn toàn tất cả các triệu chứng.

Thuật ngữ “hợp chất theo sáng chế” được sử dụng ở đây, được dùng để bao gồm các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dùng, và solvat của chúng.

Như được sử dụng ở đây, công thức hóa học bất kỳ với các liên kết chỉ được thể hiện dưới dạng đường nét liền và không phải là các liên kết không xác định hoặc liên kết có hướng, hoặc theo cách khác là có cấu hình cụ thể (ví dụ, *R*, *S*) quanh một hoặc nhiều nguyên tử, dự tính mỗi chất đồng phân lập thể có thể có, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể.

Bất cứ khi nào một trong các hệ vòng, được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể, thì các phần tử thể đó có thể thay thế nguyên tử hydro bất kỳ được liên kết với nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ trong hệ vòng.

Ở phần trên và ở phần dưới đây, thuật ngữ “hợp chất có công thức (I)” được dùng để bao gồm các chất đồng phân lập thể của chúng và các dạng tautome của chúng.

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể”, “dạng đồng phân lập thể” hoặc “dạng đồng phân hóa học lập thể” ở phần trên hoặc ở phần dưới đây được sử dụng thay thế cho nhau.

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế dưới dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể.

Các chất đồng phân đối ảnh là các chất đồng phân lập thể mà là các ảnh gương không thể chồng khít của nhau. Hỗn hợp 1:1 của một cặp chất đồng phân đối ảnh là raxemat hoặc hỗn hợp raxemic.

Các chất đồng phân atrop (hoặc chất đồng phân atrop) là các chất đồng phân lập thể có cấu hình không gian đặc biệt, tạo ra sự quay hạn chế quanh liên kết đơn, do sự cản trở không gian lớn. Đối với các hợp chất theo sáng chế, điều này có thể là do tác nhân liên kết ($-X_1-a-b-c-$) trong vòng lớn. Tất cả các dạng đồng phân atrop của các hợp chất có công thức (I) đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các chất đồng phân không đối quang (hoặc chất đồng phân không đối quang) là các chất đồng phân lập thể mà không phải là chất đồng phân đối ảnh, nghĩa là chúng không được đề cập đến dưới dạng ảnh gương. Nếu hợp chất chứa một liên kết đôi, thì phân tử thể có thể ở dạng cấu hình E hoặc Z. Phân tử thể trên gốc vòng no (một phần) hóa trị hai có thể có cấu hình cis hoặc trans; ví dụ nếu hợp chất chứa nhóm xycloalkyl được thế hai lần, thì phân tử thể này có thể ở dạng cấu hình cis hoặc trans. Do đó, sáng chế bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân atrop, chất đồng phân không đối quang, raxemat, chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân cis, chất đồng phân trans và hỗn hợp của chúng, các dạng đồng phân hóa học thích hợp bất kỳ khác.

Nghĩa của tất cả các thuật ngữ, nghĩa là chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân atrop, chất đồng phân không đối quang, raxemat, chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân cis, chất đồng phân trans và hỗn hợp của chúng đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình.

Cấu hình tuyệt đối được xác định theo hệ thống Cahn-Ingold-Prelog. Cấu hình của một nguyên tử không đối xứng được xác định bằng R hoặc S. Các chất đồng phân lập thể đã phân giải mà cấu hình tuyệt đối của chúng không được biết có thể được xác định bằng (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng mà chúng quay ánh sáng phân cực phẳng. Ví dụ, chất đồng phân đối ảnh đã phân giải mà cấu hình tuyệt đối của chúng chưa được biết có thể được ký hiệu bằng (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng mà chúng quay ánh sáng phân cực phẳng.

Khi chất đồng phân lập thể cụ thể được nhận biết, có nghĩa là chất đồng phân lập thể nêu trên về cơ bản là tự do, nghĩa là được kết hợp với ít hơn 50%, tốt hơn là ít hơn 20%, tốt hơn nữa là ít hơn 10%, thậm chí tốt hơn nữa là ít hơn 5%, cụ thể là ít hơn 2% và tốt nhất là ít hơn 1%, các chất đồng phân lập thể khác. Do đó, khi hợp chất có công thức (I) ví dụ được xác định là (R), thì có nghĩa là hợp chất này về cơ bản là không chứa chất đồng phân (S); khi hợp chất có công thức (I) ví dụ được xác định là E, thì có nghĩa là hợp chất này về cơ bản không chứa chất đồng phân Z; khi hợp chất có công thức (I) ví dụ được xác định là cis, điều này có nghĩa là hợp chất này về cơ bản không chứa chất đồng phân trans.

Một số trong số các hợp chất có công thức (I) cũng có thể tồn tại ở dạng tautome của chúng. Các dạng như vậy có thể tồn tại, nằm trong phạm vi của sáng chế.

Sau đó hợp chất đơn có thể tồn tại ở cả dạng đồng phân lập thể và dạng tautome. Đối với việc sử dụng để điều trị bệnh, các muối của các hợp chất có công thức (I) và solvat của chúng, là các hợp chất trong đó ion đối là được dụng. Tuy nhiên, muối của các axit và bazơ là không được dụng cũng có thể được sử dụng, ví dụ, trong việc bào chế hoặc tinh chế hợp chất được dụng. Tất cả các muối, cho dù là được dụng hay không đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Muối cộng được dụng như được đề cập ở phần trên hoặc phần dưới đây đều được hiểu là bao gồm các dạng muối cộng bazơ và muối cộng axit không độc có tác dụng điều trị bệnh mà các hợp chất có công thức (I) và solvat của chúng, có thể tạo ra. Muối cộng axit được dụng có thể thu được một cách thuận lợi bằng cách xử lý dạng bazơ bằng axit thích hợp như vậy. Các axit thích hợp bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit halohydric, ví dụ, axit clohydric hoặc axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự; hoặc các axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, axit propanoic, axit hydroxyaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic (nghĩa là etandioic), axit malonic, axit succinic (nghĩa là axit butandioic), axit maleic, axit fumaric, axit malic, axit tartaric, axit citric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, axit xyclamic, axit salixylic, axit p-aminosalixylic, axit pamoic và các axit tương tự. Ngược lại, các dạng muối nêu trên có thể được biến đổi bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp thành dạng bazơ tự do.

Các hợp chất có công thức (I) và solvat của chúng chứa proton axit cũng có thể được biến đổi thành các dạng muối cộng amin hoặc muối cộng kim loại không độc của chúng bằng cách xử lý bằng các bazơ vô cơ và hữu cơ thích hợp. Các dạng muối bazơ thích hợp bao gồm, ví dụ, muối amoni, muối của kim loại kiềm và kiềm thổ, ví dụ, muối lithi, natri, kali, magie, canxi và các loại muối tương tự, các muối với bazơ hữu cơ, ví dụ, amin thơm và béo bậc một, bậc hai và bậc ba như metylamin, etylamin, propylamin, isopropylamin, bốn chất đồng phân 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, muối hydrabamin, và các muối với axit amin như, ví dụ, arginin, lysin và các loại tương tự. Ngược lại, dạng muối có thể được biến đổi bằng cách xử lý bằng axit thành dạng axit tự do.

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

Hợp chất theo sáng chế như được điều chế trong các quy trình như được mô tả dưới đây có thể được tổng hợp dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh, cụ thể là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh, có thể được tách khỏi nhau theo các quy trình phân giải đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các phương pháp tách các dạng đồng phân đối ảnh của các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, bao gồm phương pháp sắc ký lỏng sử dụng pha tĩnh không đối xứng. Dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết nêu trên cũng có thể thu được từ các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết tương ứng của các nguyên liệu thích hợp, với điều kiện là phản ứng này xuất hiện dưới dạng lập thể đặc thù. Tốt hơn là nếu cần đến chất đồng phân lập thể cụ thể, thì hợp chất nêu trên sẽ được tổng hợp bằng các phương pháp điều chế lập thể đặc thù. Các phương pháp này sẽ sử dụng thuận lợi các nguyên liệu tinh khiết đồng phân đối ảnh.

Theo sáng chế, nguyên tố, cụ thể là khi được đề cập liên quan đến hợp chất có công thức (I), bao gồm tất cả các chất đồng vị và hỗn hợp đồng vị của nguyên tố này xuất hiện tự nhiên hoặc được sản xuất tổng hợp, với dạng có sẵn trong tự nhiên hoặc dạng được làm giàu chất đồng vị. Các hợp chất được đánh dấu phóng xạ có công thức (I) có thể bao gồm chất đồng vị hoạt hóa phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br và ^{82}Br . Tốt hơn là, chất đồng vị hoạt hóa phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^2H , ^3H , ^{11}C và ^{18}F . Tốt hơn nữa là, chất đồng vị hoạt hóa phóng xạ là ^2H .

Cụ thể, các hợp chất đã được đoteri hóa nằm trong phạm vi của sáng chế.

Như được sử dụng trong phần mô tả và các điểm bảo hộ kèm theo, dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi được chỉ rõ trong ngữ cảnh khác. Ví dụ, "hợp chất" dùng để chỉ 1 hợp chất hoặc nhiều hơn 1 hợp chất.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (I), tautome và dạng đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

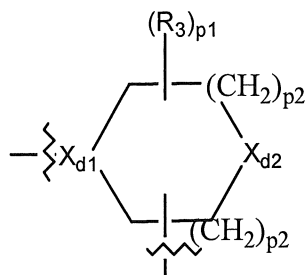
mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

$-X_1-$ là $-(\text{CHR}_{12})_s-\text{NR}_1-\text{X}_c-\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}-(\text{SO}_2)_{p3}-$;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$;

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$;

b là:



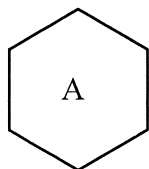
, trong đó vòng b nêu trên có thể chứa các liên kết bổ sung để tạo ra hệ vòng liên kết cầu được chọn từ 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptanyl, 3,9-diazabixyclo[3.3.1]nonyl;

X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là NH;

với điều kiện là ít nhất một trong số X_{d1} và X_{d2} là nitơ;

c là một liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$;



vòng  là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl,

$-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl,

C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-$

R_9 , R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ; cụ thể R_1

là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl,

$-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, halo C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$,

$-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng

C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl

trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}$

alkyl) trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-C(=O)-N(C_{1-4}$

alkyl) $_2$ trong đó mỗi C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy;

hoặc R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{1-4} alkandiyl và C_{2-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

hoặc R_1 và R_{12} được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{1-4} alkandiyl và C_{2-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy C_{1-4} alkyl; halo C_{1-4} alkyl; $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl trong đó C_{1-4} alkyl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng phenyl; C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, Q, $-C(=O)-Q$, hoặc $-SO_2-Q$; hydroxy C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl; hydroxy C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl; hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, R_{10} , $-C(=O)-R_{10}$, hoặc $-SO_2-R_{10}$; hoặc

hai phần tử thế R_3 được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là hydro; $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl; $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$; hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy; hoặc

R_{3a} và R_{3b} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl, halo, hydroxyl, hoặc halo C_{1-4} alkyl;

mỗi R_{3c} và R_{3d} độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl; hoặc

R_{3c} và R_{3d} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác

được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng C₁₋₄alkyloxy, -(C=O)-C₁₋₄alkyl, hoặc -SO₂-NR_{3c}R_{3d};

R₄ là hydro, C₁₋₄alkyl hoặc C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc C₁₋₄alkyl; hoặc

hai phần tử thế R_{5a} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C₂₋₅alkandiyl hoặc -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p-;

R_{5a'} là hydro hoặc C₁₋₄alkyl;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkyl được thế bằng NR_{5b1}R_{5b2}; C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl; hydroxyC₁₋₄alkyl; hydroxyl; C₃₋₆xycloalkyl; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl hoặc C₁₋₄alkyloxy; hoặc

hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C₂₋₅alkandiyl hoặc -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p-;

R_{5b1} và R_{5b2} độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng

C₁₋₄alkyloxy, -(C=O)-C₁₋₄alkyl, hoặc -SO₂-NR_{5b3}R_{5b4};

R_{5b3} và R_{5b4} độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl hoặc -(C=O)-C₁₋₄alkyl; hoặc

R_{5b3} và R_{5b4} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R₆ độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl, hydroxyC₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, -NR_{6a}R_{6b}, hoặc -C(=O)NR_{6a}R_{6b};

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc C₁₋₄alkyl;

mỗi R₇ và R₈ độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, hoặc C₃₋₆xycloalkyl; hoặc

R₇ và R₈ được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 dị vòng khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4

phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

R₉ là C₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, hoặc C₃₋₆cycloalkyl;

mỗi R₁₀ độc lập là vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R₁₁ độc lập là C₃₋₆cycloalkyl, phenyl, hoặc vòng dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R₁₂ độc lập là hydro hoặc C₁₋₄alkyl;

Q là vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl hoặc haloC₁₋₄alkyl;

n là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

m là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2 ;

p là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

p₁ là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

mỗi p₂ độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

mỗi p₃ độc lập là số nguyên có giá trị 0 hoặc 1;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

và muối cộng được dụng, và solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (I), tautome và dạng đồng phân lập thể của chúng, trong đó

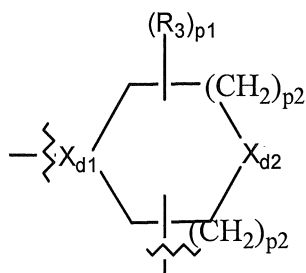
mỗi X_a, X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

-X₁- là -(CHR₁₂)_s-NR₁-X_e-C₁₋₄alkandiyl-(SO₂)_{p3}-;

-X_e- là -C(R₂)₂-;

a là -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r- hoặc -NR₄-C(R_{5b})₂-C(=O)-;

b là:



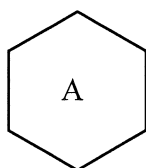
, trong đó vòng b nêu trên có thể chứa các liên kết bổ sung để tạo ra hệ vòng liên kết cầu được chọn từ 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptanyl, 3,9-diazabixyclo[3.3.1]nonyl;

X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là NH;

với điều kiện là ít nhất một trong số X_{d1} và X_{d2} là nitơ;

c là một liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$;



vòng là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, $haloC_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}alkyl)$ trong đó $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)_2$ trong đó mỗi $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy;

hoặc R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{3-4} alkandiyl hoặc C_{3-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{3-4} alkandiyl và C_{3-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy C_{1-4} alkyl; $haloC_{1-4}$ alkyl; $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl trong đó C_{1-4}

$_4\text{alkyl}$ nêu trên có thể tùy ý được thế bằng phenyl; $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxy}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{NR}_{3e}\text{R}_{3f}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{3e}\text{R}_{3f}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_{3e}\text{R}_{3f}$, Q, $-\text{C}(=\text{O})-\text{Q}$, hoặc $-\text{SO}_2-\text{Q}$; $\text{hydroxyC}_{1-4}\text{alkyloxyC}_{1-4}\text{alkyl}$; $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxyhydroxyC}_{1-4}\text{alkyl}$; $\text{hydroxyC}_{1-4}\text{alkyloxyhydroxyC}_{1-4}\text{alkyl}$; hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxyC}_{1-4}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxy}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{NR}_{3e}\text{R}_{3f}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_{3e}\text{R}_{3f}$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_{3e}\text{R}_{3f}$, R_{10} , $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{10}$, hoặc $-\text{SO}_2-\text{R}_{10}$; hoặc

hai phần tử thế R_3 được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$ hoặc $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$;

mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là hydro; $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; $-\text{SO}_2-\text{NR}_{3c}\text{R}_{3d}$; hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxy}$; hoặc

R_{3a} và R_{3b} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, halo, hydroxyl, hoặc $\text{haloC}_{1-4}\text{alkyl}$;

mỗi R_{3c} và R_{3d} độc lập là hydro, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; hoặc

R_{3c} và R_{3d} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, halo, hydroxyl, hoặc $\text{haloC}_{1-4}\text{alkyl}$;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ tùy ý được thế bằng $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxy}$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, hoặc $-\text{SO}_2-\text{NR}_{3c}\text{R}_{3d}$;

R_4 là hydro, $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxyC}_{1-4}\text{alkyl}$;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$; hoặc

hai R_{5a} phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$ hoặc $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$;

$\text{R}_{5a'}$ là hydro hoặc $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng $NR_{5b1}R_{5b2}$; $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; hydroxy $C_{1-4}alkyl$; hydroxyl; $C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $C_{1-4}alkyloxy$; hoặc

hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $C_{2-5}alkandiyl$ hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

R_{5b1} và R_{5b2} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$, $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$, hoặc $-SO_2-NR_{5b3}R_{5b4}$;

R_{5b3} và R_{5b4} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; hoặc

R_{5b3} và R_{5b4} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, hydroxy $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, $-NR_{6a}R_{6b}$, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_7 và R_8 độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, hoặc

$C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc

R_7 và R_8 được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 dị vòng khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

R_9 là $C_{1-4}alkyl$, halo $C_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$;

mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc halo $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{11} độc lập là $C_{3-6}xycloalkyl$, phenyl, hoặc vòng dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 ,

vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R₁₂ độc lập là hydro hoặc C₁₋₄alkyl;

Q là vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl hoặc haloC₁₋₄alkyl;

n là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

m là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2 ;

p là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

p₁ là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

mỗi p₂ độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

mỗi p₃ độc lập là số nguyên có giá trị 0 hoặc 1;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

và muối cộng được dụng, và solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (I), tautome và dạng đồng phân lập thể của chúng, trong đó

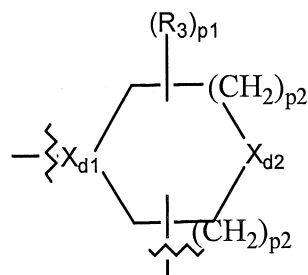
mỗi X_a, X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

-X₁- là -(CHR₁₂)_s-NR₁-X_e-C₁₋₄alkandiyl-(SO₂)_{p3};

-X_e- là -C(R₂)₂-;

a là -NR₄-C(=O)-[C(R_{5b})₂]_r- hoặc -NR₄-C(R_{5b})₂-C(=O)-;

b là:

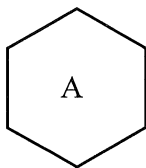


, trong đó vòng b nêu trên có thể chứa các liên kết bổ sung để tạo ra hệ vòng đã được liên kết cầu được chọn từ 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl;

X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là NH;

c là một liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_{m-}$, $-O-$, $-NR_{5a}-$;



vòng là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$; cụ thể R_1 là hydro,

C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng

C_{3-6} xycloalkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}$ alkyl);

hoặc R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{1-4} alkandiyl và C_{2-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , $-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$;

hoặc R_1 và R_{12} được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl;

mỗi R_3 độc lập là hydro; hydroxy C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyl; hoặc

C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc $-NR_{3e}R_{3f}$; hoặc

hai R_3 phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, hoặc $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl;

R_4 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

hai phần tử thế R_{5a} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

$R_{5a'}$ là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyl được thế bằng $NR_{5b1}R_{5b2}$; C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; hydroxy C_{1-4} alkyl; hydroxyl; C_{3-6} xycloalkyl; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, halo, hydroxyl hoặc C_{1-4} alkyloxy; hoặc

hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

R_{5b1} và R_{5b2} độc lập là hydro, $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_7 và R_8 độc lập là hydro;

mỗi R_{11} độc lập là $C_{3-6}xycloalkyl$;

mỗi R_{12} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

n là số nguyên có giá trị 1;

m là số nguyên có giá trị 1;

p là số nguyên có giá trị 1;

p_1 là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

mỗi p_2 độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị 1;

mỗi p_3 độc lập là số nguyên có giá trị 0 hoặc 1;

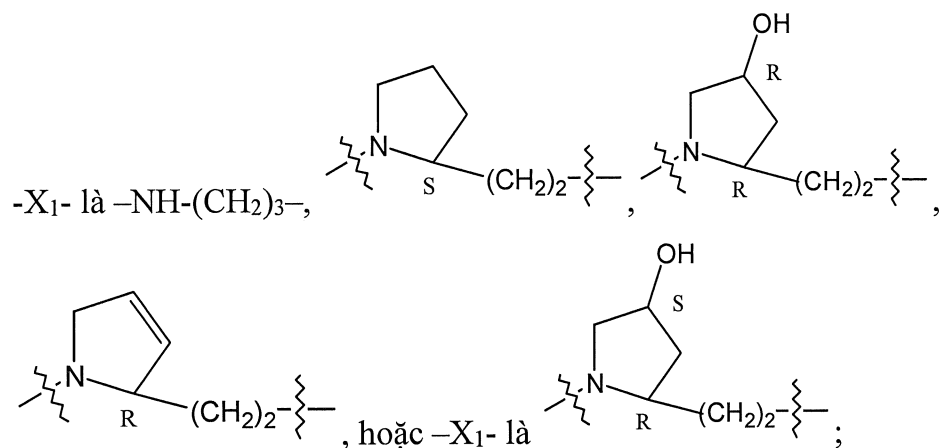
mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị 0 hoặc 1;

và muối cộng được dụng, và solvat của chúng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất mới có công thức (I), tautome và dạng đồng phân lập thể của chúng, trong đó

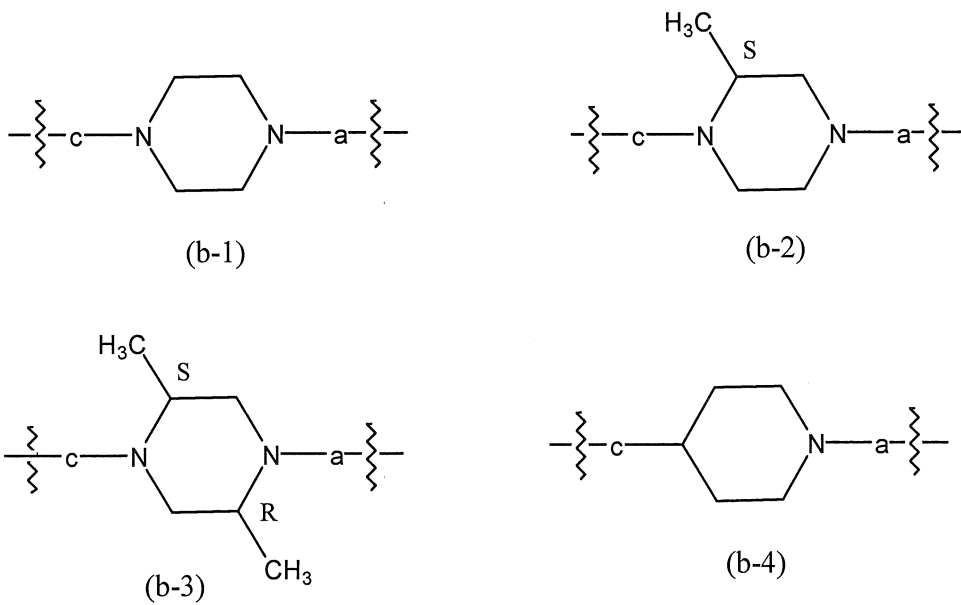
X_a là N;

X_b và X_c là CH;

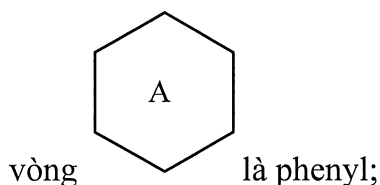


a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_{r-}$;

b là (b-1), (b-2), (b-3) hoặc (b-4):



c là $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_{\text{m}}-$ khi b là (b-1), (b-2) hoặc (b-3); hoặc c là $-\text{O}-$ khi b là (b-4);



R₄ là hydro;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc C₁₋₄alkyl; cụ thể là mỗi R_{5a} là hydro;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; hoặc hai R_{5b} phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C₂-salkandiyl hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

mỗi R_6 độc lập là hydro, hoặc halo;

n là số nguyên có giá trị 1;

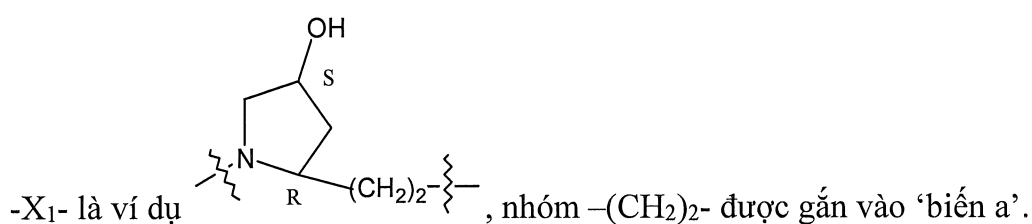
m là số nguyên có giá trị 1;

p là số nguyên có giá trị 1;

r là số nguyên có giá trị 1;

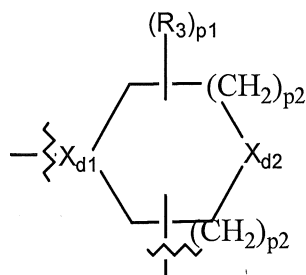
và muối cộng được dụng, và solvat của chúng.

Sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình rằng trong phương án nêu trên trong đó:



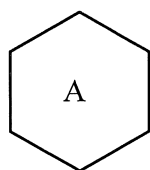
Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong các phương án bất kỳ khác trong đó một hoặc nhiều giới hạn sau đây được áp dụng:

- (i) mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;
- (ii) $-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkandiyl-(SO_2)_{p3}$;
- (iii) $-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$;
- (iv) a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$;
- (v) b là:



, trong đó vòng b nêu trên có thể chứa các liên kết bổ sung để tạo ra hệ vòng liên kết cầu được chọn từ 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl;

- (vi) X_{d1} là CH hoặc N;
- (vii) X_{d2} là NH;
- (viii) c là một liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$;



- (ix) vòng A là phenyl hoặc pyridyl;
 - (x) R_1 là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, hydroxy $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$; cụ thể là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$;
- mỗi R_2 độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng $C_{3-6}xycloalkyl$, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}alkyl)$;
- hoặc R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra $C_{1-4}alkandiyl$ hoặc $C_{2-4}alkendiyl$, mỗi trong số các nhóm $C_{1-4}alkandiyl$ và $C_{2-4}alkendiyl$ nêu trên tùy

- ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , $-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$;
- (xi) mỗi R_3 độc lập là hydro; hydroxy C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyl; hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc $-NR_{3e}R_{3f}$; hoặc hai R_3 phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl;
- (xii) mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, hoặc $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl;
- (xiii) R_4 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;
- (xiv) mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc hai R_{5a} phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;
- (xv) $R_{5a'}$ là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;
- (xvi) mỗi R_{5b} độc lập là hydro; C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyl được thế bằng $NR_{5b1}R_{5b2}$; C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; hydroxy C_{1-4} alkyl; hydroxyl; C_{3-6} xycloalkyl; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, halo, hydroxyl hoặc C_{1-4} alkyloxy; hoặc hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;
- (xvii) R_{5b1} và R_{5b2} độc lập là hydro, $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl;
- (xviii) mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;
- (xix) mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;
- (xx) mỗi R_7 và R_8 độc lập là hydro;
- (xxi) mỗi R_{11} độc lập là C_{3-6} xycloalkyl;
- (xxii) mỗi R_{12} độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; cụ thể là hydro;
- (xxiii) n là số nguyên có giá trị 1;
- (xxiv) m là số nguyên có giá trị 1;
- (xxv) p là số nguyên có giá trị 1;
- (xxvi) p_1 là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;
- (xxvii) mỗi p_2 độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;
- (xxviii) r là số nguyên có giá trị 1;
- (xxix) mỗi p_3 độc lập là số nguyên có giá trị 0 hoặc 1;

(xxx) mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị 0 hoặc 1.

Một phương án khác của sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác trong đó một hoặc nhiều giới hạn sau đây được áp dụng:

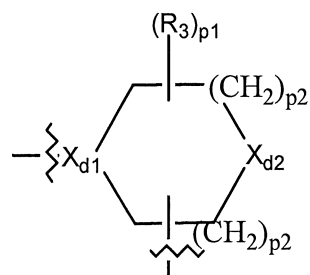
(i) X_a là N; X_b và X_c là CH;

(ii) $-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkandiy-$ l-;

(iii) $-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$;

(iv) a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$; cụ thể a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$;

(v) b là:

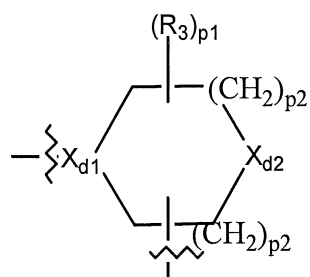


, với điều kiện là tác nhân liên kết với 'phần tử thế' có mặt trên X_{d2} hoặc có mặt trên nguyên tử cacbon trong vị trí alpha của X_{d2} ;

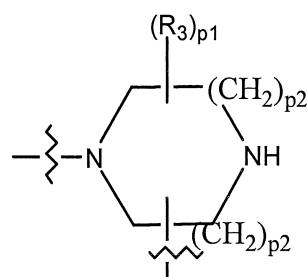
(vi) c là CH_2 ;

(vii) r là 1.

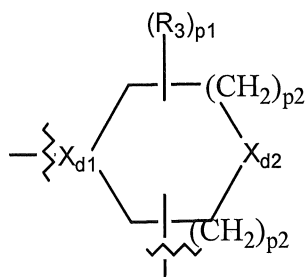
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó b là



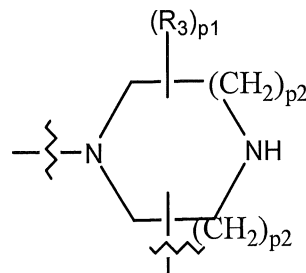
, cụ thể trong đó b là



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó b là



trong đó vòng b nêu trên có thể chứa các liên kết bổ sung để tạo

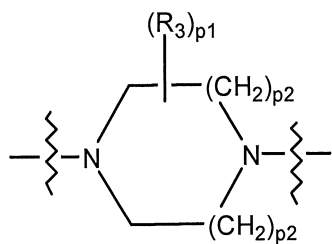


ra hệ vòng liên kết cầu; cụ thể trong đó b là:

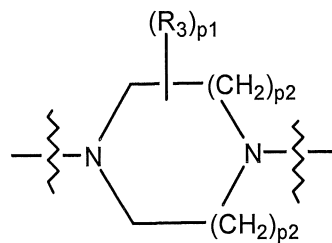
trong đó vòng b nêu

trên có thể chứa các liên kết bổ sung để tạo ra hệ vòng liên kết cầu.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó b là:



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó b là:



trong đó vòng b nêu trên có thể chứa các liên kết bổ sung để tạo ra hệ vòng liên kết cầu.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

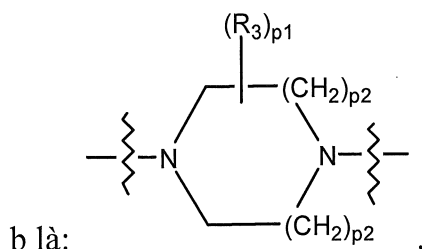
r là 1;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})-NR_1-X_e-C_{1-4}alkandiy1-$ trong đó $C_{1-4}alkandiy1$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc $_{1-4}alkyl$; hoặc $-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{2-4}alkandiy1-$ trong đó $C_{2-4}alkandiy1$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc $_{1-4}alkyl$;

m là 1;

R_6 là khác với $C_{1-4}alkyl$;

R_3 là khác với hydroxyc $_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; và



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

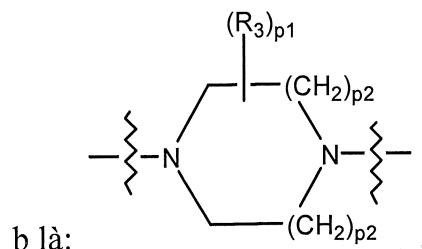
r là 1;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})-NR_1-X_e-C_{1-4}alkandiy1-$ trong đó $C_{1-4}alkandiy1$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc $_{1-4}alkyl$; hoặc $-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{2-4}alkandiy1-$ trong đó $C_{2-4}alkandiy1$ tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyc $_{1-4}alkyl$;

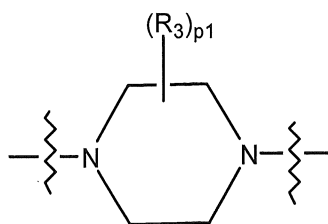
c là CH_2 ;

R_6 là khác với $C_{1-4}alkyl$;

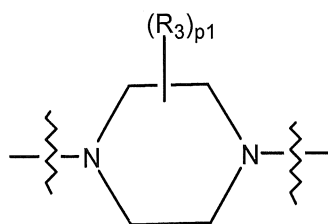
R_3 là khác với hydroxyc $_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; và



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó b là:

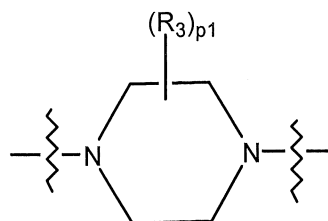


Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó b là:

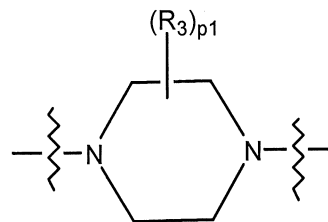


trong đó vòng b nêu trên có thể chứa các liên kết bổ sung để tạo ra hệ vòng liên kết cầu.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó r là 1, và b là:



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó r là 1, và b là:



trong đó vòng b nêu trên có thể chứa liên kết bổ sung để tạo ra hệ vòng liên kết cầu.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong

phương án bất kỳ khác, trong đó vòng b không chứa liên kết bổ sung để tạo ra hệ vòng liên kết cầu.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó r là 1 và X_{d2} là NH.

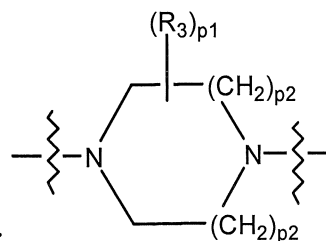
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó r là 1, X_{d1} là N, và X_{d2} là NH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_{d1} là N, và X_{d2} là NH; và c là một liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, là $-SO-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_{d1} là CH, và X_{d2} là NH; và c là $-O-$.

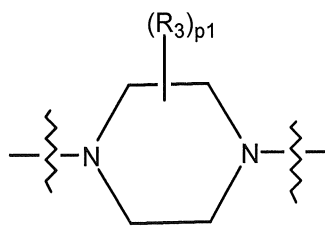
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó khi X_{d1} là N, thì c là một liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$, hoặc $-SO-$; cụ thể là khi X_{d1} là N, thì c là liên kết hoặc $-[C(R_{5a})_2]_m-$; cụ thể hơn là khi X_{d1} là N, thì c là $-[C(R_{5a})_2]_m-$; cụ thể hơn nữa là khi X_{d1} là N, thì c là $-CH_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong



phương án bất kỳ khác, trong đó khi b là: , thì c là khác với $-O-$ hoặc $-NR_{5a}-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong



phương án bất kỳ khác, trong đó khi b là:

, thì c là khác với -O-

hoặc -NR_{5a'}-.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó c là một liên kết hoặc $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2\text{--}$ khi X_{d1} là CH hoặc N; hoặc c cũng có thể là -O- hoặc -NR_{5a'}- khi X_{d1} là CH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó c là một liên kết, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2\text{--}$, -C(=O)-, -SO₂-, hoặc -SO- khi X_{d1} là CH hoặc N; hoặc c cũng có thể là -O- hoặc -NR_{5a'}- khi X_{d1} là CH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_{d1} là CH và X_{d2} là NH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó s là 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó p₃ là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó s là 0 hoặc 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó s là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó s là 0 và p₃ là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó s là 1, p_3 là 0 và R_{12} là H.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó m là 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó p_2 là 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N; X_b và X_c là CH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó một trong số X_a , X_b và X_c là N, và nhóm khác là CH.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

X_a là N; X_b và X_c là CH;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, halo C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-C(=O)-NH_2$; hoặc

R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{3-4} alkandiyl hoặc C_{3-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{3-4} alkandiyl và C_{3-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo,

halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

R_{12} là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dung, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

X_a là N; X_b và X_c là CH;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, halo C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-C(=O)-NH_2$; hoặc

R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{3-4} alkandiyl hoặc C_{3-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{3-4} alkandiyl và C_{3-4} alkendiyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

s là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dung, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

X_a là N; X_b và X_c là CH;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, hoặc $-C(=O)-NH_2$;

hoặc R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{3-4} alkandiyl hoặc C_{3-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{3-4} alkandiyl và C_{3-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , $-NR_7R_8$, hoặc $-NH-SO_2-NR_7R_8$;

s là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó vòng A là phenyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó vòng A là pyridyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; cụ thể R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xycano C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, halo C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xycano C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, halo C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ; hoặc R_1 được đưa ra cùng với một R_2 hoặc R_{12} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề

cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, $-C(=O)-C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)-haloC_{1-4}alkyl$, $hydroxyC_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}alkyl-R_{11}$; hoặc R_1 được đưa ra cùng với một R_2 hoặc R_{12} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$, $-C(=O)-C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)-haloC_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyl$, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}alkyl-R_{11}$; hoặc R_1 được đưa ra cùng với một R_2 hoặc R_{12} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 và R_{12} không được đưa ra cùng nhau.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$;

mỗi R_2 độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng $C_{3-6}cycloalkyl$, $carboxyl$, $-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}alkyl)$; hoặc

R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra $C_{1-4}alkandiyl$ hoặc $C_{2-4}alkendiyl$, mỗi trong số các nhóm $C_{1-4}alkandiyl$ và $C_{2-4}alkendiyl$ nêu trên tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ $hydroxyl$, oxo , $halo$, $xyano$, N_3 , $-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$; R_{12} là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

R_1 là khác với $hydroxyC_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$;

s là 0.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

R_1 là khác với hydroxyC₁₋₄alkyl hoặc C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl;

R_1 và R_{12} không được đưa ra cùng nhau;

R_{12} là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là hydro, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, xycanoC₁₋₄alkyl, -C(=O)-C₁₋₄alkyl, -C(=O)-haloC₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, C₁₋₄alkyl được thế bằng R₁₁, -C(=O)-R₁₁, hoặc -C(=O)-C₁₋₄alkyl-R₁₁; hoặc R_1 được đưa ra cùng với một R_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, -C(=O)-C₁₋₄alkyl, -C(=O)-haloC₁₋₄alkyl, hydroxyC₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, C₁₋₄alkyl được thế bằng R₁₁, -C(=O)-R₁₁, hoặc -C(=O)-C₁₋₄alkyl-R₁₁; hoặc R_1 được đưa ra cùng với một R_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₂₋₄alkynyl, -C(=O)-C₁₋₄alkyl, -C(=O)-haloC₁₋₄alkyl, haloC₁₋₄alkyl, -C(=O)NR₇R₈, -SO₂-R₉, R₁₁, C₁₋₄alkyl được thế bằng R₁₁, -C(=O)-R₁₁, hoặc -C(=O)-C₁₋₄alkyl-R₁₁; hoặc R_1 được đưa ra cùng với một R_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là hydro, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, hydroxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkyl được thế bằng R₁₁, hoặc -C(=O)-R₁₁; cụ thể là hydro, C₁₋₄alkyl, C₂₋₄alkenyl, C₁₋₄alkyl được thế bằng R₁₁, hoặc -C(=O)-R₁₁;

mỗi R_2 độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng:

$C_{3-6}xycloalkyl$, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}alkyl)$;

hoặc

R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra $C_{1-4}alkandiyl$ hoặc $C_{2-4}alkendiyl$, mỗi trong số các nhóm $C_{1-4}alkandiyl$ và $C_{2-4}alkendiyl$ nêu trên tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , $-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$; hoặc R_1 được đưa ra cùng với một R_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là hydro, hoặc R_1 được đưa ra cùng với một R_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 là khác với hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó khi R_1 và R_2 được đưa vào cùng nhau, chúng tạo ra $C_{3-4}alkandiyl$ hoặc $C_{3-4}alkendiyl$, mỗi trong số các nhóm $C_{3-4}alkandiyl$ và $C_{3-4}alkendiyl$ nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy $C_{1-4}alkyl$, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó khi R_1 và R_{12} được đưa vào cùng nhau, chúng tạo ra $C_{3-4}alkandiyl$ hoặc $C_{3-4}alkendiyl$, mỗi trong số các nhóm $C_{3-4}alkandiyl$ và $C_{3-4}alkendiyl$

tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl, $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, halo C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}alkyl)$ trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-C(=O)-N(C_{1-4}alkyl)_2$ trong đó mỗi C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy; hoặc

R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{3-4} alkandiyl hoặc C_{3-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{3-4} alkandiyl và C_{3-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$; hoặc

R_1 và R_{12} được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{3-4} alkandiyl hoặc C_{3-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{3-4} alkandiyl và C_{3-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_2 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_2 là hydro; hoặc R_1 và R_2 được đưa vào cùng nhau.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế hydroxyl; và trong đó các biến R_2 khác là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_4 là hydro.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng đơn vòng no có 6 cạnh chứa lên đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N hoặc O, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó mỗi R_{10} độc lập là morpholinyl hoặc piperazinyl tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế C_{1-4} alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó mỗi R_{11} độc lập là C_{3-6} cycloalkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó CHR_{12} là CH_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_{12} là H.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó c là CH_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó c là $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_{m-}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_{r-}$ hoặc $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_{r-}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_{r-}$; và r là 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó a là $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó trong ‘phần tử thế b’, tác nhân liên kết với ‘phần tử thế a’ có mặt trên X_{d2} hoặc có mặt trên nguyên tử cacbon trong vị trí alpha của X_{d2} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó trong ‘phần tử thế b’, tác nhân liên kết với ‘phần tử thế a’ có mặt trên X_{d2} .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó trong ‘phần tử thế b’, tác nhân liên kết với ‘phần tử thế a’ có mặt trên X_{d2} ; và trong đó p1 là 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó $-\text{X}_1-$ là $-(\text{CHR}_{12})-\text{NR}_1-\text{X}_e-\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}-$ trong đó C_1-

alkandiyl tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyC₁₋₄alkyl; hoặc -X₁- là -NR₁-X_e-C₂₋₄alkandiyl- trong đó:

C₂₋₄alkandiyl tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxyC₁₋₄alkyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó -X₁- là:

-(CHR₁₂)-NR₁-X_e-C₁₋₄alkandiyl-; hoặc -X₁- là -NR₁-X_e-C₂₋₄alkandiyl-.

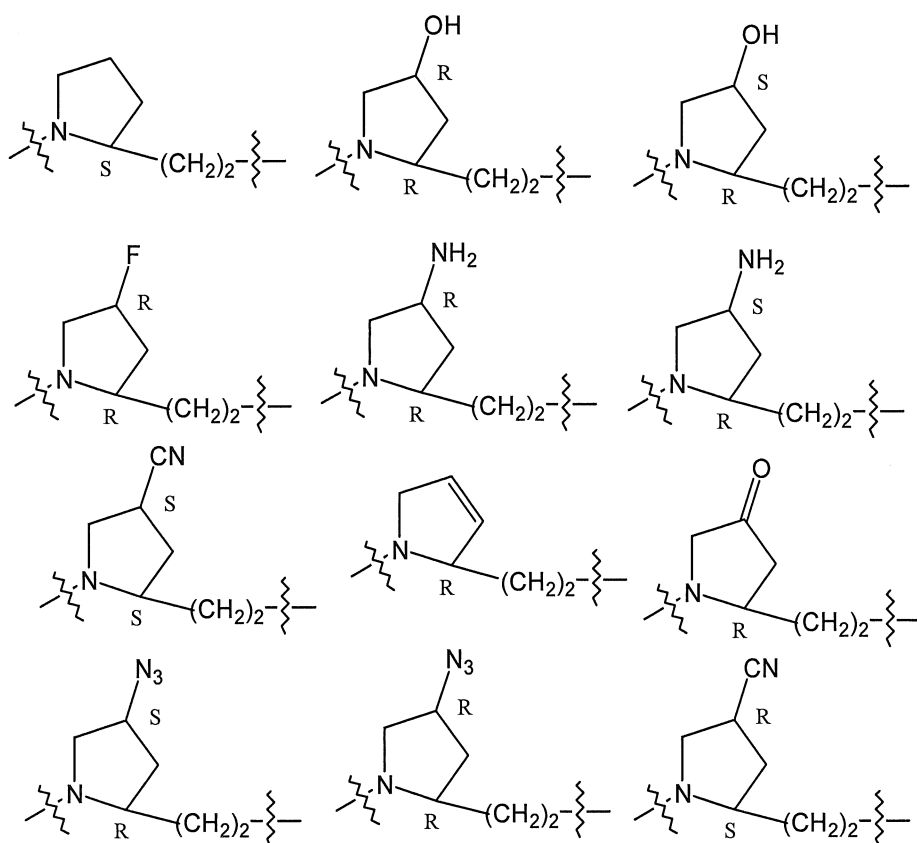
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó p là 1.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R₃ là H.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R₆ là H.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

-X₁- là -CH₂-NR₁-CH₂-C₁₋₄alkandiyl-, -NR₁-CH₂-C₂₋₄alkandiyl-, hoặc -X₁- là một trong số các nhóm sau đây trong đó -(CH₂)₂- được gắn vào 'biến a':

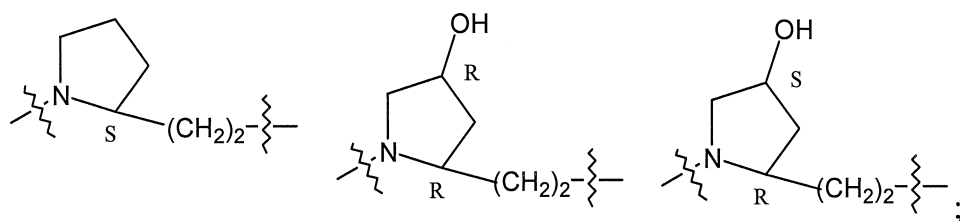


R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; cụ thể R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl;

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$; cụ thể a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; cụ thể hơn a là $-NR_4-C(=O)-CH_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dùng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

$-X_1-$ là $-NH-(CH_2)_3-$, hoặc $-X_1-$ là một trong số các nhóm sau đây trong đó $-(CH_2)_2-$ được gắn vào 'biến a':

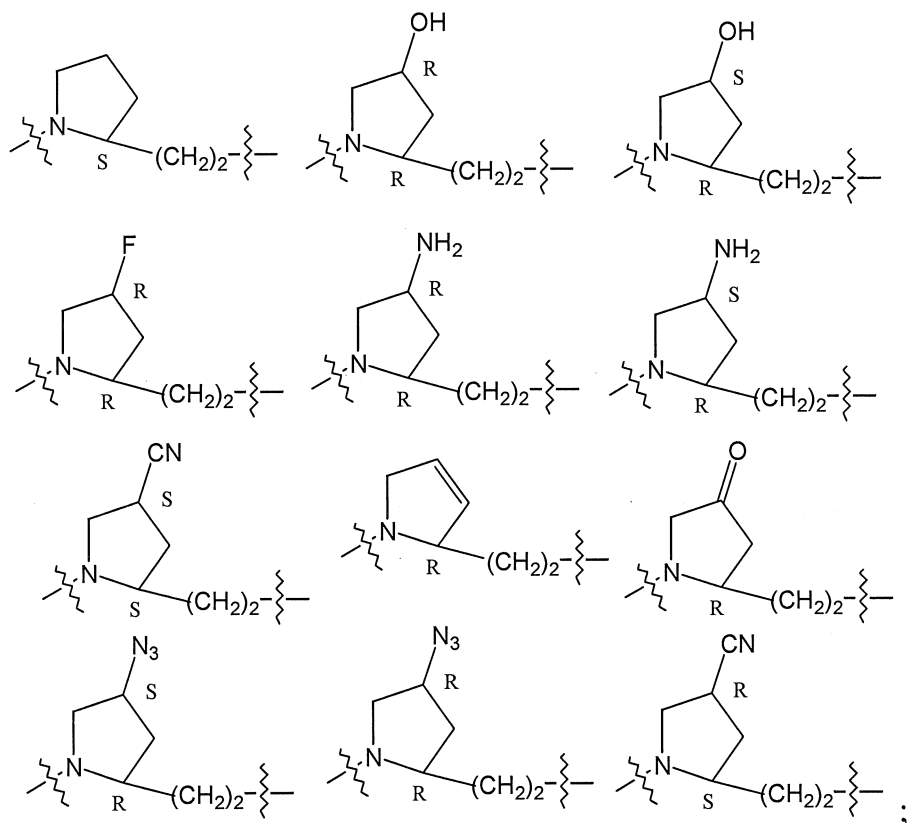


a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$; cụ thể a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; cụ thể hơn a là $-NR_4-C(=O)-CH_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dùng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong

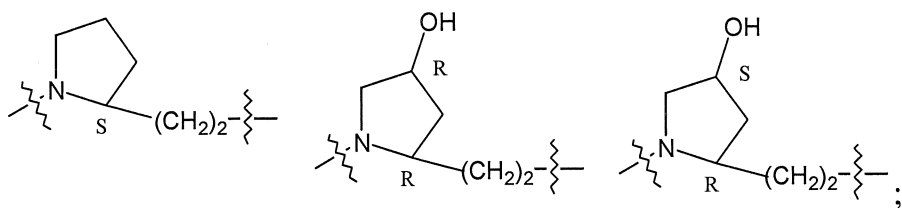
phương án bất kỳ khác, trong đó $-X_1-$ là $-\text{CH}_2-\text{NR}_1-\text{CH}_2-\text{C}_{1-4}\text{alkandiy1-}$ hoặc $-\text{NR}_1-\text{CH}_2-\text{C}_{1-4}\text{alkandiy1-}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó $-X_1-$ là một trong số các nhóm sau đây trong đó $-(\text{CH}_2)_2-$ được gắn vào 'biến a':



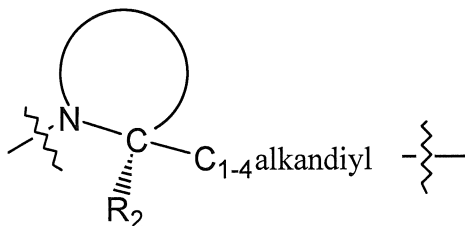
a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$ hoặc $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$; cụ thể a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; cụ thể hơn a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó $-X_1-$ là một trong số các nhóm sau đây trong đó $-(\text{CH}_2)_2-$ được gắn vào 'biến a':

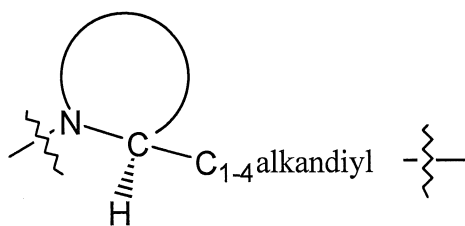


a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$ hoặc $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$; cụ thể a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; cụ thể hơn a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó nếu R_1 được đưa ra cùng với một R_2 , liên kết theo hướng phần tử thể R_2 thứ hai được định hướng như được thể hiện dưới đây:

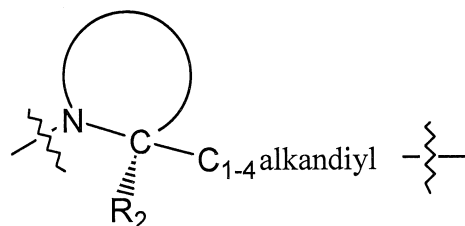


Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó nếu R_1 được đưa ra cùng với một R_2 , thì $-\text{X}_1-$ là nhóm sau đây trong đó $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ được gắn vào 'biến a':



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 luôn luôn được đưa vào cùng với một R_2 .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó R_1 luôn luôn được đưa vào cùng với một R_2 , và liên kết theo hướng phần tử thể R_2 thứ hai được định hướng như được thể hiện dưới đây:



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$; $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxyc₁₋₄alkyl; haloC₁₋₄alkyl; $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl; $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl trong đó C₁₋₄alkyl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng phenyl; C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C₁₋₄alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, hoặc $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$; hydroxyc₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkyloxyhydroxyc₁₋₄alkyl; hydroxyc₁₋₄alkyloxyhydroxyc₁₋₄alkyl; hoặc C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C₁₋₄alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, R₁₀, $-C(=O)-R_{10}$, hoặc $-SO_2-R_{10}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó mỗi R_3 độc lập là hydro; hydroxyc₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkyl; hoặc C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc $-NR_{3e}R_{3f}$; hoặc hai R_3 phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C₂₋₅alkandiyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; và

c là một liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, -O- hoặc $-NR_{5a}-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; r là 1; và

c là một liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, -O- hoặc $-NR_{5a}-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; r là 1; và

c là một liên kết, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_{m-}$, $-\text{O}-$ hoặc $-\text{NR}_{5a}-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_{r-}$; r là 1; và c là $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_{m-}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_{r-}$; r là 1; và c là $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_{m-}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_{r-}$; r là 1; và c là $-\text{CH}_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_{r-}$; r là 1; và c là $-\text{CH}_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra:

$\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$ hoặc $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, cụ thể là $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N; và trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra; $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$ hoặc $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, cụ thể là $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

a là $\text{--NR}_4\text{--C(=O)--[C(R}_{5b})_2]_r\text{--}$; và trong đó hai R_{5b} phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$ hoặc $\text{--(CH}_2)_p\text{--O--(CH}_2)_p\text{--}$, cụ thể là $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

a là $\text{--NR}_4\text{--C(=O)--[C(R}_{5b})_2]_r\text{--}$; và trong đó hai R_{5b} phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$ hoặc $\text{--(CH}_2)_p\text{--O--(CH}_2)_p\text{--}$, cụ thể là $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

a là $\text{--NR}_4\text{--C(=O)--[C(R}_{5b})_2]_r\text{--}$; r là 1; và trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$ hoặc $\text{--(CH}_2)_p\text{--O--(CH}_2)_p\text{--}$, cụ thể là $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

a là $\text{--NR}_4\text{--C(=O)--[C(R}_{5b})_2]_r\text{--}$; r là 1; và trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$ hoặc $\text{--(CH}_2)_p\text{--O--(CH}_2)_p\text{--}$, cụ thể là $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

a là $\text{--NR}_4\text{--C(=O)--[C(R}_{5b})_2]_r\text{--}$; r là 1; trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$ hoặc $\text{--(CH}_2)_p\text{--O--(CH}_2)_p\text{--}$, cụ thể là $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$; và c là $\text{--CH}_2\text{--}$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r là 1; trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$ hoặc $-(\text{CH}_2)_p-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$, cụ thể là $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$; và c là $-\text{CH}_2-$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó $-\text{X}_1-$ là $-\text{NR}_1-\text{X}_e-\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}-$ trong đó gốc $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

$-\text{X}_e-$ là $-\text{C}(\text{R}_2)_2-$; và

R_1 được đưa vào cùng với R_2 để tạo ra $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ hoặc $\text{C}_{2-4}\text{alkendiyl}$, mỗi trong số các nhóm $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ và $\text{C}_{2-4}\text{alkendiyl}$ nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$, hoặc $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

$-\text{X}_1-$ là $-\text{NR}_1-\text{X}_e-\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}-$ trong đó gốc $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

$-\text{X}_e-$ là $-\text{C}(\text{R}_2)_2-$; và

R_1 được đưa vào cùng với R_2 để tạo ra $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ hoặc $\text{C}_{2-4}\text{alkendiyl}$, mỗi trong số các nhóm $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ và $\text{C}_{2-4}\text{alkendiyl}$ nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$, hoặc $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}_7\text{R}_8$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó $-\text{X}_1-$ là $-\text{NR}_1-\text{X}_e-\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}-$ trong đó gốc $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;

$-\text{X}_e-$ là $-\text{C}(\text{R}_2)_2-$; và

R_1 được đưa vào cùng với R_2 để tạo ra $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ được thế bằng 1 phần tử thế hydroxyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

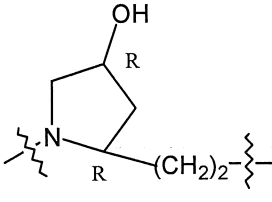
- X_1 - là $-NR_1-X_e-C_{1-4}alkandiyl-$ trong đó gốc $C_{1-4}alkandiyl$ nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy $C_{1-4}alkyl$;

- X_e - là $-C(R_2)_2-$; và

R_1 được đưa vào cùng với R_2 để tạo ra $C_{1-4}alkandiyl$ được thế bằng 1 phân tử thế hydroxyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong

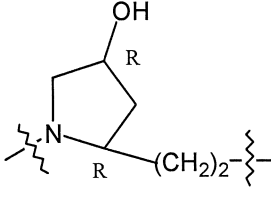
phương án bất kỳ khác, trong đó $-X_1-$ là:



trong đó $-(CH_2)_2-$ được gắn vào 'biến a'.

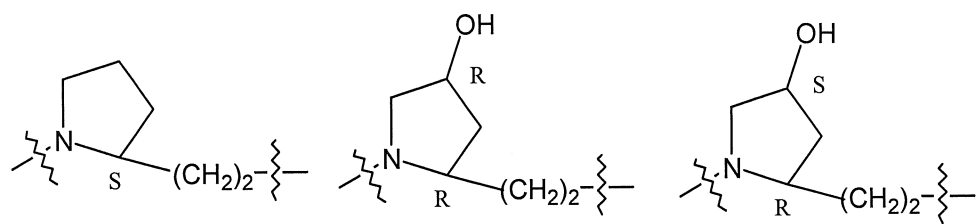
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong

phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N; và $-X_1-$ là:

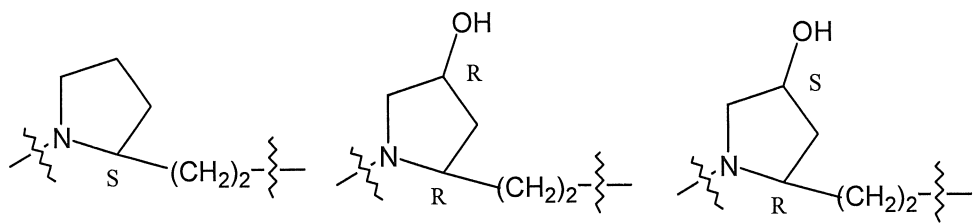


trong đó $-(CH_2)_2-$ được gắn vào 'biến a'.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó $-X_1-$ là một trong số các nhóm sau đây trong đó $-(CH_2)_2-$ được gắn vào 'biến a':



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N; và $-X_1-$ là một trong số các nhóm sau đây trong đó $-(CH_2)_2-$ được gắn vào 'biến a':



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; r là 1; trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl;
c là $-CH_2-$;

$-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{1-4}$ alkandiyl- trong đó gốc C_{1-4} alkandiyl nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy C_{1-4} alkyl;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$; và

R_1 được đưa vào cùng với R_2 để tạo ra C_{1-4} alkandiyl được thế bằng 1 phần tử thế hydroxyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$; r là 1; trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl;
c là $-CH_2-$;

$-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{1-4}$ alkandiyl- trong đó gốc C_{1-4} alkandiyl nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy C_{1-4} alkyl;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$; và

R_1 được đưa vào cùng với R_2 để tạo ra C_{1-4} alkandiyl được thế bằng 1 phần tử thế hydroxyl.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_{r-}$; r là 1; trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl;

c là $-CH_2-$;

$-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{1-4}$ alkandiyl- trong đó gốc C_{1-4} alkandiyl nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy C_{1-4} alkyl;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$; và

R_1 được đưa vào cùng với R_2 để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{1-4} alkandiyl và C_{2-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_{r-}$; r là 1; trong đó hai R_{5b} phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl;

c là $-CH_2-$;

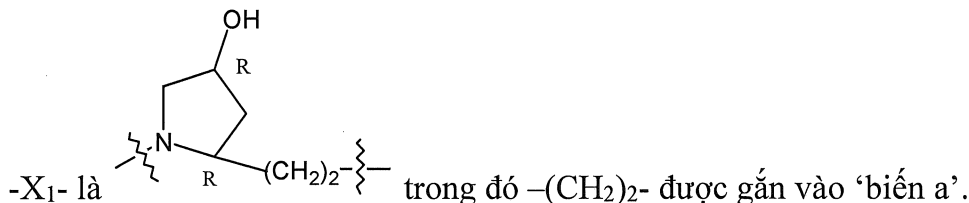
$-X_1-$ là $-NR_1-X_e-C_{1-4}$ alkandiyl- trong đó gốc C_{1-4} alkandiyl nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy C_{1-4} alkyl;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$; và

R_1 được đưa vào cùng với R_2 để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{1-4} alkandiyl và C_{2-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$.

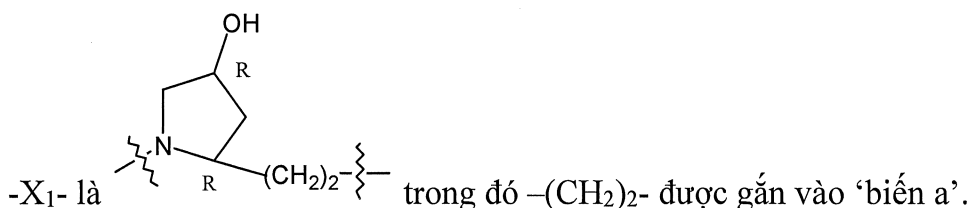
Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r là 1; trong đó hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$;
c là $-\text{CH}_2-$; và



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

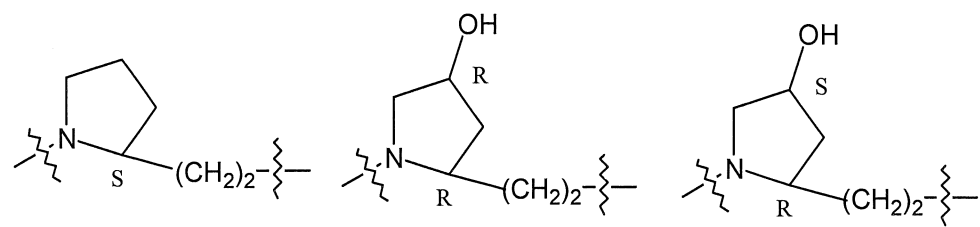
a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r là 1; trong đó hai R_{5b} phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$;
c là $-\text{CH}_2-$; và



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó:

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r là 1; trong đó hai R_{5b} phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{2-5}\text{alkandiyl}$;
c là $-\text{CH}_2-$; và

$-\text{X}_1-$ là một trong số các nhóm sau đây trong đó $-(\text{CH}_2)_2-$ được gắn vào ‘biến a’:

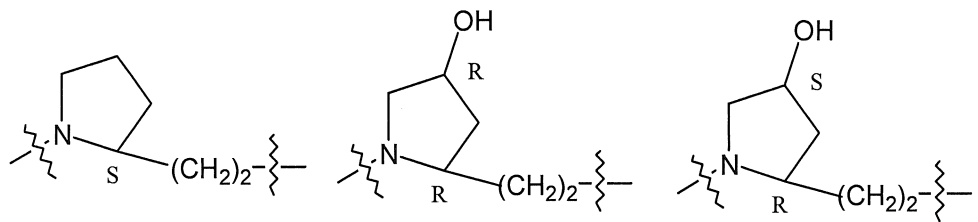


Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ của chúng như được đề cập trong phương án bất kỳ khác, trong đó X_a là N;

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$; r là 1; trong đó hai R_{5b} phần tử thế được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl;

c là $-\text{CH}_2-$; và

$-\text{X}_1-$ là một trong số các nhóm sau đây trong đó $-(\text{CH}_2)_2-$ được gắn vào ‘biến a’:



Theo một phương án, sáng chế đề cập đến nhóm phụ có công thức (I) như được xác định trong các sơ đồ phản ứng chung.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất 2, 6, 10, 23, 33, 36, 44, 46, 47, 53, 54, 55, 56, 57, 59, 62, 65, 66, 76, 104, và 107, tautome và dạng đồng phân lập thể của chúng, và muối cộng được dụng, và solvat của chúng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất 43, 107, 1, 62, 57, 56, 64, 20, 22, 81, 65, 53, 97, 11, 35, 52, 89, 96 và 50, tautome và dạng đồng phân lập thể của chúng, và muối cộng được dụng, và solvat của chúng.

Theo một phương án hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được nêu làm ví dụ, tautome và dạng đồng phân lập thể của chúng, và các bazơ tự do, muối cộng được dụng, và solvat của chúng.

Tất cả các hỗn hợp có thể có của các phương án được chỉ ra ở trên được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Phương pháp điều chế các hợp chất có công thức (I)

Trong phần này, như trong tất cả các phần khác trừ khi được quy định theo cách khác, phần tham khảo công thức (I) cũng bao gồm tất cả các nhóm phụ khác và các ví dụ về chúng như được xác định trong bản mô tả.

Phương pháp điều chế chung trong một số các ví dụ điển hình của các hợp chất có công thức (I) được mô tả dưới đây và trong các ví dụ cụ thể, và thường được điều chế từ các nguyên liệu có bán trên thị trường hoặc được điều chế bằng các quy trình tổng hợp tiêu chuẩn thường được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên

quan. Các sơ đồ dưới đây chỉ được hiểu là để thể hiện các ví dụ của sáng chế và không được hiểu theo cách là để giới hạn sáng chế.

Theo cách khác, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế bằng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được mô tả trong các sơ đồ chung dưới đây, được kết hợp với các quy trình tổng hợp tiêu chuẩn thường được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực hóa học hữu cơ. Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được điều chế bằng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được mô tả trong các sơ đồ chung dưới đây được kết hợp với các phương pháp được mô tả trong WO2009112439. Nguyên liệu cũng có thể được điều chế bằng các phương pháp như được mô tả trong các tài liệu ví dụ bằng các quy trình được mô tả WO2009150230, WO2004105765, WO2005058318, WO2005058913, WO2006061415, WO2006061417, WO2009016132, WO2008155421 và WO2007003525.

Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng trong các phản ứng được mô tả trong các sơ đồ, có thể cần phải bảo vệ các nhóm chức phản ứng, ví dụ, hydroxy, amino (ví dụ, NHR_4 ở hợp chất trung gian có công thức (XXIII-a)), hoặc các nhóm carboxy, trong đó các nhóm này được mong muốn trong sản phẩm cuối cùng, để tránh sự tham gia không mong muốn của chúng vào các phản ứng. Các nhóm bảo vệ thông thường có thể được sử dụng phù hợp với thực tiễn tiêu chuẩn. Điều này được minh họa trong các ví dụ cụ thể. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện sau đó sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng trong các phản ứng được mô tả trong các sơ đồ, nên hoặc cần phải tiến hành phản ứng trong điều kiện khí trơ, như ví dụ dưới khí N_2 , ví dụ, khi NaH được sử dụng trong phản ứng.

Điều này sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình rằng có thể cần phải làm lạnh hỗn hợp phản ứng trước các công đoạn tinh chế của phản ứng (dùng để chỉ một loạt các thao tác cần thiết để tách và tinh chế (các) sản phẩm của phản ứng hóa học ví dụ như làm nguội, sắc ký cột, chiết).

Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng việc gia nhiệt hỗn hợp phản ứng trong khi khuấy có thể làm tăng hiệu suất của phản ứng. Trong một số phản ứng, bước gia nhiệt bằng lò vi sóng có thể được sử dụng thay thế cho bước gia nhiệt thông thường để rút ngắn toàn bộ thời gian phản ứng.

Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng thứ tự khác của các phản ứng hóa học được thể hiện trong các sơ đồ dưới đây, cũng có thể tạo ra hợp chất mong muốn có công thức (I).

Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng các hợp chất trung gian và các hợp chất cuối cùng được thể hiện trong các sơ đồ dưới đây có thể còn được chức năng hóa theo các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Các ví dụ được thể hiện trong phần thử nghiệm riêng.

Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng nhiều hợp chất có công thức (I) hơn có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp chuẩn tương tự như được mô tả trong các sơ đồ dưới đây. Ví dụ, các sơ đồ chung trong đó $(\text{SO}_2)_{p3}$ không có trong tác nhân liên kết X_1 , thường cũng có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất với $(\text{SO}_2)_{p3}$ là một phần của tác nhân liên kết X_1 .

Trong trường hợp một trong các nguyên liệu có sẵn ở dạng muối, người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng có thể cần phải xử lý muối trước bằng bazơ, như ví dụ DIPEA.

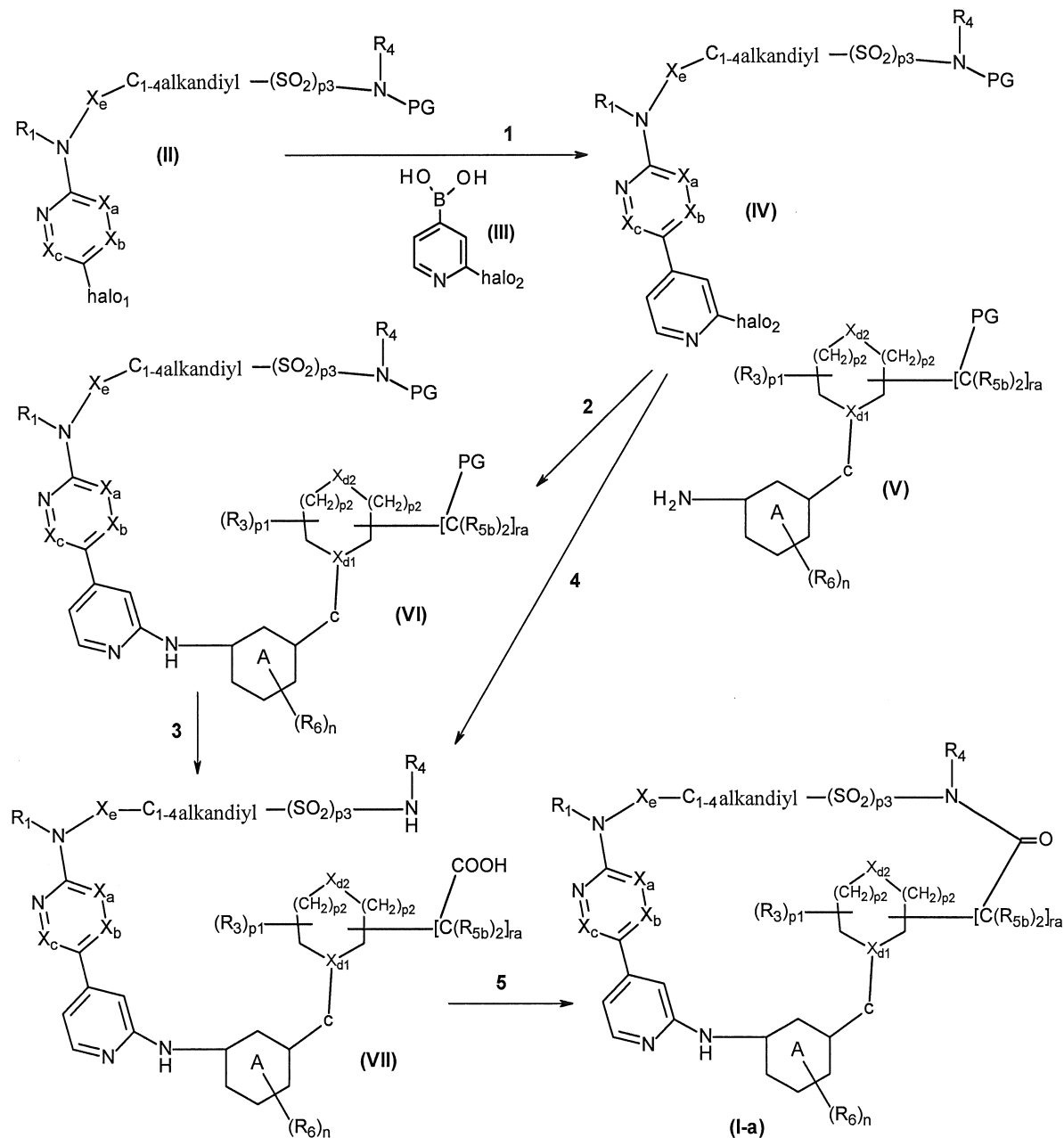
Mặc dù không được thể hiện trong các sơ đồ chung, các vòng trong vị trí của vòng b, cũng có thể chứa liên kết bổ sung để tạo ra vòng có cầu theo sáng chế.

Trong các sơ đồ dưới đây, gốc $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ trong các hợp chất trung gian và hợp chất cuối cùng, như ví dụ gốc $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ trong tác nhân liên kết X_1 , tùy ý được thể như được xác định trong phạm vi của sáng chế.

Tất cả các biến được xác định như được đề cập ở trên trừ khi được chỉ ra hoặc quy định rõ theo cách khác.

Nói chung, các hợp chất có công thức (I-a) có thể được điều chế theo sơ đồ 1:

Sơ đồ 1



Trong sơ đồ 1, ‘halo₁’ được xác định là Br, I hoặc Cl; ‘halo₂’ được xác định là Cl hoặc F; ‘PG’ được xác định là nhóm bảo vệ như ví dụ *tert*-butoxycarbonyl (Boc), metoxycarbonyl hoặc etoxycarbonyl; và ‘ra’ được xác định là 1 hoặc 2. Tất cả các biến khác trong sơ đồ 1 được xác định theo sáng chế.

Trong sơ đồ 1, điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

1: trong hỗn hợp dung môi thích hợp như ví dụ nước/dioxan, với sự có mặt của bazơ thích hợp, như ví dụ Na_2CO_3 , với sự có mặt của chất xúc tác như ví dụ tetrakis(triphenylphosphin)paladi ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$);

2 (chỉ halo₂ là Cl): phản ứng amin hóa Buchwald-Hartwig; phản ứng giữa hợp chất trung gian có công thức (IV) và (V), thường là trong dung môi thích hợp như ví dụ dioxan, với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ Cs₂CO₃, với sự có mặt của chất xúc tác như tris(dibenzylidenacetone)dipaladi (Pd₂(dba)₃), với sự có mặt của phối tử như ví dụ 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl (S-Phos);

3: với sự có mặt của axit như ví dụ axit trifloacetic (TFA) trong dung môi như ví dụ DCM; hoặc

theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong dung môi như ví dụ 1,4-dioxan tùy ý với sự có mặt của nước; hoặc

theo cách khác trước hết với sự có mặt của bazơ như ví dụ NaOH, và sau đó với sự có mặt của axit như ví dụ HCl, với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ THF;

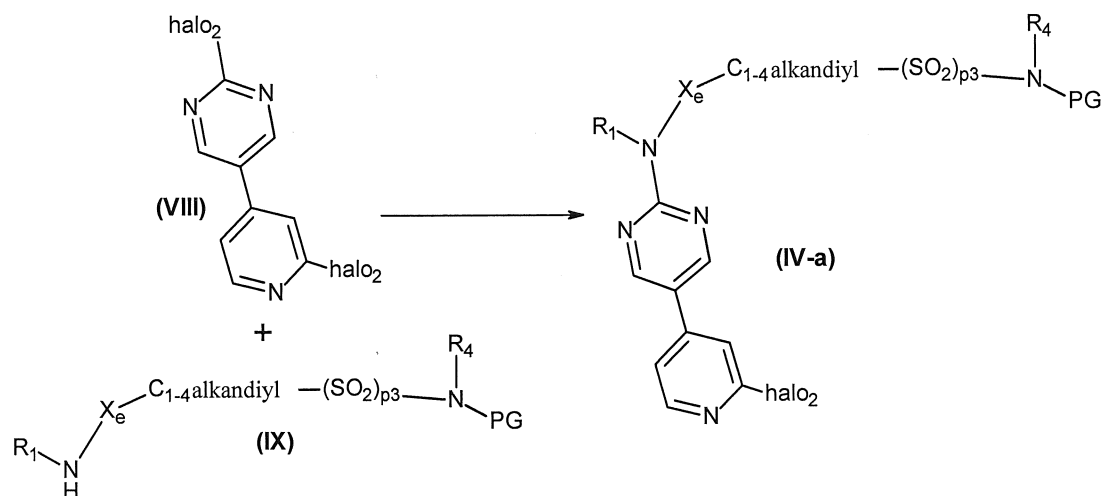
4: phản ứng liên hợp giữa hợp chất trung gian có công thức (IV) với hợp chất trung gian có công thức (V) trong điều kiện axit; thường là trong dung môi thích hợp như ví dụ n-butanol, với sự có mặt của axit như HCl (ví dụ, dung dịch HCl 6M trong 2-propanol);

5: với sự có mặt của chất liên hợp như ví dụ diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) với sự có mặt của bazơ như ví dụ triethylamin (Et₃N) hoặc N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF.

Các hợp chất trung gian có công thức (II), (III) và (V) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tiêu chuẩn rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan hoặc được mô tả trong phần thử nghiệm riêng.

Hợp chất trung gian có công thức (IV) trong đó X_a là N và X_b và X_c là CH, do đó được gọi tên là hợp chất trung gian có công thức (IV-a), theo cách khác có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong sơ đồ 1a:

Sơ đồ 1a

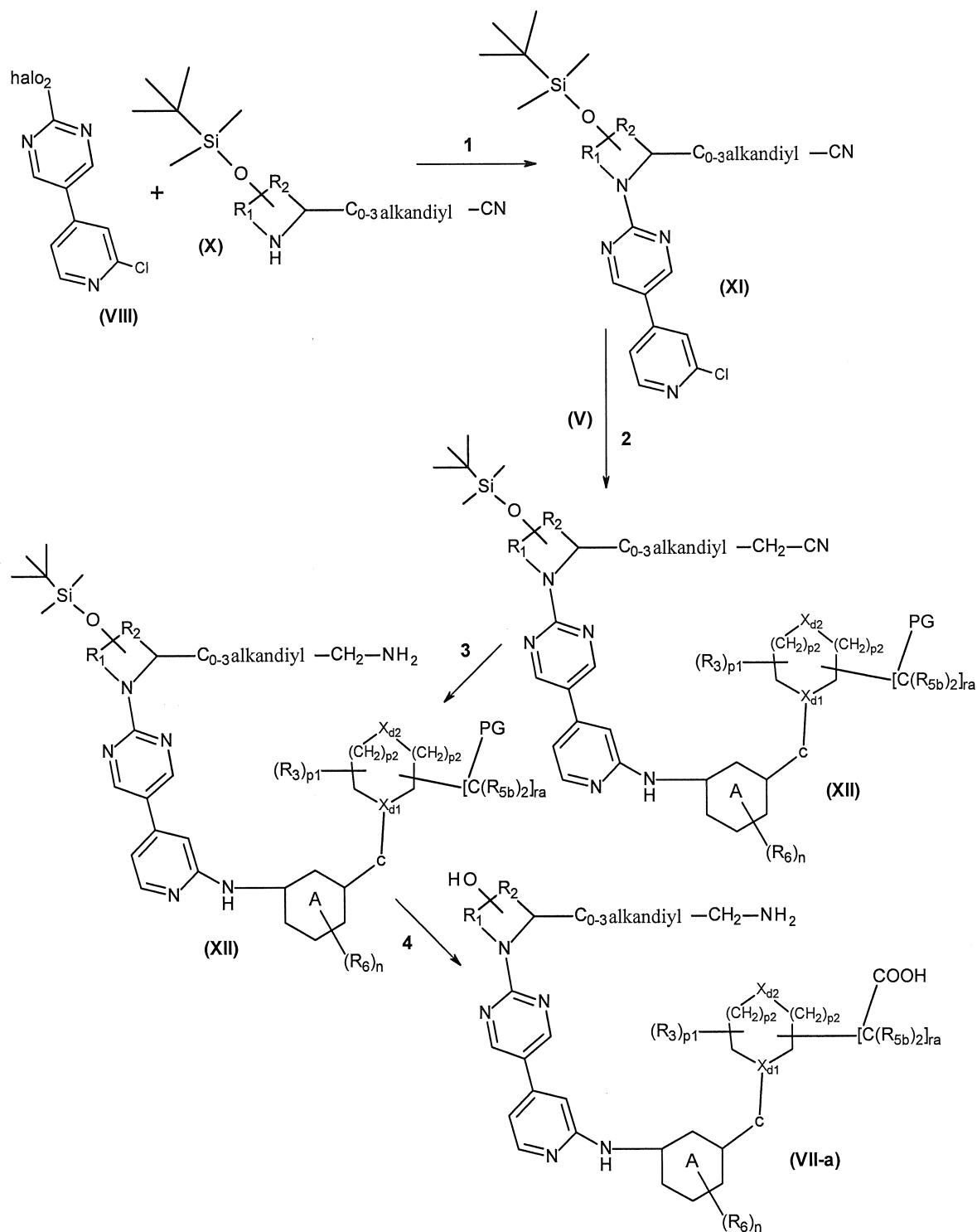


Trong sơ đồ 1a, ‘halo₂’ được xác định là F hoặc Cl; ‘PG’ được xác định là nhóm bảo vệ như ví dụ *tert*-butoxycarbonyl, metoxycarbonyl hoặc etoxycarbonyl; tất cả các biến khác được xác định theo sáng chế.

Hợp chất trung gian có công thức (VIII) và (IX) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tiêu chuẩn rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan hoặc được mô tả trong phần thử nghiệm riêng.

Hợp chất trung gian có công thức (VII) trong đó X_a là N và X_b và X_c là CH, và trong đó R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl, mỗi nhóm được thế bằng hydroxyl, trong đó p_3 là 0, và trong đó R_4 là hydro, do đó được gọi tên là hợp chất trung gian có công thức (VII-a), theo cách khác có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong sơ đồ 1b:

Sơ đồ 1b



Trong sơ đồ 1b, 'halo₂' được xác định là Cl hoặc F; 'PG' được xác định là nhóm bảo vệ như ví dụ *tert*-butoxycarbonyl, metoxycarbonyl hoặc etoxycarbonyl; và tất cả các biến khác được xác định như được đề cập trước đó.

Trong sơ đồ 1, điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

1: phản ứng liên hợp giữa hợp chất trung gian có công thức (VIII) và (X) với sự có mặt của bazơ như ví dụ Na_2CO_3 , triethylamin (Et_3N) hoặc N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF;

2: phản ứng liên hợp giữa hợp chất trung gian có công thức (XI) và (V) trong dung môi thích hợp như ví dụ tert-butanol, với sự có mặt của bazơ thích hợp, như ví dụ K_2CO_3 , với sự có mặt của kim loại như ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), với sự có mặt của phối tử như X-Phos (dicyclohexyl[2',4',6'-tris(1-metyletyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-phosphin);

3: phản ứng khử nhóm xyano với sự có mặt của khí H_2 trong dung môi thích hợp như ví dụ metanol (MeOH) với sự có mặt của bazơ như ví dụ NH_4OH , với sự có mặt của chất xúc tác như ví dụ Raney Nickel;

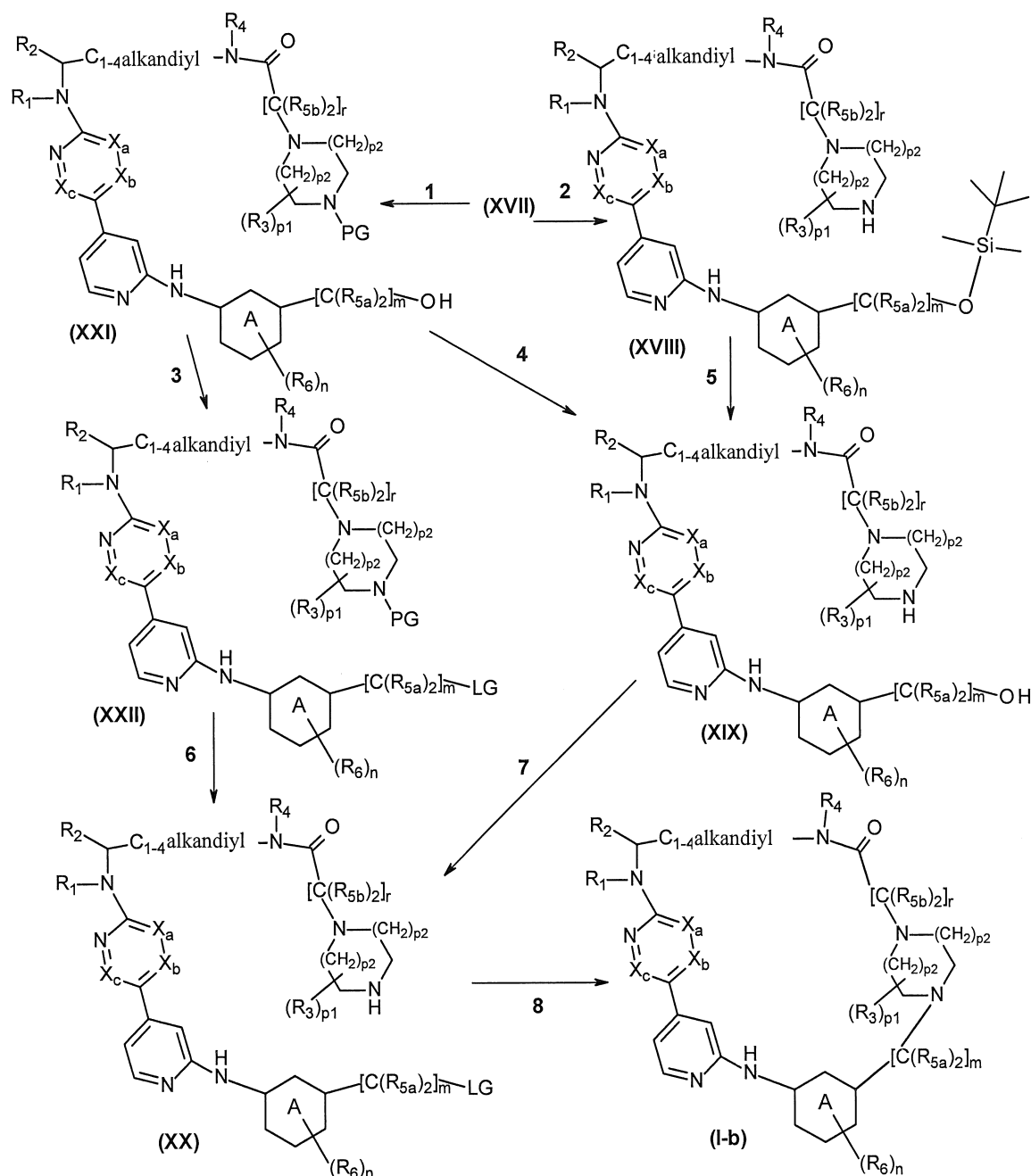
4: với sự có mặt của axit như ví dụ axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi như ví dụ DCM; hoặc

theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong dung môi như ví dụ 1,4-dioxan tùy ý với sự có mặt của nước; hoặc

theo cách khác đầu tiên với sự có mặt của bazơ như ví dụ NaOH, và sau đó với sự có mặt của axit như ví dụ HCl, với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ THF.

Hợp chất trung gian có công thức (VIII) và (X) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tiêu chuẩn rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan hoặc được mô tả trong phần thử nghiệm riêng.

Nói chung, các hợp chất có công thức (I-b) có thể được điều chế theo sơ đồ 2:



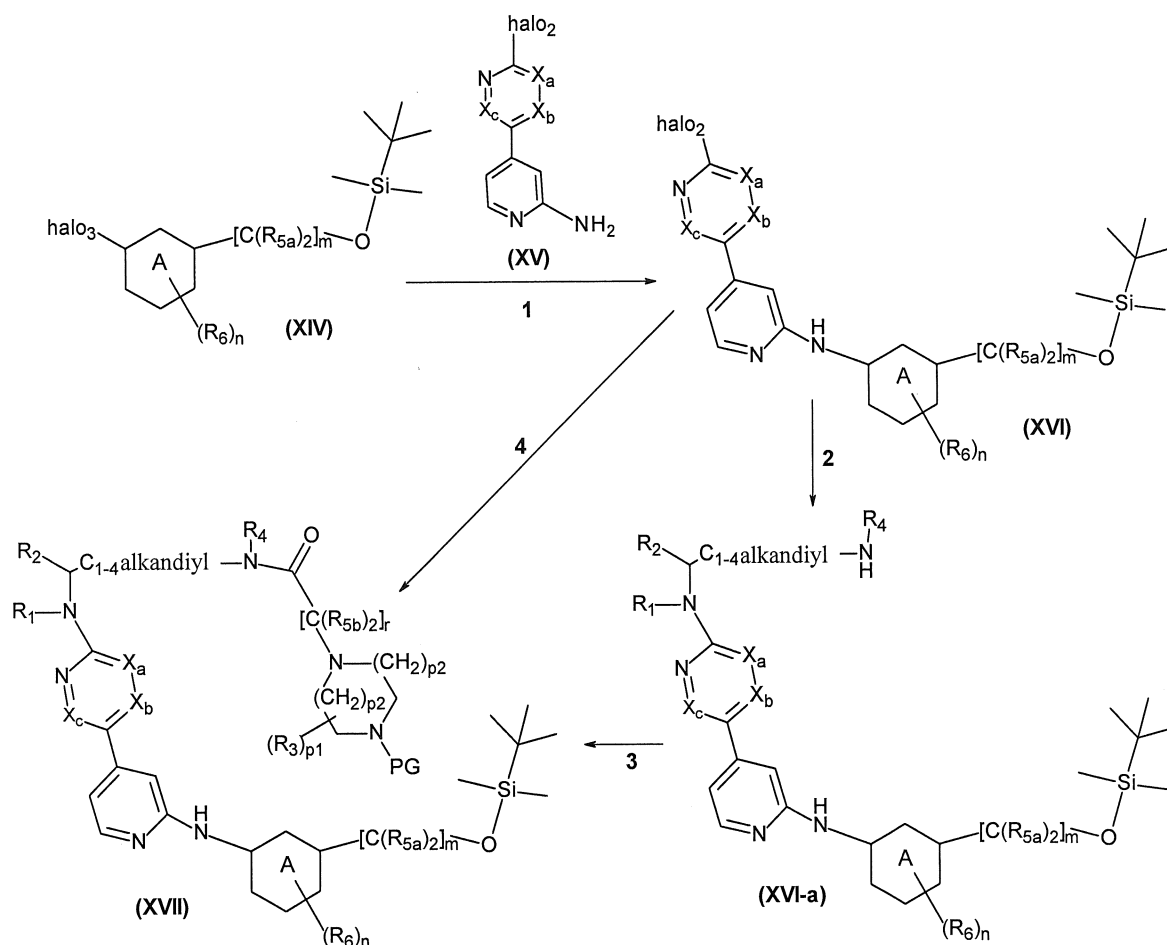
Trong sơ đồ 2, ‘PG’ như được xác định ở trên và ngoài ra trong sơ đồ này cũng có thể là nhóm benzyl; ‘LG’ có nghĩa là nhóm rời chuyển như ví dụ clo hoặc mesylat; tất cả các biến khác được xác định theo sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng nhóm bảo vệ có thể được biến đổi dễ dàng thành nhau bằng cách sử dụng các phản ứng đã biết như được minh họa trong các ví dụ cụ thể.

Trong sơ đồ 2, điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

- 1: khử bảo vệ của nhóm hydroxyl bằng cách bổ sung chất khử bảo vệ thích hợp như ví dụ tetrabutylamoni florua, với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ THF;
- 2: khử bảo vệ gốc piperazinyl với sự có mặt của khí H_2 và chất xúc tác như ví dụ Pd/C (ví dụ, 5% trọng lượng hoặc 10% trọng lượng) trong dung môi thích hợp như ví dụ MeOH;
- 3: đưa vào nhóm rời chuyển (LG) bằng cách sử dụng sulfonyl clorua như ví dụ metansulfonyl clorua (MsCl) hoặc p-toluensulfonyl clorua (TsCl) với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ DIPEA, với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DCM;
- 4: khử bảo vệ gốc piperazinyl với sự có mặt của axit như ví dụ TFA trong dung môi như ví dụ DCM; hoặc theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong dung môi như ví dụ 1,4-dioxan tùy ý với sự có mặt của nước;
- 5: với sự có mặt của chất khử bảo vệ như ví dụ TBAF trong THF; hoặc theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong H_2O ; hoặc theo cách khác với sự có mặt của CH_3COOH tùy ý với sự có mặt của nước;
- 6: khử bảo vệ gốc piperazinyl với sự có mặt của axit như ví dụ TFA trong dung môi như ví dụ DCM; hoặc theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong dung môi như ví dụ 1,4-dioxan tùy ý với sự có mặt của nước;
- 7: đưa vào nhóm rời chuyển (LG) bằng cách sử dụng ví dụ thionyl clorua với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ 1,2-dicloetan;
- 8: với sự có mặt của bazơ thích hợp, như ví dụ K_2CO_3 , với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DMF;

Nói chung, hợp chất trung gian có công thức (XVII) có thể được điều chế theo sơ đồ 2b:

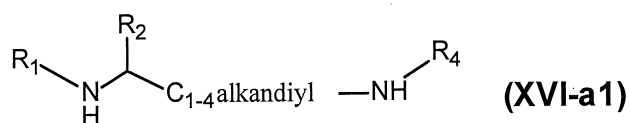


Trong sơ đồ 2b, ‘PG’ như được xác định ở trên và ngoài ra trong sơ đồ này cũng có thể là nhóm benzyl; ‘halo₃’ được xác định là Br hoặc I; ‘halo₂’ là như được xác định ở trên trong các sơ đồ phản ứng tổng quát; tất cả các biến khác được xác định theo sáng chế.

Trong sơ đồ 2b, điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

1: trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi như dioxan/THF, với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ Cs_2CO_3 , với sự có mặt của chất xúc tác như ví dụ Pd(II) axetat, cùng với phối tử như 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen;

2: phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XVI-a1):

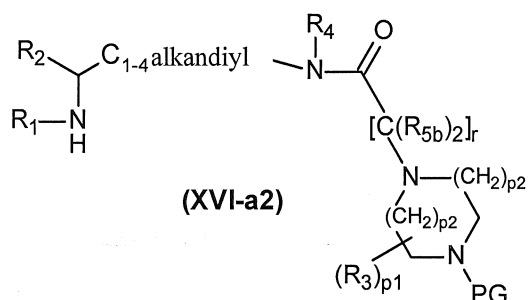


tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp, như ví dụ Na_2CO_3 , tùy ý với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DMA hoặc NMP, hoặc trong hỗn hợp các dung môi như ví dụ DMA/DMSO (“DMSO” có nghĩa là dimethyl sulfoxit);

3: phản ứng trước hết với hợp chất trung gian có công thức (XVII-a) với sự có mặt của bazơ thích hợp, như ví dụ Et_3N , với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ CH_3CN ; và sau đó bổ sung (XVII-b) vào hỗn hợp:



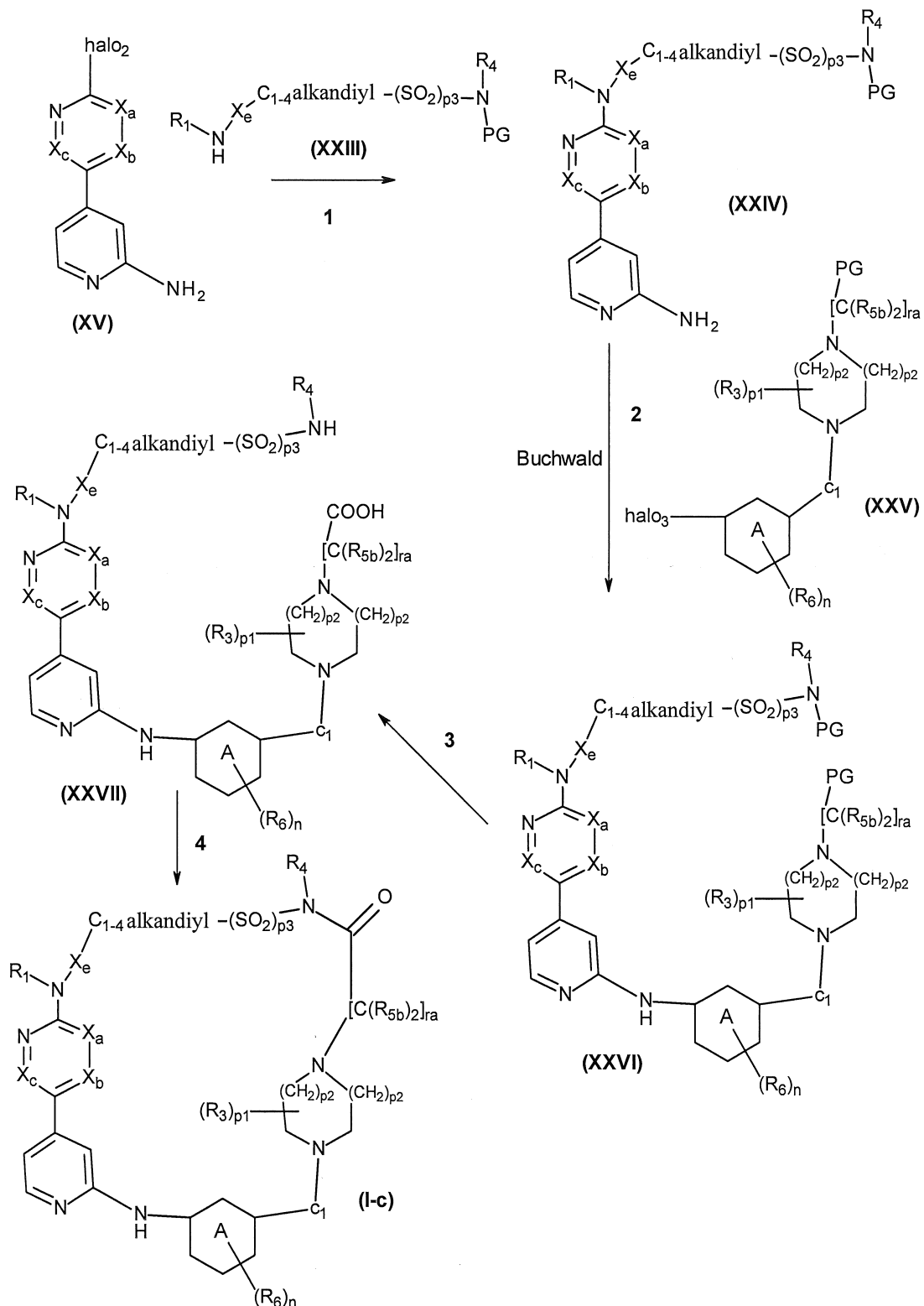
4: phản ứng với hợp chất trung gian có công thức (XVI-a2):



với sự có mặt của bazơ thích hợp, như ví dụ K_2CO_3 , với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DMF.

Nguyên liệu trong sơ đồ 2b có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tiêu chuẩn rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan hoặc được mô tả trong phần thử nghiệm riêng.

Nói chung, các hợp chất có công thức (I-c) có thể được điều chế theo sơ đồ 3:



Trong sơ đồ 3, 'halo₂' và 'halo₃' là như được xác định ở trên; 'PG' được xác định là nhóm bảo vệ như ví dụ *tert*-butoxycarbonyl, metoxycarbonyl hoặc etoxycarbonyl; 'c₁'

được xác định là một liên kết, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2\text{m}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, hoặc $-\text{SO}-$; và tất cả các biến khác được xác định như được đề cập trước đó.

Trong sơ đồ 3, điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

1: phản ứng liên hợp giữa hợp chất trung gian có công thức (XV) và (XXIII) trong dung môi thích hợp như ví dụ CH_3CN ;

2: phản ứng amin hóa Buchwald-Hartwig; phản ứng giữa hợp chất trung gian có công thức (XXIV) và (XXV), thường là trong dung môi thích hợp như ví dụ dioxan, với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ Cs_2CO_3 , với sự có mặt của chất xúc tác như tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), với sự có mặt của phối tử như ví dụ S-Phos;

3: với sự có mặt của axit như ví dụ axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi như ví dụ DCM; hoặc

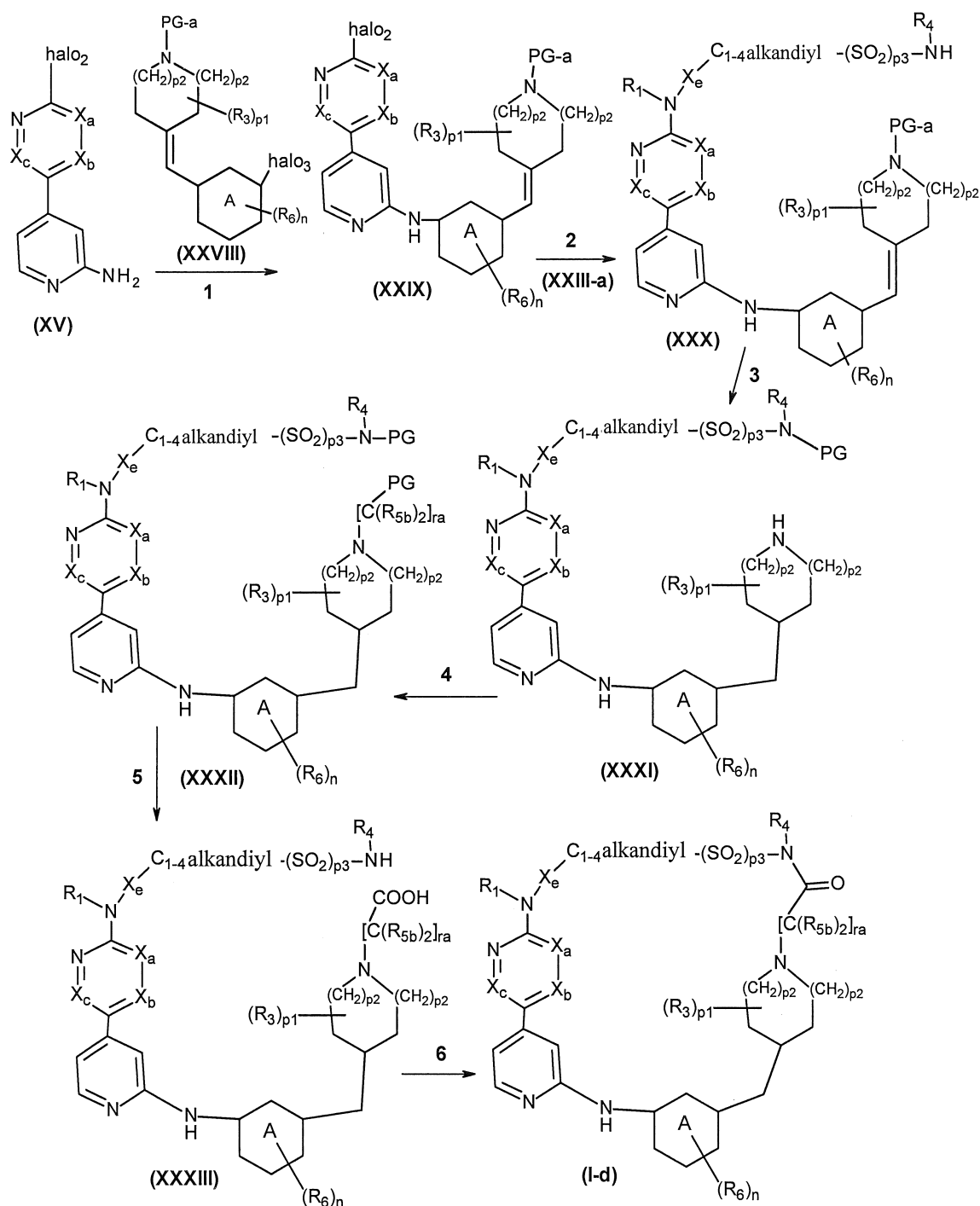
theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong dung môi như ví dụ 1,4-dioxan tùy ý với sự có mặt của nước; hoặc

theo cách khác đầu tiên với sự có mặt của bazơ như ví dụ NaOH, và sau đó với sự có mặt của axit như ví dụ HCl, với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ THF;

4: với sự có mặt của chất liên hợp như ví dụ diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) với sự có mặt của bazơ như ví dụ trietylamin (Et_3N) hoặc N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF.

Nguyên liệu trong sơ đồ 3 có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tiêu chuẩn rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan hoặc được mô tả trong phần thử nghiệm riêng.

Nói chung, các hợp chất có công thức (I-d) có thể được điều chế theo sơ đồ 4:

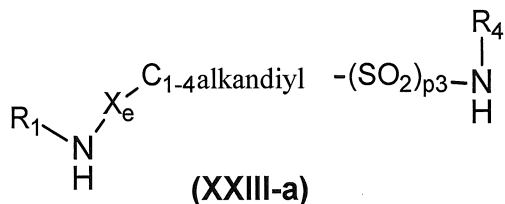


Trong sơ đồ 4, 'PG', 'halo₂' và 'halo₃' là như được xác định ở trên, 'PG-a' ngoài ra cũng có thể là nhóm benzyl; và tất cả các biến khác là như được xác định trước đó.

Trong sơ đồ 4, điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

1: trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi như dioxan/THF, với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ Cs_2CO_3 , với sự có mặt của chất xúc tác như ví dụ Pd(II) axetat, cùng với phối tử như 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen;

2: phản ứng liên hợp giữa hợp chất trung gian có công thức (XXIX) và hợp chất trung gian có công thức (XXIII-a):



tùy ý với sự có mặt của bazơ thích hợp, như ví dụ Na_2CO_3 , tùy ý với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ *N,N*-dimethylacetamid (DMA) hoặc 1-metyl-2-pyrrolidinon (NMP) hoặc hỗn hợp các dung môi như ví dụ DMA/DMSO (“DMSO” có nghĩa là dimethyl sulfoxit);

3: đầu tiên, trong trường hợp không có nhóm bảo vệ có trên NR_4 , nhóm bảo vệ được đưa vào trên NR_4 thông qua phản ứng với anhydrit của *tert*-butoxycarbonyl trong dung môi thích hợp như ví dụ DCM; thì phản ứng khử với sự có mặt của khí H_2 và chất xúc tác như ví dụ Pd/C (ví dụ, 5% trọng lượng hoặc 10% trọng lượng) trong dung môi thích hợp như ví dụ MeOH hoặc THF;

4: cơ chất với nhóm bảo vệ được đưa vào trên nguyên tử nitơ của piperidinyl bằng cách sử dụng ví dụ *tert*-butyl bromoacetat, với sự có mặt của bazơ như ví dụ K_2CO_3 , trong dung môi thích hợp như DMF;

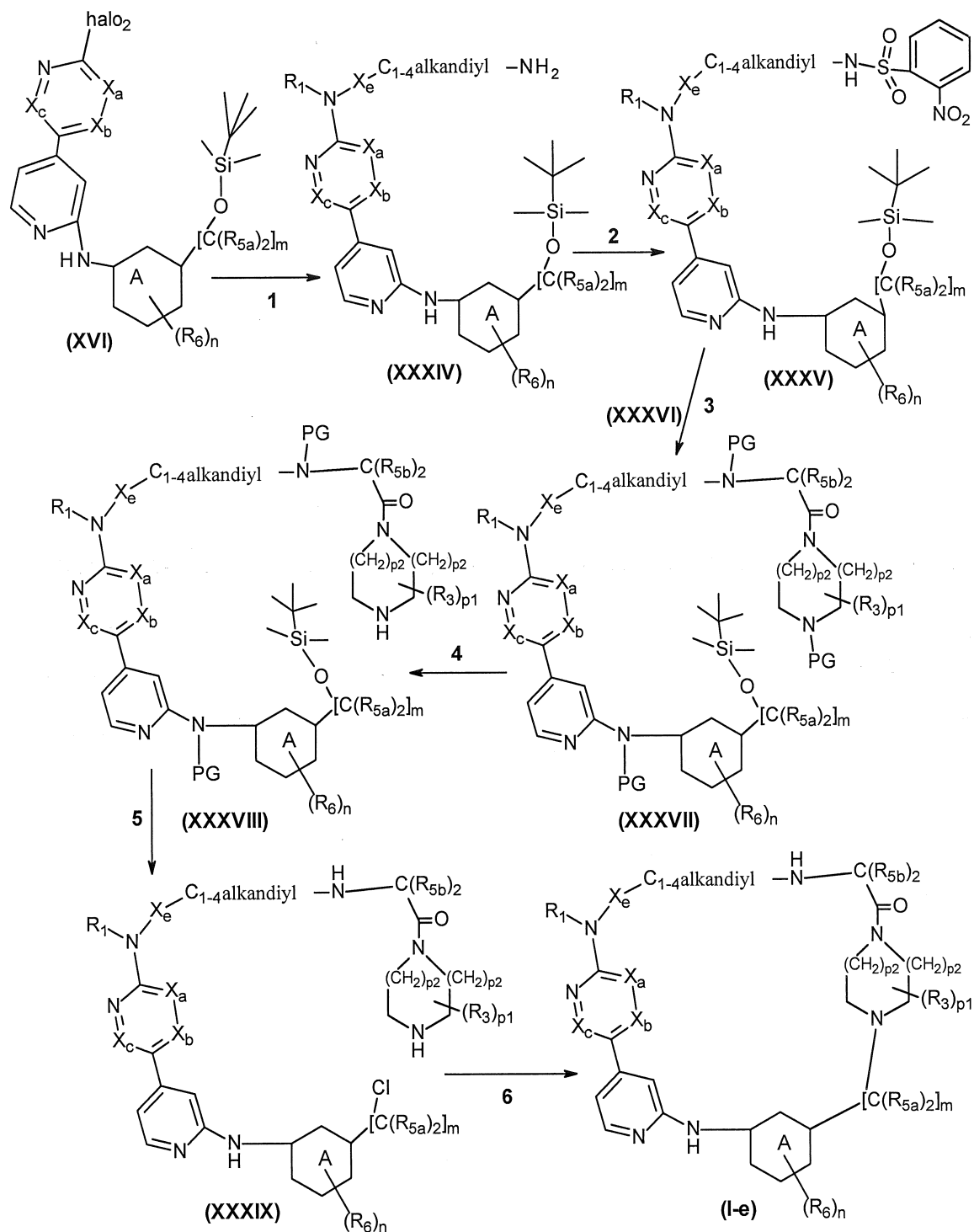
5: với sự có mặt của axit như ví dụ axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi như ví dụ DCM; hoặc

theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong dung môi như ví dụ 1,4-dioxan tùy ý với sự có mặt của nước; hoặc

theo cách khác đầu tiên là với sự có mặt của bazơ như ví dụ NaOH, và sau đó với sự có mặt của axit như ví dụ HCl, với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ THF;

6: với sự có mặt của chất liên hợp như ví dụ diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) với sự có mặt của bazơ như ví dụ trietylamin (Et_3N) hoặc *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF.

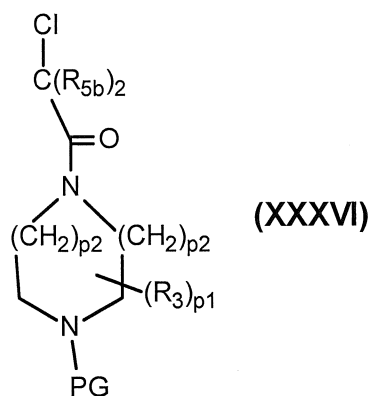
Nói chung, các hợp chất có công thức (I-e) có thể được điều chế theo sơ đồ 5:



Trong sơ đồ 5, 'PG' như được xác định ở trên; 'halo' được xác định là Br, Cl hoặc F; và tất cả các biến khác là như được xác định ở trên.

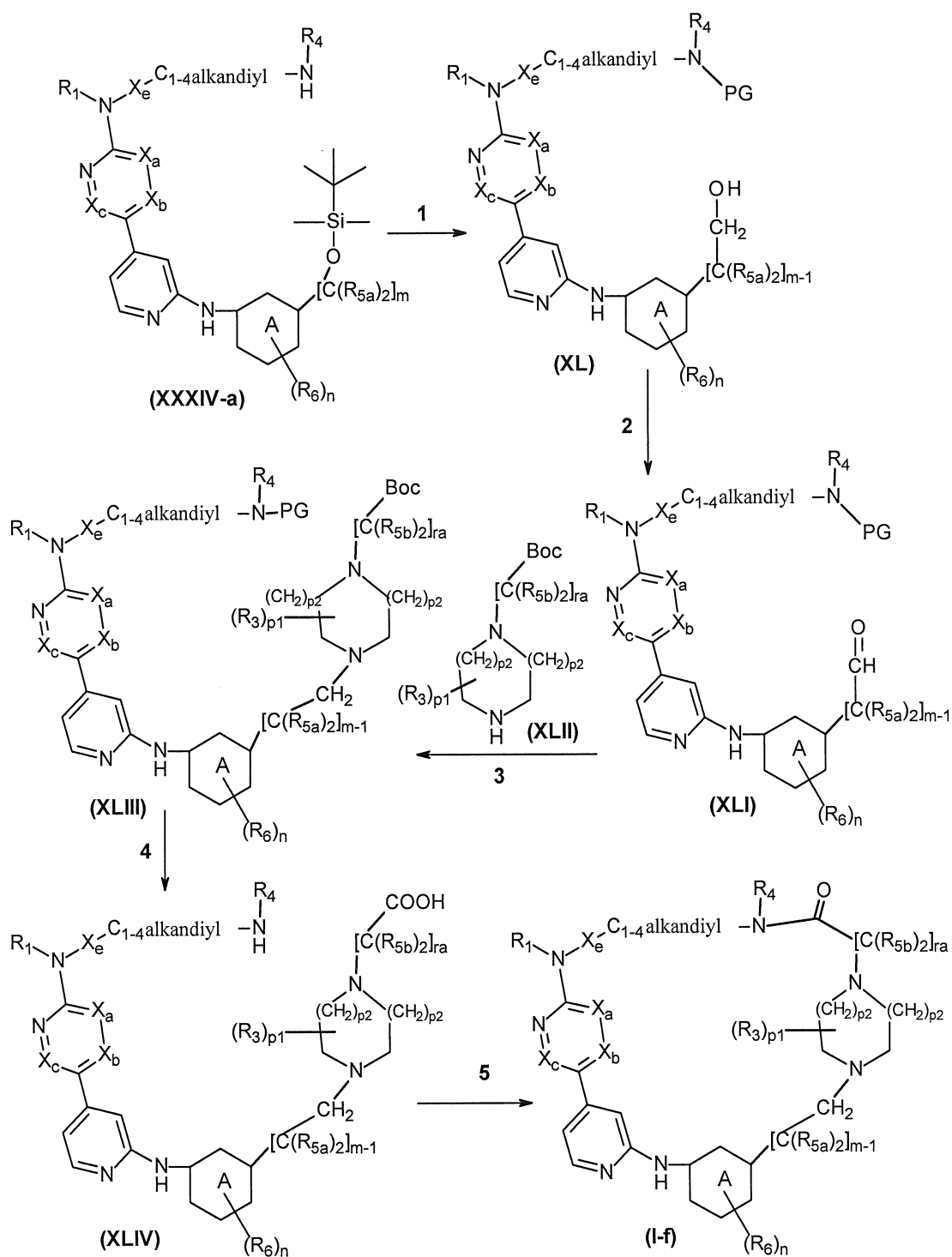
Trong sơ đồ 5, điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

- 1: tùy ý trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF, và tùy ý với sự có mặt của bazơ như ví dụ K_2CO_3 ;
- 2: với sự có mặt của 2-nitrobenzensulfonyl clorua, với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ Et_3N hoặc DIPEA, trong dung môi thích hợp như ví dụ DCM;
- 3: đầu tiên, phản ứng giữa hợp chất trung gian có công thức (XXXV) và hợp chất trung gian có công thức (XXVI) (PG cũng có thể là benzyloxycarbonyl trong hợp chất trung gian có công thức (XXXVI), với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ K_2CO_3 hoặc Cs_2CO_3 trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF; và sau đó với sự có mặt của nhóm khử bảo vệ như ví dụ thiophenol; cuối cùng nhóm bảo vệ được đưa vào với anhydrit của *tert*-butoxycarbonyl trong dung môi thích hợp như ví dụ DCM;



- 4: thông qua phản ứng với sự có mặt của khí H_2 và chất xúc tác như ví dụ Pd/C (ví dụ, 5% trọng lượng hoặc 10% trọng lượng) trong dung môi thích hợp như ví dụ MeOH hoặc THF;
- 5: đầu tiên, với sự có mặt của chất khử bảo vệ như ví dụ tetrabutylamoni florua (TBAF) trong THF; hoặc theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong H_2O ; hoặc theo cách khác với sự có mặt của CH_3COOH tùy ý với sự có mặt của nước;
- thứ hai, đưa vào nhóm rời chuyển (LG) bằng cách sử dụng ví dụ thionyl clorua với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ 1,2-dicloetan;
- 6: với sự có mặt của bazơ thích hợp, như ví dụ K_2CO_3 , với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DMF.

Nói chung, các hợp chất có công thức (I-f) có thể được điều chế theo sơ đồ 6:



Trong sơ đồ 6, ‘tất cả các biến là như được xác định trước đó.

Trong sơ đồ 6, điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

1: đầu tiên nhóm bảo vệ được đưa vào ví dụ với anhydrit của *tert*-butoxycarbonyl trong dung môi thích hợp như ví dụ DCM;

thứ hai là với sự có mặt của chất khử bảo vệ như ví dụ tetrabutylamoni florua (TBAF) trong THF;

2: với sự có mặt của chất oxy hóa như ví dụ MnO_2 , với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DCM;

3: với sự có mặt của chất khử như ví dụ natri triacetoxymethylborohydrua ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), và với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ 1,2-dichloroetan (DCE);

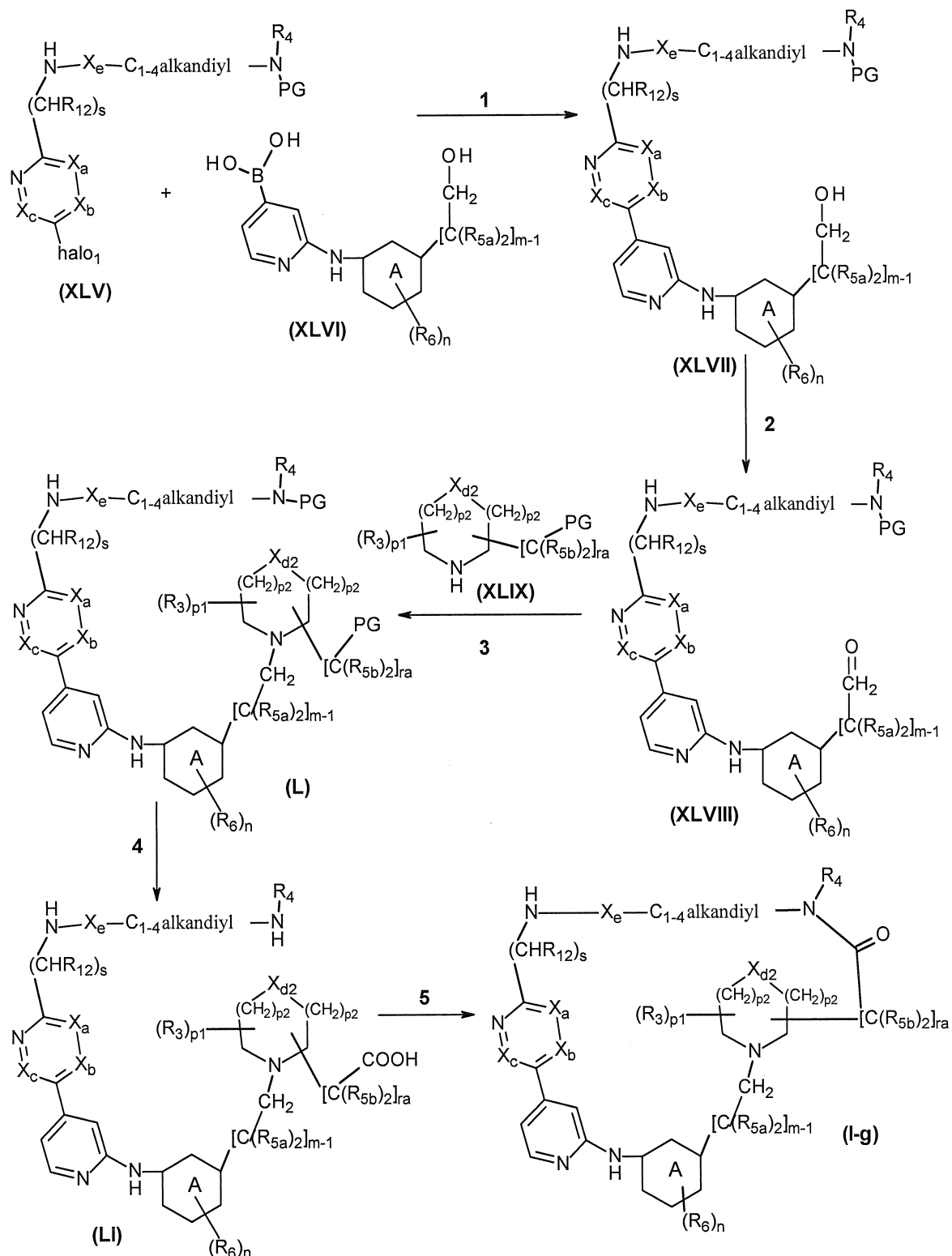
4: với sự có mặt của axit như ví dụ axit trifluoroacetic (TFA) trong dung môi như ví dụ DCM; hoặc

theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong dung môi như ví dụ 1,4-dioxan tùy ý với sự có mặt của nước; hoặc

theo cách khác đầu tiên là với sự có mặt của bazơ như ví dụ NaOH, và sau đó với sự có mặt của axit như ví dụ HCl, với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ THF;

5: với sự có mặt của chất liên hợp như ví dụ diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexafluorophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexafluorophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexafluorophosphat (HATU) với sự có mặt của bazơ như ví dụ triethylamin (Et_3N) hoặc N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF.

Nói chung, các hợp chất có công thức (I-g) có thể được điều chế theo sơ đồ 7:



Trong sơ đồ 7, 'tất cả các biến là như được xác định trước đó. Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng các nhóm bảo vệ bổ sung có thể có mặt nếu cần.

Trong sơ đồ 7, điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

1: phản ứng liên hợp giữa hợp chất trung gian có công thức (XLV) và (XLVI), với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như ví dụ [1,1'-bis(diphenylphosphino-κP)feroxen]diclopaladi ($\text{PdCl}_2(\text{dppf})$), với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ Na_2CO_3 , với sự có mặt của hỗn hợp của các dung môi thích hợp như ví dụ nước/1,4-dioxan;

2: với sự có mặt của chất oxy hóa như ví dụ MnO_2 , với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DCM hoặc etyl axetat (EtOAc);

3: với sự có mặt của chất khử như ví dụ natri triaxetoxiborohydrua ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), và với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DCM hoặc 1,2-dicloetan (DCE);

4: với sự có mặt của axit như ví dụ axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi như ví dụ DCM; hoặc

theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong dung môi như ví dụ 1,4-dioxan tùy ý với sự có mặt của nước; hoặc

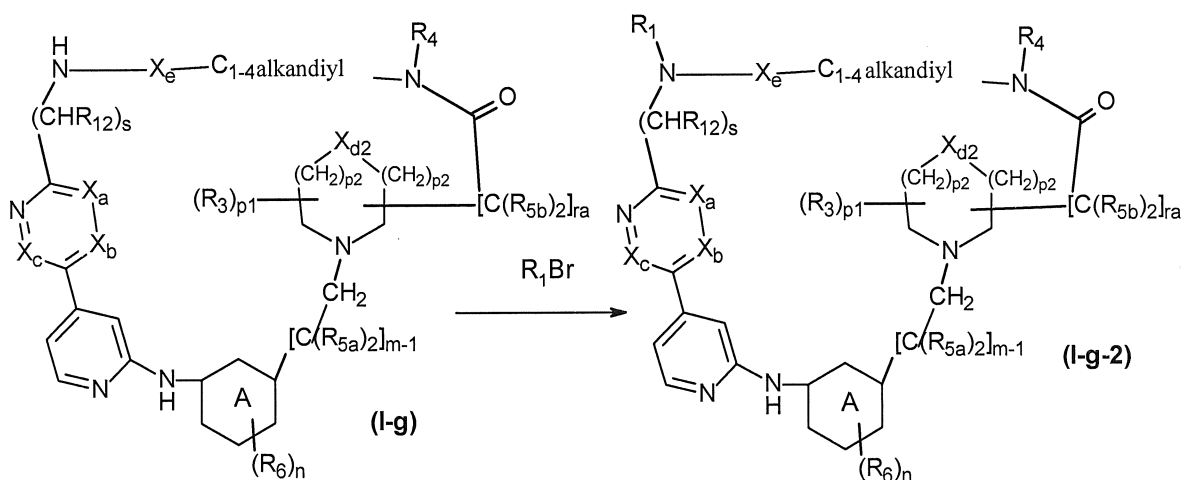
theo cách khác đầu tiên là với sự có mặt của bazơ như ví dụ NaOH, và sau đó với sự có mặt của axit như ví dụ HCl, với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ THF;

5: với sự có mặt của chất liên hợp như ví dụ diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) với sự có mặt của bazơ như ví dụ trietylamin (Et_3N) hoặc N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF.

Hợp chất trung gian có công thức (XLVI) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tiêu chuẩn rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan hoặc được mô tả trong phần thử nghiệm riêng.

Nói chung, các hợp chất có công thức (I-g) có thể được biến đổi thành các hợp chất có công thức (I-g-2) như được thể hiện trong sơ đồ 7b:

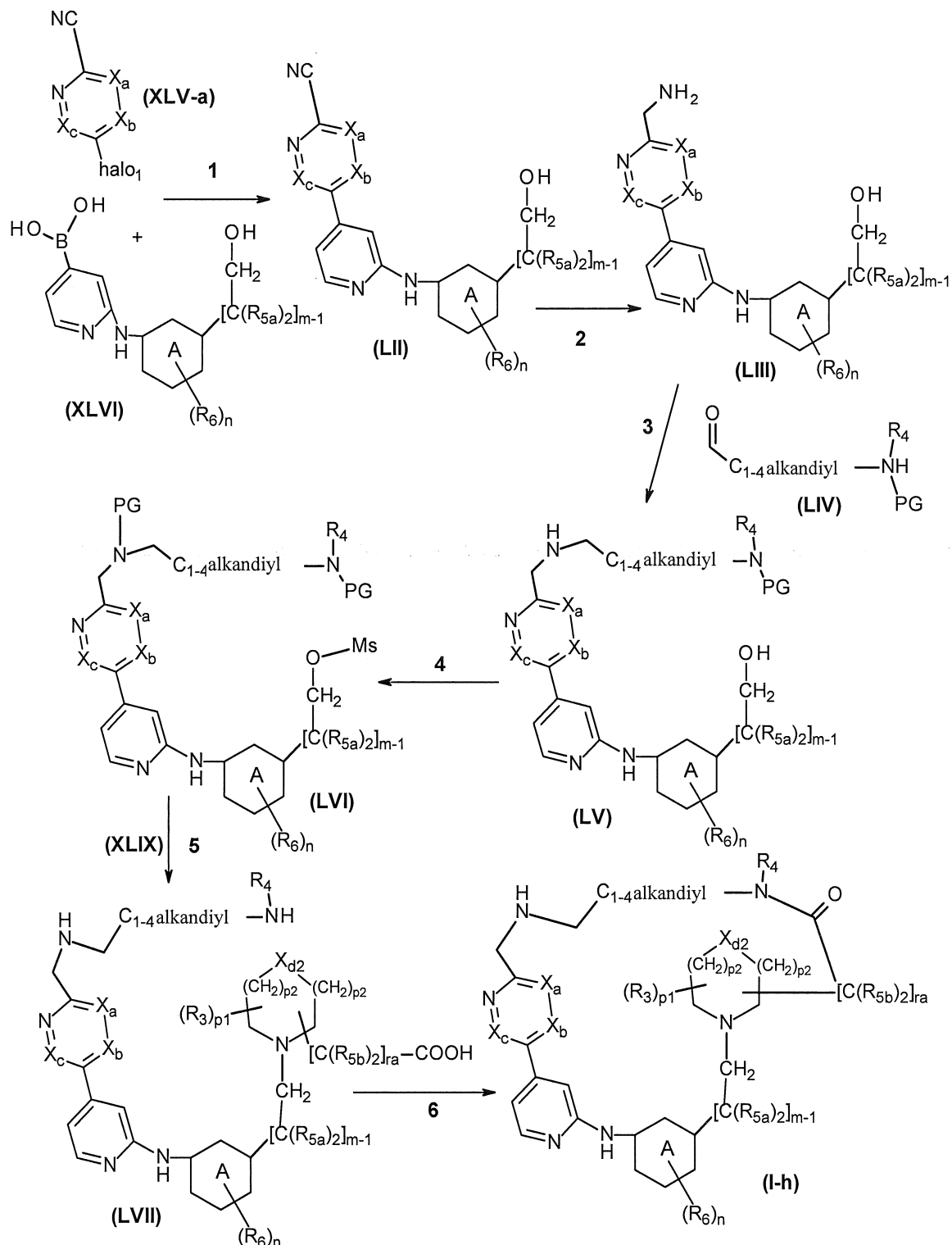
Sơ đồ 7b



Trong sơ đồ 7b, hợp chất có công thức (I-g) được phản ứng với hợp chất trung gian có công thức $R_1\text{-Br}$, để tạo ra hợp chất có công thức (I-g-2). Phản ứng này thường được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ DIPEA, với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DMF.

Các phản ứng chức năng hóa tương tự có thể được thực hiện bằng cách thay thế $R_1\text{Br}$, ví dụ, bằng alkylsulfonyl clorua, clorua axit hoặc sulfamid. Các nhóm chức khác cũng có thể được đưa vào thông qua phản ứng amin hóa khử. Tất cả các phản ứng này có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng tiêu chuẩn đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan.

Nói chung, các hợp chất có công thức (I-h) có thể được điều chế theo sơ đồ 8:

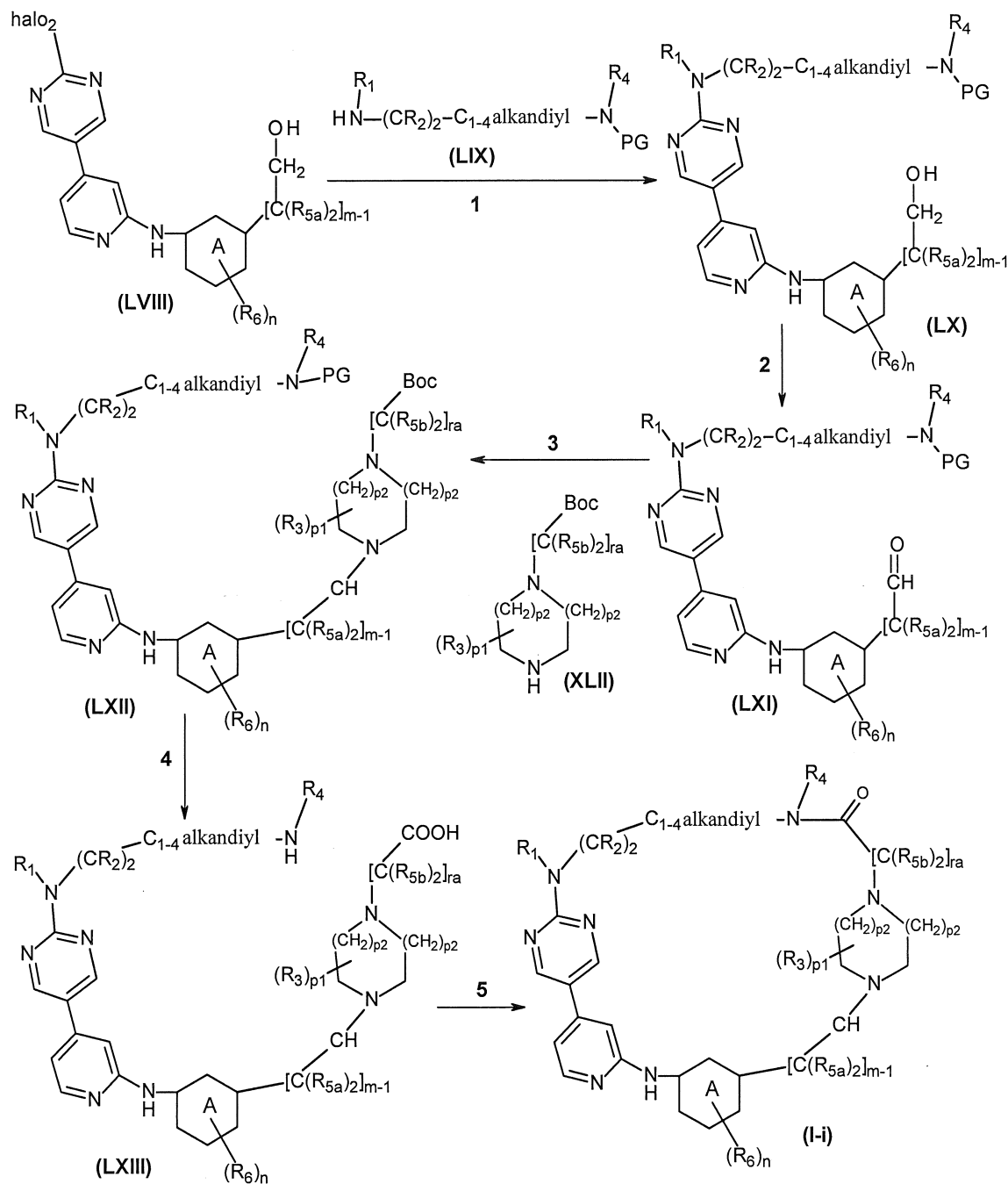


Trong sơ đồ 8, ‘Ms’ có nghĩa là mesyl (metansulfonyl), và tất cả các biến khác là như được xác định trước đó.

Trong sơ đồ 8, điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

- 1: phản ứng liên hợp giữa hợp chất trung gian có công thức (XLV-a) và (XLVI), với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp như ví dụ $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ Na_2CO_3 , với sự có mặt của dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của các dung môi thích hợp như ví dụ nước/1,4-dioxan;
 - 2: thông qua phản ứng khử với sự có mặt của khí H_2 và chất xúc tác như ví dụ Pt/C hoặc Pd/C (ví dụ, 5% trọng lượng hoặc 10% trọng lượng) trong dung môi thích hợp hoặc hỗn hợp của các dung môi thích hợp như ví dụ EtOAc/axit axetic;
 - 3: với sự có mặt của chất khử như ví dụ natri triaxetoxymethylborohydrua ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), và với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ 1,2-dicloetan (DCE) hoặc hỗn hợp của dung môi thích hợp như ví dụ *N,N*-dimethylacetamid (DMA)/axit axetic;
 - 4: đầu tiên nhóm bảo vệ được đưa vào với ví dụ anhydrit của *tert*-butoxycarbonyl trong dung môi thích hợp như ví dụ DCM, tùy ý với sự có mặt của bazơ như ví dụ Et_3N ; thứ hai là phản ứng với mesylchlorua trong dung môi thích hợp như DCM với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ Et_3N hoặc DIPEA;
 - 5: đầu tiên là phản ứng liên hợp giữa hợp chất trung gian có công thức (LVI) và (XLIX) tùy ý với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DMF; thứ hai là loại bỏ nhóm bảo vệ với sự có mặt của axit như ví dụ axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi như ví dụ DCM; hoặc theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong dung môi như ví dụ 1,4-dioxan tùy ý với sự có mặt của nước; hoặc theo cách khác đầu tiên với sự có mặt của bazơ như ví dụ NaOH, và sau đó với sự có mặt của axit như ví dụ HCl, với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ THF;
 - 6: với sự có mặt của chất liên hợp như ví dụ diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) với sự có mặt của bazơ như ví dụ triethylamin (Et_3N) hoặc *N,N*-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF.
- Các phản ứng tương tự như được mô tả trong sơ đồ 7b cũng có thể được tiến hành trên hợp chất có công thức (I-h).

Nói chung, các hợp chất có công thức (I-i) có thể được điều chế theo sơ đồ 9:



Trong sơ đồ 9, 'PG' như được xác định ở trên; 'halo₂' như được xác định ở trên (Cl hoặc F); và tất cả các biến khác là như được xác định ở trên.

Trong sơ đồ 9, điều kiện phản ứng sau đây được áp dụng:

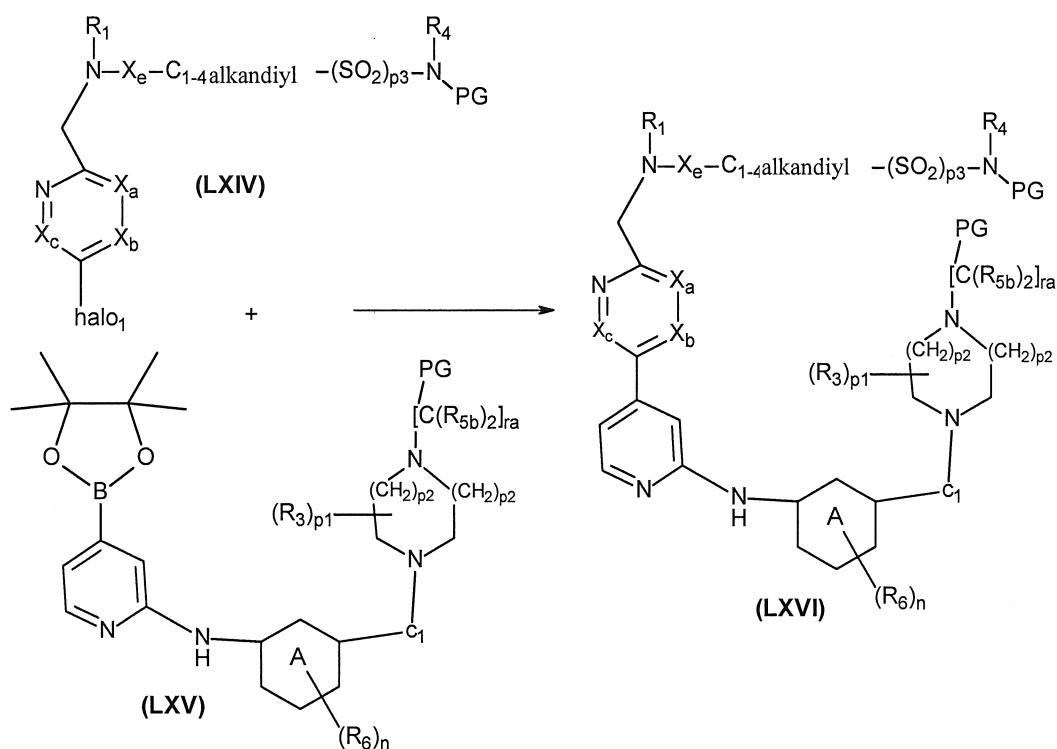
- 1: trong dung môi thích hợp như ví dụ 2-metyl-2-propanol hoặc NMP, tùy ý với sự có mặt của bazơ như ví dụ DIPEA;
- 2: với sự có mặt của chất oxy hóa như ví dụ MnO_2 , với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DCM;

- 3: với sự có mặt của chất khử như ví dụ natri triaxetoxymethylborohydrua ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$), và với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ DCM hoặc 1,2-dichloroetan (DCE);
- 4: với sự có mặt của axit như ví dụ axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi như ví dụ DCM; hoặc theo cách khác với sự có mặt của axit như ví dụ HCl trong dung môi như ví dụ 1,4-dioxan tùy ý với sự có mặt của nước; hoặc theo cách khác đầu tiên với sự có mặt của bazơ như ví dụ NaOH, và sau đó với sự có mặt của axit như ví dụ HCl, với sự có mặt của dung môi thích hợp như ví dụ THF;
- 5: với sự có mặt của chất liên hợp như ví dụ diethyl xyanophosphonat, (1H-benzotriazol-1-yloxy)(tripyrrolidin-1-yl)phosphoni hexaflophosphat (PyBOP), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HBTU) hoặc 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflophosphat (HATU) với sự có mặt của bazơ như ví dụ triethylamin (Et_3N) hoặc N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF.

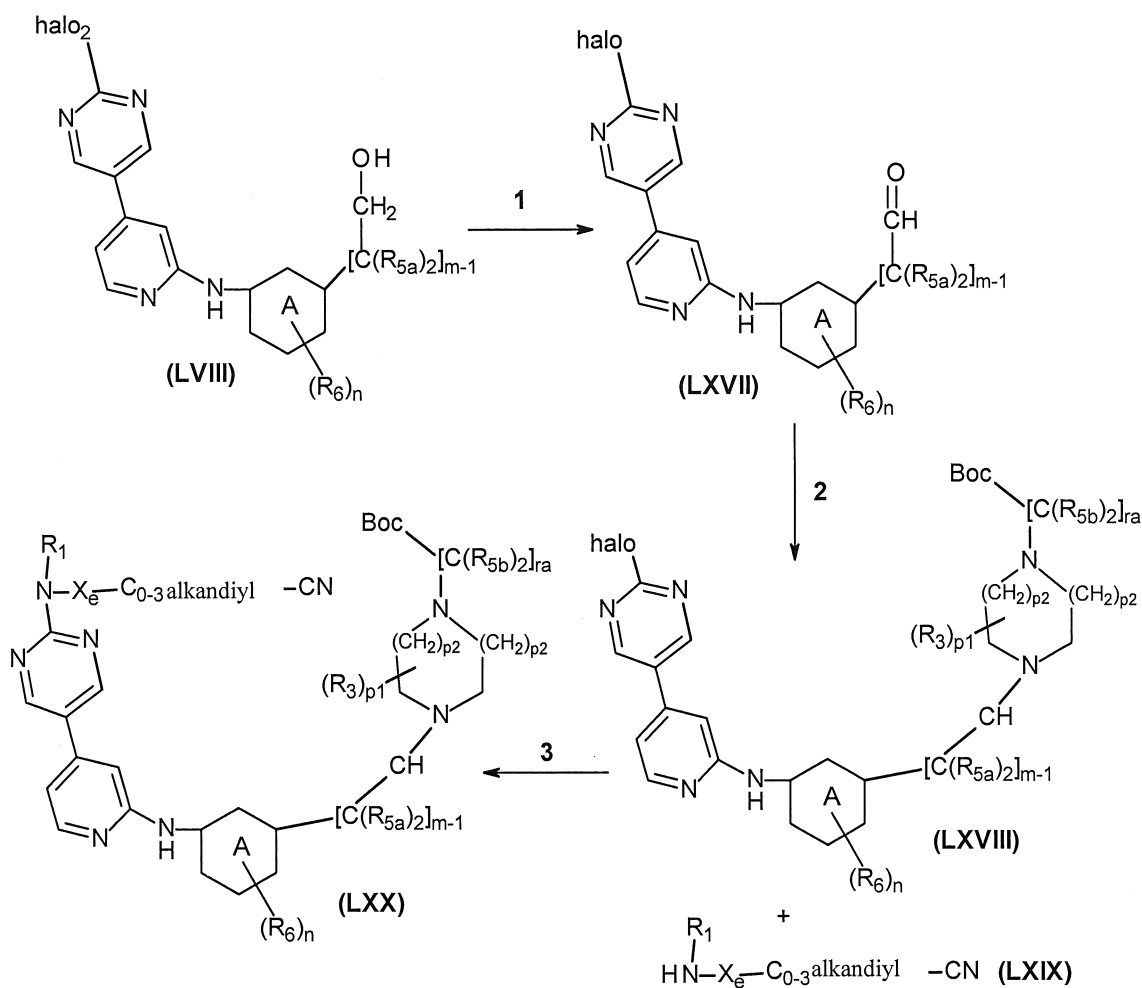
Người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rằng tùy thuộc vào sự lựa chọn (LIX) trong sơ đồ 9, các phản ứng được mô tả trong sơ đồ 9 cũng có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất trong đó X_a , X_b và X_c có nghĩa như được xác định trong phạm vi của sáng chế (mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N).

Các hợp chất có công thức (I-i) trong đó R_2 là $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ có thể được biến đổi thành các hợp chất trong đó R_2 là COOH (thông qua ví dụ phản ứng thủy phân bazơ), lần lượt có thể được biến đổi bằng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan đối với các hợp chất trong đó R_2 là amit.

Nói chung, hợp chất trung gian có công thức (LXVI) có thể được điều chế theo sơ đồ 10 bắt đầu từ hợp chất trung gian có công thức (LXIV) và (LXV), trong đó tất cả các biến là như được xác định ở trên. Hợp chất trung gian có công thức (LXVI) có thể được phản ứng thêm với các hợp chất có công thức (I) cuối cùng bằng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được mô tả ở phần trước trong các sơ đồ chung khác. Hợp chất trung gian có công thức (LXIV) và (LXV) có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tiêu chuẩn rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan hoặc được mô tả trong phần thử nghiệm riêng.



Nói chung, hợp chất trung gian có công thức (LXX) có thể được điều chế theo sơ đồ 11, trong đó tất cả các biến là như được xác định ở trên. Hợp chất trung gian có công thức (LXX) có thể còn được phản ứng với các hợp chất có công thức (I) cuối cùng bằng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được mô tả trước đó trong sơ đồ 1b.



Các hợp chất có công thức (I) cũng có thể được biến đổi vào nhau thông qua các phản ứng đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc phản ứng chuyển hóa nhóm chức.

Ví dụ, hợp chất có công thức (I), trong đó R^6 là aminocacbonyl có thể được chuyển hóa thành hợp chất trong đó R^6 là carboxyl, bằng phản ứng với axit thích hợp như ví dụ HCl. Trong phản ứng này, phản ứng mở vòng của vòng lớn có thể xuất hiện. Trong trường hợp này, cần thiết để đạt được kết quả của phản ứng với chất liên hợp như ví dụ diethyl xyanophosphonat, với sự có mặt của bazơ như ví dụ triethylamin (Et_3N), trong dung môi thích hợp như ví dụ DMF, để đóng vòng vòng lớn.

Các hợp chất có công thức (I) trong đó R_1 và R_2 , hoặc R_1 và R_{12} , được đưa vào cùng nhau để tạo ra $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ hoặc $\text{C}_{2-4}\text{alkendiyl}$, và được thế bằng hydroxyl trên $\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}$ hoặc $\text{C}_{2-4}\text{alkendiyl}$ nêu trên, có thể được biến đổi thành các hợp chất khác có công thức (I) bằng các phản ứng sau đây:

- hydroxyl thành ion azit: trong dung môi thích hợp như THF, với sự có mặt của phối tử như triphenylphosphin (PPh_3), nguồn azit như

diphenylphosphoryl azit (DPPA) và với sự có mặt của azodicarboxylat như ví dụ, diisopropyl azodicarboxylat (DIAD);

- azit thành NH_2 : thông qua phản ứng khử với sự có mặt của khí H_2 và chất xúc tác như ví dụ Pt/C hoặc Pd/C (ví dụ, 5% trọng lượng hoặc 10% trọng lượng) trong dung môi thích hợp như ví dụ MeOH hoặc THF;
- NH_2 thành $\text{NH}_2\text{-S(=O)}_2\text{-NH-}$: thông qua phản ứng với sulfamid trong dung môi thích hợp như ví dụ dioxan;
- hydroxyl thành oxo: phản ứng oxy hóa Swern thành keton bằng cách sử dụng oxalyl clorua, dimetyl sulfoxit (DMSO) và bazơ hữu cơ như ví dụ Et_3N ;
- hydroxyl thành xyano: phản ứng biến đổi thứ nhất của nhóm hydroxyl thành $\text{CH}_3\text{-S(=O)}_2\text{-O-}$ thông qua phản ứng với mesylclorua trong dung môi thích hợp như DCM với sự có mặt của bazơ thích hợp như ví dụ DIPEA; phản ứng biến đổi thứ hai $\text{CH}_3\text{-S(=O)}_2\text{-O-}$ thành nhóm xyano bằng phản ứng với ví dụ NaCN trong dung môi thích hợp như ví dụ DMSO;
- hydroxyl thành flo: trong dung môi thích hợp như THF với sự có mặt của bazơ thích hợp (chất khởi đầu) như ví dụ 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) với sự có mặt của chất thử flo hóa như (diethylamino)diflosulfoni tetraflorurat (XtalFluor-E®).

Mặc dù không được thể hiện rõ ràng trong các sơ đồ phản ứng tổng quát, nhưng người có hiểu biết trung bình sẽ vẫn nhận ra rằng các hợp chất trong đó NR_1 được thay thế bằng O, có thể được điều chế theo các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được phác thảo ở trên kết hợp với các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan.

Trong tất cả các quy trình điều chế này, các sản phẩm phản ứng có thể được tách ra từ môi trường phản ứng và, nếu cần, được tinh chế thêm theo các hệ phương pháp thường được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như, ví dụ, chiết, kết tinh, nghiền và sắc ký. Cụ thể, các chất đồng phân lập thể có thể được tách bằng sắc ký sử dụng pha tĩnh không đối xứng như, ví dụ, Chiralpak® AD (amyloza 3,5 dimetyl-phenyl carbamat) hoặc Chiralpak® AS, cả hai đều thu được từ Daicel Chemical Industries, Ltd, ở Nhật Bản, hoặc bằng phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn (Supercritical Fluid Chromatograph - SFC).

Các dạng tinh khiết không đối xứng của các hợp chất có công thức (I) tạo ra nhóm được ưu tiên của các hợp chất. Do đó các dạng tinh khiết không đối xứng của các hợp chất trung gian và các dạng muối của chúng đặc biệt hữu ích trong quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) tinh khiết không đối xứng. Ngoài ra, hỗn hợp đồng phân đối ảnh của các hợp chất trung gian là hữu ích trong quy trình điều chế các hợp chất có công thức (I) với cấu tạo tương ứng.

Dược lý

Nhận thấy rằng các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế EF2K và tùy ý cũng có thể có hoạt tính ức chế Vps34.

Các hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa các hợp chất này có thể hữu ích để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là điều trị, các bệnh như bệnh ung thư, bệnh trầm cảm, cơ chế thần kinh mềm dẻo (cơ chế mềm dẻo của synap và cơ chế mềm dẻo không phải của synap), và rối loạn trí nhớ và nhận thức; cụ thể là các bệnh như bệnh ung thư, bệnh trầm cảm, và rối loạn trí nhớ và nhận thức.

Cụ thể là, hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa chúng có thể hữu ích để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là để điều trị, bệnh lý huyết học ác tính hoặc khối u rắn.

Theo một phương án cụ thể, khối u rắn nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào tủy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng và bệnh ung thư đại trực tràng.

Các ví dụ về các bệnh ung thư khác có thể được điều trị (hoặc bị ức chế) gồm, nhưng không giới hạn ở, caxinom, ví dụ caxinom trong bàng quang, vú, ruột kết (ví dụ, caxinom đại trực tràng như ung thư tuyến ruột kết và u tuyến ruột kết), thận, niệu mạc, dạ con, biểu bì, gan, phổi (ví dụ, ung thư tuyến, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ và caxinom phổi tế bào không nhỏ, bệnh ung thư phổi có vảy), thực quản, đầu và cổ, bàng quang mật, buồng trứng, tuyến tụy (ví dụ, caxinom tuyến tụy ngoại tiết), dạ dày, bệnh ung thư dạ dày-ruột non (cũng được biết đến là thuộc dạ dày) (ví dụ, khối u đệm dạ dày-ruột non), cổ tử cung, màng trong tử cung, tuyến giáp, tuyến tiền liệt, hoặc da (ví dụ, caxinom tế bào có vảy hoặc chỗ lõm sacôm xơ da); bệnh ung thư tuyến yên, khối u tạo huyết của dòng tế bào dạng bạch huyết, ví dụ bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, u lympho tế bào B (ví dụ, u lympho tế bào B lớn lan tỏa), u lympho tế bào T, u lympho Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin, u

lympho tế bào tủy, hoặc u lympho Burkett; khối u tạo huyết của dòng tế bào dạng tủy bào, ví dụ bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tạo nên ở tủy xương mạn tính và cấp tính, bệnh bạch cầu mạn tính dòng bạch cầu đơn nhân (CMML), rối loạn tăng sinh tủy xương, hội chứng tăng sinh tủy xương, hội chứng loạn sản tủy, hoặc bệnh bạch cầu tiền tủy bào; đa u tủy; bệnh ung thư nang tuyến giáp; bệnh ung thư tế bào gan, khối u có nguồn gốc trung mô (ví dụ, sacôm Ewing), ví dụ sacôm sợi hoặc sacôm cơ vân; khối u trong hệ thống thần kinh ngoại vi hoặc trung ương, ví dụ u não tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm (như u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng) hoặc u bao sợi thần kinh; u hắc sắc tố; u tinh; caxinom phổi; sacôm xương; bệnh khô da nhiễm sắc tố; u gai sừng; bệnh ung thư nang tuyến giáp; hoặc sacôm Kaposi. Cụ thể, bệnh ung thư phổi có vảy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư đại trực tràng, u nguyên bào thần kinh đệm, u não tế bào hình sao, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, u hắc sắc tố, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư cổ tử cung, đa u tủy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư niệu mạc, bệnh ung thư ruột kết, sacôm cơ vân, bệnh ung thư tuyến yên.

Các hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa các hợp chất này cũng có thể hữu ích để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là điều trị, các bệnh như bệnh sốt rét, bệnh viêm khớp dạng thấp, luput và HIV.

Hợp chất theo sáng chế và chế phẩm chứa chúng cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh tạo huyết do chứng tăng sinh của tế bào dị thường là tiền ác tính hoặc ổn định như bệnh tăng sinh tủy xương. Bệnh tăng sinh tủy xương ("MPD") là nhóm bệnh về tủy xương trong đó tế bào dư thừa được tạo ra. Chúng được đề cập đến, và có thể tiến triển thành, hội chứng loạn sản tủy. Bệnh tăng sinh tủy xương bao gồm đa hồng cầu nguyên phát, tăng tiểu cầu tiền phát và xơ tủy vô căn. Rối loạn huyết học khác là hội chứng tăng tính ưa eosin. Bệnh tăng sinh mô bạch huyết tế bào T bao gồm các bệnh có nguồn gốc từ các tế bào giết tự nhiên.

Do đó, trong dược phẩm, cách sử dụng hoặc các phương pháp theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm sự tiến triển của tế bào dị thường, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bao gồm sự tiến triển của tế bào dị thường trong một phương án là bệnh ung thư.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có các ứng dụng điều trị bệnh trong các tế bào khối u nhạy với việc trị liệu phóng xạ và trị liệu.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm "chất gây cảm thụ bức xạ" và/hoặc "chất nhạy hóa học" hoặc có thể được đưa vào kết hợp với một "chất gây cảm thụ bức xạ" và/hoặc "chất nhạy hóa học" khác.

Thuật ngữ "chất gây cảm thụ bức xạ", được sử dụng ở đây, được xác định là phân tử, tốt hơn là phân tử có trọng lượng phân tử thấp, được sử dụng cho động vật với lượng điều trị hiệu quả để làm tăng độ nhạy của các tế bào để ion hóa sự bức xạ và/hoặc để thúc đẩy việc điều trị bệnh mà có thể được điều trị bằng sự bức xạ ion hóa.

Thuật ngữ "chất nhạy hóa học", được sử dụng ở đây, được xác định là phân tử, tốt hơn là phân tử có trọng lượng phân tử thấp, được sử dụng cho động vật với lượng điều trị hiệu quả để làm tăng độ nhạy của các tế bào đối với hóa trị và/hoặc thúc đẩy việc điều trị bệnh mà có thể điều trị bằng các phương pháp hóa trị.

Một vài cơ chế đối với chế độ tác dụng của các chất gây cảm thụ bức xạ đã được đề xuất trong tài liệu bao gồm: chất gây cảm thụ bức xạ tế bào giảm oxy không khí thở vào (ví dụ, các hợp chất 2-nitroimidazol, và các hợp chất benzotriazin dioxit) bắt chước oxy hoặc theo cách khác xử lý tương tự các chất khử sinh học trong điều kiện giảm oxy không khí thở vào; chất không gây cảm thụ bức xạ tế bào giảm oxy không khí thở vào (ví dụ, pyrimidin được halogen hóa) có thể là chất tương tự bazơ ADN và ưu tiên kết hợp vào ADN của các tế bào ung thư và nhờ đó thúc đẩy sự phá vỡ do sự bức xạ gây ra của các phân tử ADN và/hoặc ngăn ngừa các cơ chế sửa chữa ADN bình thường; và các cơ chế tác dụng hiệu quả khác nhau đã được giả thuyết đối với chất gây cảm thụ bức xạ trong việc điều trị bệnh.

Nhiều quy trình chuẩn điều trị bệnh ung thư hiện nay sử dụng các chất gây cảm thụ bức xạ kết hợp với sự bức xạ các tia x. Các ví dụ về chất gây cảm thụ bức xạ được hoạt hóa tia x gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất sau đây: metronidazol, misonidazol, desmetylmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomycin C, RSU 1069, SR 4233, EO9, RB 6145, nicotinamit, 5-bromdeoxyuridin (BUdR), 5-ioddeoxyuridin (IUdR), bromdeoxycytidin, flodeoxyuridin (FudR), hydroxyure, xisplatin, và các chất tương tự cho tác dụng điều trị bệnh và các dẫn xuất của chúng.

Liệu pháp quang động (PDT) của bệnh ung thư sử dụng ánh sáng hữu hình là chất hoạt hóa bức xạ của chất nhạy. Các ví dụ về chất gây cảm thụ bức xạ quang động bao gồm các chất sau đây, nhưng không giới hạn ở: các dẫn xuất của hematoporphyrin, Photofrin, các dẫn xuất của benzoporphyrin, thiếc etioporphyrin, pheoborbide-a, bacterioclophyl-a, naphthaloxyanin, phtaloxyanin, phtaloxyanin kẽm, và chất tương tự cho tác dụng điều trị bệnh và các dẫn xuất của chúng.

Chất gây cảm thụ bức xạ có thể được sử dụng kết hợp với một lượng điều trị hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất khác, gồm nhưng không giới hạn ở: các hợp chất mà thúc đẩy sự kết hợp của chất gây cảm thụ bức xạ với các tế bào đích; các hợp chất mà kiểm soát lượng chất trị liệu, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy đối với tế bào đích; chất trị liệu hóa học mà hoạt động trên khối u có hoặc không có các hợp chất bức xạ bổ sung; hoặc các hợp chất cho tác dụng điều trị bệnh khác để điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh khác.

Chất nhạy hóa học có thể được sử dụng kết hợp với một lượng điều trị hiệu quả của một hoặc nhiều hợp chất khác, gồm nhưng không giới hạn ở: các hợp chất mà thúc đẩy sự kết hợp của chất nhạy hóa học với tế bào đích; các hợp chất mà kiểm soát lượng chất trị liệu, chất dinh dưỡng, và/hoặc oxy đối với tế bào đích; chất trị liệu hóa học mà tác động trên khối u hoặc các hợp chất điều trị hiệu quả khác để điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh khác. Chất đối kháng canxi, ví dụ verapamil, được tìm thấy là hữu ích khi kết hợp với các chất chống ung thư để thiết lập tính nhạy hóa học của các tế bào khối u kháng lại chất trị liệu hóa học được chấp nhận và để tạo ra tính hiệu quả của các hợp chất như vậy trong các khối u ác tính nhạy với thuốc.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, để sử dụng làm thuốc.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, để sử dụng để ức chế EF2K và tùy ý cũng để sử dụng để ức chế Vps34.

Các hợp chất theo sáng chế có thể là "chất chống ung thư", thuật ngữ này cũng bao gồm "chất phát triển tế bào chống khối u" và "chất chống khối u".

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, để sử dụng trong điều trị các bệnh được đề cập ở trên.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là để điều trị, các bệnh nêu trên.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là để điều trị, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được trung gian bởi EF2K.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là để điều trị, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được trung gian bởi EF2K và tùy ý là Vps34.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, được sử dụng để sản xuất thuốc.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, được sử dụng để sản xuất thuốc để ức chế EF2K và tùy ý ức chế cả Vps34.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa, cụ thể là để điều trị, tình trạng bệnh lý bất kỳ trong số các tình trạng bệnh lý được đề cập ở trên.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị tình trạng bệnh lý bất kỳ trong số các tình trạng bệnh lý được đề cập ở trên.

Các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, có thể được sử dụng cho động vật có vú, tốt hơn là người để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bất kỳ trong số các bệnh được đề cập ở trên.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để tối ưu hóa việc sản xuất protein công nghiệp.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng để điều trị cho động vật máu nóng, bao gồm người, bị bệnh hoặc ngăn ngừa cho động vật máu nóng, bao gồm người, bị bệnh bất kỳ trong số các bệnh được đề cập ở trên.

Các phương pháp nêu trên bao gồm việc sử dụng, nghĩa là sử dụng khu trú hoặc toàn thân, tốt hơn là sử dụng qua đường miệng, một lượng hữu hiệu của hợp chất có

công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, cho động vật máu nóng, bao gồm người.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực điều trị bệnh có thể xác định lượng hằng ngày điều trị hữu hiệu từ các kết quả thử nghiệm được thể hiện dưới đây. Lượng hằng ngày điều trị hiệu quả sẽ nằm trong khoảng từ 0,005 mg/kg đến 50 mg/kg, cụ thể là nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 50 mg/kg cân nặng, cụ thể hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 25 mg/kg cân nặng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến khoảng 15 mg/kg, tốt hơn nữa là từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, thậm chí tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,05 mg/kg đến khoảng 1 mg/kg cân nặng. Lượng hợp chất theo sáng chế, cũng được đề cập đến ở đây dưới dạng hoạt chất, cần để đạt được hiệu quả điều trị bệnh tất nhiên sẽ thay đổi theo từng trường hợp, ví dụ với hợp chất cụ thể, đường dùng, độ tuổi và tình trạng bệnh lý của người tiếp nhận, và rối loạn hoặc bệnh cụ thể được điều trị.

Phương pháp điều trị cũng có thể bao gồm bước sử dụng hoạt chất theo chế độ giữa một và bốn lần sử dụng mỗi ngày. Trong các phương pháp điều trị này, các hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được phối trộn trước khi sử dụng. Như được mô tả dưới đây, dược phẩm thích hợp được điều chế bằng các quy trình đã biết bằng cách sử dụng các thành phần đã biết và sẵn có.

Các hợp chất theo sáng chế, có thể thích hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư hoặc tình trạng bệnh lý có liên quan đến bệnh ung thư, có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Liệu pháp kết hợp bao gồm việc sử dụng được phẩm liệu đơn mà chứa hợp chất có công thức (I), muối cộng được dụng, hoặc solvat của chúng, và một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung, cũng như việc sử dụng hợp chất có công thức (I), muối cộng được dụng, hoặc solvat của chúng, và mỗi chất trị liệu bổ sung trong dược phẩm riêng rẽ của chính nó. Ví dụ, hợp chất có công thức (I), muối cộng được dụng, hoặc solvat của chúng, và chất trị liệu có thể được sử dụng cho bệnh nhân cùng nhau trong chế phẩm liệu đơn qua đường miệng như viên nén hoặc viên nang, hoặc mỗi chất có thể được sử dụng trong chế phẩm liệu riêng rẽ qua đường miệng.

Trong khi thích hợp đối với hoạt chất được sử dụng một mình, có thể ưu tiên ở dạng dược phẩm.

Do đó, sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa chất mang được dụng và, là hoạt chất, hợp chất có công thức (I) ở lượng điều trị hiệu quả, muối cộng được dụng, hoặc solvat của chúng.

Chất mang hoặc chất pha loãng phải là “chấp nhận được” với nghĩa có thể tương thích với các thành phần khác trong chế phẩm và không độc đối với người tiếp nhận chúng.

Để thuận tiện cho việc sử dụng, các hợp chất của sáng chế có thể được bào chế thành các dạng được khác nhau tùy vào mục đích sử dụng. Các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, hoặc nhóm phụ bất kỳ hoặc hỗn hợp của chúng có thể được bào chế thành các dạng được khác nhau tùy mục đích sử dụng. Do các chế phẩm thích hợp có thể là các chế phẩm được trích dẫn thường được sử dụng cho các loại thuốc sử dụng toàn thân.

Để điều chế được phẩm theo sáng chế, một lượng hữu hiệu của hợp chất cụ thể làm hoạt chất được kết hợp trong hỗn hợp riêng với chất mang được dụng, chất mang này có thể tạo các dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng chế phẩm được mong muốn để sử dụng. Được phẩm này có thể mong muốn ở dạng liều dùng đơn nhất thích hợp, cụ thể, để sử dụng qua đường miệng, đường trực tràng, dưới da, bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa hoặc bằng cách hít. Ví dụ, để điều chế các chế phẩm ở dạng liều qua đường miệng, bất kỳ phương tiện y học thông thường nào đều có thể được sử dụng như, ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và dạng tương tự trong trường hợp chế phẩm lỏng qua đường miệng như hỗn dịch, si-rô, cồn ngọt, nhũ tương và dung dịch; hoặc chất mang rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất làm trơn, chất kết dính, chất gây rã và các chất tương tự trong trường hợp bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do sự thuận tiện khi sử dụng của chúng, nên các viên nén và viên nang có thể có các dạng liều đơn vị thuận tiện nhất trong đó có sử dụng các chất mang được rắn. Đối với các chế phẩm ngoài đường tiêu hóa, chất mang thường sẽ chứa nước vô trùng, ít nhất là một phần lớn, mặc dù các thành phần khác, ví dụ, để hỗ trợ sự hòa tan, có thể được bao gồm. Dung dịch có thể tiêm, ví dụ, có thể được bào chế trong đó chất mang chứa dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của dung dịch nước muối và dung dịch glucoza. Dung dịch có thể tiêm, ví dụ, có thể được điều chế trong đó chất mang chứa dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của nước muối và dung dịch

glucoza. Dung dịch có thể tiêm chứa hợp chất có công thức (I), muối cộng được dụng, hoặc solvat của chúng, có thể được bào chế trong dầu cho tác dụng kéo dài. Các loại dầu thích hợp cho mục đích này là, ví dụ, dầu lạc, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô, dầu đậu nành, este glyxerol tổng hợp của các axit béo mạch dài và hỗn hợp của các dầu này và các dầu khác. Hỗn dịch có thể tiêm cũng có thể được điều chế trong trường hợp chất mang lỏng thích hợp, chất tạo hỗn dịch và các chất tương tự có thể được sử dụng. Sáng chế cũng bao gồm các chế phẩm dạng rắn được dùng để biến đổi, ngay trước khi sử dụng, thành các chế phẩm dạng lỏng. Trong các chế phẩm thích hợp để sử dụng dưới da, chất mang này tùy ý chứa chất tăng cường thẩm và/hoặc chất tạo ẩm thích hợp, tùy ý kết hợp với chất phụ gia thích hợp có trạng thái bất kỳ theo các tỷ lệ nhỏ, mà các chất phụ gia không gây ra tác dụng phụ đáng kể trên da. Các chất phụ gia nêu trên có thể thuận tiện để sử dụng cho da và/hoặc có thể hỗ trợ việc điều chế các chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm này có thể được sử dụng theo các cách khác nhau, ví dụ, dưới dạng miếng dán vào da, dưới dạng gel bôi (spot-on), dưới dạng thuốc mỡ. Muối cộng axit hoặc bazơ của các hợp chất có công thức (I) do độ tan trong nước của chúng tăng so với dạng bazơ hoặc axit tương ứng, là thích hợp hơn trong quy trình điều chế chế phẩm nước.

Một ưu điểm đặc biệt để bào chế được phẩm được đề cập ở trên ở dạng liều đơn vị thuận tiện cho việc sử dụng và đồng đều về liều dùng. Dạng liều dùng đơn vị được sử dụng ở đây dùng để chỉ được phẩm dạng liều đơn riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm dạng liều dùng đơn nhất, mỗi đơn vị chứa một lượng định trước của hoạt chất được tính để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn kết hợp với chất mang được cần thiết. Các ví dụ về dạng liều dùng đơn vị này là các viên nén (bao gồm viên nén được khía hoặc được bao), viên nang, viên tròn, gói bột nhỏ, bánh xốp, thuốc đạn, dung dịch có thể tiêm hoặc hỗn dịch và các dạng tương tự, và nhiều dạng riêng biệt của chúng.

Để tăng cường độ tan và/hoặc độ ổn định của các hợp chất có công thức (I) và muối cộng được dụng, và solvat của chúng, trong được phẩm, có thể có lợi để sử dụng α , β hoặc γ -cyclodextrin hoặc các dẫn xuất của chúng, cụ thể là xyclodextrin được thế hydroxyalkyl, ví dụ 2-hydroxypropyl- β -yclodextrin hoặc sulfobutyl- β -yclodextrin. Ngoài ra, các đồng dung môi như rượu có thể cải thiện độ tan và/hoặc độ ổn định của các hợp chất theo sáng chế trong được phẩm.

Phụ thuộc vào chế độ sử dụng, dược phẩm tốt hơn là chứa từ 0,05 đến 99% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 70% trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 50% trọng lượng của hợp chất có công thức (I), muối cộng được dụng, hoặc solvat của chúng, và từ 1 đến 99,95% trọng lượng, tốt hơn nữa là từ 30 đến 99,9% trọng lượng, thậm chí tốt hơn nữa là từ 50 đến 99,9% trọng lượng của chất mang được dụng, tất cả tỷ lệ phần trăm đều dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Hỗn hợp chứa hợp chất theo sáng chế với một chất chống ung thư khác được dự tính, đặc biệt là để sử dụng làm thuốc, cụ thể hơn là để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư hoặc các bệnh có liên quan là một khía cạnh khác của sáng chế.

Để điều trị các tình trạng bệnh lý nêu trên, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng thuận lợi kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác, cụ thể hơn, với các chất chống ung thư hoặc tá dược khác trong phương pháp điều trị bệnh ung thư. Các ví dụ về các chất hoặc tá dược chống bệnh ung thư (chất hỗ trợ trong phương pháp điều trị bệnh) gồm nhưng không giới hạn ở:

- các hợp chất phối trí platin ví dụ xisplatin tùy ý kết hợp với amifostin, carboplatin hoặc oxaliplatin;
- các hợp chất taxan ví dụ paclitaxel, các hạt liên kết với protein paclitaxel (AbraxaneTM) hoặc docetaxel;
- các chất ức chế topoisomeraza I như các hợp chất camptothecin ví dụ irinotecan, SN-38, topotecan, topotecan hcl;
- chất ức chế topoisomeraza II như epipodophylotoxin chống khối u hoặc các dẫn xuất của podophylotoxin ví dụ etoposid, etoposid phosphat hoặc teniposid;
- vinca alkaloid chống khối u ví dụ vinblastin, vincristin hoặc vinorelbin;
- các dẫn xuất nucleosid chống khối u ví dụ 5-flouraxil, leucovorin, gemxitabin, gemxitabin hcl, capexitabin, cladribin, fludarabin, nelarabin;
- chất alkyl hóa như mù tạc nitơ hoặc nitrosoure ví dụ xyclophosphamid, clorambuxil, carmustin, thiotepa, mephalan (melphalan), lomustin, altretamin, busulfan, dacarbazin, estramustin, ifosfamid tùy ý kết hợp với mesna, pipobroman, procarbazin, streptozoxin, temozolomit, uraxil;

- các dẫn xuất anthracyclin chống khối u ví dụ daunorubixin, doxorubixin tùy ý kết hợp với dexrazoxan, doxil, idarubixin, mitoxantron, epirubixin, epirubixin hcl, valrubixin;
- các phân tử hướng đích thụ thể IGF-1 ví dụ picropodophilin;
- các dẫn xuất tetracarxin ví dụ tetrocarxin A;
- glucocorticoit ví dụ prednison;
- các kháng thể ví dụ trastuzumab (kháng thể HER2), rituximab (kháng thể CD20), gemtuzumab, gemtuzumab ozogamixin, xetuximab, pertuzumab, bevaxizumab, alemtuzumab, eculizumab, ibritumomab tiuxetan, nofetumomab, panitumumab, tositumomab, CNTO 328;
- chất đối kháng thụ thể estrogen hoặc chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc hoặc chất ức chế sự tổng hợp estrogen ví dụ tamoxifen, fulvestrant, toremifen, droloxifen, faslodex, raloxifen hoặc letrozol;
- chất ức chế aromataza như exemestan, anastrozol, letrazol, testolacton và vorozol;
- chất biệt hóa như retinoit, vitamin D hoặc axit retinoic và chất phong bế sự chuyển hóa axit retinoic (RAMBA) ví dụ acutan;
- chất ức chế ADN metyl transferaza ví dụ azaxytidin hoặc dexitabin;
- antifolat ví dụ premetrexed dinatri;
- các thuốc kháng sinh ví dụ antinomyxin D, bleomyxin, mitomyxin C, dactinomyxin, carminomyxin, daunomyxin, levamisol, plicamyxin, mitramyxin;
- các chất chống chuyển hóa ví dụ clofarabin, aminopterin, xytosin arabinosit hoặc methotrexat, azaxitidin, xytarabin, floxuridin, pentostatin, thioguanin;
- các chất gây ra sự tự hủy diệt và chất chống tạo mạch như chất ức chế Bcl-2 ví dụ YC 137, BH 312, ABT 737, gosypol, HA 14-1, TW 37 hoặc axit decanoic;
- tác nhân liên kết tubulin ví dụ combrestatin, colchixin hoặc nocodazol;
- chất ức chế kinaza (ví dụ, chất ức chế EGFR (thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô), MTKI (chất ức chế kinaza đa đích), chất ức chế mTOR) ví dụ flavoperidol, imatinib mesylat, erlotinib, gefitinib, dasatinib, lapatinib, lapatinib ditosylat, sorafenib, sunitinib, sunitinib maleat, temsirolimus;
- chất ức chế farnesyltransferaza ví dụ tipifarnib;

- chất ức chế histon deacetylaza (HDAC) ví dụ natri butyrat, axit suberoylanilic hydroxamic (SAHA), depsipeptit (FR 901228), NVP-LAQ824, R306465, JNJ-26481585, trichostatin A, vorinostat;
- các chất ức chế con đường ubiquitin-proteasom ví dụ PS-341, MLN .41 hoặc bortezomib;
- Yondelis;
- Chất ức chế telomera ví dụ telomestatin;
- Chất ức chế proteinaza gian bào ví dụ batimastat, marimastat, prinostat hoặc metastat;
- Interleukin tái tổ hợp ví dụ aldesleukin, denileukin diftitox, interferon alfa 2a, interferon alfa 2b, peginterferon alfa 2b;
- Chất ức chế MAPK;
- Retinoid ví dụ alitretinoin, bexaroten, tretinoin;
- Arsenic trioxit;
- Asparaginaza;
- Steroid ví dụ dromostanolon propionat, megestrol axetat, nandrolon (decanoat, phenpropionat), dexamethason;
- Chất chủ vận hoóc-môn giải phóng gonadotropin hoặc chất đối kháng ví dụ abarelix, goserelin axetat, histrelin axetat, leuprolit axetat;
- Thalidomit, lenalidomit;
- Mercaptopurin, mitotan, pamidronat, pegademaza, pegaspargaza, rasburicaza;
- Chất mô phỏng BH3 ví dụ ABT-737;
- Chất ức chế MEK ví dụ PD98059, AZD6244, CI-1040;
- chất tương tự yếu tố kích thích ruột kết ví dụ filgrastim, pegfilgrastim, sargramostim; erythropoietin hoặc các chất tương tự của chúng (ví dụ, darbepoetin alfa); interleukin 11; oprelvekin; zoledronat, axit zoledronic; fentanyl; bisphosphonat; palifermin;
- chất ức chế xytocrom steroid P450 17alpha-hydroxylaza-17,20-lyaza (CYP17), ví dụ abirateron, abirateron axetat;
- Chất ức chế sự phân hủy đường, như 2-deoxyglucoza;
- Chất ức chế mTOR như rapamycin và rapalog, và chất ức chế kinaza mTOR;

- Chất ức chế PI3K và chất ức chế mTOR/PI3K kép;
- chất ức chế sự tự tiêu, như cloquin và hydroxy-cloquin;
- chất ức chế B-raf, ví dụ vemurafenib;
- thuốc đối kháng thụ thể androgen, ví dụ enzalutamid hoặc ARN-509.

Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm chứa hoạt chất thứ nhất, hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất chống ung thư là một hoạt chất khác, là chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự để điều trị cho bệnh nhân bị bệnh ung thư.

Một hoặc nhiều chất trị liệu khác và hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đồng thời (ví dụ, trong các chế phẩm riêng lẻ hoặc đơn nhất) hoặc tuần tự theo thứ tự này hay thứ tự khác. Trong trường hợp sử dụng tuần tự, hai hoặc nhiều hợp chất sẽ được sử dụng trong một khoảng thời gian và với lượng và theo cách đủ để đảm bảo tác dụng có lợi hoặc hiệp đồng đạt được. Được đánh giá cao rằng phương pháp được ưu tiên và thứ tự sử dụng và các lượng và chế độ liều dùng tương ứng đối với mỗi thành phần của hỗn hợp sẽ phụ thuộc vào chất và hợp chất thuốc cụ thể khác theo sáng chế được sử dụng, đường dùng của chúng, khối u cụ thể được điều trị và vật chủ cụ thể được điều trị. Phương pháp và thứ tự sử dụng tối ưu và lượng liều dùng và chế độ có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường và với thông tin được đưa ra ở đây.

Tỷ lệ trọng lượng của hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều (các) chất chống ung thư khi dựa vào hỗn hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Tỷ lệ và liều dùng chính xác và tần suất sử dụng nêu trên phụ thuộc vào hợp chất cụ thể theo sáng chế và (các) chất chống ung thư khác được sử dụng, tình trạng bệnh lý cụ thể được điều trị, tính nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị, độ tuổi, cân nặng, giới tính, chế độ ăn, thời gian sử dụng và tình trạng sinh lý nói chung của từng bệnh nhân, chế độ sử dụng cũng như thuốc khác mà mỗi cá thể có thể sử dụng, đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Ngoài ra, nhận thấy rằng lượng hữu hiệu hàng ngày có thể giảm hoặc tăng phụ thuộc vào sự đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc phụ thuộc vào đánh giá của bác sĩ kê đơn các hợp chất theo sáng chế. Tỷ lệ trọng lượng cụ thể đối với hợp chất này có công thức (I) và chất chống ung thư khác có thể nằm trong khoảng từ 1/10 đến 10/1, cụ thể hơn là từ 1/5 đến 5/1, thậm chí nhiều hơn, cụ thể là từ 1/3 đến 3/1.

Hợp chất phối trí platin được sử dụng thuận lợi ở liều dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 500mg trên mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 50 đến 400 mg/m^2 , đặc biệt là đối với xisplatin với liều dùng bằng khoảng 75 mg/m^2 và đối với carboplatin trong khoảng 300 mg/m^2 mỗi giai đoạn điều trị.

Hợp chất taxan được sử dụng thuận lợi ở liều dùng nằm trong khoảng từ 50 đến 400 mg trên mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 75 đến 250 mg/m^2 , đặc biệt là đối với paclitaxel với liều dùng nằm trong khoảng từ 175 đến 250 mg/m^2 và đối với docetaxel trong khoảng từ 75 đến 150 mg/m^2 mỗi giai đoạn điều trị.

Hợp chất camptothecin được sử dụng thuận lợi ở liều dùng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 400 mg trên mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 1 đến 300 mg/m^2 , đặc biệt là đối với irinotecan với liều dùng bằng khoảng từ 100 đến 350 mg/m^2 và đối với topotecan nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mg/m^2 mỗi giai đoạn điều trị.

Dẫn xuất podophylotoxin chống khối u được sử dụng thuận lợi ở liều dùng nằm trong khoảng từ 30 đến 300 mg trên mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 50 đến 250 mg/m^2 , đặc biệt là đối với etoposid với liều dùng nằm trong khoảng từ 35 đến 100 mg/m^2 và đối với teniposid nằm trong khoảng từ 50 đến 250 mg/m^2 mỗi giai đoạn điều trị.

Vinca alkaloid chống khối u được sử dụng thuận lợi ở liều dùng nằm trong khoảng từ 2 đến 30 mg trên mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, đặc biệt là đối với vinblastin với liều dùng nằm trong khoảng từ 3 đến 12 mg/m^2 , đối với vincristin với liều dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 2 mg/m^2 , và đối với vinorelbin ở liều dùng nằm trong khoảng từ 10 đến 30 mg/m^2 mỗi giai đoạn điều trị.

Dẫn xuất nucleosid chống khối u được sử dụng thuận lợi ở liều dùng nằm trong khoảng từ 200 đến 2500 mg trên mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 700 đến 1500 mg/m^2 , đặc biệt là đối với 5-FU với liều dùng bằng nằm trong khoảng từ 200 đến 500 mg/m^2 , đối với gemcitabin với liều dùng nằm trong khoảng từ 800 đến 1200 mg/m^2 và đối với capecitabin nằm trong khoảng từ 1000 đến 2500 mg/m^2 mỗi giai đoạn điều trị. Chất alkyl hóa như nitơ mù tạc hoặc nitrosoure được sử dụng thuận lợi ở liều dùng nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg trên mỗi mét vuông (mg/m^2) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 120 đến 200 mg/m^2 , đặc biệt là đối với cyclophosphamid với liều dùng nằm trong khoảng từ 100 đến 500 mg/m^2 , đối với clorambuxil với liều dùng nằm

trong khoảng từ 0,1 đến 0,2 mg/kg, đối với carmustin với liều dùng nằm trong khoảng từ 150 đến 200 mg/m², và đối với lomustin với liều dùng nằm trong khoảng từ 100 đến 150 mg/m² mỗi giai đoạn điều trị.

Dẫn xuất antraxyclin chống khối u được sử dụng thuận lợi ở liều dùng nằm trong khoảng từ 10 đến 75 mg trên mỗi mét vuông (mg/m²) diện tích bề mặt cơ thể, ví dụ từ 15 đến 60 mg/m², đặc biệt là đối với doxorubixin với liều dùng nằm trong khoảng từ 40 đến 75 mg/m², đối với daunorubixin với liều dùng nằm trong khoảng từ 25 đến 45mg/m², và đối với idarubixin với liều dùng nằm trong khoảng từ 10 đến 15 mg/m² mỗi giai đoạn điều trị.

Chất kháng estrogen được sử dụng thuận lợi ở liều dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mg hàng ngày phụ thuộc vào chất cụ thể và tình trạng bệnh lý được điều trị. Tamoxifen được sử dụng thuận lợi qua đường miệng với liều dùng nằm trong khoảng từ 5 đến 50 mg, tốt hơn là từ 10 đến 20 mg hai lần một ngày, tiếp tục chế độ điều trị trong thời gian đủ để đạt được và duy trì tác dụng điều trị bệnh. Toremifen được sử dụng thuận lợi qua đường miệng với liều dùng bằng khoảng 60 mg một lần một ngày, tiếp tục chế độ điều trị trong thời gian đủ để đạt được và duy trì tác dụng điều trị bệnh. Anastrozol được sử dụng thuận lợi qua đường miệng với liều dùng bằng khoảng 1mg một lần một ngày. Droloxifen được sử dụng thuận lợi qua đường miệng với liều dùng nằm trong khoảng từ 20 đến 100mg một lần một ngày. Raloxifen được sử dụng thuận lợi qua đường miệng với liều dùng bằng khoảng 60mg một lần một ngày. Exemestan được sử dụng thuận lợi qua đường miệng với liều dùng bằng khoảng 25mg một lần một ngày.

Các kháng thể được sử dụng thuận lợi với liều dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mg trên mỗi mét vuông (mg/m²) diện tích bề mặt cơ thể, hoặc như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, nếu khác nhau. Trastuzumab được sử dụng thuận lợi ở liều dùng nằm trong khoảng từ 1 đến 5 mg trên mỗi mét vuông (mg/m²) diện tích bề mặt cơ thể, cụ thể là từ 2 đến 4 mg/m² mỗi giai đoạn điều trị.

Các liều dùng này có thể được sử dụng ví dụ một lần, hai lần hoặc nhiều hơn mỗi giai đoạn điều trị, có thể được lặp lại ví dụ mỗi 7, 14, 21 hoặc 28 ngày.

Các ví dụ sau đây minh họa cho sáng chế. Trong trường hợp không có dạng hóa học lập thể đặc trưng được chỉ ra đối với trung tâm lập thể (stereocenter) của hợp chất

hoặc hợp chất trung gian, có nghĩa là hợp chất hoặc hợp chất trung gian thu được dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh R và S.

Khi hợp chất trung gian được chỉ ra dưới dạng ‘muối của HCl’ hoặc ‘muối của TFA’, thì có nghĩa là số lượng các hợp chất tương đương của HCl hoặc TFA không được xác định.

Ví dụ thực hiện sáng chế

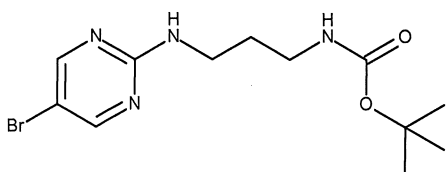
Dưới đây, thuật ngữ “NaH” có nghĩa là natri hydrua (60% trong dầu khoáng); “DCM” có nghĩa là diclometan; “aq.” có nghĩa là trong nước; “TFE” có nghĩa là 2,2,2-trifloetanol; “q.s.” có nghĩa là vừa đủ; “MTBE” có nghĩa là metyl tert-butyl ete; “Int.” có nghĩa là hợp chất trung gian; “TBAF” có nghĩa là tetrabutylamoni florua; “DPPA” có nghĩa là diphenylphosphoryl azit; “XtalFluor-E®” có nghĩa là (diethylamino)diflosulphi tetraflorurat; “DBU” có nghĩa là 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en; “AcOH” có nghĩa là axit axetic; “tBuOH” có nghĩa là tert-butanol; “Co.” có nghĩa là hợp chất; “r.t.” có nghĩa là nhiệt độ trong phòng; “DCE” có nghĩa là 1,2-dicloetan; “DIPE” có nghĩa là diisopropyl ete; “DIAD” có nghĩa là diisopropyl azodicarboxylat; “Boc” có nghĩa là *tert*-butoxycarbonyl; “(BOC)₂O” có nghĩa là di-*tert*-butyl dicacbonat; “ACN” có nghĩa là axetonitril; “NH₄Ac” có nghĩa là amoni axetat; “X-Phos” có nghĩa là dicyclohexyl[2',4',6'-tris(1-metyletyl)][1,1'-biphenyl]-2-yl]-phosphin; “S-Phos” có nghĩa là 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxibiphenyl; “DEA” có nghĩa là dietanolamin; “BDS” có nghĩa là silic dioxit được khử hoạt hóa bazo; “NMP” có nghĩa là 1-metyl-2-pyrrolidinon; “DMA” có nghĩa là *N,N*-dimetylaxetamid; “MeOH” có nghĩa là metanol; “LC” có nghĩa là phương pháp sắc ký lỏng; “LCMS” có nghĩa là phương pháp sắc ký lỏng/phổ khối; “HATU” có nghĩa là 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-1-ium 3-oxit hexaflorophosphat; “HPLC” có nghĩa là phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao; “BINAP” có nghĩa là [1,1'-binaphtalen]-2,2'-diylbis[diphenylphosphin] (racemic); “TFA” có nghĩa là axit trifloaxetic; “m.p.” có nghĩa là nhiệt độ nóng chảy; “N₂” có nghĩa là nito; “RP” có nghĩa là pha đảo; “min” có nghĩa là (nhiều) phút; “h” có nghĩa là (nhiều) giờ; “EtOAc” có nghĩa là etyl axetat; “Et₃N” có nghĩa là trietylamin; “PE” có nghĩa là ete dầu mỏ; “Xantphos” có nghĩa là (9,9-dimetyl-9H-xanthen-4,5-

diyl)bis[diphenylphosphin]; “EtOH” có nghĩa là etanol; “THF” có nghĩa là tetrahydrofuran; “Celite®” có nghĩa là đất diatomit; “DMF” có nghĩa là *N,N*-dimetyl formamit; “DMSO” có nghĩa là dimetyl sulfoxit; “DECP” có nghĩa là dietyl xyanophosphonat; “iPrOH” có nghĩa là 2-propanol; “iPrNH₂” có nghĩa là isopropylamin; “SFC” có nghĩa là phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn; “DIPEA” có nghĩa là *N,N*-diisopropyletylamin; “Pd(PPh₃)₄” có nghĩa là tetrakis(triphenylphosphin)paladi; “HBTU” có nghĩa là 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-benzotriazol-1-ium 3-oxit hexaflophosphat; “trọng lượng/thể tích” có nghĩa là trọng lượng/thể tích; “NaBH(OAc)₃” có nghĩa là natri triaxetoxymorohydrat; “PPh₃” có nghĩa là triphenylphosphin; “Et₂O” có nghĩa là dietyl ete; “Pd/C” có nghĩa là paladi trên cacbon; “Pt/C” có nghĩa là platin trên cacbon; “Pd(OAc)₂” có nghĩa là paladi(II) axetat; “Pd₂(dba)₃” có nghĩa là tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi; “Et” có nghĩa là etyl; “Me” có nghĩa là metyl; “PdCl₂(dppf)-DCM” có nghĩa là [1,1'-bis(diphenylphosphino-κP)feroxen]diclopaladi-diclometan (1:1); “PdCl₂(dppf)” có nghĩa là [1,1'-bis(diphenylphosphino-κP)feroxen]diclopaladi; và “TLC” có nghĩa là phương pháp sắc ký lớp mỏng.

A. Điều chế các hợp chất trung gian

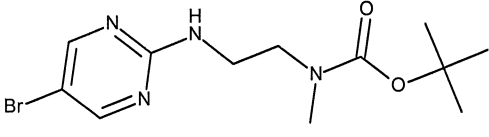
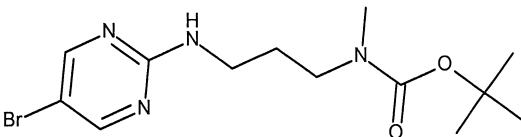
Ví dụ A1

a) Điều chế hợp chất trung gian 1

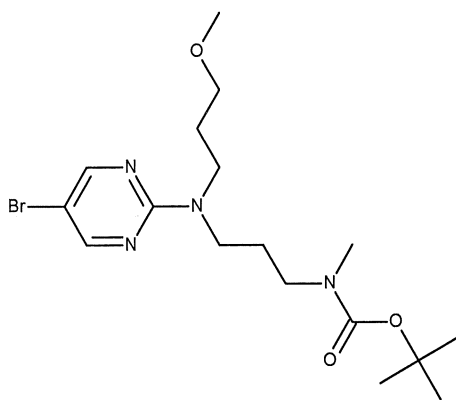


2-clo-5-brom pyrimidin (23,4 g; 121 mmol) được hòa tan trong EtOH (450 ml). Tert-butyl este của axit N-(3-aminopropyl)carbamic (52,7 g; 302,5 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 6 giờ, tiếp đó được làm mát đến r.t. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Bánh lọc được rửa bằng Na₂CO₃ trong nước và được làm khô tạo ra 45 g hợp chất trung gian 1 (100%).

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 1:

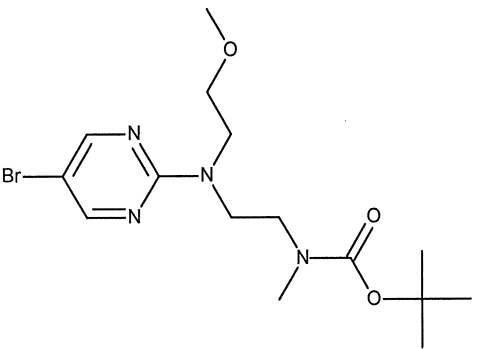
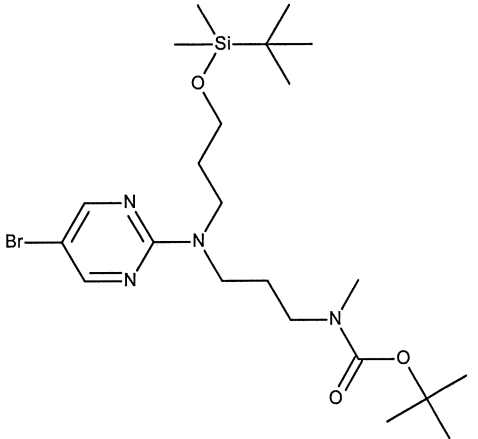
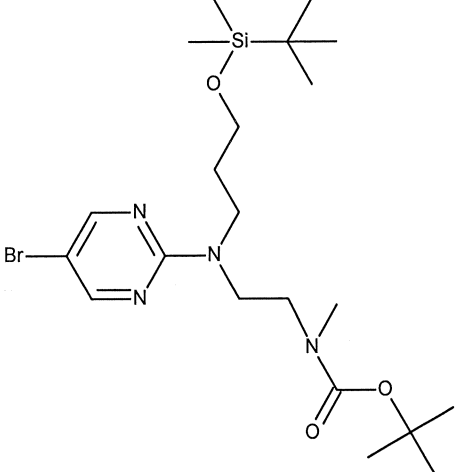
 Hợp chất trung gian 2 (từ 2-clo-5-brom pyrimidin và 1,1-dimetyletyl este của axit <i>N</i>-(2-aminoethyl)-<i>N</i>-metyl-carbamic)	 Hợp chất trung gian 3 (từ 2-clo-5-brom pyrimidin và 1,1-dimetyletyl este của axit <i>N</i>-(3-aminopropyl)-<i>N</i>-metyl-carbamic)
---	---

b) Điều chế hợp chất trung gian 4

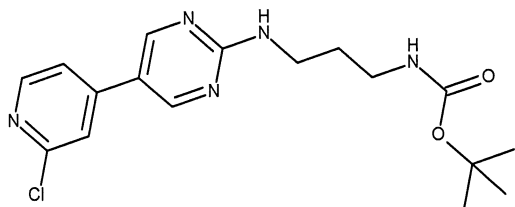


NaH 60% (603 mg; 15,081 mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 3 (1,7 g; 5,027 mmol) trong DMF (9,7 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 20 phút. Hợp chất 1-brom-3-metoxypentan (1 g; 6,535 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ, được thủy phân bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp LC điều chế trên (không đều 15-40 μ m 90g Merck). Pha động (85% heptan, 15% EtOAc). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất trung gian 4 (1,66 g; 79%).

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 4:

 Hợp chất trung gian 5 (từ hợp chất trung gian 2 và 2-bromoethyl methyl ete)	 Hợp chất trung gian 6 (từ hợp chất trung gian 3 và (3-brompropoxy)-tert-butyldimetylsilan)
 Hợp chất trung gian 7 (từ hợp chất trung gian 2 và (3-brompropoxy)-tert-butyldimetylsilan)	

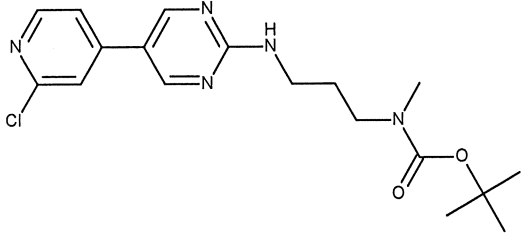
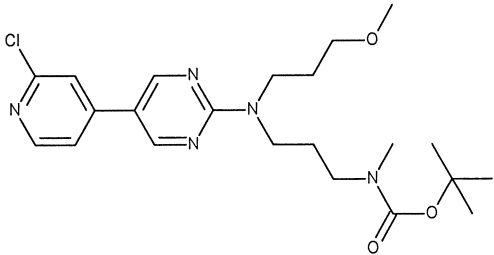
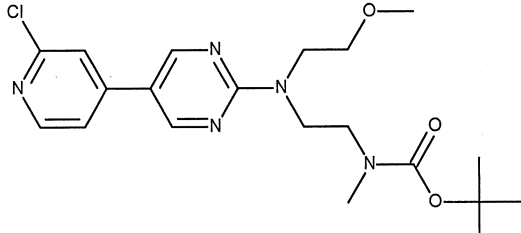
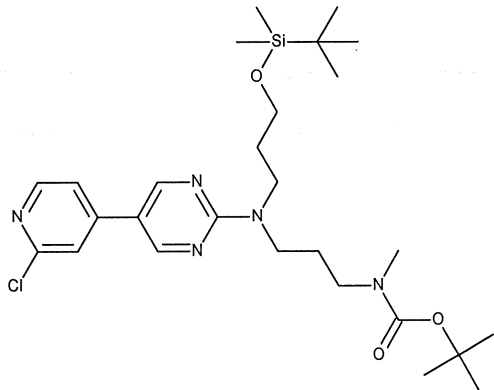
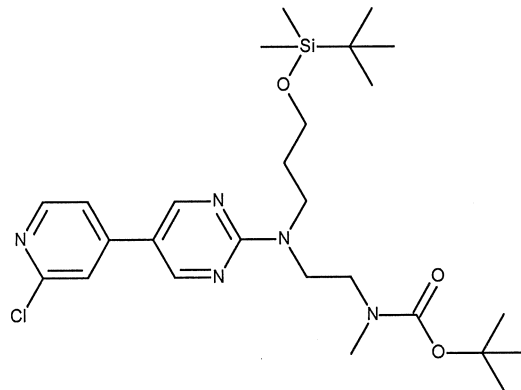
c) Điều chế hợp chất trung gian 8



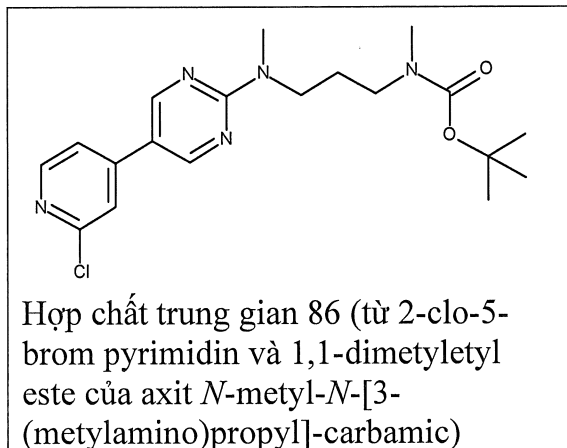
Hợp chất trung gian 1 (34,4 g; 104 mmol) được hòa tan trong dioxan (1000 ml). Axit 2-clopyridin-4-boronic (18 g; 114 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (6,12 g; 2,12 mmol) và Na_2CO_3 (dung dịch chứa nước 2M) (235 ml) được bổ sung vào dưới khí N_2 . Hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phân lọc được cô. Cặn được tinh

chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 10/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi tạo ra 19 g hợp chất trung gian 8 (53,0%).

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 8:

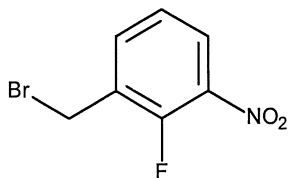
 Hợp chất trung gian 9 (từ hợp chất trung gian 3)	 Hợp chất trung gian 10 (từ hợp chất trung gian 4)
 Hợp chất trung gian 11 (từ hợp chất trung gian 5)	 Hợp chất trung gian 12 (từ hợp chất trung gian 6)
 Hợp chất trung gian 13 (từ hợp chất trung gian 7)	

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp được sử dụng cho hợp chất trung gian 1 và hợp chất trung gian 8:



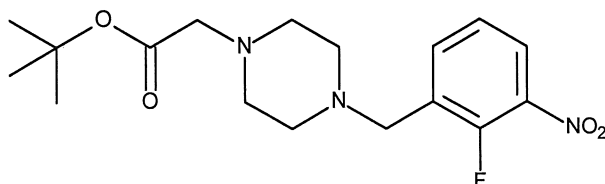
Ví dụ A2-a

a) Điều chế hợp chất trung gian 14



Hỗn hợp chứa 2-flu-3-nitrotoluen (33 g; 213 mmol), *N*-bromosuccinimit (41,7 g; 234,3 mmol) và lượng chất xúc tác chứa azobisisobutyronitril trong cacbon tetraclorea (300 ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dung môi hữu cơ được làm bay hơi *in vacuo* để tạo ra 50 g hợp chất trung gian 14 (100%).

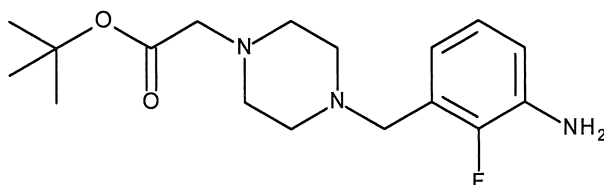
b) Điều chế hợp chất trung gian 15



Tert-butyl este của axit piperazin-1 axetic (42,6 g, 213 mmol) được bổ sung vào hỗn dịch chứa hợp chất trung gian 14 (50 g, 213 mmol) và kali carbonat trong ACN (200 ml). Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dung môi hữu cơ được làm bay hơi *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc

ký trên silicagel (PE/EtOAc 8/1 đến EtOAc tinh khiết). Các phần cắt tinh khiết được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 38 g hợp chất trung gian 15 (50%).

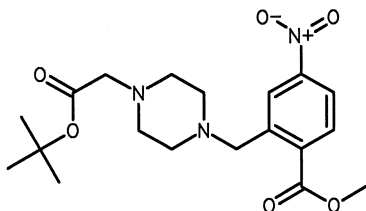
c) Điều chế hợp chất trung gian 16



Hợp chất trung gian 15 (38 g; 108 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa THF (120 ml), nước (60 ml) và MeOH (60 ml). Fe (60,3 g; 1080 mmol) và amoni clorua (57,8 g; 1080 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Nước muối và DCM được bổ sung vào phần lọc. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến khô để tạo ra 26 g hợp chất trung gian 16 (74%).

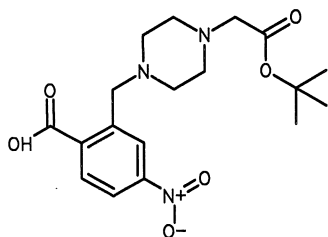
Ví dụ A2-b

a) Điều chế hợp chất trung gian 17



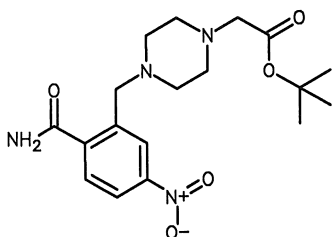
Dung dịch chứa methyl este của axit 2-brommetyl-4-nitrobenzoic (110 g, 401 mmol), tert-butyl este của axit piperazin-1 axetic (81 g, 405 mmol) và K_2CO_3 (vừa đủ) trong ACN (1000 ml) được khuấy trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 50°C . Kết tủa được lọc ra và dung môi được loại bỏ. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (gradient rửa giải: PE/EtOAc từ 10/1 đến 1/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 130 g hợp chất trung gian 17 (93%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 18



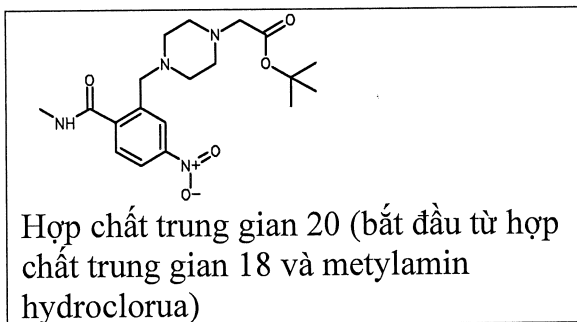
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 17 (91 g, 231,3 mmol) và LiOH (1 mol/L trong nước; 693,9 mL, 693,9 mmol) trong THF (700 mL) được khuấy trong thời gian 3 giờ ở r.t.. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 5 bằng cách bổ sung HCl 2 N. Dung môi hữu cơ được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến r.t., và kết tủa đã lọc ra được làm khô để tạo ra 70 g hợp chất trung gian 18 (80%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 19

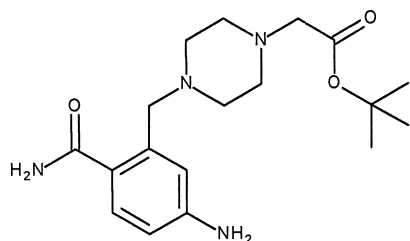


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 18 (33 g, 87 mmol), amoni hydroclorua (6,52g, 121,8 mmol), 1-hydroxy-1H-benzotriazol hydrat (14,11 g, 104,4 mmol), 3-etyl-1-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimitt. HCl (20,01 g, 104,4 mmol) và Et₃N (35,21 g, 348 mmol) trong DMF (250ml) được khuấy qua đêm ở r.t.. Hỗn hợp được làm bay hơi *in vacuo*, nước được bổ sung vào căn và hỗn hợp trong nước được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được lọc. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: EtOAc). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 18,8 g hợp chất trung gian 19 (57%).

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 19:

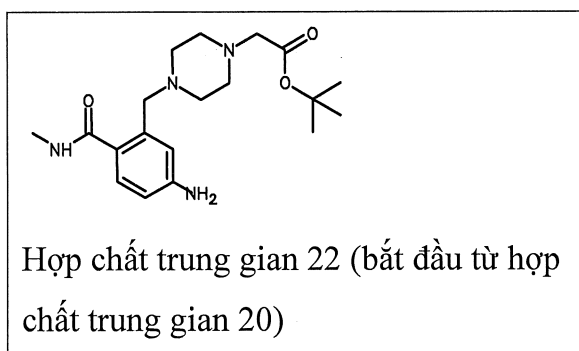


d) Điều chế hợp chất trung gian 21



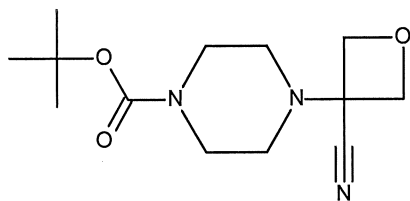
Pt/C (5%) (1 g, 5,1 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 19 (18,8 g, 49,7 mmol) trong EtOH (350 ml) và hỗn dịch tạo thành được hydro hóa dưới khí hydro trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ 40°C. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và phân lọc được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Hiệu suất: 16,0 g hợp chất trung gian 21 (92%).

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 21:



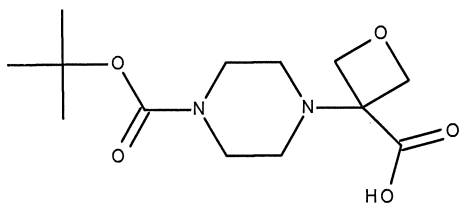
Ví dụ A2-c

a) Điều chế hợp chất trung gian 23



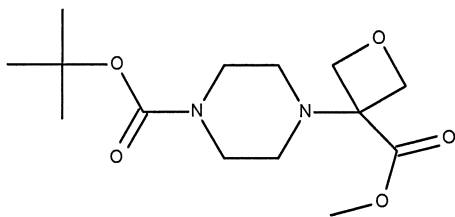
Dung dịch chứa 3-oxetanon (4 g; 55 mmol), trimetylsilylxyanua (5,46 g; 55 mmol) và ZnI_2 (0,010 g) trong tert-butyl methyl ete (10 ml) được khuấy qua đêm. Tiếp đó 1,1-dimethyletyl este của axit 1-piperazincarboxylic, axetat (1:1) được bổ sung vào và dung dịch được khuấy thêm qua đêm. Dung môi được loại bỏ. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo. Hiệu suất: 14 g hợp chất trung gian 23 (98%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 24



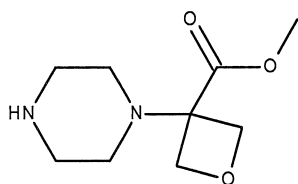
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 23 (14 g; 52 mmol) trong NaOH 2 M (trong nước; 50 ml) và MeOH (100 ml) được hồi lưu trong thời gian 6 giờ và tiếp đó được cô. Dung dịch còn lại được làm mát đến nhiệt độ 0°C, được axit hóa đến độ pH=5 bằng cách bổ sung axit HCl đặc, và tiếp đó được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ liên kết được làm khô (MgSO₄), được lọc và cô để tạo ra sản phẩm có dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 14 g hợp chất trung gian 24 (94%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 25



MeI (10,50 g; 74 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 24 (10 g; 34,92 mmol) và Cs₂CO₃ (16,9 g; 52 mmol) trong DMF (30 ml) ở r.t.. Sau khi khuấy trong thời gian 12 giờ, hỗn hợp phản ứng được lọc trên Celite®. Phần lọc được làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: 100/10 PE/EtOAc) trên silicagel. Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được loại bỏ để tạo ra 7,2 g hợp chất trung gian 25 có dạng chất rắn màu trắng được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

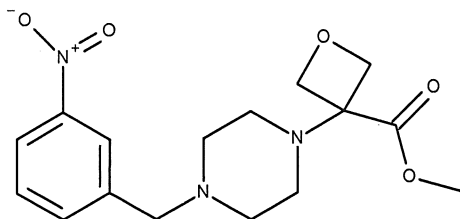
d) Điều chế hợp chất trung gian 26



muối TFA

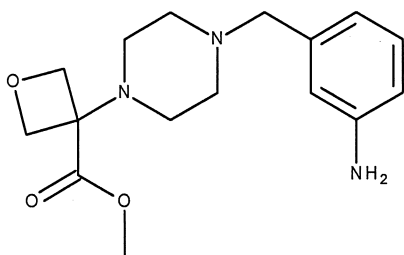
Hợp chất trung gian 25 (1,2 g; 4 mmol) trong 20% TFA trong DCM (10 ml) được khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm thô, được sử dụng trực tiếp theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

e) Điều chế hợp chất trung gian 27



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 26 (thô; xấp xỉ 4 mmol), 3-nitrobenzylbromua (0,86 g; 4 mmol), K_2CO_3 (2,2 g; 16 mmol) và ACN (20 ml) được khuấy qua đêm ở r.t. Sau khi lọc, dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: EtOAc). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm. Hiệu suất: 0,67 g hợp chất trung gian 27.

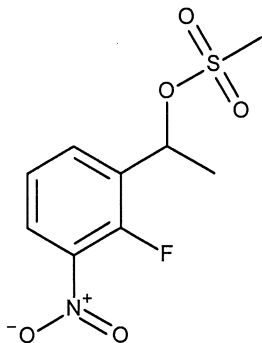
f) Điều chế hợp chất trung gian 28



Hợp chất trung gian 27 (0,67 g; 2 mmol) với Pt/C (0,1 g) là chất xúc tác trong MeOH (10 ml) được hydro hóa dưới H_2 (20 Psi (137895,14 Pa)) ở r.t. trong thời gian 16 giờ. Tiếp đó chất xúc tác được lọc ra và dung môi được làm bay hơi để tạo ra hợp chất trung gian 28 (0,6 g; hiệu suất 92%).

Ví dụ A2-d

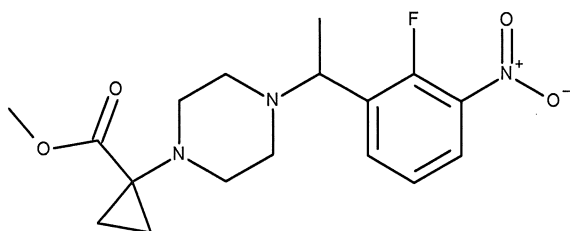
a) Điều chế hợp chất trung gian 29



DIPEA (10,611 ml; 61,572 mmol) và mesylclorua (2,383 ml; 30,786 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-flo-3-nitro-benzen-1-etanol (4,6 g; 23,602 mmol) trong

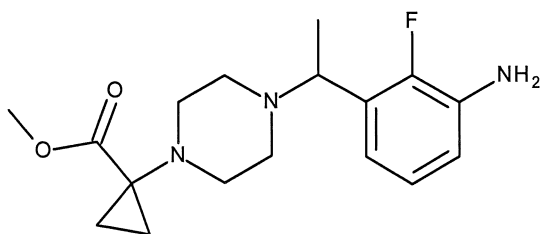
DCM (50 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. NaHCO₃ bão hòa trong nước được bổ sung vào và EtOAc được bổ sung vào để chiết sản phẩm. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được lọc. Dung môi được loại bỏ *in vacuo* để tạo ra 5 g hợp chất trung gian 29 (80%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 30



Metyl este của axit 1-(1-piperazinyl)-xyclopropancarboxylic. HCl (3,521 g; 15,955 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 29 (4,2 g; 15,955 mmol) và K₂CO₃ (8,832 g; 64 mmol) trong DMF (50 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và làm bay hơi *in vacuo*. Phần thô được hòa tan trong DCM và 10 ml HCl/dioxan (4 M) được bổ sung vào. Kết tủa được lọc và tiếp đó được hòa tan trong H₂O và được điều chỉnh đến độ pH > 7. Lớp nước được chiết bằng EtOAc và được làm bay hơi. Cặn được tách ra bằng HPLC Cột: Chiralpak OJ-H 250×4,6mm I.D., 5 μm, pha động: metanol (0,05% etanolamin) trong CO₂ từ 5% đến 40%, lưu lượng: 2,35mL/phút. Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 150 mg hợp chất trung gian 30 (40%).

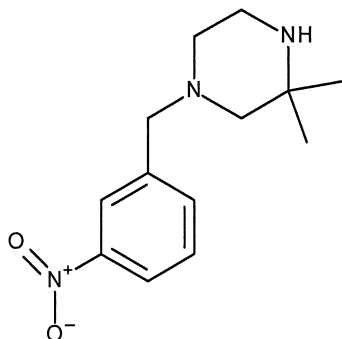
c) Điều chế hợp chất trung gian 31



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 30 (2,8 g; 7,969 mmol), Fe (4,768 g; 85,38 mmol), NH₄Cl (4,567 g; 85,38 mmol) trong MeOH/H₂O/THF 1/1/2 (60 ml) được hồi lưu trong thời gian 30 phút. Dung môi hữu cơ được loại bỏ *in vacuo*. Cặn được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được thu và làm bay hơi *in vacuo* để tạo ra 2,473 g hợp chất trung gian 31 được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

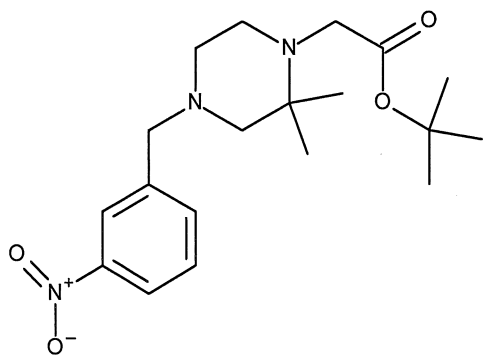
Ví dụ A2-e

a) Điều chế hợp chất trung gian 32



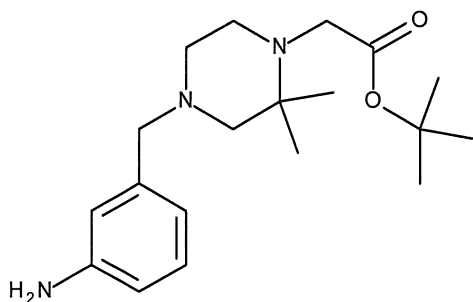
2,2-dimethylpiperazin (2,3 g; 20 mmol) và K_2CO_3 (5,5 g; 40 mmol) được hòa tan trong ACN (50 ml) ở nhiệt độ $25^\circ C$. 3-nitrobenzyl bromua (4,3 g; 20 mmol) được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ $25^\circ C$ và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô. Phần thô được lọc bằng cột sắc ký (DCM/ MeOH 5/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu vàng. Hiệu suất: 2 g hợp chất trung gian 32 (40%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 33



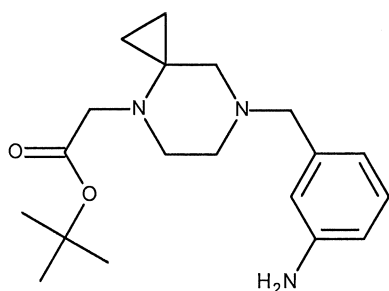
Hợp chất trung gian 32 (2 g; 8 mmol) và K_2CO_3 (2,5 g; 18 mmol) được khuấy trong ACN (30 ml) ở nhiệt độ $25^\circ C$. 1,1-dimethylethyl este của axit 2-brom-axit axetic (1,9 g; 9 mmol) được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ $25^\circ C$ và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô. Phần thô được lọc bằng cột sắc ký (PE/EtOAc 5/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu vàng. Hiệu suất: hợp chất trung gian 33 (1,6 g; 63%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 34



Dưới khí H_2 , Pt/C (0,2 g) được bổ sung vào hợp chất trung gian 33 (1,6 g; 4,4 mmol) được hòa tan trong MeOH (20 ml) và hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ $20^\circ C$ trong thời gian 12 giờ. Chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được cô để tạo ra dầu. Hiệu suất: hợp chất trung gian 34 (1,5 g; 81,7%).

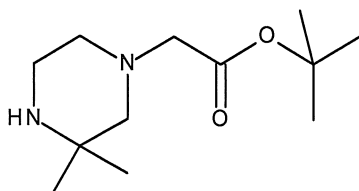
Hợp chất trung gian 73 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 32, hợp chất trung gian 33, hợp chất trung gian 34 và hợp chất trung gian 35, bắt đầu từ 4,7-diazaspiro[2.5]octan, hydroclorua (1:2) và 3- nitrobenzyl bromua:



Hợp chất trung gian 73

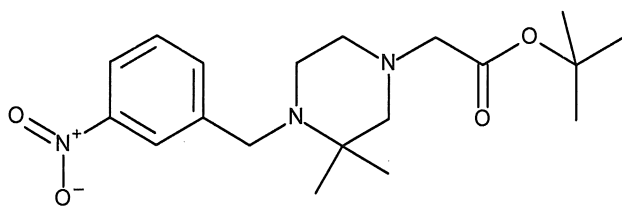
Ví dụ A2-f

a) Điều chế hợp chất trung gian 35



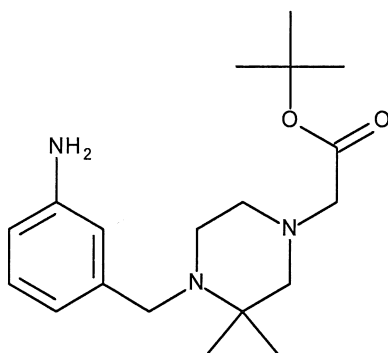
Hỗn hợp chứa 2,2-dimetyl-piperazin (2 g; 17,5 mmol), 1,1-dimetyletyl este của axit 2-brom-axit axetic (3,4 g; 17,5 mmol) và Na_2CO_3 (3,7 g; 35 mmol) trong ACN (30 ml) được khuấy ở r.t. qua đêm. Chất rắn được lọc. Phần lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô. Hiệu suất: 4,0 g hợp chất trung gian 35 (100%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 36



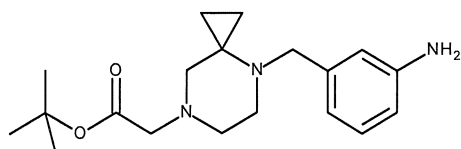
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 35 (4 g; 17,5 mmol), 3-nitro benzyl bromua (3,8 g; 17,5 mmol) và Na_2CO_3 (3,7 g; 35 mmol) trong ACN (30 ml) được khuấy ở r.t. qua đêm. Chất rắn được lọc. Phần lọc được cô để tạo ra sản phẩm thô. Hiệu suất: 4,5 g hợp chất trung gian 36 (70,3%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 37



Hợp chất trung gian 36 (4,4 g; 12 mmol) trong EtOH (100 ml) được hydro hóa dưới khí H_2 (20 Psi (137895,14 Pa)) bằng Pt/C (0,5 g) dưới dạng chất xúc tác ở r.t. Sau khi tiêu thụ 3 đương lượng H_2 , chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm mong muốn. Hiệu suất: 4 g hợp chất trung gian 37 (100%).

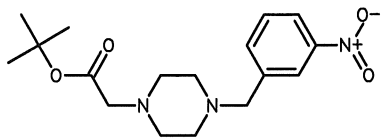
Hợp chất trung gian 74 được điều chế bằng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 35, hợp chất trung gian 36 và hợp chất trung gian 37, bắt đầu từ 4,7-diazaspiro[2.5]octan, hydroclorua (1:2) và 1,1-dimetyletyl este của axit 2-brom-axit axetic:



Hợp chất trung gian 74

Ví dụ A2-g

a) Điều chế hợp chất trung gian 40

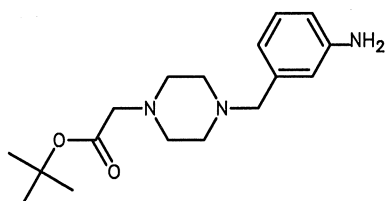


Quy trình tổng hợp chuẩn được tiến hành hai lần đối với các lượng tương đương của 1-(3-nitrobenzyl)piperazin (20 g; 84,74 mmol).

NaH (60% trong dầu khoáng) (8,7 g; 216,94 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa 1-(3-nitrobenzyl)piperazin (40 g; 180,784 mmol) trong DMF (190 mL) ở r.t.. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 20 phút. Tert-butyl bromoacetat (26,5 mL; 180,784 mmol) được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 20 phút. Nước và EtOAc được bổ sung vào và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4), được lọc và làm bay hơi đến khô. Chất rắn được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH không đều 20-45 μm 1000 g DAVISIL). Pha động (60% heptan, 3% MeOH, 37% EtOAc). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi.

Hiệu suất tổng: 44,5 g hợp chất trung gian 40 (73%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 41

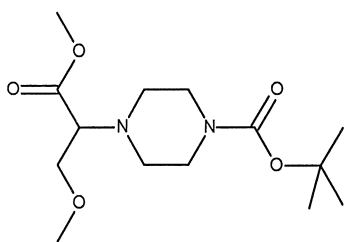


Quy trình tổng hợp chuẩn được tiến hành hai lần đối với các lượng tương tự của hợp chất trung gian 40 (9 g; 26,833 mmol).

Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 40 (18 g; 53,667 mmol) trong MeOH (650 mL) được hydro hóa dưới khí H_2 ở áp suất khí quyển ở r.t. với sự có mặt của Raney nickel (19 g; 322,819 mmol) làm chất xúc tác. Chất xúc tác được lọc ra trên đệm Celite® và phần lọc được làm bay hơi. Hiệu suất tổng của 15,3 g hợp chất trung gian 41 (93%).

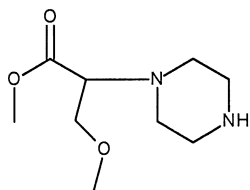
Ví dụ A2-h

a) Điều chế hợp chất trung gian 62



Hỗn hợp chứa 1,1-dimetyletyl este của axit 1-piperazincarboxylic, axetat (1:1) (9,5 g; 50,8 mmol), metyl este của axit 2-brom-3-metoxy-propanoic (10,0 g; 50,8 mmol) và K_2CO_3 (10,5 g; 76,2 mmol) trong ACN (150 ml) được khuấy qua đêm ở r.t.. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: DCM/EtOAc 1/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi để thu được 13,9 g hợp chất trung gian 62 (51%).

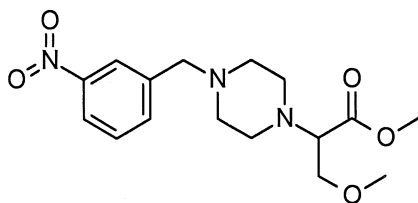
b) Điều chế hợp chất trung gian 63



muối HCl

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 62 (2,6 g; 8,6 mmol) trong HCl/dioxan (15 ml) được khuấy trong thời gian 16 giờ ở r.t.. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới chân không. 2 g hợp chất trung gian thô 63 thu được được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

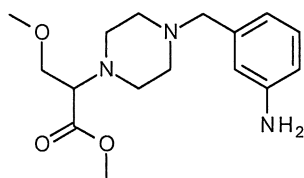
c) Điều chế hợp chất trung gian 64



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 63 (2 g) trong ACN (15 ml) được khuấy ở r.t.. Tiếp đó K_2CO_3 (4,6 g; 33,6 mmol) được bổ sung vào. Sau thời gian 10 phút, 3-nitrobenzylclorua (2 g; 9,26 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 20 giờ. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được cô dưới chân không và cặn được hấp

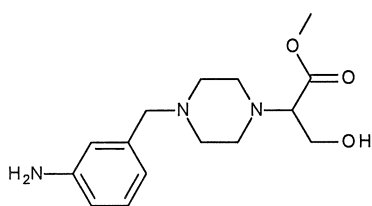
thụ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (PE/EtOAc 3/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 2,2 g hợp chất trung gian 64.

d) Điều chế hợp chất trung gian 65



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 64 (2,2 g; 6,5 mmol) với Pt/C (0,2 g) làm chất xúc tác trong MeOH (15 ml) được hydro hóa ở nhiệt độ r.t. trong thời gian 20 giờ dưới dòng khí H_2 . Chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được cô dưới chân không. Cặn được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo. Hiệu suất: 2 g hợp chất trung gian 65 (100%).

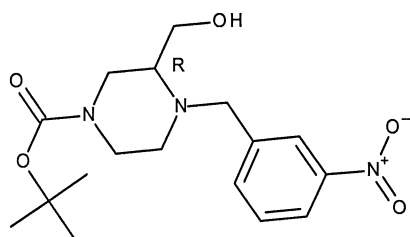
Hợp chất trung gian 66 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 62, hợp chất trung gian 63, hợp chất trung gian 64 và hợp chất trung gian 65, bắt đầu từ metyl este của axit 2-brom-3-hydroxy-propanoic, và 1,1-dimethylethyl este của axit piperazincarboxylic, axetat (1:1):



hợp chất trung gian 66

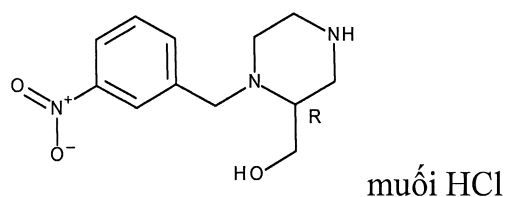
Ví dụ A2-i

a) Điều chế hợp chất trung gian 67



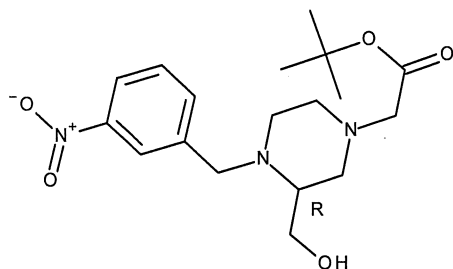
Hỗn hợp chứa 1,1-dimethylethyl este của axit (3R)-3-(hydroxymethyl)-1-piperazincarboxylic (2,41 g; 11,15 mmol), 3- nitro benzylbromua (2,53 g; 11,7mmol) và K_2CO_3 (1,34 g; 29 mmol) trong ACN (50 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 12 giờ. Kết tủa được lọc ra. Phần lọc được cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: PE/ EtOAc 4/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 3,1 g hợp chất trung gian 67 (hiệu suất 88%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 68



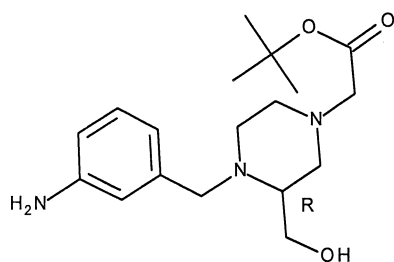
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 67 (3,1 g; 8,83 mmol) trong HCl (4 M trong dioxan) (30 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ. Dung môi được loại bỏ *in vacuo* để tạo ra 4 g hợp chất trung gian thô 68 được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

c) Điều chế hợp chất trung gian 69



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 68 (4 g), 1,1-dimethylethyl este của axit 2-brom-axit axetic (1,8 g; 9,3 mmol) và K_2CO_3 (3,6 g; 25,5 mmol) trong ACN (60 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 12 giờ. Kết tủa được lọc ra. Phần lọc được cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 4/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 2,8 g hợp chất trung gian 69 (hiệu suất 88% trong hai bước).

d) Điều chế hợp chất trung gian 70



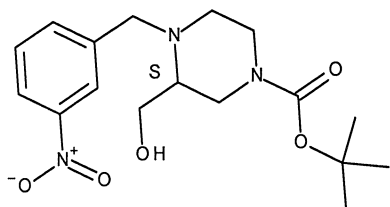
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 69 (2,8 g; 7,66 mmol) trong MeOH (20 ml) được hydro hóa ở nhiệt độ r.t. dưới áp suất khí quyển chứa khí H₂ với Pt/C (0,1 g) làm chất xúc tác. Sau khi hấp thụ H₂ (3 đương lượng), chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi. Hiệu suất: 2,4 g hợp chất trung gian 70 (93%).

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 67, hợp chất trung gian 68, hợp chất trung gian 69 và hợp chất trung gian 70:

Hợp chất trung gian 71 (bắt đầu từ 1,1-dimethylethyl este của axit (3S)-3-(hydroxy-metyl)-1-piperazincarboxylic và 3-nitrobenzylbromua)	Hợp chất trung gian 72 (bắt đầu từ 1,1-dimethylethyl este của axit 2,5-diazabicyclo[2.2.2]octan-2-carboxylic và 3-nitrobenzyl bromua)
--	--

Ví dụ A2-j

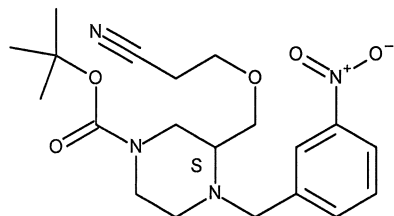
a) Điều chế hợp chất trung gian 75



Hỗn hợp chứa 1,1-dimethylethyl este của axit (3S)-3-(hydroxymetyl)-1-piperazincarboxylic (3,5g; 16,183 mmol), 3-nitrobenzyl bromua (5,243 g; 24,27 mmol), K₂CO₃ (6,71 g; 48,55 mmol) và ACN (50 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 12 giờ. Chất rắn được lọc ra. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp

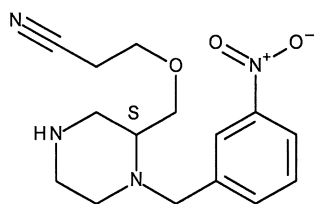
sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc 1/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 2,5 g hợp chất trung gian 75 (88%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 76



Tetrabutylamoni iodua (0,665 g; 1,8 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 75 (5 g; 14,229 mmol) trong NaOH (80 ml; 640 mmol) và toluen (8 ml) ở r.t. Tiếp đó acrylonitril (20,4 g; 384,5 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 0,5 giờ, được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lốp hữu cơ được làm khô và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc 1/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 5,7 g hợp chất trung gian 76 (95%).

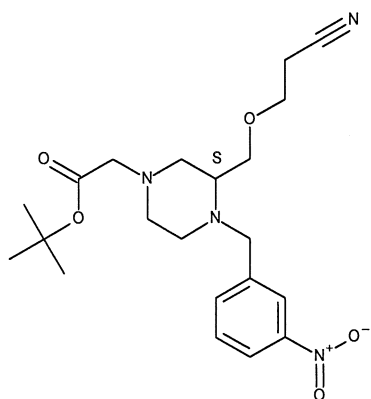
c) Điều chế hợp chất trung gian 77



muối TFA

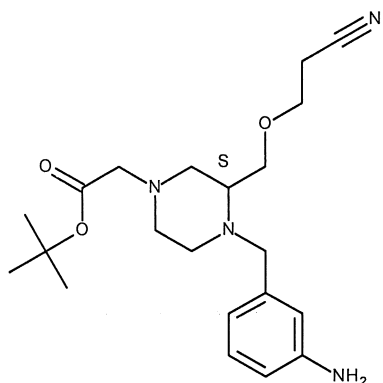
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 76 (5 g; 11,75 mmol), TFA (9 ml) và DCM (27 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ để thu được 5,17 g hợp chất trung gian 77.

d) Điều chế hợp chất trung gian 78



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 77 (5,172 g), 1,1-dimethylethyl este của axit 2-brom-axit axetic (3,511 g; 18 mmol), K_2CO_3 (8,28 g; 60 mmol) và ACN (100 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 12 giờ. Chất rắn được lọc ra. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh trên silicagel (PE/EtOAc 4/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 3,5 g hợp chất trung gian 78.

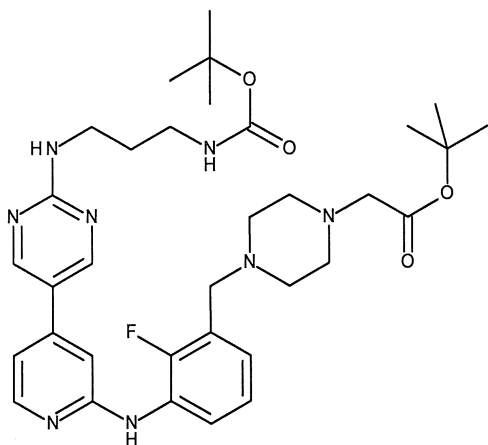
e) Điều chế hợp chất trung gian 79



Hợp chất trung gian 78 (3,5 g; 7,95 mmol) được hòa tan trong THF (50 ml), MeOH (25 ml) và nước (25 ml). Sắt (4,4 g; 79 mmol) và NH_4Cl (4,23 mmol; 79 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Nước muối và DCM được bổ sung vào phần lọc. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và làm bay hơi. Hiệu suất: 3 g hợp chất trung gian 79 (92%).

Ví dụ A3

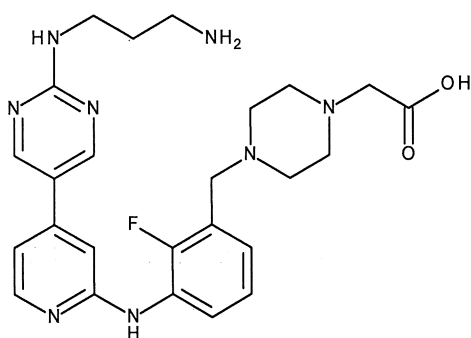
a) Điều chế hợp chất trung gian 38



Hợp chất trung gian 8 (727,693 mg; 2 mmol) và hợp chất trung gian 16 (905,55 mg; 2,8 mmol) được hòa tan trong dioxan (6 ml). $Pd_2(dba)_3$ (183,147 mg; 0,2 mmol), S-

phos (82,1 mg; 0,2 mmol) và Cs_2CO_3 (1303,277 mg; 4 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 55 phút. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dioxan (100 ml). Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 – 10 μm , 200 g, 5 cm). Pha động (0,25% dung dịch NH_4HCO_3 trong nước, ACN). Phần cất mong muốn được thu, được cô, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại. Hiệu suất: 740 mg hợp chất trung gian 38 (56,9%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 39

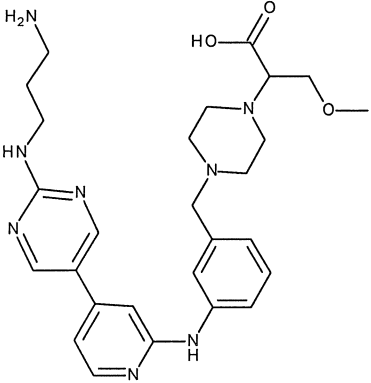
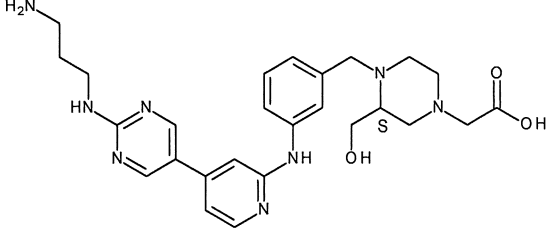
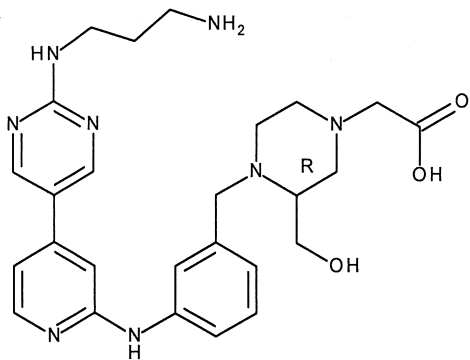
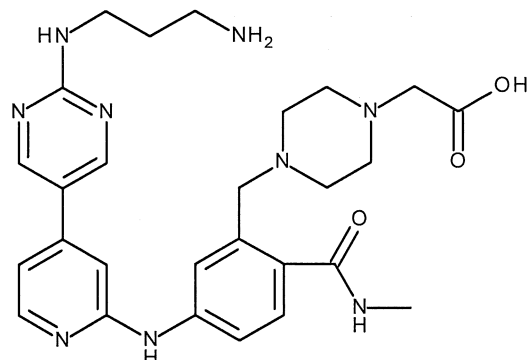
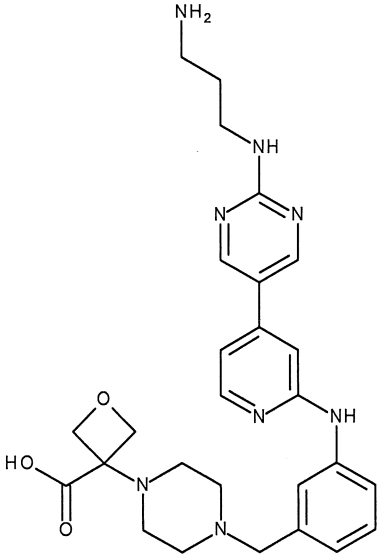
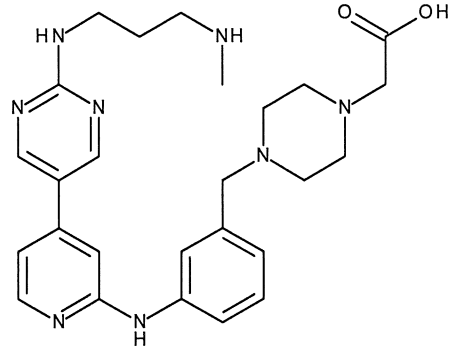


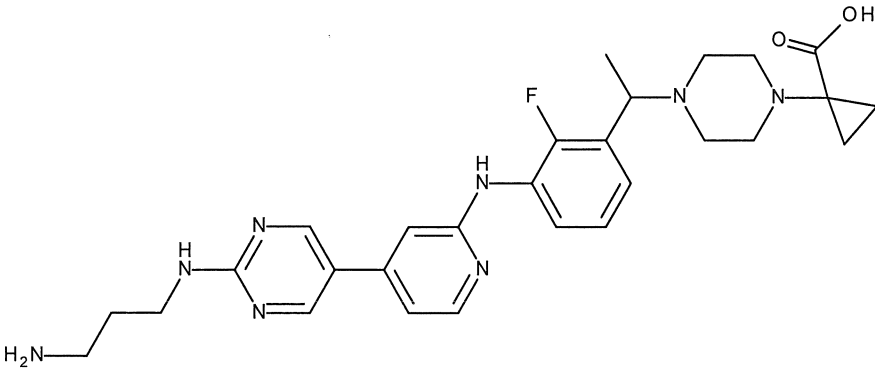
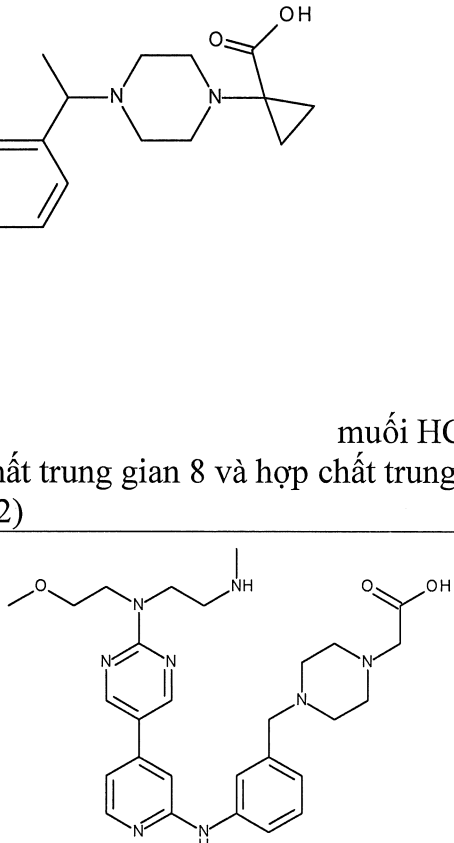
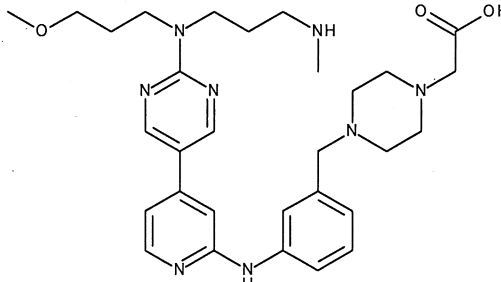
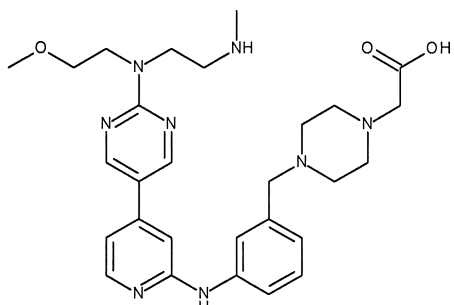
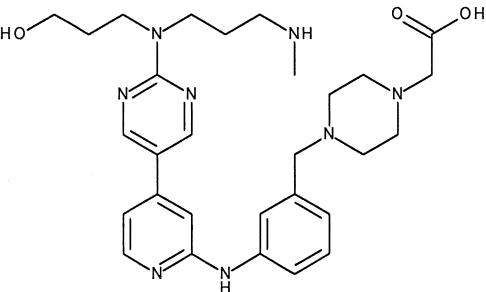
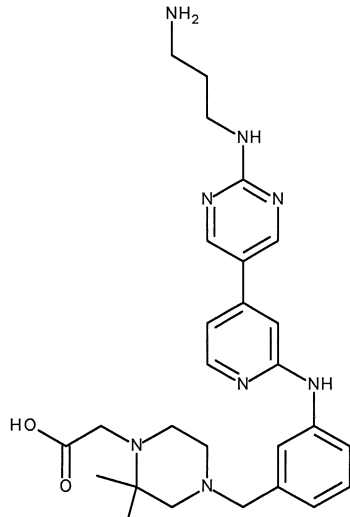
muối TFA

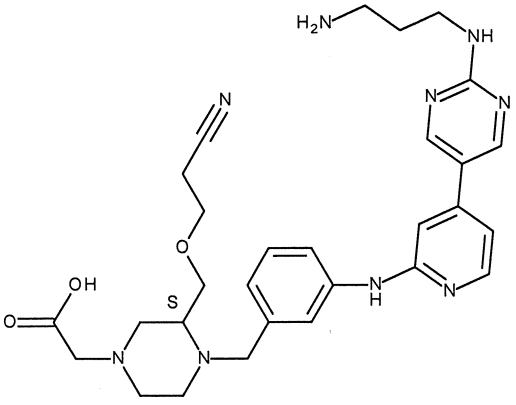
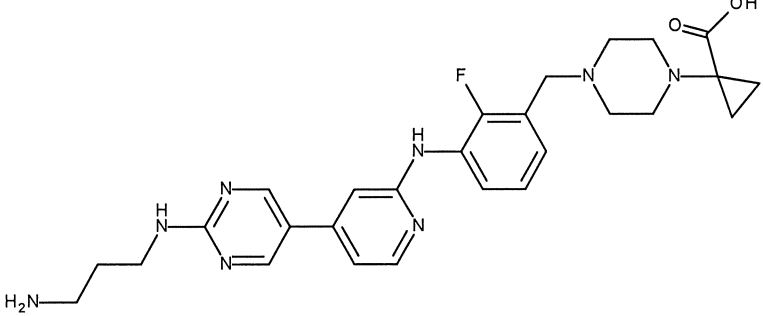
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 38 (740 mg; 1,137 mmol) trong TFA (9,326 g; 81,789 mmol) và DCM (18,652 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm và cặn được sử dụng theo cách này trong bước tiếp theo. Tạo ra 1,211 g hợp chất trung gian 39.

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng trước hết quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 38, sau đó bằng quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 39.

muối TFA Hợp chất trung gian 42 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất	muối TFA Hợp chất trung gian 43 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 21; được sử dụng đối với hợp chất 4)
--	--

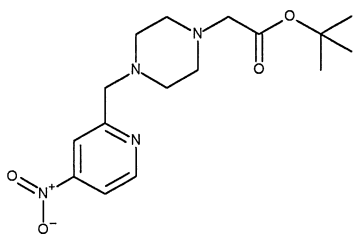
trung gian 66; được sử dụng đối với hợp chất 30)	
 muối TFA Hợp chất trung gian 44 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 65; được sử dụng đối với hợp chất 31)	 muối TFA Hợp chất trung gian 45 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 71; được sử dụng đối với hợp chất 7)
 muối TFA Hợp chất trung gian 46 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 70; được sử dụng đối với hợp chất 8)	 muối TFA Hợp chất trung gian 47 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 22; được sử dụng đối với hợp chất 9)
	 muối HCl Hợp chất trung gian 49 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 9 và hợp chất trung gian 41; được sử dụng đối với hợp chất 13)

muối TFA Hợp chất trung gian 48 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 28; được sử dụng đối với hợp chất 10)	
 muối HCl Hợp chất trung gian 50 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 31; được sử dụng đối với hợp chất 32)	
 muối HCl Hợp chất trung gian 51 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 10 và hợp chất trung gian 41; được sử dụng đối với hợp chất 14)	 muối HCl Hợp chất trung gian 52 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 11 và hợp chất trung gian 41; được sử dụng đối với hợp chất 15)
 muối HCl Hợp chất trung gian 54 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 12 và hợp chất trung gian 41; được sử dụng đối với hợp chất 17)	 muối TFA

 muối TFA Hợp chất trung gian 85 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 79; được sử dụng đối với hợp chất 29)	
 muối HCl Hợp chất trung gian 80 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 59 và hợp chất trung gian 8; được sử dụng đối với hợp chất 20)	

Ví dụ A4-a

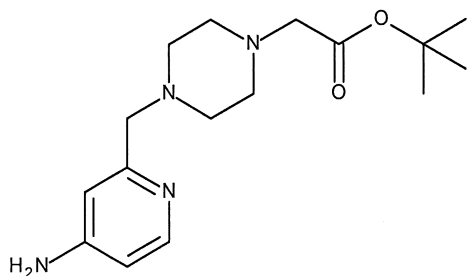
a) Điều chế hợp chất trung gian 57



2-clometyl-4-nitropyridin (2,75 g; 15,936 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa 1,1-dimetyletyl este của axit 1-piperazinaxetic (3,2 g; 15,978 mmol) và K_2CO_3 (4,4 g; 31,837 mmol) trong ACN (50 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 16 giờ. Kết tủa được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 3/1).

Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 4 g hợp chất trung gian 57 (74%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 58

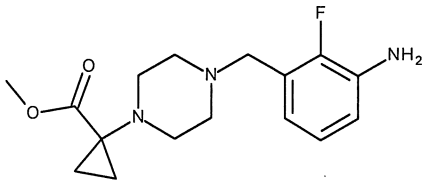
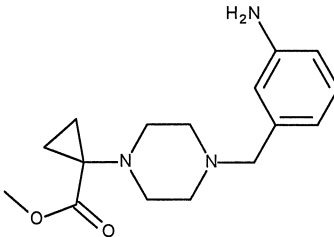
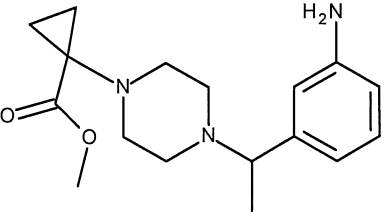


Hợp chất trung gian 57 (4 g; 11,778 mmol) được hòa tan trong THF (60 ml), MeOH (30 ml) và nước (15 ml).

Sắt (6,577 g; 117,78 mmol) và NH_4Cl (6,3 g; 117,78 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 1 giờ. EtOAc được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc được cô. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO_3 trong nước 10% đến độ pH > 7. Hỗn hợp được chiết bằng DCM và MeOH (DCM/MeOH 5/1).

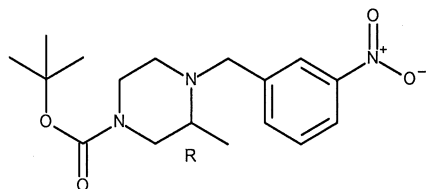
Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi để tạo ra 3 g hợp chất trung gian 58 (76%).

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng trước hết quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 57, sau đó bằng quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 58.

 Hợp chất trung gian 59 (bắt đầu từ 1-(clometyl)-2-flo-3-nitro-benzen và metyl este của axit 1-(1-piperazinyl)-xyclopropancarboxylic)	 Hợp chất trung gian 60 (bắt đầu từ 3-nitro benzyl bromua và metyl este của axit 1-(1-piperazinyl)-xyclopropancarboxylic)
 Hợp chất trung gian 61 (bắt đầu từ 1-(1-clo etyl)-3-nitro-benzen và metyl este của axit 1-(1-piperazinyl)-xyclopropancarboxylic)	

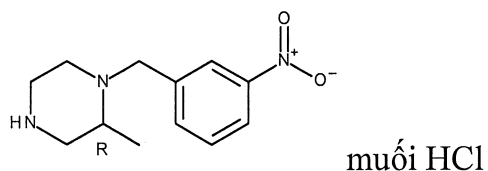
Ví dụ A5a

a) Điều chế hợp chất trung gian 92



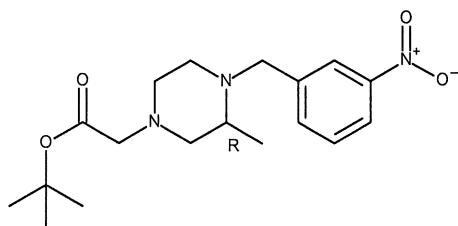
Bổ sung K_2CO_3 (13,8 g; 99,86 mmol) vào dung dịch chứa 1,1-dimetyletyl este của axit (3R)-3-metyl-1-piperazincarboxylic (10 g; 49,93 mmol), 3-nitrobenzyl bromua (10,79 g; 49,93 mmol) trong ACN (200 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 18 g hợp chất trung gian 92 (100%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 93



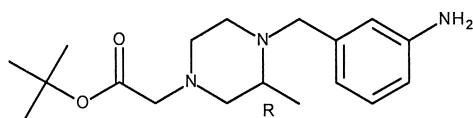
Hợp chất trung gian 92 (18 g; 53,67 mmol) được hòa tan trong DCM (150 ml). Axit HCl trong dioxan (60 ml) được bổ sung vào. Dung dịch được khuấy qua đêm, và dung môi được làm bay hơi. Cặn thô (15 g) (chứa hợp chất trung gian 93) được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

c) Điều chế hợp chất trung gian 94



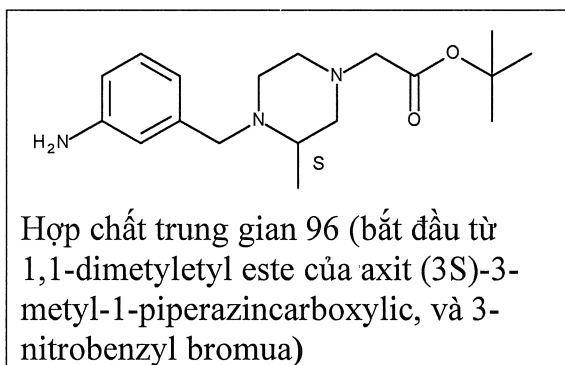
DIPEA (21,4g; 165,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 93 (15 g) và 1,1-dimethylethyl este của axit 2-brom-axetic (11,31 g; 57,96 mmol) trong DCM (200 ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô (MgSO_4), được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (PE / EtOAc 2/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 14 g hợp chất trung gian 94.

d) Điều chế hợp chất trung gian 95



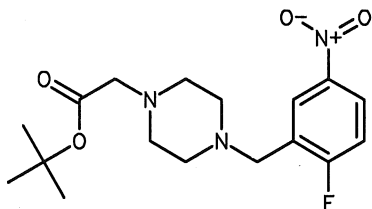
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 94 (14 g; 40,07 mmol) với Pt/C (0,9 g) làm chất xúc tác trong MeOH (140 ml) được hydro hóa dưới áp suất (40 psi (275790,29 Pa)) của khí H_2 trong thời gian 5 giờ. Chất xúc tác được lọc ra trên đệm Celite® được rửa một vài lần bằng MeOH. Phần lọc liên kết được làm bay hơi đến khô. Hiệu suất: 12 g hợp chất trung gian 95 (94%).

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp được sử dụng cho hợp chất trung gian 92, hợp chất trung gian 93, hợp chất trung gian 94 và hợp chất trung gian 95.



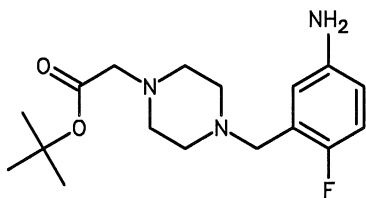
Ví dụ A5b

a) Điều chế hợp chất trung gian 97



Tert-butyl este của axit piperazin-1 axetic (25,67 g, 128mmol) được bổ sung vào hỗn dịch chứa 3-brommetyl-4-flonitrobenzen (Journal of Medicinal Chemistry (1994), 37(9), 1362-70) (30 g, 128 mmol) và K_2CO_3 (35,3 g, 256 mmol) trong ACN (400 ml). Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ và tiếp đó được lọc. Phần lọc được làm bay hơi *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (PE/EtOAc 8/1 đến EtOAc tinh khiết). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 28 g hợp chất trung gian 97 (hiệu suất 62%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 98

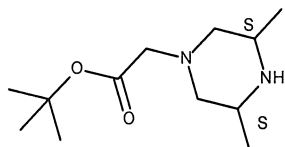


Hợp chất trung gian 97 (28 g, 79,2 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa THF (40 ml), H_2O (40 ml) và MeOH (80 ml). Fe (44,2 g, 792 mmol) và NH_4Cl (42,3 g, 792 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng được lọc. Nước muối và DCM được bổ sung vào phần lọc đó. Lớp

hữu cơ được tách ra, được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến khô. Hiệu suất: 24,3 g hợp chất trung gian 98 (95%).

Ví dụ A5c

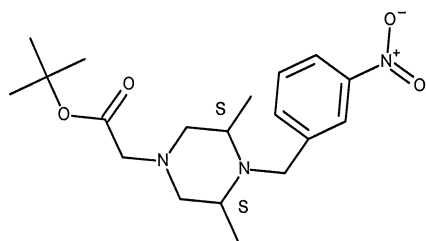
a) Điều chế hợp chất trung gian 99



(2S,6S)-2,6-dimethyl-piperazin (1,142 g; 10 mmol) được khuấy trong THF (vừa đủ).

Trước hết là DIPEA (5,17 ml; 30 mmol) và sau đó là tert-butyl bromoacetat (1,624 ml; 11 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở r.t.. Hỗn hợp phản ứng được cô, được hòa tan trong DCM và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 , được làm khô bằng MgSO_4 và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế trên silicagel (dung dịch rửa giải: gradien DCM từ 100% đến 90% / MeOH- NH_3 từ 0% đến 10%). Các phân cất tinh khiết được thu và được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,56 g hợp chất trung gian 99 (24,5%).

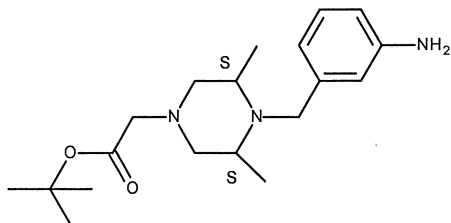
b) Điều chế hợp chất trung gian 100



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 99 (0,56 g; 0,00245 mol), 3-nitrobenzyl bromua (0,583g; 2,698 mmol) và DIPEA (1,268 ml; 7,358 mmol) trong DMF (23,738 ml) được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi. Dung dịch NaHCO_3 trong nước được bổ sung vào cặn. Sản phẩm được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và dung môi chứa phần lọc được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: gradien DCM từ 100% đến 90% / MeOH- NH_3 từ 0% đến 10%). Phần cất tinh khiết được thu và được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong

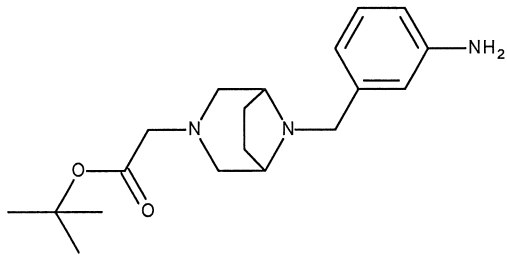
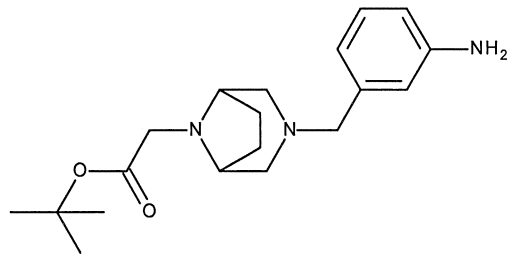
heptan và được lọc. Phần lọc được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,59 g hợp chất trung gian 100 (66%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 101



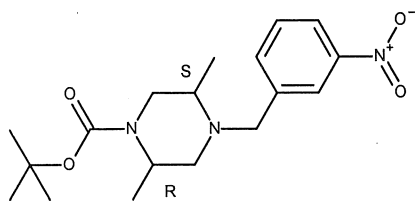
Hợp chất trung gian 100 (0,59 g; 1,266 mmol) với Pt/C 5% (0,2 g) làm chất xúc tác được hydro hóa ở r.t. trong THF (25,762 ml) dưới khí hydro cho đến khi 3 đương lượng hydro được hấp thụ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc trên Dicalite®. Phần lọc được làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: gradien DCM từ 100% đến 90% / MeOH-NH₃ từ 0% đến 10%). Các phần cất tinh khiết được thu và làm bay hơi. Hiệu suất: 0,4 g hợp chất trung gian 101 (94,7%).

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 100 và hợp chất trung gian 101 (đối với hợp chất trung gian 102), và hợp chất trung gian 99, hợp chất trung gian 100 và hợp chất trung gian 101 (đối với hợp chất trung gian 103).

 Hợp chất trung gian 102 (bắt đầu từ 1,1-dimethyletyl este của axit 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-3-axetic, và 3-nitrobenzyl bromua)	 Hợp chất trung gian 103 (bắt đầu từ 3-(phenylmetyl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan, và tert-butyl bromoacetat)
---	--

Ví dụ A5d

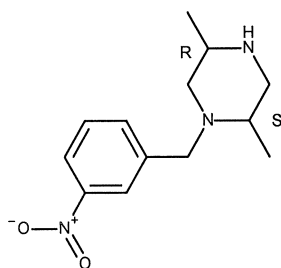
a) Điều chế hợp chất trung gian 104



Bổ sung vào DIPEA (2,749 ml; 15,951 mmol) vào hỗn hợp chứa 1,1-dimethylethyl este của axit (2R,5S)-2,5-dimethyl-1-piperazincarboxylic (1 g; 3,99 mmol) trong DMF (30,877 ml) và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 5 phút. 3-nitrobenzyl bromua (0,948 g; 4,387 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 75°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, được hòa tan trong DCM và dung dịch NaHCO_3 trong nước được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi.

Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: gradien DCM từ 100% đến 90% / MeOH- NH_3 từ 0% đến 10%). Các phần cất tinh khiết được thu và được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,22 g hợp chất trung gian 104 (87,5%).

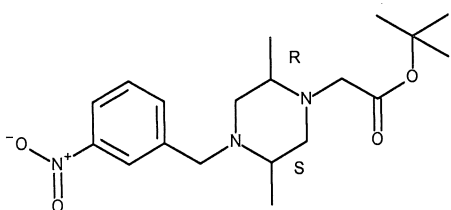
b) Điều chế hợp chất trung gian 105



muối HCl

Hợp chất trung gian 104 (1,22g; 0,00349 mol) được hòa tan trong iPrOH (80 ml). HCl (6 M trong iPrOH) (8,728 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1,5 giờ ở nhiệt độ hồi lưu và được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,87 g hợp chất trung gian 105.

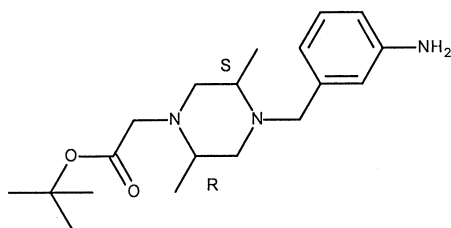
c) Điều chế hợp chất trung gian 106



Hợp chất trung gian 105 (0,75 g) được tạo hỗn dịch trong ACN (47,136 ml). DIPEA (1,037 ml; 0,00602 mol) được bổ sung vào, và tert-butyl bromoacetat (0,645g;

0,00331 mol) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 5 giờ ở r.t. và tiếp đó được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong DCM và dung dịch NaHCO_3 trong nước. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO_4 và được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,22 g hợp chất trung gian 106.

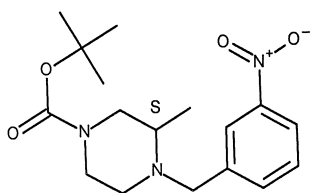
d) Điều chế hợp chất trung gian 107



Hợp chất trung gian 106 (1,22g; 2,618 mmol) với Pt/C 5% (0,2 g) làm chất xúc tác được hydro hóa ở nhiệt độ r.t. trong THF (53,27 ml) dưới khí hydro cho đến khi 3 đương lượng hydro được hấp thụ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc trên Dicalite®. Phần lọc được làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: gradien DCM từ 100% đến 85% / MeOH- NH_3 từ 0% đến 15%). Các phân cất tinh khiết được thu và được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,88 g hợp chất trung gian 107 (100%).

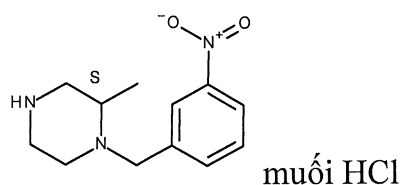
Ví dụ A5e

a) Điều chế hợp chất trung gian 108



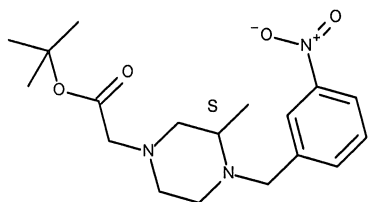
1,1-dimethylethyl este của axit (3S)-3-metyl-1-piperazincarboxylic (17,13 g; 85,6 mmol) được hòa tan trong ACN (150 ml). 3-nitrobenzyl bromua (15,57 g; 77 mmol) và K_2CO_3 (13,6 g; 171,3 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc được cô. Hiệu suất: 28,2 g hợp chất trung gian 108.

b) Điều chế hợp chất trung gian 109



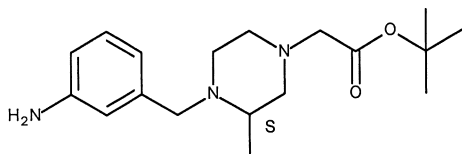
Hợp chất trung gian 108 (28,2g ; 84 mmol) được hòa tan trong HCl/EtOAc (200 ml). Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ. Kết tủa được lọc và được làm khô *in vacuo*. Hiệu suất: 11 g hợp chất trung gian 109.

c) Điều chế hợp chất trung gian 110



Hợp chất trung gian 109 (0,73 g) được hòa tan trong DCM (20 ml). Tert-butyl bromoacetat (1,17 g; 3,7 mmol) và Et₃N (1,2 g; 9,3 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô để tạo ra 2,4 g hợp chất trung gian thô 110 được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

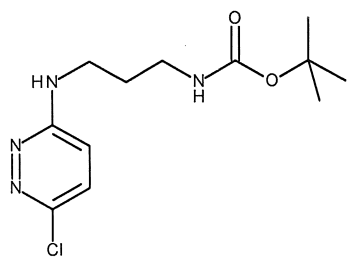
d) Điều chế hợp chất trung gian 111



Hợp chất trung gian 110 (2,4 g) được hòa tan trong MeOH (10 ml). Pt/C (0,2 g) được bổ sung vào. Hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ 40°C dưới khí hydro (40 psi (275790,29 Pa)). Chất xúc tác được lọc. Phần lọc được cô. Hiệu suất: 0,2 g hợp chất trung gian 111.

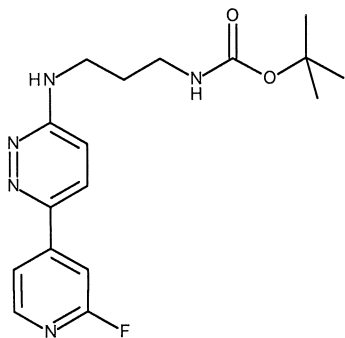
Ví dụ A6

a) Điều chế hợp chất trung gian 87



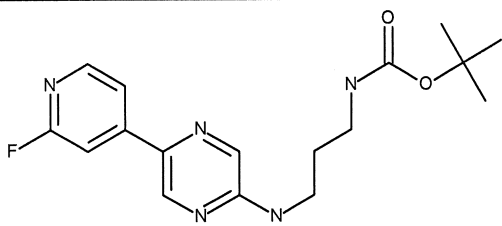
Hỗn hợp chứa 3,6-diclo pyridazin (3,0 g; 20 mmol) và tert-butyl este của axit N-(3-aminopropyl)carbamic (7,0 g; 40 mmol) trong MeOH (30 ml) được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian thô. Hợp chất trung gian thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: DCM/MeOH 10/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 4,5 g hợp chất trung gian 87 (79%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 88



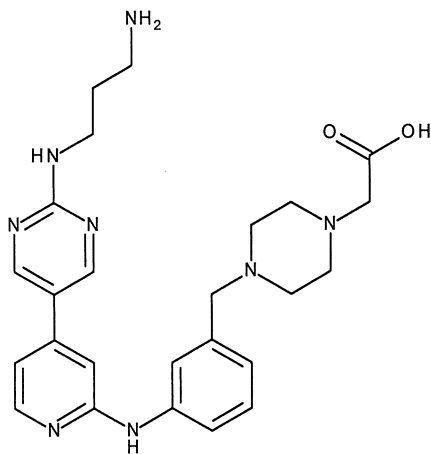
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 87 (2,55 g; 8,89 mmol), axit 2-flo pyridin 4-boronic (1,87 g; 13,3 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,2 g; 0,18 mmol) và Na₂CO₃ 2M (18 ml; 36 mmol) trong dioxan (60 ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Tiếp đó 100 ml H₂O được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (PE/EtOAc 5/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 2 g hợp chất trung gian 88 (65%).

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng trước hết quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 87, sau đó bằng quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 88.

 Hợp chất trung gian 89 (bắt đầu từ 2,5-diclo-pyrazin và tert-butyl este của axit N-(3-aminopropyl)carbamic)	
--	--

Ví dụ A7

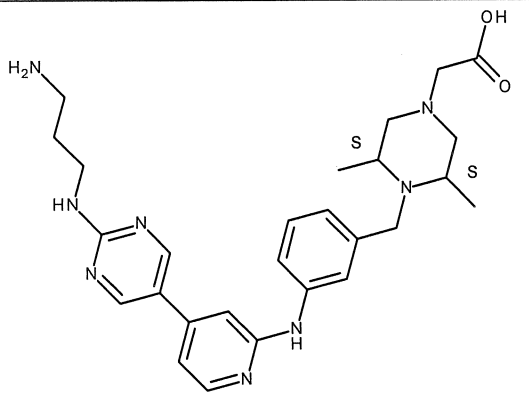
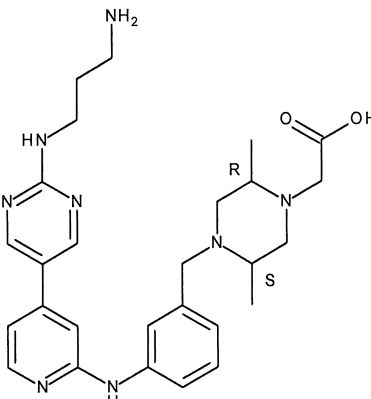
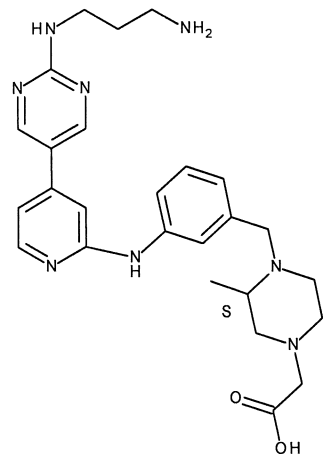
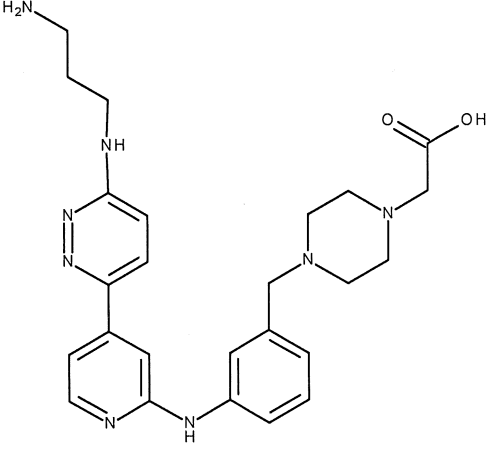
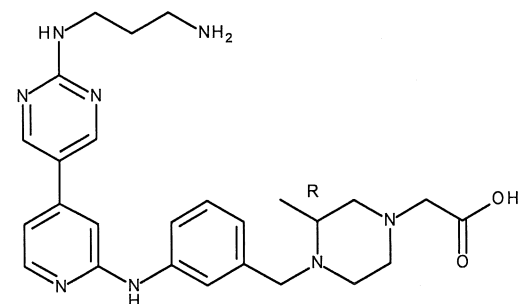
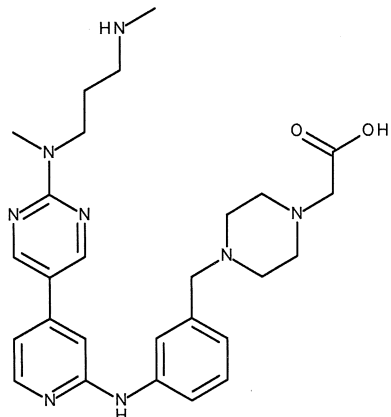
a) Điều chế hợp chất trung gian 90

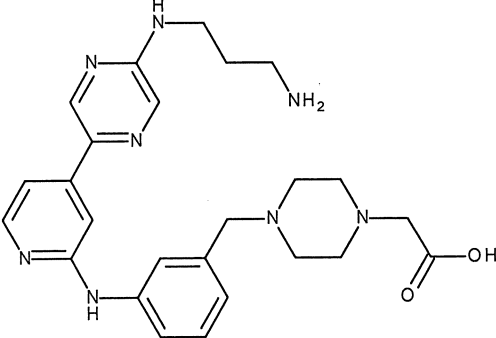
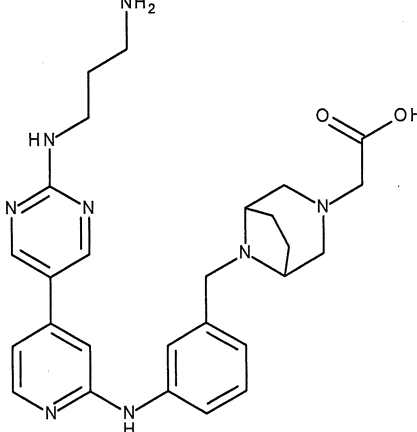
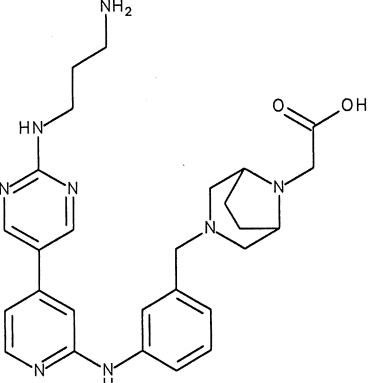


muối HCl

Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 8 (1,41 g; 3,604 mmol) và hợp chất trung gian 41 (1,79 g; 5,406 mmol) trong n-butanol (11 ml) và HCl (6 M trong iPrOH) (6,007 ml) được khuấy và gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 3 giờ bằng cách sử dụng bức xạ lò vi sóng. Dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 3,17 g hợp chất trung gian 90 được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

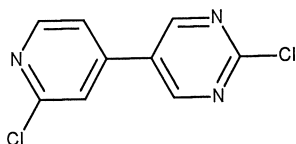
Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 90.

 Muối HCl Hợp chất trung gian 91 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 101; được sử dụng đối với hợp chất 34)	 HCl Hợp chất trung gian 112 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 107; được sử dụng đối với hợp chất 35)
 Hợp chất trung gian 113 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 96; được sử dụng đối với hợp chất 36)	 Muối TFA Hợp chất trung gian 114 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 88 và hợp chất trung gian 41; được sử dụng đối với hợp chất 37)
 Muối TFA Hợp chất trung gian 115 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 95; được sử dụng đối với hợp chất 40)	 HCl Muối

	Hợp chất trung gian 116 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 86 và hợp chất trung gian 41; được sử dụng đối với hợp chất 38)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 117 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 89 và hợp chất trung gian 41; được sử dụng đối với hợp chất 39)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 118 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 102; được sử dụng đối với hợp chất 41)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 119 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 8 và hợp chất trung gian 103; được sử dụng đối với hợp chất 42)	

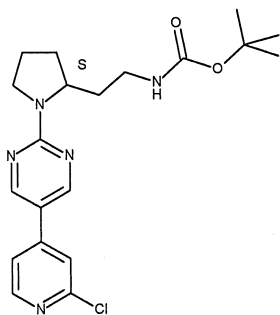
Ví dụ A8a

a) Điều chế hợp chất trung gian 120

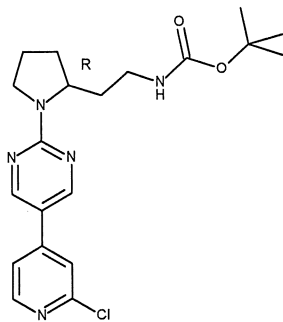


Dung dịch chứa axit (2-clopyrimidin-5-yl)boronic (31,6 g; 200 mmol), 2-clo 4-brom pyridin (40,4 g; 209 mmol) và Na_2CO_3 (42,4 g) trong dioxan (1000 ml) được khử khí bằng khí N_2 trong thời gian 30 phút. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ được bổ sung vào và hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên Celite® và được đổ vào nước. Kết tủa được lọc và rửa bằng tert-butyl methyl ete. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: PE / EtOAc 2/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 12 g hợp chất trung gian 120 (26,7%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 121



Bổ sung hợp chất trung gian 120 (2 g; 8,85 mmol) và DIPEA (10 ml) vào dung dịch chứa 1,1-dimethylethyl este của axit [2-(2S)-2-pyrrolidinylethyl]-carbamic (1,90 g; 8,85 mmol) trong ACN (80 ml) ở r.t.. Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (PE/EtOAc 4/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,40 g hợp chất trung gian 121 (39%).



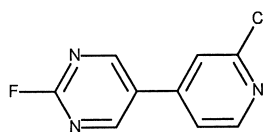
Hợp chất trung gian 121b

được điều chế theo quy trình phản ứng

chuẩn tương tự, nhưng 1,1-dimethylethyl este của axit [2-(2R)-2-pyrrolidinylethyl]-carbamic được sử dụng làm nguyên liệu.

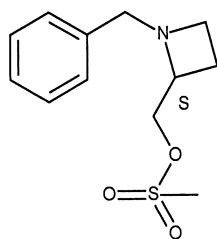
Ví dụ A8b

a-1) Điều chế hợp chất trung gian 122



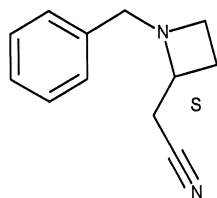
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 120 (3 g; 13,271 mmol), KF (2,503g; 43,084 mmol) và 18-crao-6 (350,747 mg; 1,327 mmol) trong ACN (40 ml) được khuấy ở nhiệt độ 40°C qua đêm dưới khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô và cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 4/1). Các phần cắt sản phẩm được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm. Hiệu suất: 2,8 g hợp chất trung gian 122 (90%).

a-2) Điều chế hợp chất trung gian 123



Hỗn hợp chứa (2S)-1-(phenylmetyl)-2-azetidinemetanol (1,77 g; 10 mmol), mesylclorua (1374,612 mg; 12 mmol) và Et₃N (2,168 ml; 15 mmol) trong DCM (60 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 10 giờ. Dung dịch được rửa bằng NaHCO₃ trong nước, nước và lớp hữu cơ được tách ra. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và làm bay hơi để tạo ra 2,55 g hợp chất trung gian 123 ở dạng dầu nhớt.

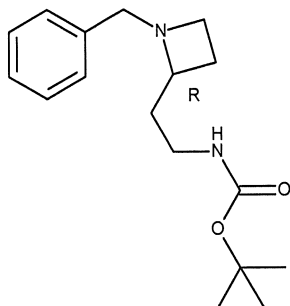
b) Điều chế hợp chất trung gian 124



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 123 (2553,33 mg; 10 mmol), NaCN (1470,3 g; 30 mmol) và KI (0,1 mg) trong DMSO (10 ml) được gia nhiệt đến nhiệt độ 50°C trong thời gian 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: EtOAc/PE 4/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được loại bỏ để tạo ra dầu nhớt.

Hiệu suất: 700 mg hợp chất trung gian 124 (37,6%).

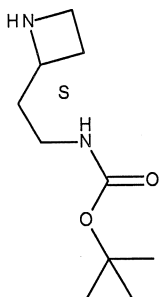
c) Điều chế hợp chất trung gian 125



Bổ sung từng phần NaBH_4 (816,694 mg; 21,475 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 124 (800 mg; 4,3 mmol), C,C' -bis(1,1-dimethylethyl) este của axit dicacbonic (1876,924 mg; 8,6 mmol) và $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (868,621 mg; 4,295 mmol) trong MeOH (30 ml). Khuấy liên tục trong thời gian 30 phút, và tiếp đó dung môi được loại bỏ và cặn được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và làm bay hơi để tạo ra sản phẩm thô còn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: hexan/EtOAc 10/1).

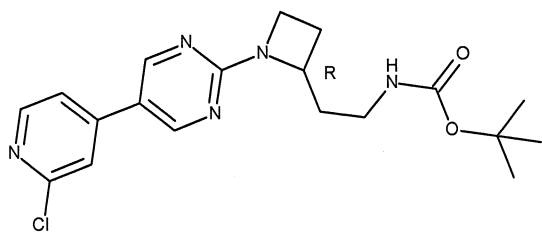
Phần cất mong muốn được thu và làm bay hơi để tạo ra 300 mg sản phẩm mong muốn ở dạng dầu (24%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 126



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 125 (300 mg; 1 mmol) trong MeOH (20 ml) được hydro hóa ở nhiệt độ r.t. dưới áp suất khí quyển chứa khí H_2 với Pd/C (0,3 g) ở dạng chất xúc tác. Sau khi hấp thụ khí H_2 (1 đương lượng), chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi. Hiệu suất: 200 mg hợp chất trung gian 126 (99%).

e) Điều chế hợp chất trung gian 127

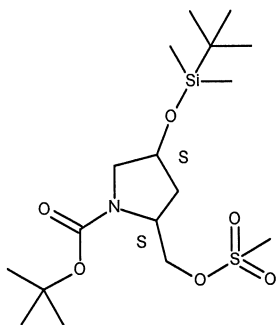


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 126 (200,278 mg; 1 mmol), hợp chất trung gian 122 (209,607 mg; 1 mmol) và Et_3N (151,785 mg; 1,5 mmol) trong THF (5 ml) được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 4/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được loại bỏ để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Hiệu suất: 310 mg hợp chất trung gian 127 (65%).

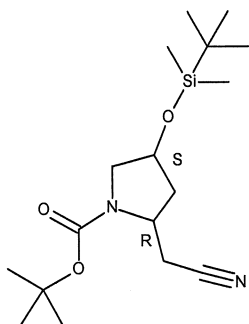
Ví dụ A9a

a) Điều chế hợp chất trung gian 136



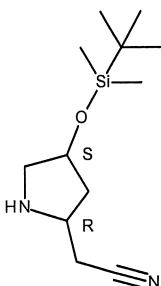
1,1-dimethyletyl este của axit (2*S*,4*S*)-4-[[[(1,1-dimethyletyl)dimethylsilyl]oxy]-2-(hydroxymetyl)-1-pyrrolidincarboxylic (134 g; 404,195 mmol) được hòa tan trong pyridin (330 ml). Mesylclorua (61,9 g; 540,371 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 2 giờ ở r.t.. Tiếp đó hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 10%. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô để tạo ra sản phẩm thô được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 146,0 g hợp chất trung gian 136.

b) Điều chế hợp chất trung gian 137



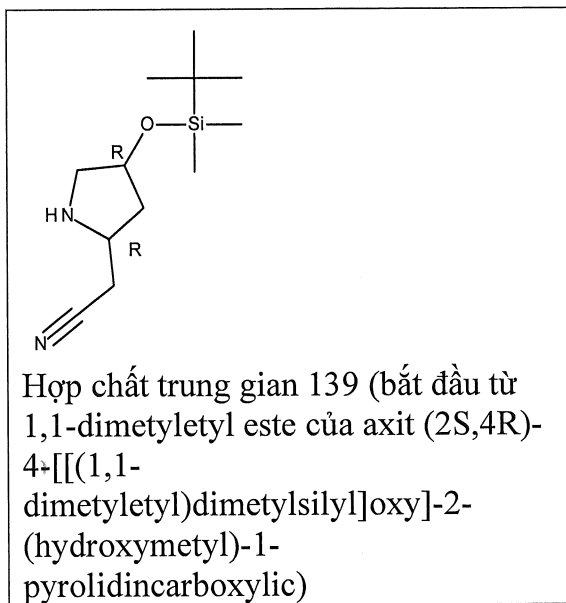
NaCN (73,5 g; 1499,78 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 136 (163 g; 397,937 mmol) trong DMSO (300 ml) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được hòa tan trong EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 20/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 108,0 g hợp chất trung gian 137.

c) Điều chế hợp chất trung gian 138

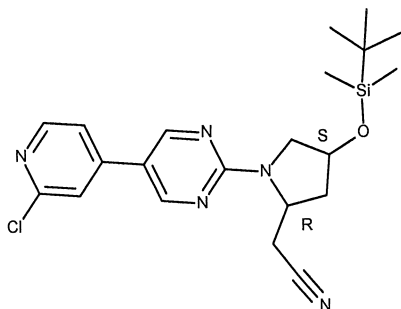


Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 137 (40 g; 117,463 mmol) và TFA (133,935 g; 1174,63 mmol) trong DCM (400 ml) được khuấy qua đêm ở r.t.. Hỗn hợp được xử lý bằng NaHCO₃ bão hòa, và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 2/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 21,0 g hợp chất trung gian 138 (70,6%).

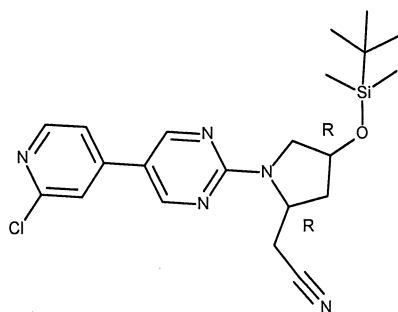
Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 136, hợp chất trung gian 137, và hợp chất trung gian 138.



d) Điều chế hợp chất trung gian 140



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 120 (11,754g; 51,993 mmol), hợp chất trung gian 138 (21g; 87,348 mmol) và DIPEA (33,599 g; 259,965 mmol) trong DMF (150 ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp và lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc, và làm bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 1/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 12,0 g hợp chất trung gian 140 (52,6%).

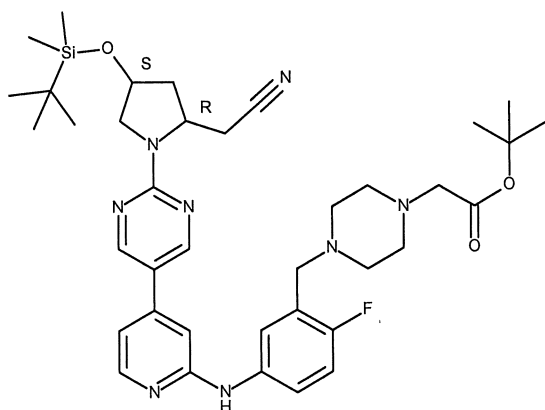


Hợp chất trung gian 142

được điều chế theo quy trình

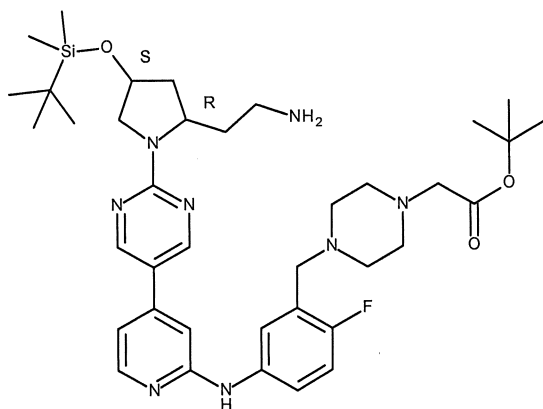
phản ứng chuẩn tương tự, nhưng hợp chất trung gian 120 và hợp chất trung gian 139 được sử dụng làm nguyên liệu.

e) Điều chế hợp chất trung gian 141



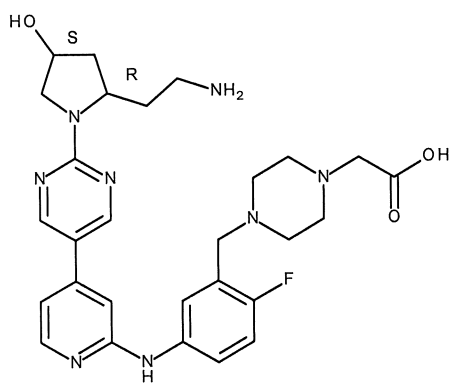
Dưới khí N_2 , $Pd_2(dba)_3$ (192mg; 0,21 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 140 (1 g; 2,093 mmol), hợp chất trung gian 98 (0,787g; 2,093 mmol), X-Phos (400 mg; 0,839 mmol) và K_2CO_3 (580 mg; 4,197 mmol) trong tBuOH (30 ml) và hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. Kết tủa được lọc ra. Phần lọc được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cột (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 1/4). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,05 g hợp chất trung gian 141 (50,45%; rắn).

f) Điều chế hợp chất trung gian 143



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 141 (1,05 g; 1,336 mmol) trong MeOH (30 ml) được hydro hóa ở nhiệt độ 85°C (áp suất khí quyển) với Raney Ni (1 g) làm chất xúc tác với sự có mặt của NH₄OH (6 ml). Sau khi tiêu thụ H₂ (2 đương lượng), chất xúc tác được lọc ra và phân lọc được làm bay hơi tạo ra 830 mg hợp chất trung gian 143.

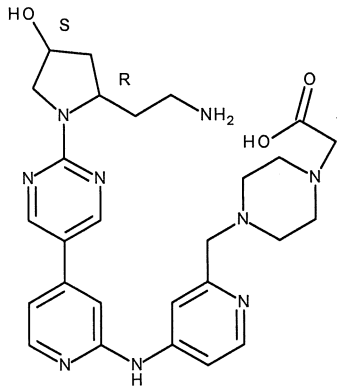
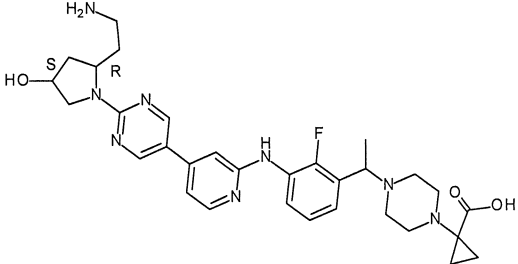
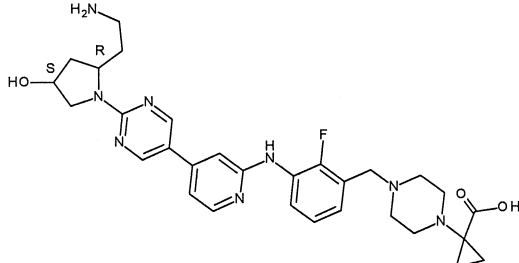
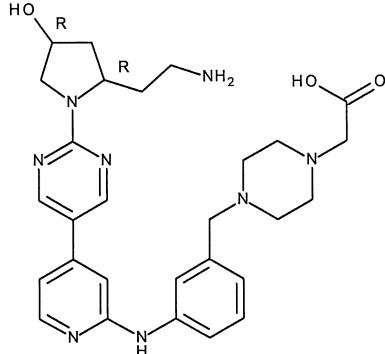
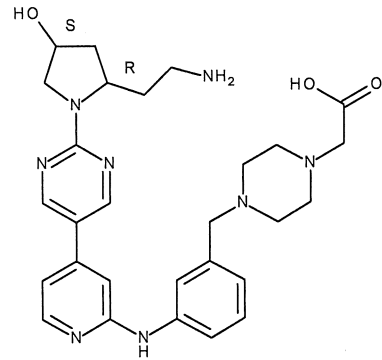
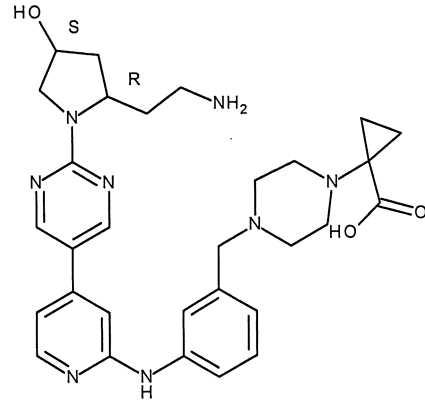
g) Điều chế hợp chất trung gian 144

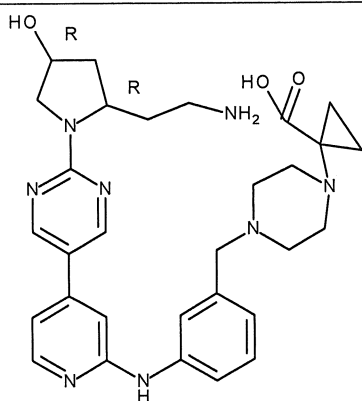


muối HCl

Hợp chất trung gian 143 (800 mg; 1,037 mmol) được xử lý bằng HCl 4 N trong dioxan (20 ml). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở r.t.. Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không tạo ra 610 mg hợp chất trung gian 144.

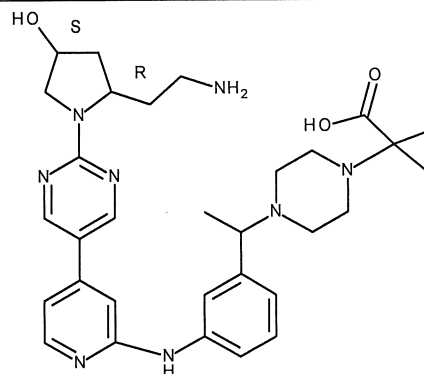
Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 141, hợp chất trung gian 143, và hợp chất trung gian 144.

 Muối HCl Hợp chất trung gian 145 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 58 và hợp chất trung gian 140; được sử dụng đối với hợp chất 51)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 146 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 31 và hợp chất trung gian 140; được sử dụng đối với hợp chất 52)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 147 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 59 và hợp chất trung gian 140; được sử dụng đối với hợp chất 53)	 Muối TFA Hợp chất trung gian 148 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 41 và hợp chất trung gian 142; được sử dụng đối với hợp chất 54)
 Muối TFA Hợp chất trung gian 149 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 41 và hợp chất trung gian 140; được sử dụng đối với hợp chất 55)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 150 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 60 và hợp chất trung gian 140; được sử dụng đối với hợp chất 56)



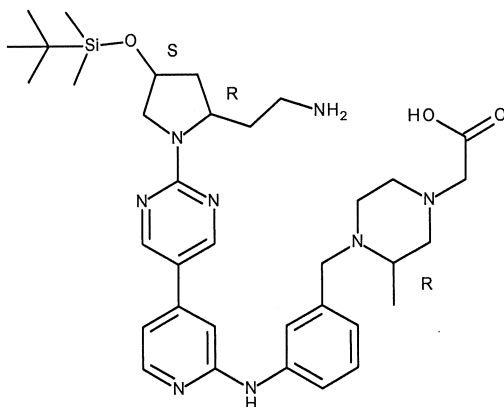
Muối HCl

Hợp chất trung gian 151 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 60 và hợp chất trung gian 142; được sử dụng đối với hợp chất 57)



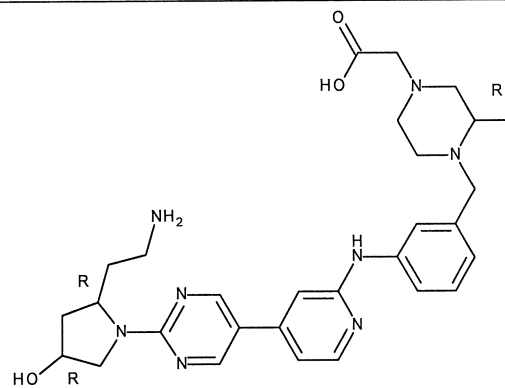
Muối HCl

Hợp chất trung gian 152 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 61 và hợp chất trung gian 140; được sử dụng đối với hợp chất 58)



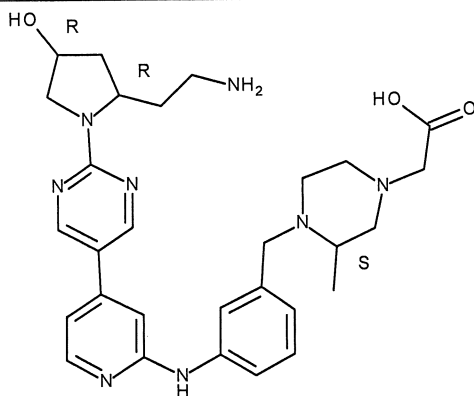
Muối TFA

Hợp chất trung gian 153 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 95 và hợp chất trung gian 140; được sử dụng đối với hợp chất 59)



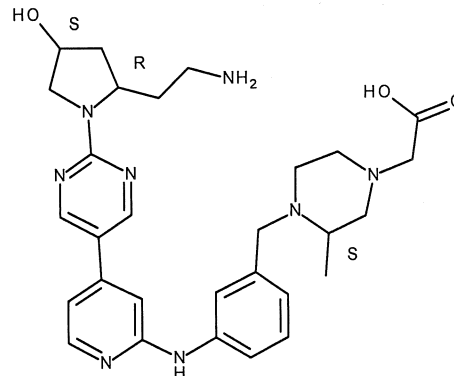
Muối TFA

Hợp chất trung gian 154 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 95 và hợp chất trung gian 142; được sử dụng đối với hợp chất 60)



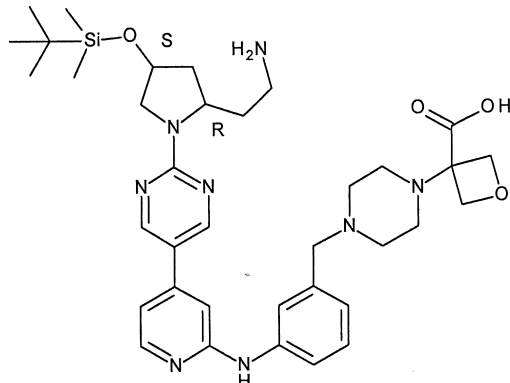
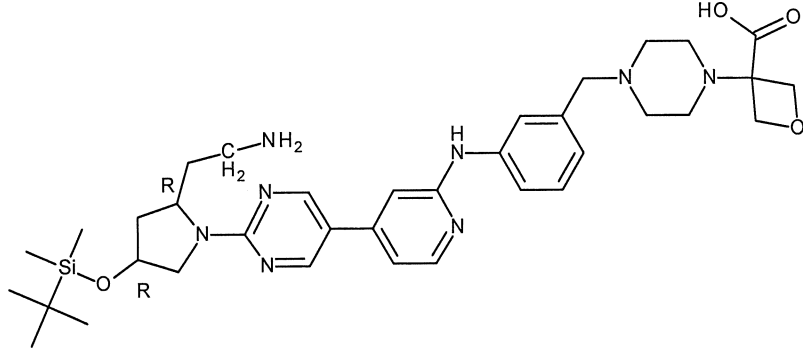
Muối TFA

Hợp chất trung gian 155 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 96 và hợp chất trung gian 142; được sử dụng đối với hợp chất 61)



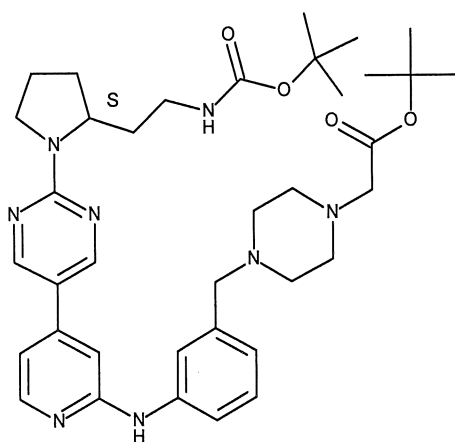
Muối TFA

Hợp chất trung gian 156 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 96 và hợp chất trung gian 140; được sử dụng đối với hợp chất 62)

	 Hợp chất trung gian 158 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 28 và hợp chất trung gian 140; được sử dụng đối với hợp chất 64)
	 Hợp chất trung gian 157 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 28 và hợp chất trung gian 142; được sử dụng đối với hợp chất 63)

Ví dụ A9b

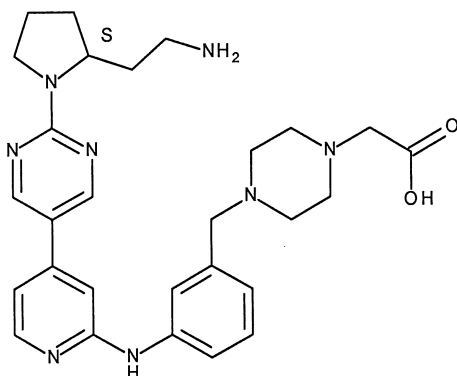
a) Điều chế hợp chất trung gian 128



Bổ sung hợp chất trung gian 41 (1,00 g; 3,27 mmol), S-phos (0,617 g; 1,485 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,135 g; 0,1485 mmol) và Cs_2CO_3 (1,94 g; 5,94 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 121 (1,20 g; 2,97 mmol) trong dioxan (50 ml) dưới khí N_2 .

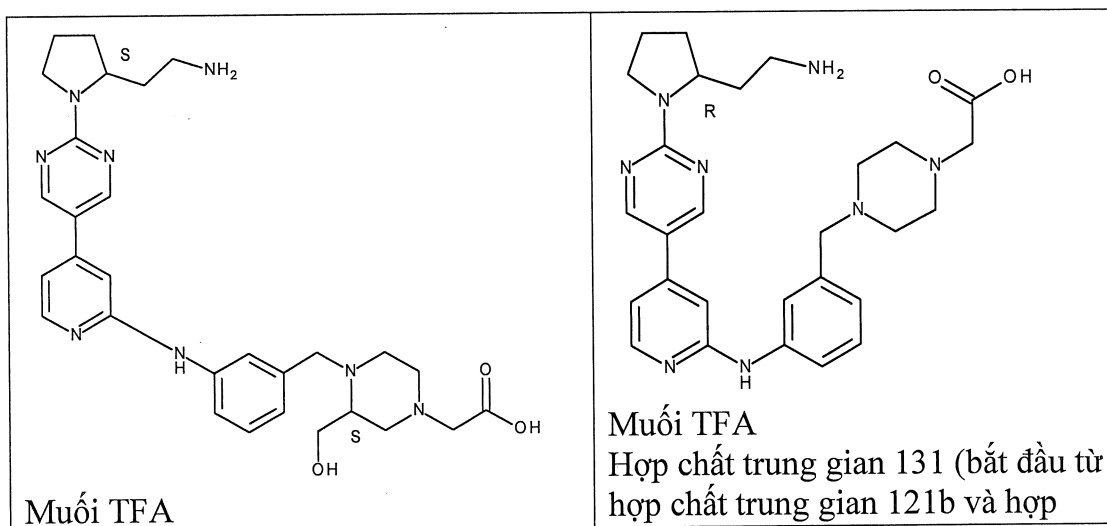
Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. EtOAc được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc được thu và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (tỷ lệ của PE/EtOAc là 1/5). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,48g hợp chất trung gian 128 (74%).

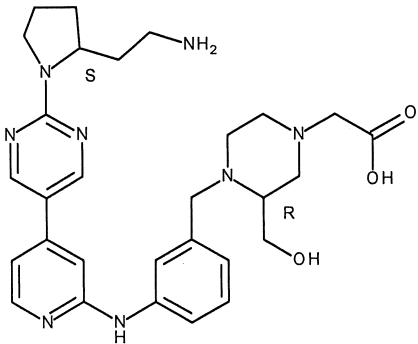
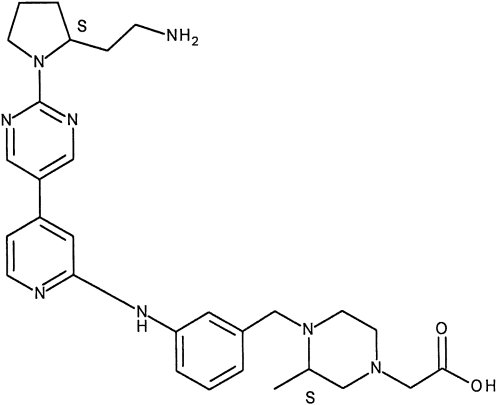
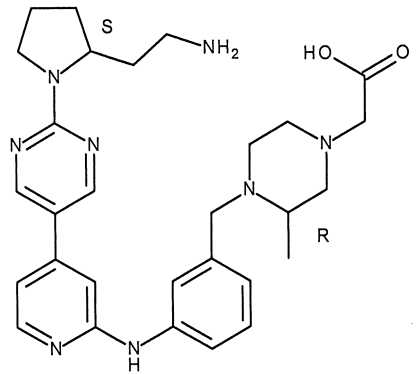
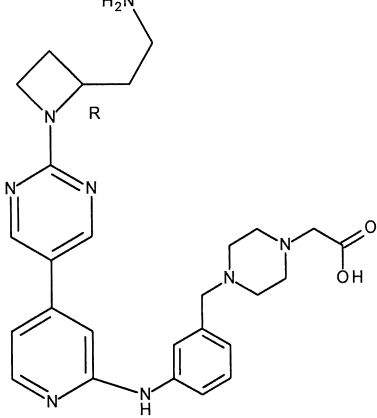
b) Điều chế hợp chất trung gian 129



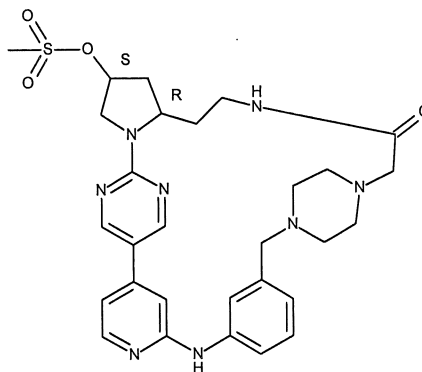
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 128 (1,48 g; 2,20 mol) trong 20% CF_3COOH trong DCM (30 ml) được khuấy trong thời gian 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Dung dịch NaHCO_3 được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH nằm trong khoảng từ 7 đến 8. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô và được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,13 g hợp chất trung gian 129 (99%).

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng trước hết quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 128, sau đó bằng quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 129.



Hợp chất trung gian 130 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 121 và hợp chất trung gian 71; được sử dụng đối với hợp chất 44)	chất trung gian 41; được sử dụng đối với hợp chất 45)
 Muối TFA Hợp chất trung gian 132 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 121 và hợp chất trung gian 70; được sử dụng đối với hợp chất 46)	 Muối TFA Hợp chất trung gian 133 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 121 và hợp chất trung gian 96; được sử dụng đối với hợp chất 47)
 Muối TFA Hợp chất trung gian 134 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 121 và hợp chất trung gian 95; được sử dụng đối với hợp chất 48)	 Muối TFA Hợp chất trung gian 135 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 127 và hợp chất trung gian 41; được sử dụng đối với hợp chất 49)

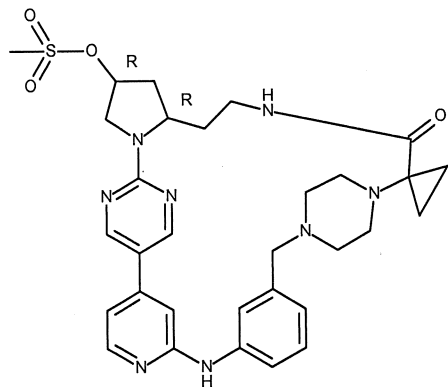
Ví dụ A10



a) Điều chế hợp chất trung gian 190

Hợp chất 55 (102,9 mg; 0,2 mmol) và DIPEA (155 mg; 1,2 mmol) trong DCM (5 ml) được khuấy ở nhiệt độ 5°C. Mesylchlorua (144,5 mg; 1 mmol) được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy liên tục trong thời gian 1 giờ ở r.t. Nước được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và làm bay hơi tạo ra hợp chất trung gian 190 được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

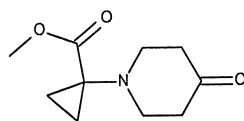
Hợp chất trung gian 191 (được sử dụng đối với hợp chất 79)



được điều chế theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự, nhưng hợp chất 57 được sử dụng làm nguyên liệu.

Ví dụ A11a

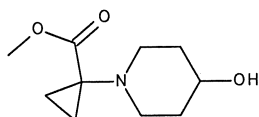
a) Điều chế hợp chất trung gian 192a



Dung dịch chứa 1-ethyl-1-metyl-4-oxo-piperidini, iodua (1:1) (30 g) trong H_2O (70 ml) được bổ sung vào trong thời gian 30 phút vào hỗn hợp hồi lưu chứa metyl este của axit 1-amino-xyclopropanecarboxylic, hydroclorua (1:1) (11,253 g, 74,233 mmol) và

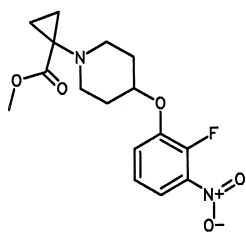
K_2CO_3 (1,026 g, 7,423 mmol) trong MeOH (200 ml) dưới khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó lượng 1-ethyl-1-methyl-4-oxo-piperidini, iodua nhiều hơn (1:1) (12 g) trong H_2O (20 ml) được bổ sung vào trong thời gian 10 phút vào hỗn hợp hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy lại trong thời gian 1 giờ và tiếp đó được làm mát từ từ đến r.t. (được khuấy trong thời gian 2 giờ). Dung dịch được cô và nồng độ được pha loãng bằng H_2O . Hỗn hợp chứa nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel bằng phương pháp sắc ký nhanh (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 9/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 4,32 g hợp chất trung gian 192a (29%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 192



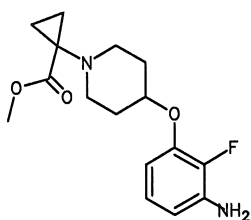
Bổ sung từng giọt $NaBH_4$ (2,88 g; 76,05 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 192a (10 g; 50,7 mmol) trong MeOH (100 ml) ở r.t.. Dung môi được làm bay hơi và nước được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được thu, làm khô và làm bay hơi. Hiệu suất: 10,102 g hợp chất trung gian 192 (95%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 193



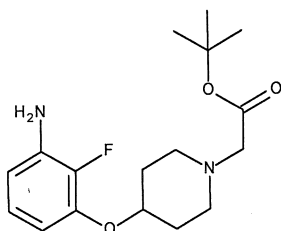
DEAD (3,05 g; 17,5 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 192 (3,49 g; 17,5 mmol), 2-fluoro-3-hydroxy nitrobenzen (2,5 g; 15,9 mmol) và PPh_3 (4,59 g; 17,5 mmol) trong THF (60 ml) ở nhiệt độ $0^\circ C$ dưới khí N_2 . Hỗn hợp tiếp đó được làm ấm đến r.t. và được khuấy qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 5/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 4,2 g hợp chất trung gian 193 (50,7%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 202



Hợp chất trung gian 193 (2,4 g; 4,97 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp chứa THF (20 ml), nước (10 ml) và MeOH (10 ml). Fe (2,38 g; 42,56 mmol) và NH_4Cl (2,28 g; 42,56 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 2 giờ và tiếp đó được lọc. Nước muối và DCM được bổ sung vào phần lọc.

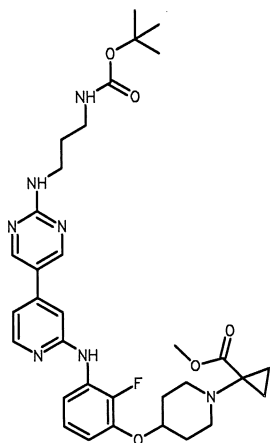
Lớp hữu cơ được thu, làm khô và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel bằng phương pháp sắc ký nhanh (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 3/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,38 g hợp chất trung gian 202 (88,3%).



Hợp chất trung gian 212

được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 197 theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 202.

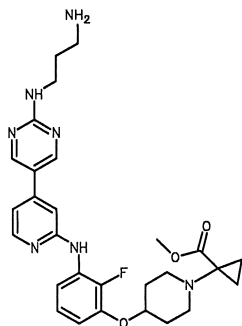
e) Điều chế hợp chất trung gian 203



Hợp chất trung gian 8 (1,77 mg; 4,38 mmol), K_2CO_3 (1,21 g; 0,439 mmol), X-phos (209,1 mg; 0,439 mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (200,8 mg; 0,219 mmol) được bổ sung vào dung

dịch chứa hợp chất trung gian 202 (1,38g; 4,38 mmol) trong tBuOH (100 ml) dưới khí N₂. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel bằng phương pháp sắc ký nhanh (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 1/10). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,7 g hợp chất trung gian 203 (57,9%).

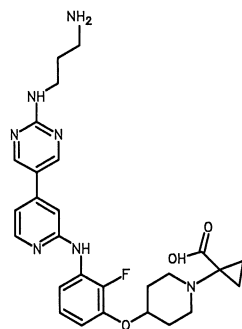
f) Điều chế hợp chất trung gian 204



Muối TFA

Hợp chất trung gian 203 (1,7 g; 2,54 mmol) trong TFA 25% trong DCM (100 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,737 g hợp chất trung gian 204.

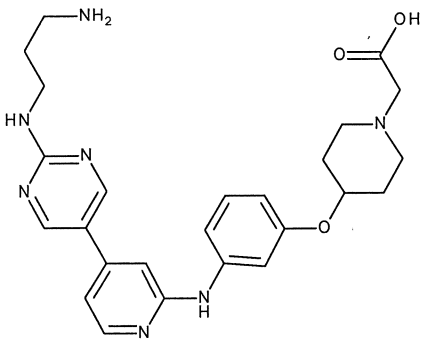
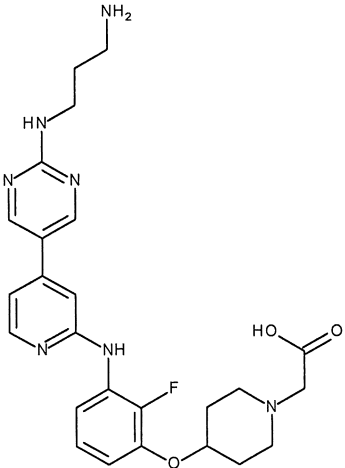
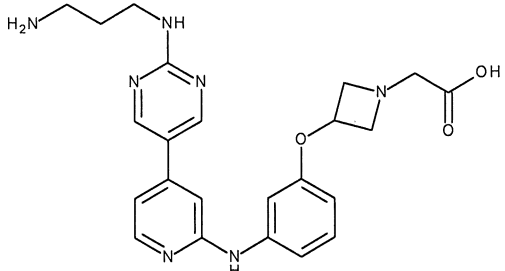
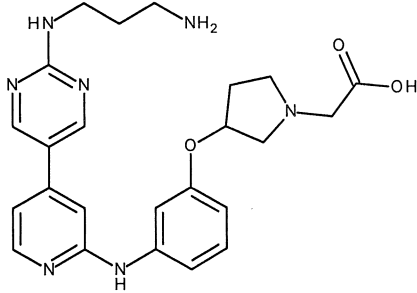
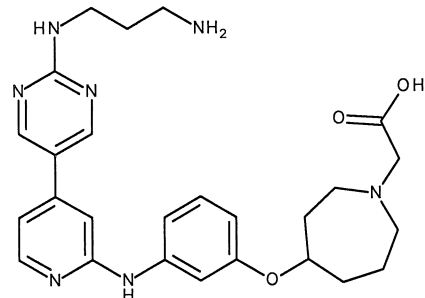
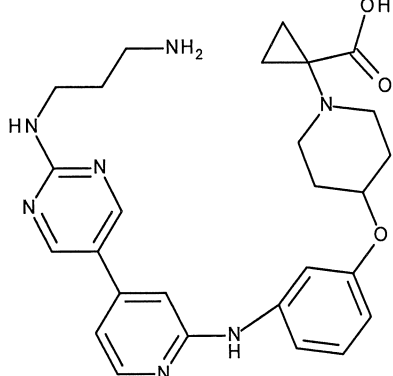
g) Điều chế hợp chất trung gian 205



Muối HCl

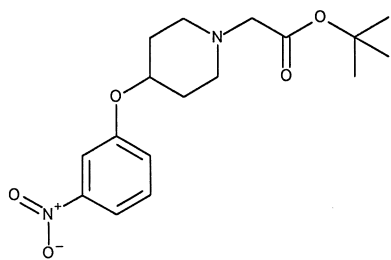
Hợp chất trung gian 204 (1,637 g) trong HCl 6 N (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và cặn (1,406 g) được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 202, hợp chất trung gian 203, hợp chất trung gian 204 và hợp chất trung gian 205.

 Muối TFA Hợp chất trung gian 206 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 194; được sử dụng đối với hợp chất 90)	 Muối TFA Hợp chất trung gian 207 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 195; được sử dụng đối với hợp chất 91)
 Muối TFA Hợp chất trung gian 208 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 198; được sử dụng đối với hợp chất 92)	 Muối TFA Hợp chất trung gian 209 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 199; được sử dụng đối với hợp chất 93)
 Muối TFA Hợp chất trung gian 210 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 200; được sử dụng đối với hợp chất 94)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 211 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 201; được sử dụng đối với hợp chất 95)

Ví dụ A11b

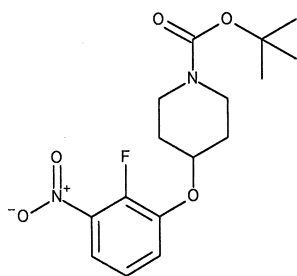
a) Điều chế hợp chất trung gian 194



4-(3-nitrophenoxy)-piperidin, hydroclorua (1:1) (4,8 g; 18,55 mol) được hòa tan trong ACN (150 ml). 1,1-dimethylethyl este của axit 2-brom-axit axetic (4 g; 20,5 mmol) và DIPEA (6 g; 46,51 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp được cô. Cặn được hòa tan trong EtOAc và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô và được cô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 3/1). Phần cắt mong muốn được thu và được cô. Hiệu suất: 5,2 g hợp chất trung gian 194 (83,2%).

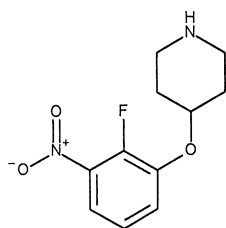
Ví dụ A11c

a) Điều chế hợp chất trung gian 195



Bổ sung DEAD (3,049 g; 17,5 mmol) vào dung dịch chứa 1,1-dimethylethyl este của axit 4-hydroxy-1-piperidincarboxylic (3,52 g; 17,5 mmol), 2-fluoro-3-hydroxy nitrobenzen (2,5 g; 15,9 mmol) và PPh₃ (4,59 g; 17,5 mmol) trong THF (60 ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N₂. Hỗn hợp tiếp đó được làm ấm đến r.t. và được khuấy qua đêm. Dung môi được loại bỏ và sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel bằng phương pháp sắc ký nhanh (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 5/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 4,2 g hợp chất trung gian 195 (52,8%).

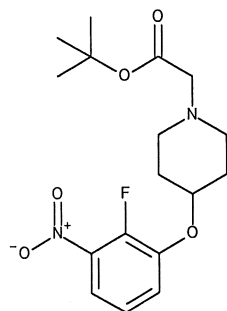
b) Điều chế hợp chất trung gian 196



Muối HCl

Hợp chất trung gian 195 (4,2 g; 8,0 mmol) trong HCl (50 ml) trong dioxan được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi. DCM được bổ sung vào và chất rắn được lọc ra, được rửa bằng DCM và được làm khô. Hiệu suất: 2,31 g hợp chất trung gian 196 (110%).

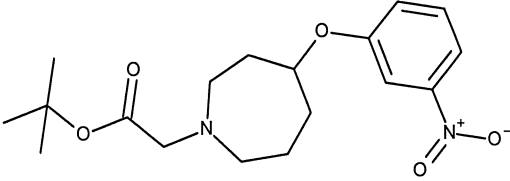
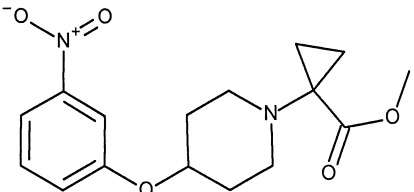
c) Điều chế hợp chất trung gian 197



1,1-dimethylethyl este của axit 2-bromo-axetic (3,284 g; 16,8 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 196 (2,31 g; 7,93 mmol) và K_2CO_3 (3,49 g; 25,25 mmol) trong ACN (100 ml) ở r.t.. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và tiếp đó được lọc. Phần lọc được làm bay hơi *in vacuo*. Cặn được hòa tan trong nước và EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel bằng phương pháp sắc ký nhanh (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 3/2). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,8 g hợp chất trung gian 197 (64,0%).

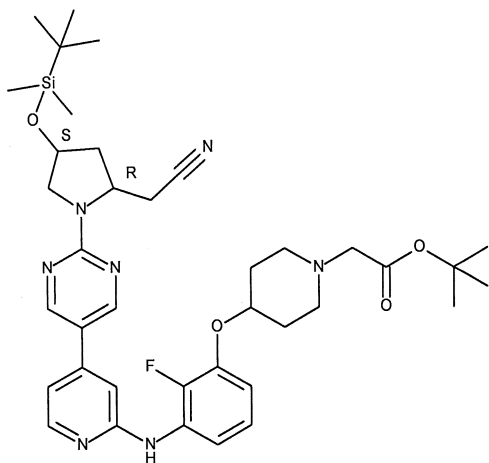
Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 195, hợp chất trung gian 196 và hợp chất trung gian 197.

Hợp chất trung gian 198 (bắt đầu từ 3-nitrophenol và 1,1-dimethylethyl este	Hợp chất trung gian 199 (bắt đầu từ 3-nitrophenol và 1,1-dimethylethyl este
--	--

của axit 3-hydroxy-1-azetidincarboxylic)	của axit 3-hydroxy-1-pyrolidincarboxylic)
 Hợp chất trung gian 200 (bắt đầu từ 3-nitrophenol và 1,1-dimethylethyl este của axit hexahydro-4-hydroxy-1H-azepin-1-carboxylic)	 Hợp chất trung gian 201 (bắt đầu từ 3-nitrophenol và hợp chất trung gian 192)

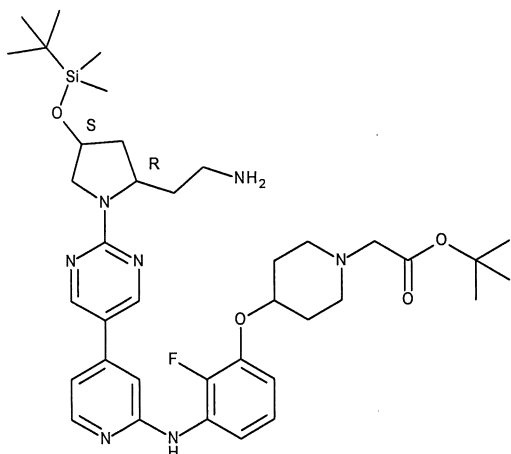
Ví dụ A12a

a) Điều chế hợp chất trung gian 213



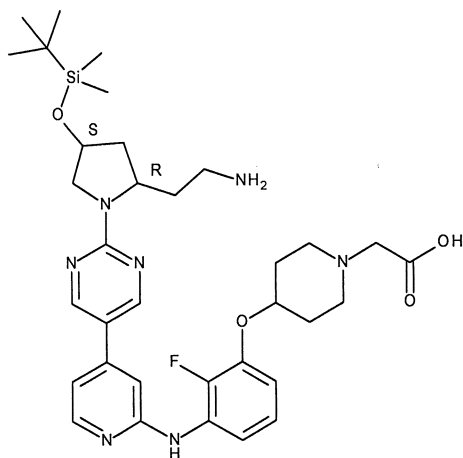
Hợp chất trung gian 140 (1,26 g; 2,93 mmol), K_2CO_3 (0,191 g; 0,586 mmol), X-phos (140 mg; 0,293 mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (134 mg; 0,146 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 212 (1g; 2,93 mmol) trong tBuOH (60 ml) dưới khí N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ $80^\circ C$ qua đêm và tiếp đó được lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel bằng phương pháp sắc ký nhanh (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 1/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,68 g hợp chất trung gian 213 (30,7%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 214



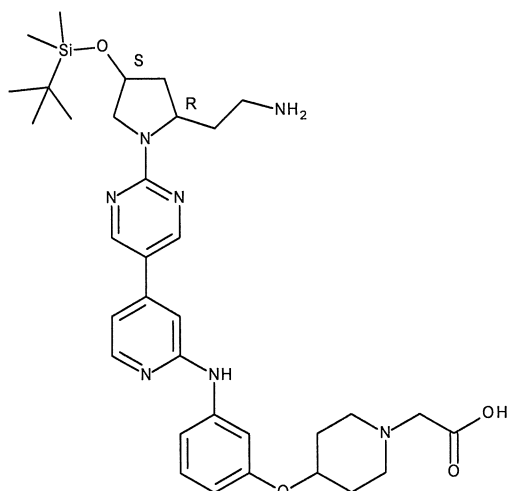
Bổ sung NH_4OH (5 ml) và Raney Nickel (0,5 g) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 213 (0,68 g; 0,9 mmol) trong MeOH (50 ml) dưới khí H_2 . Hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,55 g hợp chất trung gian 214 (76,2%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 215



Muối TFA

Hợp chất trung gian 214 (550 mg; 0,686 mmol) trong TFA 30% trong DCM (30 ml) được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,507 g hợp chất trung gian 215.

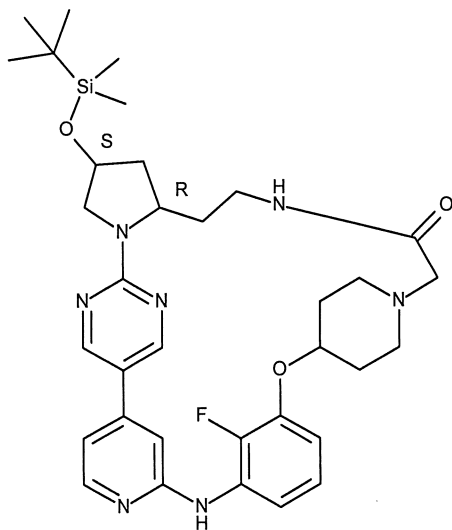


Hợp chất trung gian 216

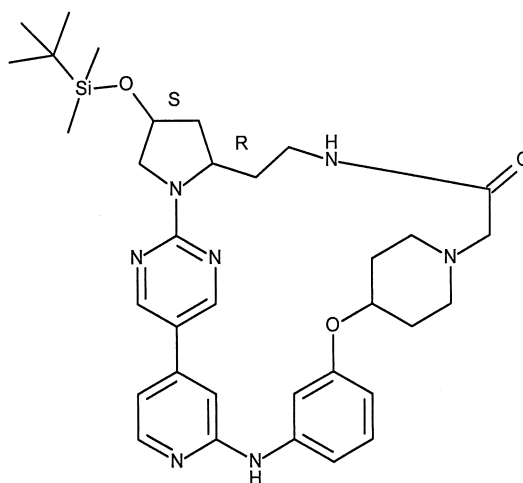
(muối TFA) được

điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 194 bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 212, hợp chất trung gian 213, hợp chất trung gian 214 và hợp chất trung gian 215.

d) Điều chế hợp chất trung gian 215a và hợp chất trung gian 216a



Hợp chất trung gian 215a

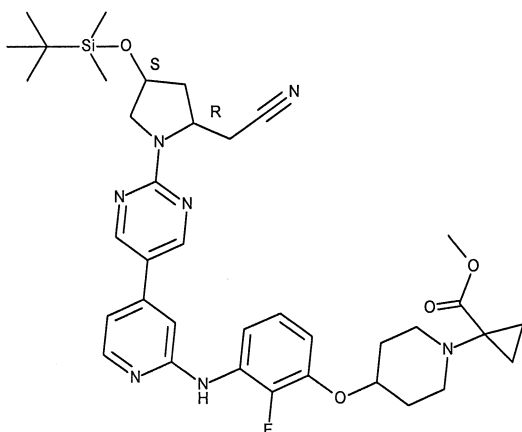


Hợp chất trung gian 216a

Hợp chất trung gian 215a và hợp chất trung gian 216a được điều chế tương ứng từ hợp chất trung gian 215 và hợp chất trung gian 216 bằng quy trình phản ứng chuẩn tương tự sau đây như được mô tả đối với hợp chất 89 (B5).

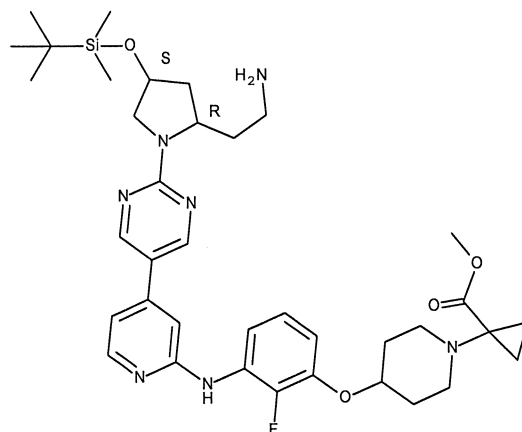
Ví dụ A12b

a) Điều chế hợp chất trung gian 217



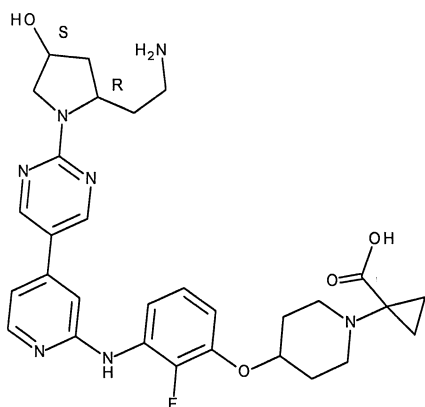
Bổ sung hợp chất trung gian 140 (1,82 g; 4,22 mmol), Cs_2CO_3 (2,75 g; 8,446 mmol), S-phos (86,68 mg; 0,211 mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96,67 mg; 0,106 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 202 (1,4g; 4,22 mmol) trong dioxan (70 ml) dưới khí N_2 . Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel bằng phương pháp sắc ký nhanh (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 3/2). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,8 g hợp chất trung gian 217 (59,8%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 218



Bổ sung NH_4OH (9 ml) và Raney Nickel (1 g) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 217 (1,8 g; 2,53 mmol) trong MeOH (100 ml) dưới khí H_2 . Hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,78 g hợp chất trung gian 218 (95%).

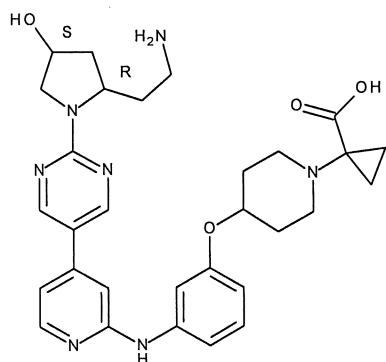
c) Điều chế hợp chất trung gian 219



Muối HCl

Hợp chất trung gian 218 (1,783 g; 2,4 mmol) trong HCl 6 N (70 ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và cặn được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo. Hiệu suất: 1,556 g hợp chất trung gian 219 (được sử dụng đối với hợp chất 96).

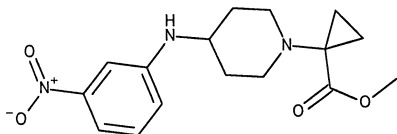
Hợp chất trung gian 220 (muối HCl) (được sử dụng đối với hợp chất 97)



được điều chế bắt đầu từ hợp chất trung gian 201 bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp được sử dụng cho hợp chất trung gian 202, hợp chất trung gian 217, hợp chất trung gian 218 và hợp chất trung gian 219.

Ví dụ A13a

a) Điều chế hợp chất trung gian 221

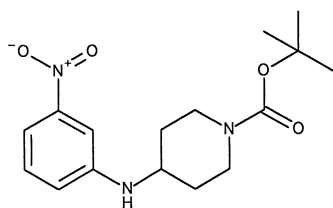


Axit axetic (1,055 g; 17,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 192a (3 g; 15 mmol), và 3-nitro-anilin (1,73 g; 12,55mmol) trong DCE (60 ml), và dung dịch được khuấy trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó natri triaxetoxymorohydrua (3,457 g; 16,31 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm. Tiếp

đó nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (DCM/EtOAc 20/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 2,2 g hợp chất trung gian 221 (54%).

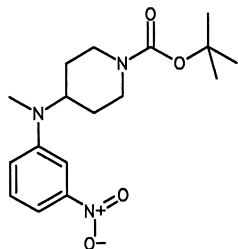
Ví dụ A13b

a) Điều chế hợp chất trung gian 222



Axit axetic (4,32 g; 72 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-nitroanilin (5,53 g; 40 mmol), 1,1-dimetyetyl este của axit 4-oxo-1-piperidincarboxylic (9,56 g; 48 mmol) trong DCM (50 ml) và khuấy liên tục trong thời gian 30 phút. Tiếp đó natritriaxetoxymorohydrua (10,17 g; 48 mmol) được bổ sung vào và khuấy liên tục trong thời gian 16 giờ. Tiếp đó nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silic dioxit (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 2/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 12,87 g hợp chất trung gian 222 (100%).

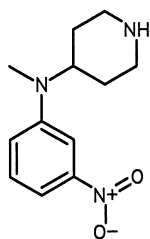
b) Điều chế hợp chất trung gian 223



NaH 60% (5 g) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 222 (8 g; 24,893 mmol) trong DMF (240 ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N₂, và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở r.t.. Tiếp đó CH₃I (19,4 g; 136,68 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở r.t.. Hỗn hợp được phân hủy bằng nước, và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, và được làm khô trên Na₂SO₄,

được lọc, và được làm bay hơi *in vacuo* để tạo ra hợp chất trung gian thô. Hiệu suất: 8,35 g hợp chất trung gian 223 (100%).

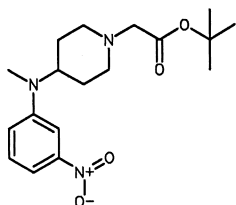
c) Điều chế hợp chất trung gian 224



Muối HCl

Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 223 (8,35 g; 24,896 mmol) và MeOH/HCl (150 ml) trong DCM (150 ml) được khuấy qua đêm ở r.t.. Hỗn hợp được làm bay hơi *in vacuo*. Hợp chất trung gian thô này được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo. Hiệu suất: 7,67 g hợp chất trung gian 224.

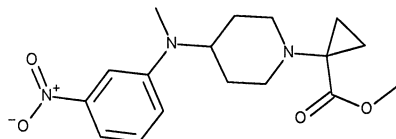
d) Điều chế hợp chất trung gian 225



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 224 (7,67 g), 1,1-dimethylethyl este của axit 2-brom-axit axetic (7,28 g; 37,33 mmol) và K₂CO₃ (17,19 g; 124,43 mmol) trong ACN (200 ml) được khuấy qua đêm ở r.t.. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được làm bay hơi *in vacuo* để tạo ra hợp chất trung gian thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 1/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 7,5 g hợp chất trung gian 225.

Ví dụ A13c

a) Điều chế hợp chất trung gian 226

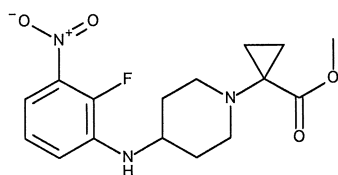


NaH 60% (0,407g; 10,175 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 221 (0,65 g; 2,035 mmol) trong DMF (30 ml) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N₂ và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ ở r.t.. Tiếp đó CH₃I (1,44 g; 10,175 mmol) được

bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở r.t.. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, và được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc, và làm bay hơi *in vacuo* để tạo ra hợp chất trung gian thô được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo. Hiệu suất: 0,692 g hợp chất trung gian 226 (100%).

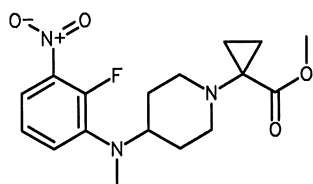
Ví dụ A13d

a) Điều chế hợp chất trung gian 227



Hỗn hợp chứa 2-flu-3-nitro anilin (5 g; 32 mmol), hợp chất trung gian 192a (6,3 g; 32 mmol) và axit axetic (2,885 g; 48 mmol) trong DCE (50 ml) được khuấy trong thời gian 1 giờ ở r.t.. Natri triaxetoxo borohydrua (10,1 g; 48 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được thu, làm khô và làm bay hơi *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 3/1). Các phần cắt sản phẩm được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 3 g hợp chất trung gian 227.

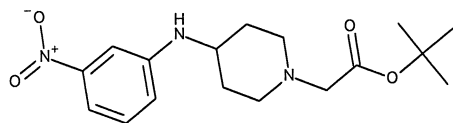
b) Điều chế hợp chất trung gian 228



Formaldehýt (1,73 g; 21,34 mmol), natri xyano borohydrua (3,14 g; 50 mmol) và axit axetic (1,58 g; 26,32 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 227 (2,4 g; 7,11 mmol) trong MeOH (30 ml). Hỗn hợp được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân chia thành nhiều phần giữa DCM và NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 , được lọc và làm bay hơi. Phần thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 5/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 2 g hợp chất trung gian 228.

Ví dụ A13e

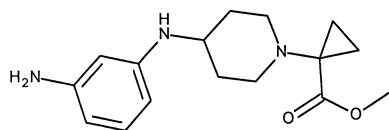
a) Điều chế hợp chất trung gian 229



3-nitro-anilin (5,0 g; 36,2 mmol) được hòa tan trong DCE (75 ml). Tert-butyl 4-oxopiperidin-1-axetat (15,4 g; 72,4 mmol) và axit axetic (4,3 g; 72,4 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ, tiếp đó natriaxetoxylborohydrua (15,3 g; 72,4 mmol) được bổ sung từng phần vào. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô, và được cô để tạo ra 3,0 g hợp chất trung gian 229 (69,5%).

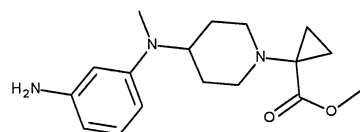
Ví dụ A14a

a) Điều chế hợp chất trung gian 230



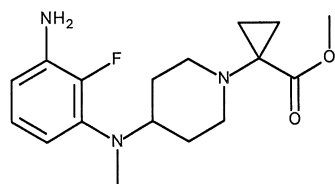
Bổ sung Pt/C (0,3 g) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 221 (0,67 g; 2,098 mmol) trong MeOH (100 ml) dưới khí H₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, tiếp đó được lọc và làm bay hơi. Hiệu suất: 0,57 g hợp chất trung gian 230 (93%).

Hợp chất trung gian 226b (được sử dụng cho hợp chất trung gian 237)



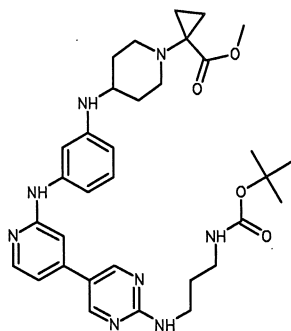
được điều chế theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự, nhưng hợp chất trung gian 226 được sử dụng làm nguyên liệu.

Hợp chất trung gian 228b (được sử dụng cho hợp chất trung gian 240)



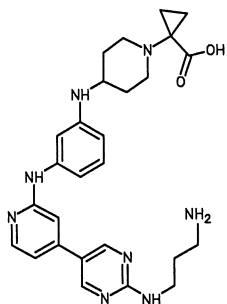
được điều chế theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự, nhưng hợp chất trung gian 228 được sử dụng làm nguyên liệu.

b) Điều chế hợp chất trung gian 231



Bổ sung hợp chất trung gian 8 (788,5 mg; 2,167 mmol), Cs_2CO_3 (1,28 g; 3,93 mmol), S-phos (40,4 mg; 0,0985 mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45,099 mg; 0,0493 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 230 (570 mg; 1,97 mmol) trong dioxan (50 ml) dưới khí N_2 . Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 3 giờ. EtOAc được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc được làm bay hơi. Hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (PE/EtOAc 1/9). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,59 g hợp chất trung gian 231 (43%).

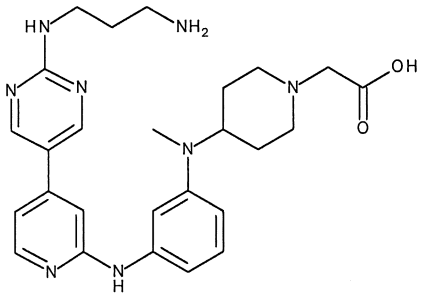
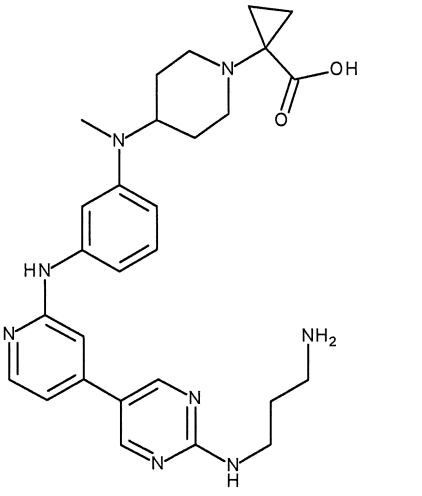
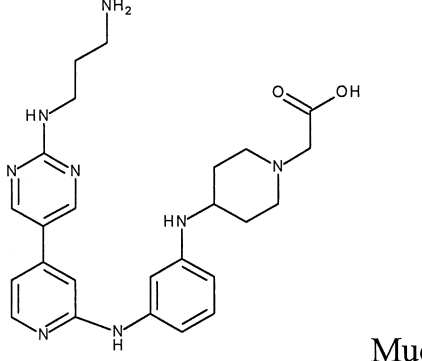
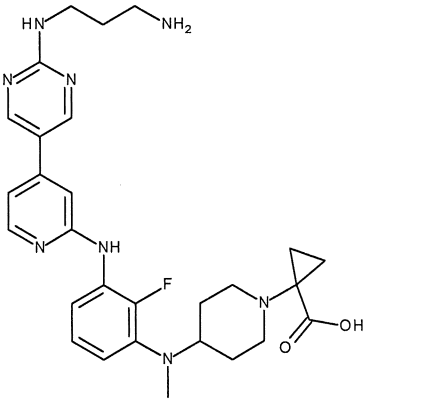
c) Điều chế hợp chất trung gian 232



Muối HCl

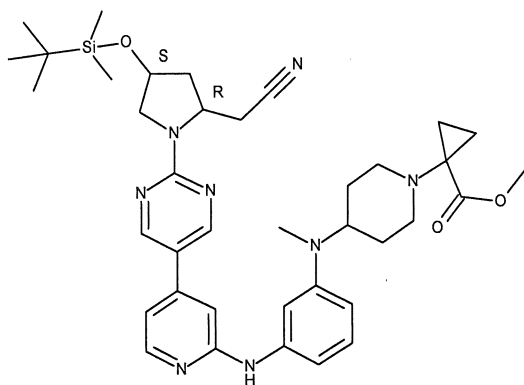
Hợp chất trung gian 231 (0,59 g; 0,861 mmol) trong HCl trong dioxan (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Dung môi được loại bỏ. Cặn được hòa tan trong HCl 6 N trong nước (50 ml) và được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được làm bay hơi và hợp chất trung gian thô 232 (0,52 g) được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 230, hợp chất trung gian 231 và hợp chất trung gian 232.

 Muối TFA Hợp chất trung gian 233 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 225; được sử dụng đối với hợp chất 101)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 234 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 226; được sử dụng đối với hợp chất 102)
 Muối TFA Hợp chất trung gian 236 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 229; được sử dụng đối với hợp chất 106)	 Muối HCl Hợp chất trung gian 235 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 228; được sử dụng đối với hợp chất 103)

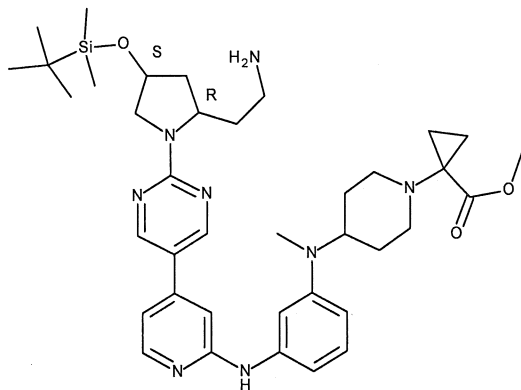
Ví dụ A14b

a) Điều chế hợp chất trung gian 237



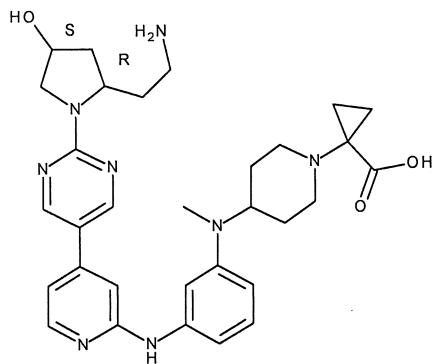
Hợp chất trung gian 226b (0,65 g; 2,035 mmol), Cs_2CO_3 (1,33 g; 4,07 mmol), S-phos (0,0423 g; 0,102 mmol) và $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,047 g; 0,051 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 140 (0,875 g; 2,035 mmol) trong dioxan (40 ml) dưới khí N_2 . Hỗn hợp được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và làm bay hơi. Hợp chất trung gian thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 3/1). Phân cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,6 g hợp chất trung gian 237 (41%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 238



Bổ sung NH_4OH (3 ml) và Raney Nickel (0,5 g) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 237 (0,6 g; 0,85 mmol) trong MeOH (50 ml) dưới khí H_2 . Hỗn hợp được hydro hóa ở nhiệt độ 50°C qua đêm. Chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,597 g hợp chất trung gian 238 (100%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 239

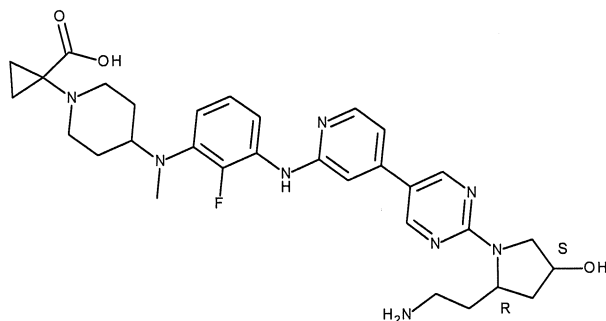


Muối HCl

Dung dịch chứa hợp chất trung gian 238 (597 mg; 0,85 mmol) trong HCl 6N (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và cặn được sử

dùng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo. Hiệu suất: 0,529 g hợp chất trung gian 239 (được sử dụng đối với hợp chất 104).

Hợp chất trung gian 240 (được sử dụng đối với hợp chất 105)

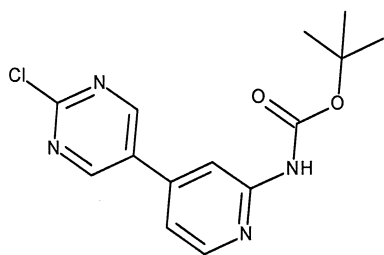


Muối HCl

được điều chế bằng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp được sử dụng cho hợp chất trung gian 237, hợp chất trung gian 238 và hợp chất trung gian 239, bắt đầu từ hợp chất trung gian 228b.

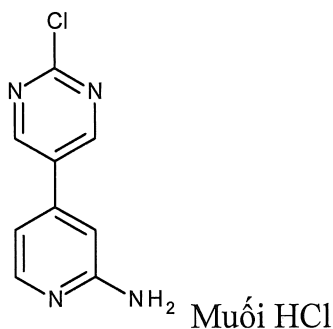
Ví dụ A15

a) Điều chế hợp chất trung gian 176



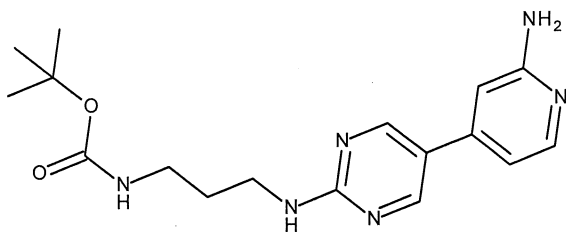
2 clo-5-bromo pyrimidin (9,699 g; 50,143 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 1,1-dimethyletyl este của axit N-[4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-2-pyridinyl]-carbamic (34 g; 90,258 mmol) trong dioxan (200 ml). $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (1,101 g; 1,504 mmol) và 20 ml Na_2CO_3 trong nước 2 M được bổ sung vào dưới khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và làm bay hơi. DCM được bổ sung vào và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối và được làm khô. Dung dịch được lọc và làm bay hơi. Cặn được khuấy trong tert-butyl methyl ete và chất rắn được lọc ra và được làm khô. Hiệu suất: 11 g hợp chất trung gian 176 (60,7%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 177



Hợp chất trung gian 176 (11g; 30,481 mmol) trong HCl trong dioxan (100 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Chất rắn được lọc ra, được rửa bằng DCM và được làm khô. Hiệu suất: 6,2 g hợp chất trung gian 177.

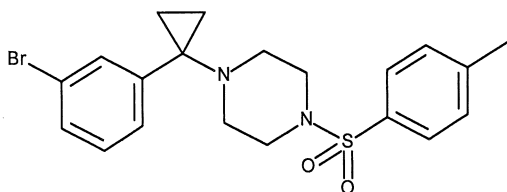
c) Điều chế hợp chất trung gian 178



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 177 (20 g) và tert-butyl este của axit N-(3-aminopropyl)carbamic (20,238 g; 116,147 mmol) trong ACN (200 ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung nước. Sản phẩm được chiết 3 lần từ hỗn hợp bằng DCM. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và dung môi chứa phân lọc được làm bay hơi. Cặn được nghiền trong DIPE. Kết tủa được lọc ra, được rửa bằng DIPE và được làm khô *in vacuo* ở nhiệt độ 50°C. Hiệu suất: 20,93 g hợp chất trung gian 178.

Ví dụ A16

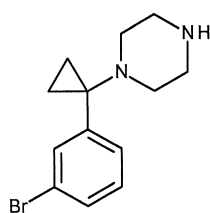
a) Điều chế hợp chất trung gian 179



Hỗn hợp chứa 1-(3-bromophenyl)-xyclopropanamin, hydroclorua (1:1) (2,5 g; 10,058 mmol) và N,N-bis(2-ethoxy)-p-toluensulphonamit (3,277 g; 11,064 mmol) trong DIPEA (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến r.t. và được hòa tan trong DCM. Lớp hữu cơ được rửa hai lần với

nước và một lần với nước muối, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và dung môi được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong DCM và được tinh chế trên cột SiO_2 , loại Grace Reveleris SRC, 120 g, Si 40, trên hệ thống tinh chế Armen Spot II Ultimate bằng cách sử dụng heptan, DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải trong gradien bắt đầu từ heptan 50% và DCM 50% đến DCM 100% và kết thúc bằng MeOH 5% và DCM 95%. Các phân cất chứa sản phẩm được liên kết và dung môi được làm bay hơi tạo ra 2,31 g hợp chất trung gian 179 (52,75%).

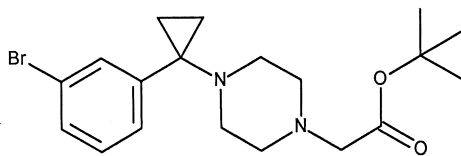
b) Điều chế hợp chất trung gian 180



muối HBr

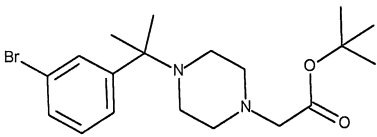
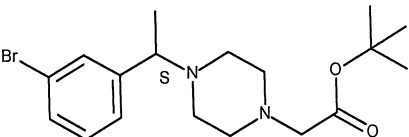
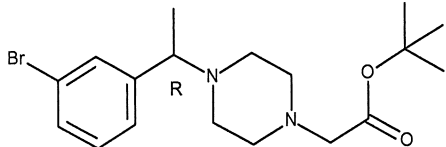
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 179 (1,9 g; 4,364 mmol) và 33% HBr trong AcOH (25 ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được nghiền trong DIPE. Kết tủa được lọc ra, được rửa ba lần với DIPE và tiếp đó được làm khô trong không khí tạo ra 2,021 g hợp chất trung gian 180.

c) Điều chế hợp chất trung gian 181



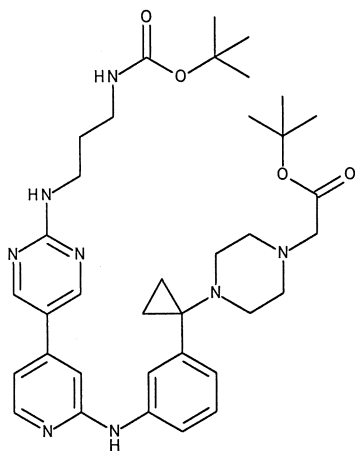
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 180 (1,33 g), tert-butyl bromoacetat (0,618 ml; 4,188 mmol) và Et_3N (1,94 ml; 13,96 mmol) trong DCM (15 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung nước. Sản phẩm được chiết 3 lần từ hỗn hợp với DCM. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và dung môi chứa phần lọc được làm bay hơi tạo ra 1,35 g hợp chất trung gian 181.

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 179, hợp chất trung gian 180 và hợp chất trung gian 181.

 Hợp chất trung gian 182 (bắt đầu từ 2-(3-bromophenyl)propan-2-ol và N,N-bis(2-cloetyl)-p-toluensulphonamit)	 Hợp chất trung gian 183 (bắt đầu từ (S)-3-brom-1-phenylpropan-2-ol và N,N-bis(2-cloetyl)-p-toluensulphonamit)
 Hợp chất trung gian 184 (bắt đầu từ (R)-3-brom-1-phenylpropan-2-ol và N,N-bis(2-cloetyl)-p-toluensulphonamit)	

Ví dụ A17

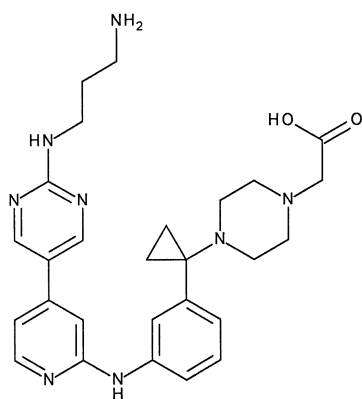
a) Điều chế hợp chất trung gian 185



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 181 (1,35 g; 3,415 mmol), hợp chất trung gian 178 (1,278 g; 3,415 mmol), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxy-biphenyl (0,28 g; 0,683 mmol), tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0) (0,313 g; 0,341 mmol) và xêzi cacbonat (4,45 g; 13,659 mmol) trong dioxan (15 ml) được rửa bằng tia nước qua khí N₂. Sau thời gian 15 phút, lọ nhỏ được bịt kín và được khuấy và gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi. DCM và nước được bổ sung vào. Sản phẩm được chiết 3 lần từ hỗn hợp bằng DCM. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và dung môi chứa phần lọc được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong DCM và được tinh chế trên cột SiO₂, loại Grace

Reveleris SRC, 12 g, Si 40, trên hệ thống tinh chế Armen Spot II Ultimate bằng cách sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải theo gradien bắt đầu từ DCM 100% và kết thúc bằng MeOH 5% và DCM 95%. Các phần cắt chứa sản phẩm được liên kết và dung môi được làm bay hơi tạo ra hợp chất trung gian 185 (0,668 g; 26,425%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 186

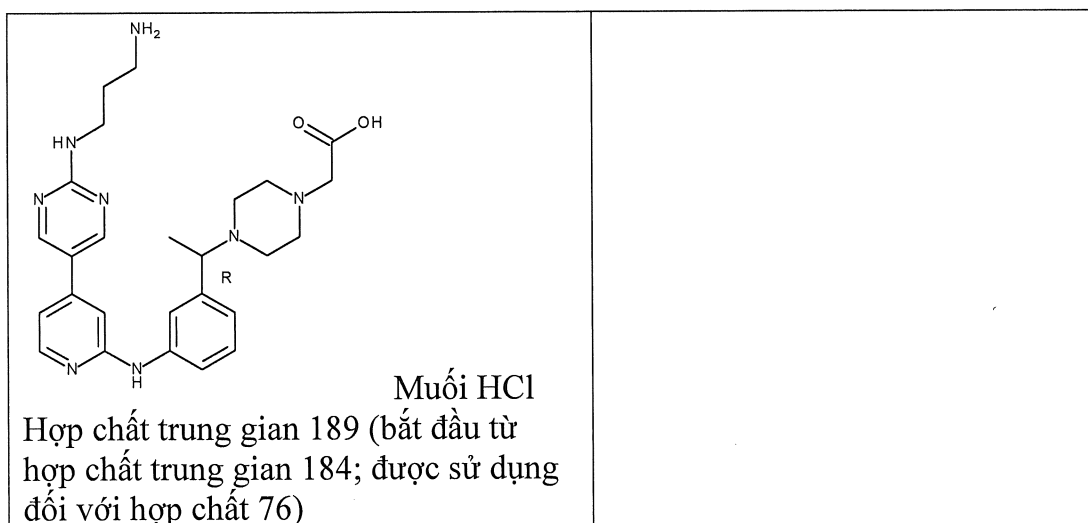


Muối HCl

HCl (4 M trong dioxan) (2,256 ml) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 185 (0,668 g; 0,902 mmol) trong 1,4-dioxan (25 ml) ở r.t.. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được nghiền trong DIPE. Kết tủa được lọc ra, được rửa bằng DIPE và tiếp đó được hòa tan trong MeOH. Dung môi được làm bay hơi tạo ra hợp chất trung gian 186 (0,534 g).

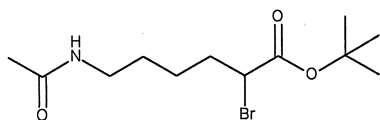
Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 185 và hợp chất trung gian 186.

Muối HCl Hợp chất trung gian 187 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 182; được sử dụng đối với hợp chất 74)	Muối HCl Hợp chất trung gian 188 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 183; được sử dụng đối với hợp chất 75)
---	---



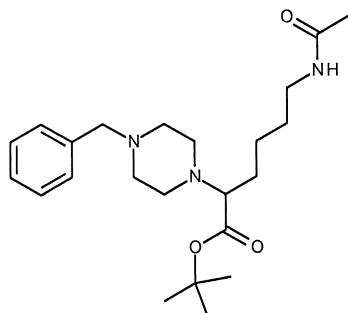
Ví dụ A18a

a) Điều chế hợp chất trung gian 241



Dung dịch chứa axit 6-(axetyl-amino)-2-brom-hexanoic (9,5 g; 37,7 mmol) và HClO_4 (1,5 ml) trong 1,1-dimetyyletyl este của axit axetic (400 ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, được làm khô trên Na_2SO_4 , và được làm bay hơi *in vacuo* tạo ra 5,5 g hợp chất trung gian 241 làm sản phẩm thô (37,9%).

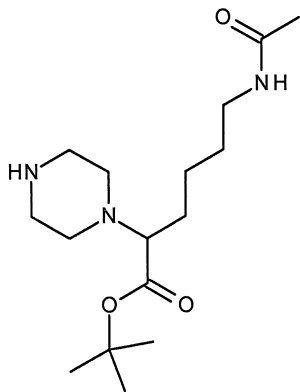
b) Điều chế hợp chất trung gian 242



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 241 (5,5 g; 17,85 mmol), 1-(phenylmetyl)-piperazin (3,145 g) và K_2CO_3 (7,4 g; 53,5 mmol) trong ACN (200 ml) được khuấy qua đêm ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được làm bay hơi. Hợp chất trung gian thô này được tinh chế bằng HPLC (Điều kiện của HPLC: cột BASE: gemini, lưu

lượng: 80ml/phút, Pha động B: ACN, Gradient: 24-54% (%B) từ 0 đến 9 phút). Phần cất mong muốn được thu, được làm bay hơi và bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước. Kết tủa được lọc để tạo ra 1,5 g hợp chất trung gian 242 (20,8%).

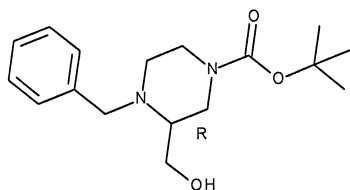
c) Điều chế hợp chất trung gian 243



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 242 (2,4 g; 5,947 mmol) trong MeOH (100 ml) được hydro hóa ở nhiệt độ 20°C dưới khí H_2 (50 psi (344737,86 Pa)) bằng Pd/C (1,5 g) làm chất xúc tác. Sau khi hấp thụ 1 đương lượng khí H_2 , chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi tạo ra 1,74 g hợp chất trung gian 243 (93,3%) được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.

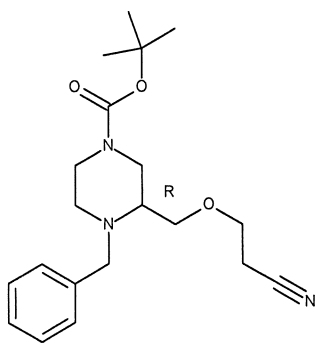
Ví dụ A18b

a) Điều chế hợp chất trung gian 244



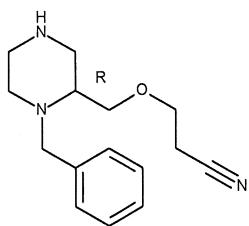
Hỗn hợp chứa 1,1-dimethylethyl este của axit (3R)-3-(hydroxymethyl)-1-piperazincarboxylic (3g; 13,87 mmol), benzaldehyt (1,77 g; 16,65 mmol) và axit axetic (1,3g; 20,8 mmol) trong DCE (20 ml) được khuấy trong thời gian 1 giờ ở r.t. Natriacetoxylborohydrua (3,52 g; 16,65 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm, được đổ vào nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được thu, làm khô và làm bay hơi *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 3/1). Các phần cất sản phẩm được thu và dung môi được làm bay hơi, tạo ra 3 g hợp chất trung gian 244 (70,6%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 245



Hợp chất trung gian 244 (3 g; 9,8 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa acrylonitril (2,6 g; 49 mmol) và tetrabutylamoni iodua (400 mg) trong NaOH trong nước 40% (30 ml) và toluen (10 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ được thu, làm khô và làm bay hơi *in vacuo*. Phần thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 3/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 3 g hợp chất trung gian 245 (85%).

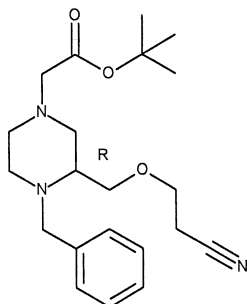
c) Điều chế hợp chất trung gian 246



Muối HCl

Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 245 (3 g; 8,346 mmol) trong HCl/dioxan (20 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 4 giờ. Dung môi được loại bỏ *in vacuo*, tạo ra 2,77 g hợp chất trung gian 246 được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.

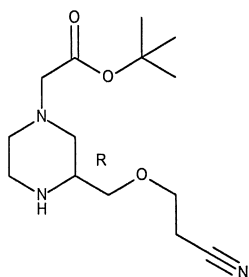
d) Điều chế hợp chất trung gian 247



1,1-dimethylethyl este của axit 2-bromo-axetic (1,95 g; 10 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 246 (2,756 g) và K_2CO_3 (3,44 g; 25 mmol) trong ACN

(50 ml). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở r.t. qua đêm. Chất rắn được lọc và phần lọc được làm bay hơi và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 3/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi, tạo ra 1,8 g hợp chất trung gian 247.

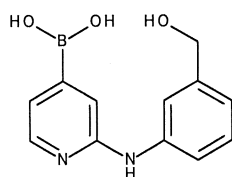
e) Điều chế hợp chất trung gian 248



Bổ sung 1-cloetyl este của axit carbonocloridic (1,373 g; 9,6 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 247 (1,8 g; 4,8 mmol) trong DCE (100 ml). Hỗn hợp được hồi lưu qua đêm và tiếp đó được cô. Cặn được hòa tan trong MeOH và được hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Dung môi được loại bỏ và cặn được hấp thụ vào dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và làm bay hơi *in vacuo*. 1,16 g hợp chất trung gian 248 thô thu được được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo.

Ví dụ A19

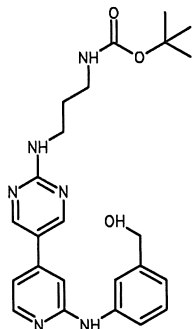
a) Điều chế hợp chất trung gian 249



Hỗn hợp chứa axit 2-flu-4-boronic (15 g; 106,5 mmol), rượu 3-amino benzyl (14,4 g; 117 mmol) và HCl 4N trong dioxan (26,6 ml) trong dioxan (100 ml) và nước (20 ml) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 64 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát và NaHCO_3 (18 g) được bổ sung từ từ vào. Tiếp đó dung môi được cô dưới áp suất giảm cho đến thể tích bằng 50 ml. Cặn được xử lý bằng H_2O (300 mL) và EtOAc (200 ml). Chất rắn không hòa tan trong H_2O và EtOAc được lọc ra. Chất rắn được rửa bằng DIPE và được làm khô *in vacuo*.

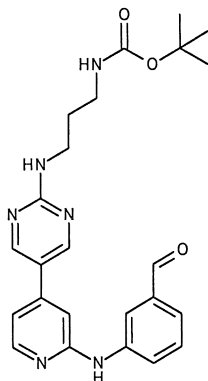
Hiệu suất: 17,9 g hợp chất trung gian 249.

b) Điều chế hợp chất trung gian 250



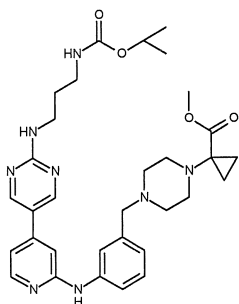
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 249 (1 g; 4,097 mmol), hợp chất trung gian 1 (1,493 g; 4,507 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,3g; 0,41 mmol) và Na_2CO_3 (1,303 g; 12,292 mmol) trong nước (3,8 ml) và 1,4-dioxan (38 ml) được rửa bằng tia nước qua khí N_2 trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ và tiếp đó được làm mát xuống đến r.t. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá/nước. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 20 phút và tiếp đó kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và tiếp đó được làm khô trong không khí. Kết tủa được hòa tan trong hỗn hợp chứa DCM/MeOH và tiếp đó dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,84 g hợp chất trung gian 250 (99,7%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 251



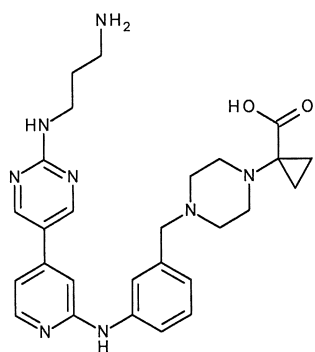
MnO_2 (1,78 g; 20,4 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 250 (0,46 g; 1 mmol) trong EtOAc (40 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bánh lọc Dicalite®. Cặn được rửa 5 lần bằng EtOAc. Dung môi chứa phần lọc được làm bay hơi tạo ra 0,56 g hợp chất trung gian 251.

d) Điều chế hợp chất trung gian 252



Natriaxetoxylborohydrat (0,794 g; 3,746 mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp khuấy chứa hợp chất trung gian 251 (0,56 g; 1,249 mmol) và metyl este của axit 1-(1-piperazinyl)-xyclopropanecarboxylic (0,318 g; 1,498 mmol) trong DCM (5,6 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và dung môi được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong DCM và được tinh chế trên cột SiO_2 , loại Grace Reveleris SRC, 12 g, Si 40, trên hệ thống tinh chế Armen Spot II Ultimate bằng cách sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải theo gradien bắt đầu từ DCM 100% đến MeOH 5% và DCM 95%. Các phần cất chứa sản phẩm được liên kết và dung môi được làm bay hơi tạo ra 0,29 g hợp chất trung gian 252.

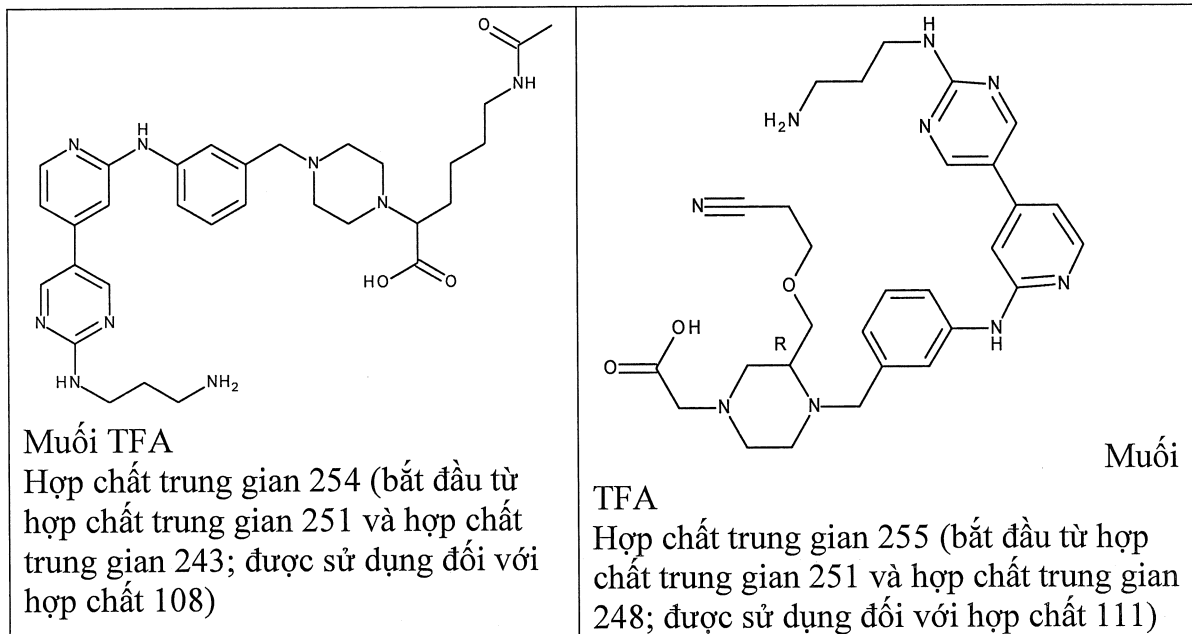
e) Điều chế hợp chất trung gian 253



Muối HCl

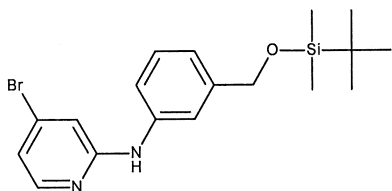
HCl (4M trong dioxan) (3,385 ml) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 252 (0,29g; 0,451 mmol) trong 1,4-dioxan (8 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong thời gian 20 giờ. Dung môi được làm bay hơi. HCl (37% trong H_2O) (8 ml) được bổ sung vào cặn và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong thời gian 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi tạo ra 337 mg hợp chất trung gian 253.

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế từ hợp chất trung gian 251 bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 252 và hợp chất trung gian 253.



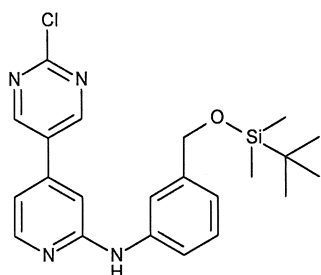
Ví dụ A20

a) Điều chế hợp chất trung gian 256



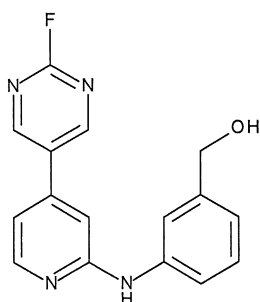
Bình thốt cổ được nạp 2-amino 4-bromo pyridin (19,1 g; 110,5 mmol), 1-[[[(1,1-dimyletyl)dimetylsilyl]oxy]metyl]-3-iot-benzen (38,5 g; 110,5 mmol), Cs_2CO_3 (126,0 g; 386,8 mmol), dioxan (545 ml) và THF (90 ml). Dưới khí N_2 , Xantphos (3,84 g; 6,63 mmol) và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1,24 g; 5,53 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc được làm bay hơi *in vacuo*. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: DCM/MeOH 15/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 34 g hợp chất trung gian 256 (78%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 257

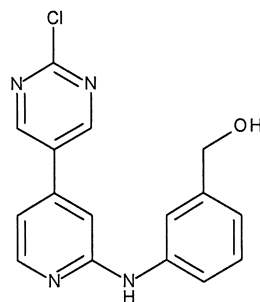


Bình thốt cổ được nạp hợp chất trung gian 256 (32,0 g; 81 mmol), axit 2-clopyrimidin-5-boronic (15,4 g; 97 mmol), Na_2CO_3 (2M trong nước) và dioxan (vừa đủ). Bis[tris(1,1-dimetyetyl)phosphin]-paladi (2,1 g; 4,1 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được làm bay hơi *in vacuo* để tạo ra hợp chất trung gian thô mà được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: DCM/MeOH 20/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 32 g hợp chất trung gian 257 (92%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 258 và hợp chất trung gian 258a



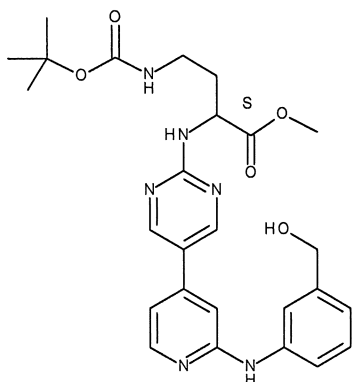
Hợp chất trung gian 258



Hợp chất trung gian 258a

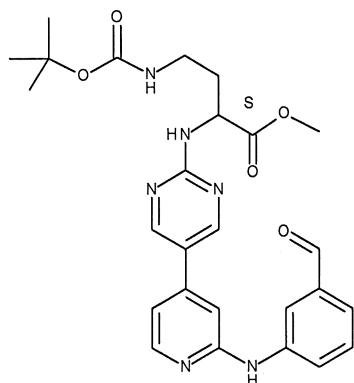
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 257 (32,0 g; 75 mmol) và TBAF (29,5 g; 113 mmol) trong THF (400 ml) được khuấy qua đêm. Pha hữu cơ được làm bay hơi *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng HPLC (điều kiện HPLC: Cột: YMC PACK QDS-AQ 150*30 mm, 5 μm , lưu lượng: 50ml/phút, pha động A: nước tinh khiết (chứa TFA 0,075%), pha động B: ACN, gradien: 24-54% (% B) từ 0 đến 9 phút. Hai phần cắt sản phẩm khác nhau được thu, được làm bay hơi *in vacuo* và được làm kiềm hóa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (trong nước). Hỗn hợp được lọc và làm bay hơi. Hiệu suất: 9,5 g hợp chất trung gian 258a (41%) và 2,7 g hợp chất trung gian 258 (12%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 259



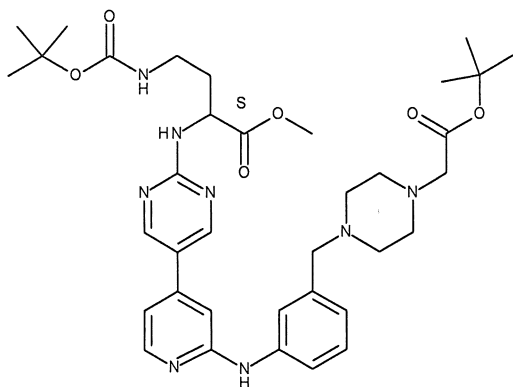
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 258 (1,5 g; 5,06 mmol), methyl este của axit (2S)-2-amino-4-[[[(1,1-dimethyletoxy)carbonyl]-amino]-butanoic, hydroclorua (1:1) (1,35 g; 5,06 mmol) và DIPEA (5 ml) trong NMP (30 ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô, được lọc và làm bay hơi *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột nhanh (dung dịch rửa giải: DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/5). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,9 g hợp chất trung gian 259 (74%).

e) Điều chế hợp chất trung gian 260

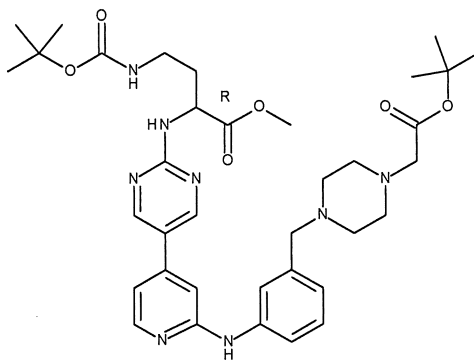


Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 259 (1,9 g; 3,74 mmol) và MnO_2 (3,25 g; 37,4 mmol) trong DCM (30 ml) được khuấy ở r.t. qua đêm. MnO_2 được lọc ra trên Celite®. Phần lọc được làm bay hơi *in vacuo*, tạo ra 1,6 g hợp chất trung gian 260 (84,4%).

f) Điều chế hợp chất trung gian 261



Hỗn hợp chứa 1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazinaxetic (0,76 g; 3,79 mmol), hợp chất trung gian 260 (1,6 g; 3,16 mmol) và CH_3COOH (0,28 g; 4,74 mmol) trong DCE được khuấy trong thời gian 1 giờ ở r.t. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0,80 g; 3,79 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaHCO_3 trong nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: EtOAc 100%). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,3 g hợp chất trung gian (59%).



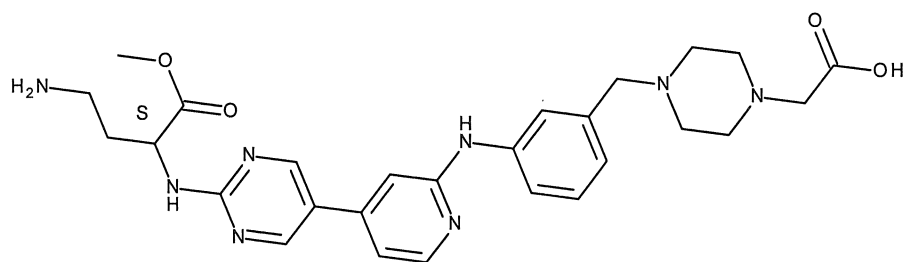
Hợp chất trung gian 262

được điều chế bằng cách

sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp được sử dụng cho hợp chất trung gian 259, hợp chất trung gian 260 và hợp chất trung gian 261, bắt đầu từ hợp chất trung gian 258 và methyl este của axit (2R)-2-amino-4-[[[(1,1-dimethylethoxy)carbonyl]amino]-butanoic, hydroclorua (1:1).

Ví dụ A21

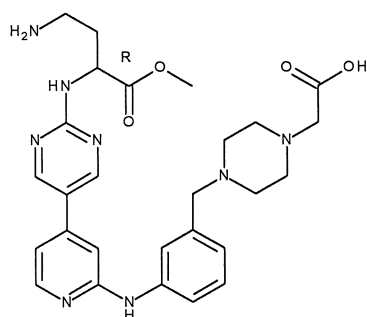
a) Điều chế hợp chất trung gian 263



Muối TFA

Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 261 (1,3 g; 1,88 mmol) và TFA (4 ml) trong DCM (12 ml) được khuấy ở r.t. qua đêm. Dung môi được loại bỏ *in vacuo*. Cặn được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo. Hiệu suất: 1,5 g hợp chất trung gian 263.

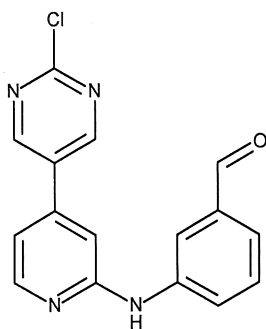
Hợp chất trung gian 264 (được sử dụng đôi với hợp chất 118)



được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 263 bắt đầu từ hợp chất trung gian 262.

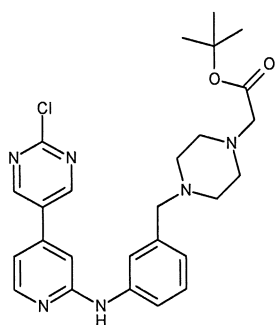
Ví dụ A22

a) Điều chế hợp chất trung gian 265



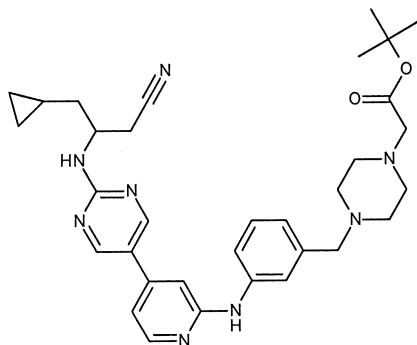
Hợp chất trung gian 258a (1g; 3,2 mmol) và EtOAc (100 ml) được khuấy ở nhiệt độ r.t. MnO₂ (5 g) được bổ sung từng phần vào. Khuấy liên tục trong thời gian 16 giờ. Chất xúc tác được lọc nóng (lặp lại 3 lần). Phần lọc liên kết được làm bay hơi đến khô tạo ra 790 mg hợp chất trung gian 265 được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

b) Điều chế hợp chất trung gian 266



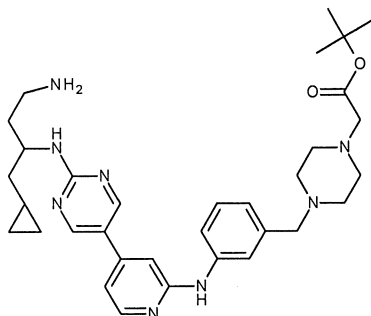
1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazinaxetic của axit clohydric (1/2) (0,865mg; 3,17 mmol) được tạo hỗn dịch trong DCM (50 ml), natri axetat (0,487g; 5,94 mmol) và axit axetic (5 ml). Hợp chất trung gian 265 (0,82 g) được bổ sung vào và được khuấy trong thời gian 10 phút. $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,395 g; 6,60 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1,5 giờ và tiếp đó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,5 g) bổ sung được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 4 giờ và tiếp đó được đổ vào trong dung dịch NaHCO_3 bão hòa (trong nước). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM/iPrOH. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (gradient rửa giải DCM từ 100% đến 85% / MeOH-NH_3 từ 0% đến 15%). Phần cắt mong muốn được thu và làm bay hơi tạo ra 0,25 g hợp chất trung gian 266.

c) Điều chế hợp chất trung gian 267



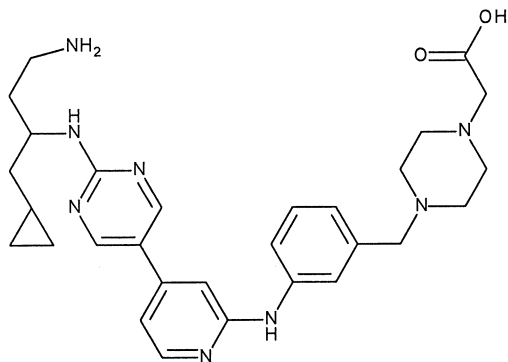
β -amino-xyclopropanbutannitril (0,224 g; 1,394 mmol) được tạo hỗn dịch trong ACN (10 mL). DIPEA (0,32 ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 5 phút. Hợp chất trung gian 266 (0,23 g; 0,465 mmol) trong ACN (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt 80 giờ ở nhiệt độ 130°C . Dung môi được làm bay hơi và cặn được hòa tan trong DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 (trong nước), và nước và tiếp đó được làm khô và được làm bay hơi, tạo ra 0,17 g hợp chất trung gian 267 (62,8%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 268



Raney Nickel (24 mg) được tạo hỗn dịch trong NH_3 7 N trong MeOH (50 ml) dưới khí N_2 . Hợp chất trung gian 267 (0,25 g; 0,412 mmol) được hòa tan trong MeOH (20 ml) được bổ sung vào ở nhiệt độ r.t. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa dưới áp suất khí quyển chứa khí H_2 . Chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (gradient rửa giải DCM 100% đến 85% / MeOH- NH_3 từ 0% đến 15%). Phần cất mong muốn được thu và làm bay hơi tạo ra 0,15 g hợp chất trung gian 268 (62%).

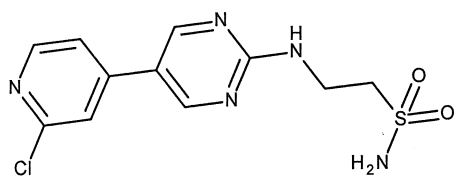
e) Điều chế hợp chất trung gian 269



Hợp chất trung gian 268 (0,15 g; 0,256 mmol) được hòa tan trong dioxan (30 ml) và HCl (4 M trong dioxan; 1 ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ 100°C . Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và được làm khô *in vacuo* qua đêm. Hợp chất thô thu được theo cách này được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo.

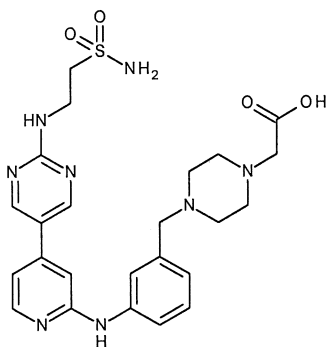
Ví dụ A23

a) Điều chế hợp chất trung gian 270



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 120 (1,4 g; 6,23 mmol) và 2-amino-etansulfonamit, hydroclorua (1/1) (1 g; 6,23 mmol) trong Et₃N (1,82 ml; 13,1 mmol) và ACN (50 ml) được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến r.t. Kết tủa đã tạo ra được lọc ra, được rửa bằng ACN và được làm khô *in vacuo* ở nhiệt độ 45°C tạo ra 1,47 g hợp chất trung gian 270 (72,2%).

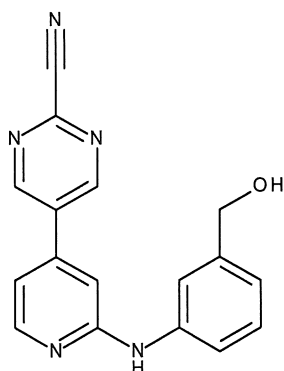
b) Điều chế hợp chất trung gian 271



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 270 (0,47 g; 1,44 mmol) và hợp chất trung gian 41 (0,66 g; 2,16 mmol) trong n-butanol (4,5 ml) và HCl (6 M trong iPrOH) (3 ml) được khuấy và gia nhiệt ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 3 giờ bằng cách sử dụng bức xạ lò vi sóng. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 - 10μm, 200g, 5cm). Pha động (dung dịch NH₄HCO₃ trong nước 0,25%, ACN). Phần cắt mong muốn được thu, được cô, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại, tạo ra 0,20 g hợp chất trung gian 271 (26,4%).

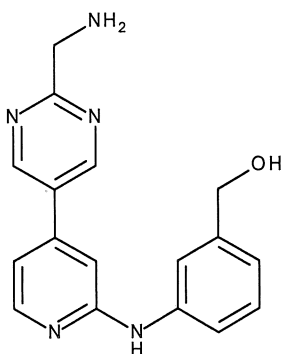
Ví dụ A24

a) Điều chế hợp chất trung gian 272



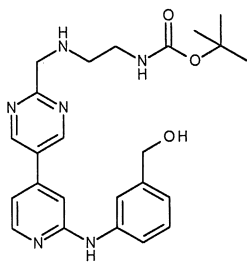
1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxendiclo paladi(II) (0,75 g; 1,022 mmol) được bổ sung vào hợp chất trung gian 249 (8 g; 32,779 mmol) và 5-brompyrimidin-2-carbonitril (7,237 g; 39,335 mmol) trong dioxan (160 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Dung dịch Na_2CO_3 trong H_2O (24,584 ml; 49,169 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ lên trên nước đá/nước. Lớp nước được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ. Kết tủa được lọc ra và được làm khô dưới chân không tạo ra 9,2 g hợp chất trung gian 272 (92,53%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 273



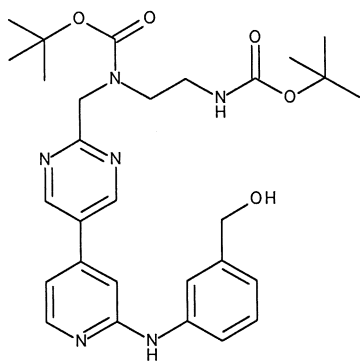
Hỗn dịch chứa hợp chất trung gian 272 (4,3 g; 14,176 mmol) và Pd 5% trọng lượng trên cacbon hoạt tính loại Degussa ẩm (430,0 mg; 4,041 mmol) trong EtOAc/axit axetic (1/1) (150 ml) được hydro hóa ở nhiệt độ r.t. dưới áp suất khí quyển chứa H_2 trong thời gian 16 giờ. Chất xúc tác được lọc ra và được rửa bằng MeOH (250ml). Phần lọc được làm bay hơi đến khô. Cặn được hòa tan trong nước (200 ml). Lớp nước được bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (trong nước). Lớp nước được lọc thông qua Dicalite®. Phần lọc được khuấy ở r.t. trong thời gian 16 giờ. Kết tủa được lọc ra và được làm khô tạo ra hợp chất trung gian 273 (2,2 g; 50,5%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 274



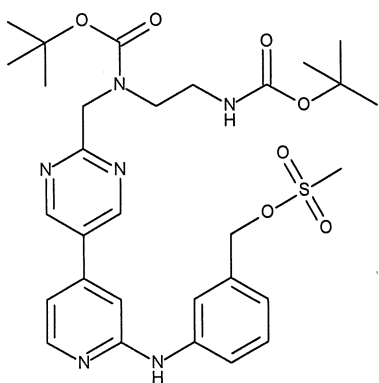
Hợp chất trung gian 273 (2,2 g; 7,158 mmol) và tert-butyl N-(2-oxoethyl)carbamate (11,394 ml; 7,158 mmol) được khuấy trong DMA (50 ml) ở r.t. trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung từng giọt trong thời gian 30 phút vào dung dịch chứa $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (4,551g; 21,474 mmol) trong axit axetic ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ ở r.t. và tiếp đó được đổ lên trên nước đá/nước. Lớp nước được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ. Lớp nước được cô dưới áp suất giảm. Cặn được khuấy trong DIPE (250 ml). Kết tủa được lọc ra. Kết tủa được hòa tan trong MeOH (150 ml). Lớp MeOH được lọc thông qua Dicalite®. Phần lọc được làm bay hơi đến khô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 - 10 μm , 200g, 5cm). Pha động (dung dịch NH_4HCO_3 trong nước 0,25%, ACN). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 600 mg hợp chất trung gian 274 (18,6%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 275



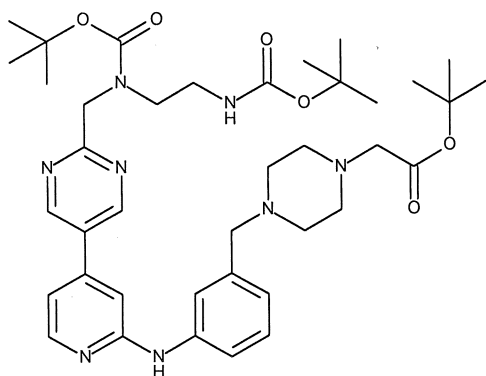
Di-tert-butyl dicarbonate (871,952 mg; 3,995 mmol) được bổ sung vào hợp chất trung gian 274 (600 mg; 1,332 mmol) và Et_3N (1,111 ml; 7,99 mmol) trong DCM (13,833 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ và tiếp đó được cô. Cặn được khuấy trong DIPE (30 ml). Lớp DIPE được gạn ra. Cặn được làm khô dưới chân không ở nhiệt độ 50°C. Hiệu suất: 650 mg hợp chất trung gian 275 (88,6%).

e) Điều chế hợp chất trung gian 276



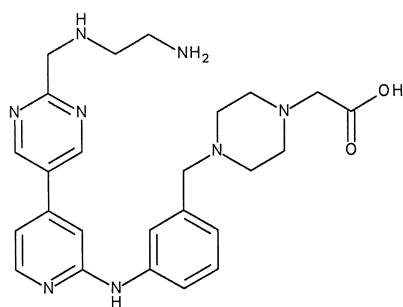
Metansulfonyl clorua (0,274 ml; 3,541 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 275 (650 mg; 1,18 mmol) và Et₃N (0,656 ml; 4,722 mmol) trong DCM (15 ml) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C tạo ra hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất trung gian 276 được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

f) Điều chế hợp chất trung gian 277



1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazinaxetic (1,779g; 8,26 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong bước trước đó (chứa hợp chất trung gian 276) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô, được lọc và cô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel. Dung dịch rửa giải: DCM/MeOH // gradien 99,5/từ 0,5 đến 96/4. Các phần cất tinh khiết được thu và cô dưới áp suất giảm tạo ra 582 mg hợp chất trung gian 277 (67,3%).

g) Điều chế hợp chất trung gian 278

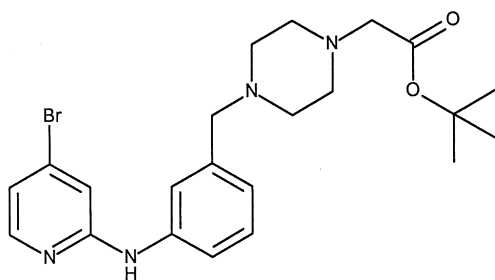


Muối HCl

HCl (4 M trong dioxan) (0,5 ml; 2 mmol) được bổ sung vào hợp chất trung gian 277 (60 mg; 0,0819 mmol) trong 1,4-dioxan (3,974 ml) ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được làm bay hơi đồng thời hai lần bằng toluen (2x 50 ml) và hợp chất trung gian 278 thô được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

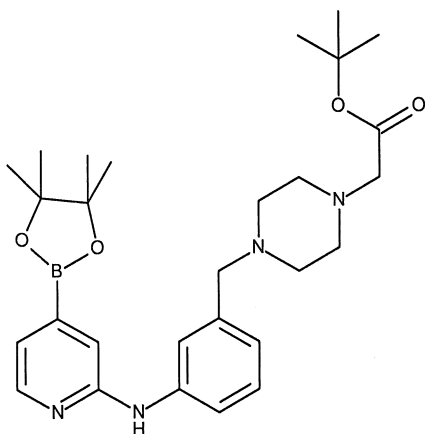
Ví dụ A25a

a) Điều chế hợp chất trung gian 324



Hỗn hợp chứa 2-amino-4-brompyridin (91,4 g; 528,3 mmol), 1,1-dimethylethyl este của axit 4-[(3-iodophenyl)methyl]-1-piperazincarboxylic (220 g; 528,3 mmol), Pd(OAc)₂ (3,56 g; 0,03 đương lượng), Xanthphos (9,15 g; 0,03 đương lượng) và Cs₂CO₃ (516,1 g; 1585 mmol) được khuấy trong dioxan (2,2 l). Hỗn hợp được nạp bằng khí N₂ trong thời gian 15 phút và tiếp đó được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 95°C đến 105°C trong thời gian 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được đổ vào nước và hỗn hợp tiếp đó được chiết 3 lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được lọc. Phần lọc được làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột. Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi, tạo ra 140 g hợp chất trung gian 324 (46,8%).

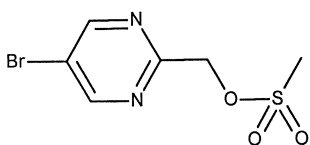
b) Điều chế hợp chất trung gian 325



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 324 (130 g; 281,7 mmol), 2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl- (77,27 g; 281,7 mmol) và kali axetat (96,8 g, 3 đương lượng) được khuấy trong DMF (1,3 l). Hỗn hợp được nạp bằng khí N₂ trong thời gian 30 phút. Tiếp đó Pd(dppf)₂Cl₂ (6,186g, 0,03 đương lượng) được bổ sung vào và tiếp đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được đổ vào nước và hỗn hợp tiếp đó được chiết 3 lần bằng etylaxetat. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được lọc. Phần lọc được làm bay hơi và cặn thô được kết tinh lại từ MTBE và hexan, tạo ra 100 g hợp chất trung gian 325 (64,9%).

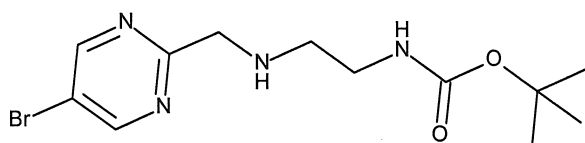
Ví dụ A25b

a) Điều chế hợp chất trung gian 279



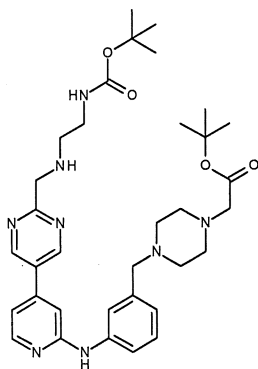
Metansulfonyl clorua (6,14 ml; 79,4 mmol) được bổ sung từng giọt vào hỗn dịch được khuấy chứa 5-brom-2-pyrimidinmetanol (5 g; 26,45 mmol) trong hỗn hợp chứa DCM (300 ml) và Et₃N (11ml; 79,4 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung 100 mL nước. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 7,82 g hợp chất trung gian 279 (92,3%) được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

b) Điều chế hợp chất trung gian 280

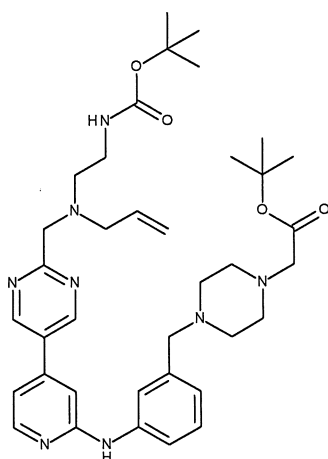


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 279 (7,82 g; 29,28 mmol) trong ACN (20 ml) được bổ sung từng giọt vào hỗn dịch được khuấy chứa tert-butyl N-(2-aminoethyl)carbamate (13,85 ml; 87,8 mmol) và Na_2CO_3 (3,72g; 35,1 mmol) trong ACN (480 ml). Sau khi bổ sung hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung nước. DCM được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và dung môi được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong DCM và được tinh chế trên cột SiO_2 , loại Grace Reveleris SRC, 80 g, Si 40, trên hệ thống tinh chế Armen Spot II Ultimate bằng cách sử dụng DCM và MeOH làm dung dịch rửa giải theo gradien bắt đầu từ DCM 100% và kết thúc bằng MeOH 5% và DCM 95%. Các phần cất chứa sản phẩm được liên kết và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 4,44 g hợp chất trung gian 280 (38%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 281

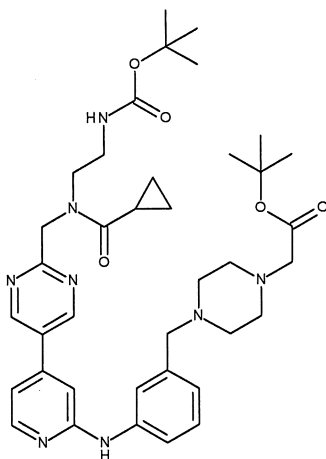


Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 280 (4,44g; 11,12 mmol), hợp chất trung gian 325 (6,22 g; 12,23 mmol), diclo(diphenyl-phosphinoferoxen)paladi (0,814g; 1,113 mmol) và Na_2CO_3 (3,538 g; 33,379 mmol) trong nước (9,8 ml) và 1,4-dioxan (98,5 ml) được rửa bằng tia nước qua khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt 80°C trong thời gian 1 giờ và tiếp đó được làm mát xuống đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và hỗn hợp được chiết hai lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và dung môi chứa phần lọc được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong DCM và được tinh chế trên cột SiO_2 , loại



Hợp chất trung gian 283

được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 282 bắt đầu từ hợp chất trung gian 281 và allyl bromua.

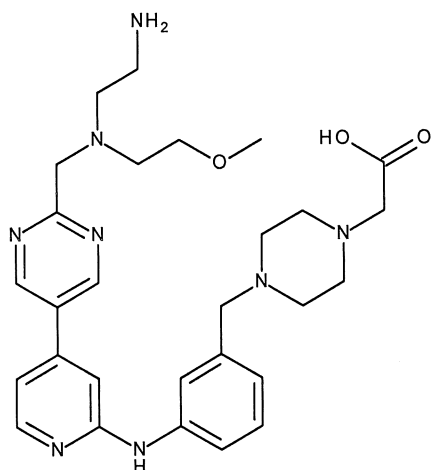


Hợp chất trung gian 284

được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 282 bắt đầu từ hợp chất trung gian 281 và xyclopropanacarbonyl clorua.

Ví dụ A26

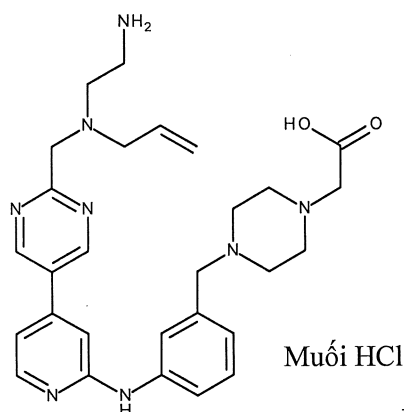
a) Điều chế hợp chất trung gian 285



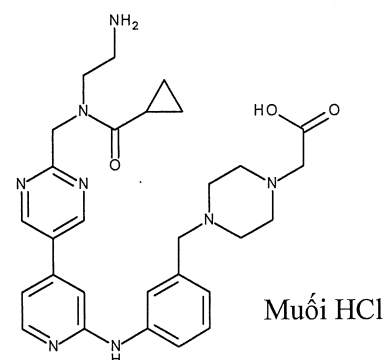
Muối HCl

HCl (4 M trong dioxan) (0,6 ml) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 282 (70 mg; 0,077 mmol) trong 1,4-dioxan (5,9 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi tạo ra 86 mg hợp chất trung gian 285.

Hợp chất trung gian 286 (được sử dụng đối với hợp chất 130)



được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 285 bắt đầu từ hợp chất trung gian 283.

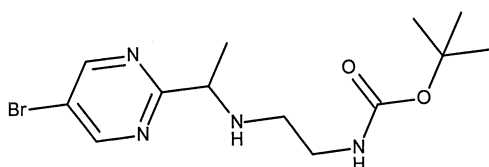


Hợp chất trung gian 287 (được sử dụng đối với hợp chất 131)

được điều chế bằng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 285 bắt đầu từ hợp chất trung gian 284.

Ví dụ A27a

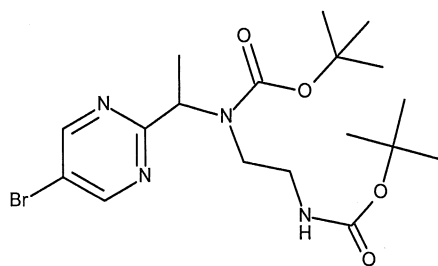
a) Điều chế hợp chất trung gian 288



Hỗn hợp chứa 1-(5-brom-2-pyrimidinyl)-ethanon (10 g; 50 mmol) và axit N-(2-aminoethyl)-carbamic, 1,1-dimetyletyl este (8 g; 50 mmol) được khuấy trong TFE (60

ml). Tiếp đó NaBH_4 (5,675g; 150 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy dưới r.t. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp phản ứng được lọc và cặn được rửa bằng TFE (2 mL). Dung môi được chưng cất. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 2/1). Các phần cất sản phẩm được thu và dung môi được làm bay hơi thành hợp chất trung gian 288 (7 g; 40%).

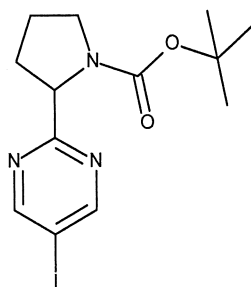
b) Điều chế hợp chất trung gian 289



C,C'-bis(1,1-dimethylethyl) este của axit dicarbonic (3,42g; 15,7 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 288 (7 g; 20,3 mmol) trong Et_3N (5ml) và DCM (50 ml) ở r.t. Hỗn hợp được khuấy qua đêm. Axit xitric bão hòa được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 10 phút. và tiếp đó được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và làm bay hơi *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 4/1). Các phần cất sản phẩm được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 6,5 g hợp chất trung gian 289 (72%).

Ví dụ A27b

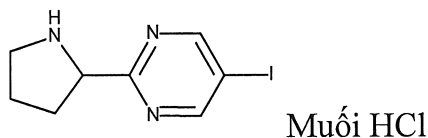
a) Điều chế hợp chất trung gian 290



(2S)-2-Pyrrolidincarboximidamit (10 g; 40 mmol) được hòa tan trong EtOH (500 ml). 3-(Dimethylamino)-2-iodo-2-propenal (10,8g; 48 mmol) và NaHCO_3 được bổ sung vào. Hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được cô. Cặn được hòa tan trong DCM và lớp hữu cơ tiếp đó được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (dung dịch rửa giải: EtOAc/PE 10/80). Phần

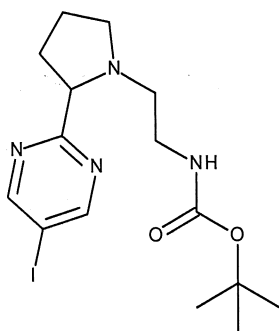
cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 5,5 g hợp chất trung gian 290 (36,6%; raxemic).

b) Điều chế hợp chất trung gian 291



Hợp chất trung gian 290 (4 g; 10,66 mmol) được hòa tan trong HCl/dioxan (100 ml). Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô. Cặn được khuấy trong metyl t-butyl ete và chất rắn được lọc ra và được làm khô. Hiệu suất: 3,54 g hợp chất trung gian 291.

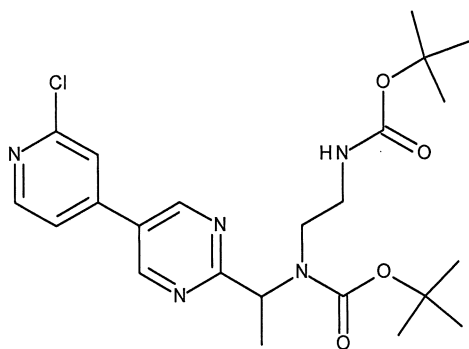
c) Điều chế hợp chất trung gian 292



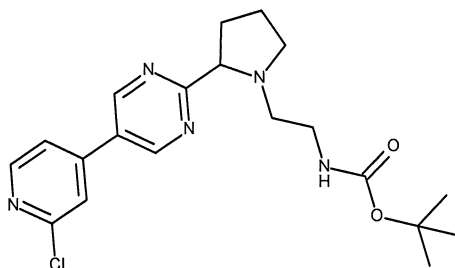
Hợp chất trung gian 291 (2 g) được hòa tan trong ACN (150 ml). K_2CO_3 (2,21 g; 16 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 20 phút. 1,1-dimethylethyl este của axit N-(2-bromoethyl)-carbamic (2,88 g; 12,8 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp được cô. Cặn được hòa tan trong DCM và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (dung dịch rửa giải: EtOAc/PE 1/1). Phần cất mong muốn được thu và được cô. Hiệu suất: 2,0g hợp chất trung gian 292.

Ví dụ A28

a) Điều chế hợp chất trung gian 293



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 289 (6,5 g; 14,6 mmol), axit B-(2-clo-4-pyridinyl)-boronic (2,4 g; 15,3 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,69g; 1,46 mmol) và Na_2CO_3 bão hòa trong nước (20 ml) trong dioxan (60 ml) được hồi lưu trong thời gian 3 giờ dưới khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 3/1). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 5,5 g hợp chất trung gian 293 (79%).

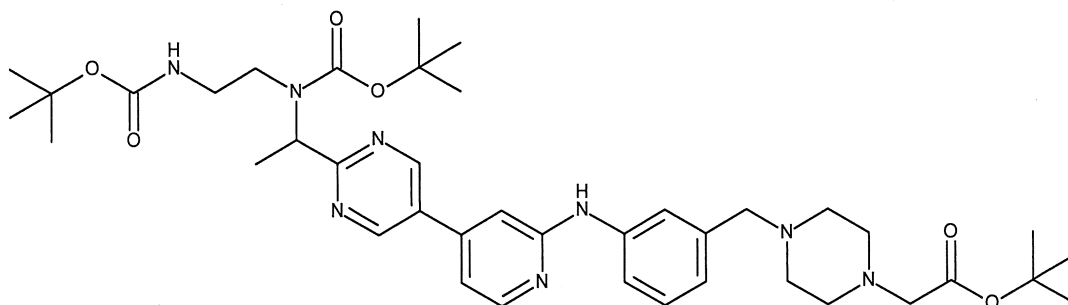


Hợp chất trung gian 294

được điều chế bằng cách sử dụng

các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 293 bắt đầu từ hợp chất trung gian 292 và axit B-(2-clo-4-pyridinyl)-boronic.

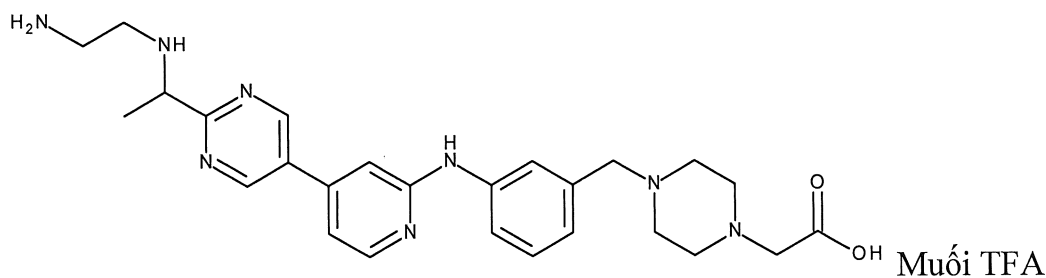
b) Điều chế hợp chất trung gian 295



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 293 (5,5 g; 11,5 mmol), hợp chất trung gian 41 (3,5 g; 11,5 mmol), Pd_2dba_3 (526,537 mg; 0,575 mmol), S-phos (961,536 mg; 2,314 mmol) và Cs_2CO_3 (7,539 g; 23,14 mmol) trong dioxan (100 ml) được hồi lưu trong thời

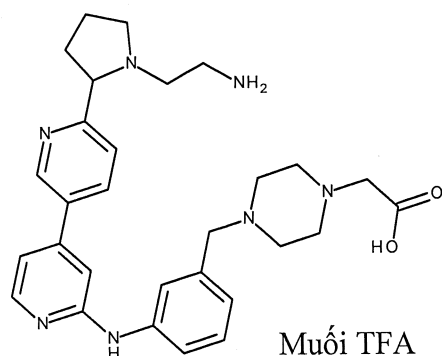
gian 4 giờ dưới khí N₂. Kết tủa được lọc ra. Phần lọc được cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (dung dịch rửa giải: PE/EtOAc 1/3). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 6,12 g hợp chất trung gian 295 (64%).

c) Điều chế hợp chất trung gian 296



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 295 (6,1 g; 8,03 mmol) trong TFA (30 ml) và DCM (90 ml) được hồi lưu qua đêm. Dung môi được loại bỏ tạo ra 6,70 g hợp chất trung gian 296.

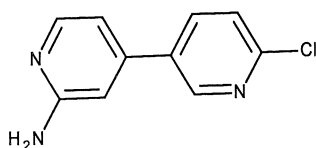
Hợp chất trung gian 297 (được sử dụng đối với hợp chất 135)



được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 295 và hợp chất trung gian 296 bắt đầu từ hợp chất trung gian 294 và hợp chất trung gian 41.

Ví dụ A29

a) Điều chế hợp chất trung gian 159

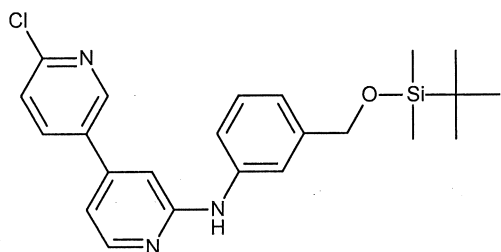


Phản ứng được thực hiện theo 4 mẻ với các lượng bằng nhau.

Dung dịch chứa axit 6-clopyridin-3-boronic (5 g; 31,773 mmol), 2-amino-4-brompyridin (5,5 g; 31,773 mmol), K₂CO₃ (11,9 g, 85,788 mmol), nước (16 mL) trong

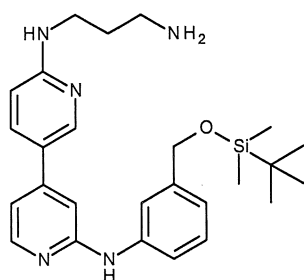
THF (50 mL) được khử khí bằng dòng khí N_2 ở r.t. trong thời gian 15 phút. Triphenylphosphin (833 mg, 3,177 mmol) và paladi(II) axetat (214 mg, 0,953 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ $70^\circ C$ trong thời gian 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng liên kết được đổ vào nước và EtOAc được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên đệm ngăn của Celite®. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước tiếp đó là nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, và dung môi được làm bay hơi để tạo ra chất rắn màu vàng được khuấy trong hỗn hợp chứa DCM/ MeOH, được lọc ra và được làm khô tạo ra 9,9 g hợp chất trung gian 159 (80%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 160



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 159 (4,75 g; 18,478 mmol), 1-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-3-iodobenzen (6,4 g; 18,478 mmol), xezi cacbonat (21,1 g; 64,674 mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen (1,28 g; 2,217 mmol) và paladi(II) axetat (47% Pd) (414 mg; 1,848 mmol) trong dioxan (30 mL) và THF (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ $90^\circ C$ trong thời gian 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và DCM được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được lọc thông qua Celite®. Phần lọc được chiết bằng DCM (3 lần). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và làm bay hơi để tạo ra dầu màu cam. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (SiOH không đều 20-45 μm 450g MATREX). Pha động (70% heptan, 30% EtOAc). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 3,7 g hợp chất trung gian 160 (47%).

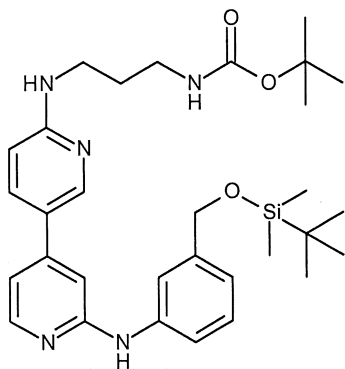
c) Điều chế hợp chất trung gian 161



Phản ứng được thực hiện trong lò vi sóng (biotage) trong ống bịt kín (một chế độ, 400W) với 3 lượng tương đương của hợp chất trung gian 160 (2 g, 4,7 mmol).

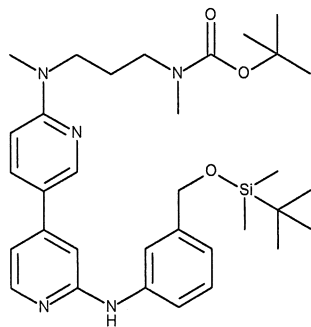
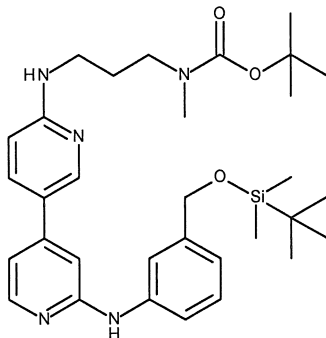
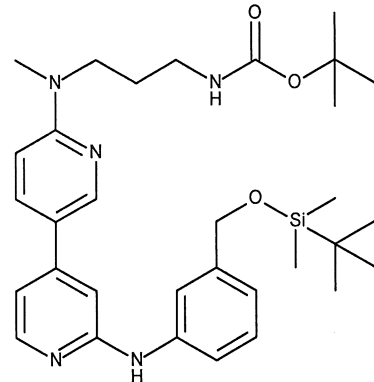
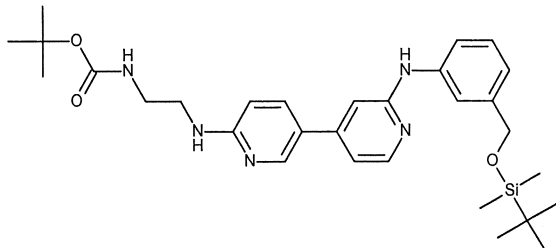
Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 160 (2 g; 4,7 mmol), 1,3-diaminopropan (2 mL; 23,5 mmol) trong NMP (12 mL) được khuấy ở nhiệt độ 170°C trong thời gian 90 phút. Ba hỗn hợp phản ứng được liên kết và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (Silic dioxit ổn định 5µm 150 x 30,0 mm). Pha động (Gradient từ DCM 100% đến NH₄OH 1%, DCM 85%, MeOH 14%). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 4,3 g hợp chất trung gian 161 (66%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 162



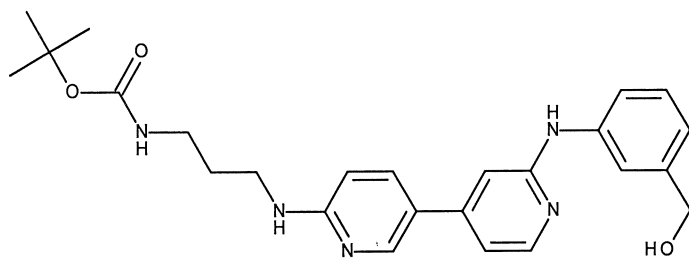
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 161 (4,3 g; 9,273 mmol) và (BOC)₂O (3 g, 13,91 mmol) trong DCM (30 mL) được khuấy trong thời gian 6 giờ ở r.t.. Nước và DCM được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế trên (Silic dioxit ổn định 5µm 150 x 30,0 mm). Pha động (Gradient) (từ DCM 100% đến NH₄OH 0,1%, DCM 96%, MeOH 4%). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 5,3 g hợp chất trung gian 162.

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng trước hết quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 161, sau đó bằng quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng cho hợp chất trung gian 162.

 Hợp chất trung gian 163 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 160 và N,N'-dimetyl-1,3-propandimin)	 Hợp chất trung gian 164 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 160 và N-metyl-1,3-propandimin)
 Hợp chất trung gian 165 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 160 và N-metyl-1,3-propandimin)	 Hợp chất trung gian 166 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 160 và tert-butyl N-(2-aminoethyl)carbamate)

Ví dụ A30

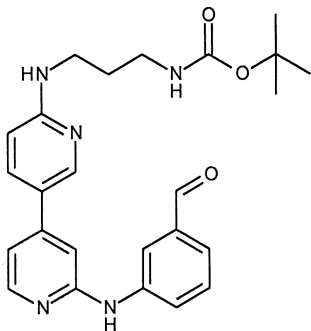
a) Điều chế hợp chất trung gian 167



Tetrabutylamoni florua 1M (10,43 mL, 10,34 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hỗn hợp của hợp chất trung gian 162 (5,3 g) trong THF (120mL) ở r.t. và được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào và dung môi hữu cơ được làm bay hơi. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng LC điều chế trên (Silic dioxit ổn định 5 μm 150 x 30,0 mm). Pha động (Gradien) (DCM 98%, từ MeOH

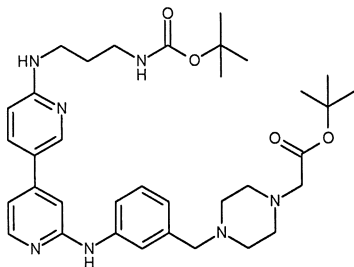
2% đến NH_4OH 0,5%, DCM 90%, MeOH 10%). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 2,1 g hợp chất trung gian 167 (50%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 168



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 167 (2,1 g; 3,503 mmol) trong DCM (40 mL) được khuấy ở nhiệt độ xung quanh và mangan dioxit (16,8 g; 192,87 mmol) được bổ sung vào. Hỗn dịch được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite®, cặn được rửa bằng DCM và phần lọc được làm bay hơi để tạo ra hợp chất trung gian 168 (1,32 g; 84%).

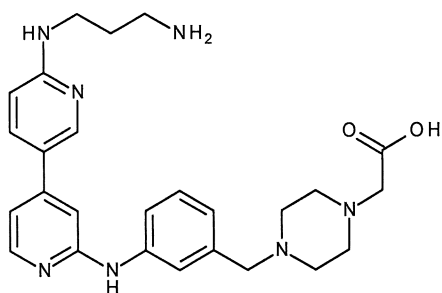
c) Điều chế hợp chất trung gian 169



Phản ứng được thực hiện trong lò vi sóng (biotage) trong ống bịt kín (một chế độ, 400W).

Natriaxetoxymorhydrua (938 mg, 4,424 mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 168 (1,32 g, 2,949 mmol) và 1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazinaxetic (1,18 g, 5,899 mmol) trong DCM (16 mL) và DIPEA (1 mL, 5,899 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 20 phút. Nước, K_2CO_3 10% và DCM được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết 3 lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm thô được khuấy trong hỗn hợp chứa ACN và DIPEA và kết tủa được lọc ra và được làm khô để tạo ra hợp chất trung gian 169 (1,5 g; 80%).

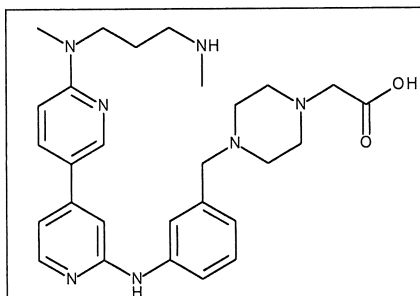
d) Điều chế hợp chất trung gian 170



Muối HCl

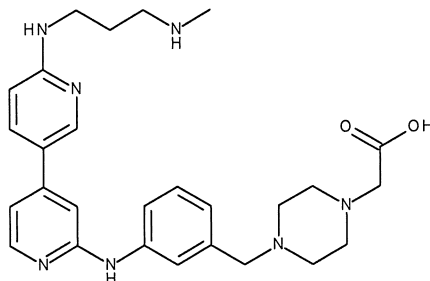
HCl (37% in H₂O) (991 μ L; 11,87 mmol) và nước (3,2 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 169 (1,5g; 2,374 mmol) trong dioxan (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra 1,9g hợp chất trung gian 170 có dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng theo cách này mà không cần tinh chế thêm trong bước phản ứng tiếp theo.

Hợp chất trung gian trong bảng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự liên tiếp như được sử dụng cho hợp chất trung gian 167, hợp chất trung gian 168, hợp chất trung gian 169 và hợp chất trung gian 170.



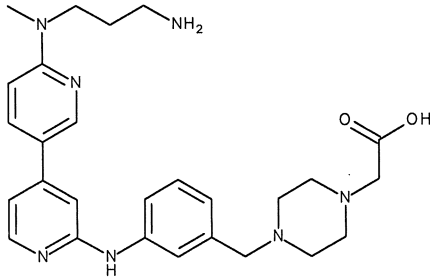
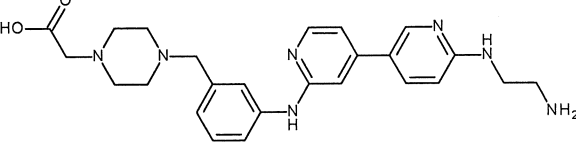
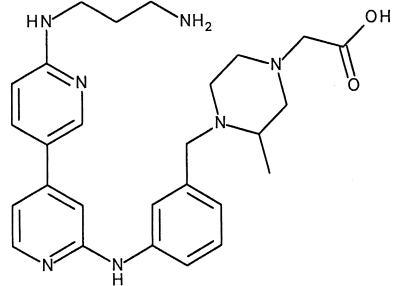
Muối HCl

Hợp chất trung gian 171 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 163 và 1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazinaxetic; được sử dụng đối với hợp chất 68)



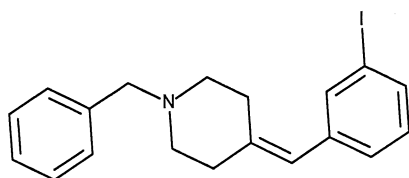
Muối HCl

Hợp chất trung gian 172 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 164 và 1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazinaxetic; được sử dụng đối với hợp chất 69)

 Muối HCl Hợp chất trung gian 173 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 165 và 1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazinaxetic; được sử dụng cho hợp chất 72)	 Muối TFA Hợp chất trung gian 174 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 166 và 1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazinaxetic; được sử dụng đối với hợp chất 70)
 Muối HCl Hợp chất trung gian 175 (bắt đầu từ hợp chất trung gian 162 và 3-methyl-1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazinaxetic; được sử dụng đối với hợp chất 71)	

Ví dụ A31

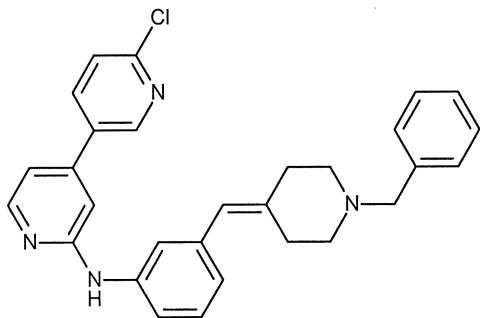
a) Điều chế hợp chất trung gian 298



Hỗn dịch chứa [(3-iodophenyl)methyl]triphenyl-phosphoni bromua (29,3 g; 52,39 mmol), 1-benzyl-4-piperidon (9,4 mL; 52,39 mmol) và K_2CO_3 (11,6 g; 83,83 mmol) trong iPROH (229 ml) được gia nhiệt dưới hồi lưu trong thời gian 24 giờ. Sau khi làm mát đến r.t., nước và DCM được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều

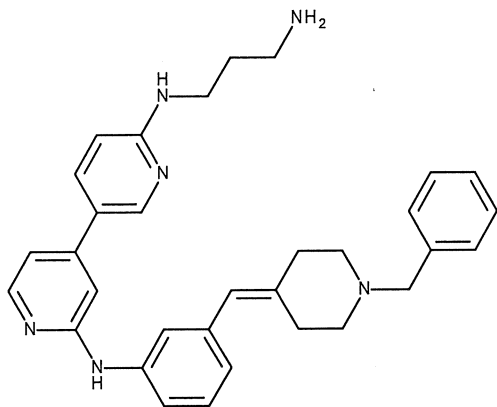
chế trên (SiOH không đều 20-45 μ m 450g MATREX). Pha động (80% heptan, 20% EtOAc). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 7,8 g hợp chất trung gian 298 có dạng dầu màu vàng (38%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 299



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 159 (2 g; 9,73 mmol), hợp chất trung gian 298 (3,8 g; 9,73 mmol), xezi cacbonat (11 g; 34,04 mmol), 9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen (675 mg; 1,17 mmol) và Pd(II) axetat (218 mg; 0,97 mmol) trong dioxan (12,5 mL) và THF (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Sau khi làm mát đến r.t., nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (SiOH không đều 20-45 μ m 450g MATREX). Pha động (MeOH 2%, heptan 60%, EtOAc 38%). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 2,08 g hợp chất trung gian 299 có dạng dầu màu vàng (27,5%).

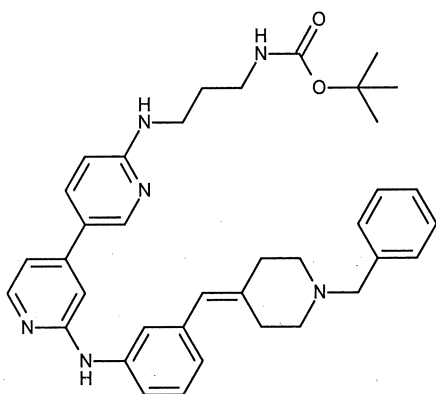
c) Điều chế hợp chất trung gian 300



Hợp chất trung gian 299 (1,96 g; 2,52 mmol) và 1,3-diaminopropan (14,3 ml; 12,59 mmol) trong NMP (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 4 giờ. Nước được bổ sung vào. Kết tủa được lọc ra và được làm khô tạo ra 2,38 g hợp chất

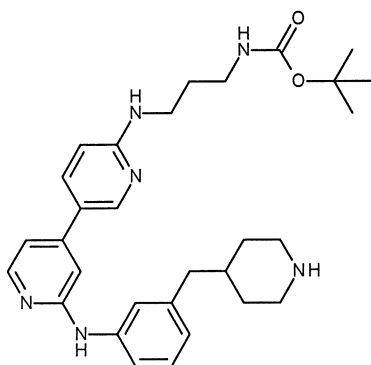
trung gian thô. Một phần hợp chất thô (100 mg) được tinh chế bằng LC điều chế (Silic dioxit ổn định 30-45 μ m, 10g, gradien pha động (từ DCM 100% đến DCM 95%, MeOH 5%, NH₄OH 0,1%)). Các phần cất tinh khiết được thu và dung môi được làm bay hơi. Cặn này được tinh chế bằng LC điều chế trên (SiOH không đều 15-40 μ m 30g Merck). Pha động (NH₄OH 1%, DCM 84%, MeOH 15%). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi, tạo ra dầu không màu được làm khô lạnh bằng dioxan tạo ra 42 mg hợp chất trung gian 300 có dạng chất rắn màu trắng.

d) Điều chế hợp chất trung gian 301



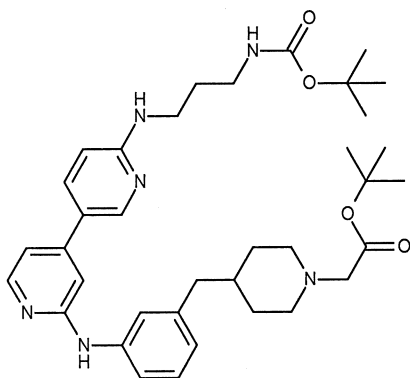
Axit dicarbonic, C,C'-bis(1,1-dimetyletyl) este (862 mg; 3,95 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 300 (2,06 g, 3,59 mmol) trong DCM (14 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ. Nước và DCM được bổ sung vào. Kết tủa được lọc ra. Phần lọc được tách ra và lớp nước còn được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (SiOH không đều 15-40 μ m 300g MERCK). Pha động (Heptan 40%, MeOH 8%, EtOAc 52%). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được cô, tạo ra 600 mg hợp chất trung gian 301 có dạng dầu không màu (28%).

e) Điều chế hợp chất trung gian 302



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 301 (436 mg; 0,72 mmol) được hydro hóa ở nhiệt độ 50°C trong MeOH (5 mL) bằng Pd/C (10%) (100 mg) làm chất xúc tác ở 3 bar (3.10^5 Pa) của khí H₂ trong bình phản ứng áp lực trong thời gian 5 giờ. Chất xúc tác được lọc ra trên đệm Celite®. Celite® được rửa bằng hỗn hợp chứa DCM/MeOH (3 lần). Phần lọc được làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (Silic dioxit ổn định 5µm 150x30,0mm). Pha động (Gradien từ NH₄OH/DCM/MeOH 0,2/98/2 đến NH₄OH/DCM/MeOH 1,8/82/18). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi, tạo ra 150 mg hợp chất trung gian 302 có dạng dầu không màu (40%).

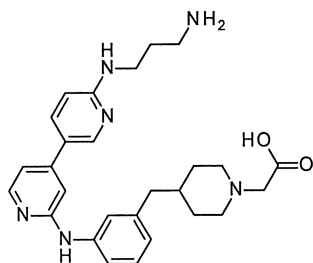
f) Điều chế hợp chất trung gian 303



Tert-butyl bromoacetat (41 µL; 0,28 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 302 (144 mg; 0,28 mmol) và K₂CO₃ (58 mg; 0,42mmol) trong DMF (615 µL) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 90 phút. Nước và EtOAc được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 lần). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (Silic dioxit ổn định 5µm 150x30,0mm). Pha động (Gradien từ NH₄OH/DCM/MeOH 0/100/0 đến NH₄OH/DCM/MeOH

0,8/92/8). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi, tạo ra 85 mg hợp chất trung gian 303 có dạng dầu màu vàng (48%).

g) Điều chế hợp chất trung gian 304

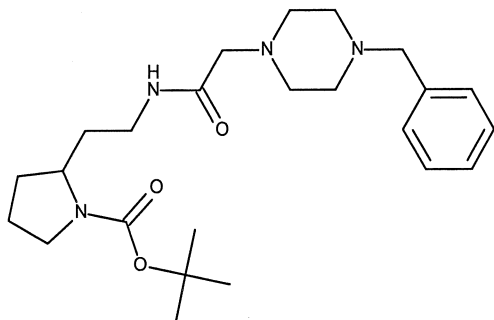


Muối HCl

HCl (37% trong H₂O) (46 μ L; 0,55 mmol) và nước (0,6 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 303 (81 mg; 0,11 mmol) trong dioxan (3,2 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Dung dịch được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được làm khô *in vacuo* ở nhiệt độ 70°C tạo ra 108 mg hợp chất trung gian 304 có dạng dầu màu vàng, được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

Ví dụ A32

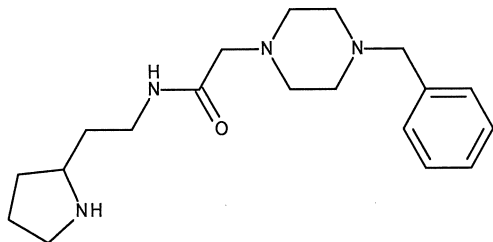
a) Điều chế hợp chất trung gian 305



Cloaxetyl clorua (723 μ L; 9,1 mmol) trong ACN (6 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa 2-(aminoethyl)-1-N-boc-pyrrolidin (1,5 g; 7 mmol) và Et₃N (1,9 mL; 14 mmol) trong ACN (18 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ. 1-benzyl piperazin (3,7 g; 21 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 2 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (SiOH không đều 20-45 μ m 450g MATREX). Pha động (Gradien từ heptan 40%, MeOH 7%, từ EtOAc 53% đến heptan

40%, MeOH 10%, EtOAc 50%). Các phần cất tinh khiết được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 2,3 g hợp chất trung gian 305.

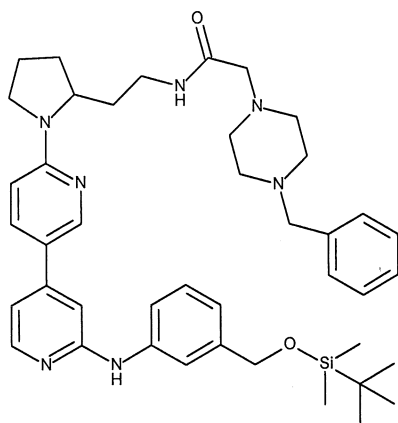
b) Điều chế hợp chất trung gian 306



TFA (8 mL; 107 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 305 (2,3 g; 5,3 mmol) trong DCM (40 mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 4 giờ. TFA (8 mL; 107 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 24 giờ. Nước và K₂CO₃ được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và làm bay hơi tạo ra 1,9 g hợp chất trung gian 306.

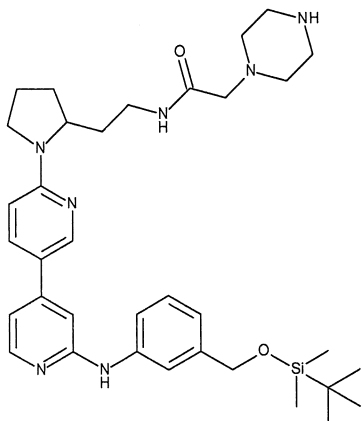
Ví dụ A33

a) Điều chế hợp chất trung gian 307



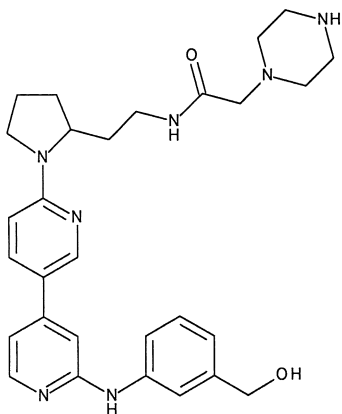
Hợp chất trung gian 160 (700 mg; 1,6 mmol), hợp chất trung gian 306 (1 g; 3 mmol) và K₂CO₃ (1,1 g; 8,2 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 ngày. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (SiOH không đều 15-40 μm 40 g). Pha động (từ DCM 100% đến NH₄OH/DCM/MeOH 0,5/90/10). Các phần cất tinh khiết được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 570mg hợp chất trung gian 307 (48,2%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 308



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 307 (570 mg; 0,79 mmol) được hydro hóa ở nhiệt độ 50°C trong MeOH (10 ml) với Pd/C 10% (55 mg) làm chất xúc tác ở áp suất 5 bar ($5 \cdot 10^5$ Pa) của khí H₂ trong bình phản ứng áp lực trong thời gian 24 giờ. Chất xúc tác được lọc ra trên đệm Celite®. Celite® được rửa bằng hỗn hợp chứa DCM/MeOH (3 lần). Phần lọc được làm bay hơi để tạo ra 474 mg hợp chất trung gian 308 (dạng dầu; 95,2%).

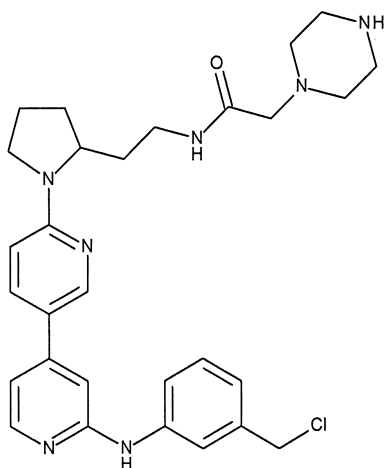
c) Điều chế hợp chất trung gian 309



Tetrabutylamoni florua 1 M (1,5 mL; 1,51 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 308 (474 mg; 0,75 mmol) trong THF (10 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ. Nước được bổ sung vào và THF được làm bay hơi. Lớp nước được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (Silic dioxit ổn định $5\mu m$ 150 x 30,0 mm). Pha động (Gradient từ $NH_4OH/DCM/MeOH$ 0,5/95/5 đến $NH_4OH/DCM/MeOH$ 1,8/82/18). Phần cất mong

muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 167 mg hợp chất trung gian 309 có dạng dầu không màu (40%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 310

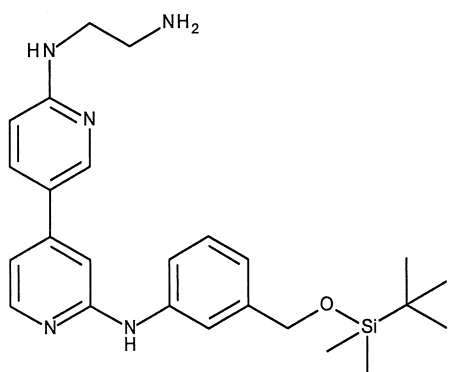


Muối HCl

SOCl₂ (1,09 mL; 14,90 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 309 (167 mg; 0,30 mmol) trong DCE (39 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 6 giờ. Dung môi được làm bay hơi đến khô tạo ra 249 mg hợp chất trung gian 310 thô được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

Ví dụ A34

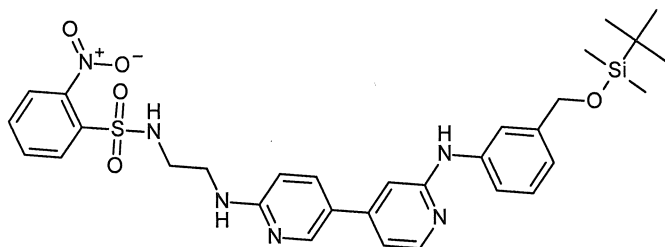
a) Điều chế hợp chất trung gian 311



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 160 (700 mg; 1,6 mmol) và etylendimin (1,1 mL; 16 mmol) trong ống bịt kín được gia nhiệt ở nhiệt độ 170°C bằng cách sử dụng một lò vi sóng một chế độ (Biotage Initiator EXP 60) với công suất nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W trong thời gian 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước. Gôm được

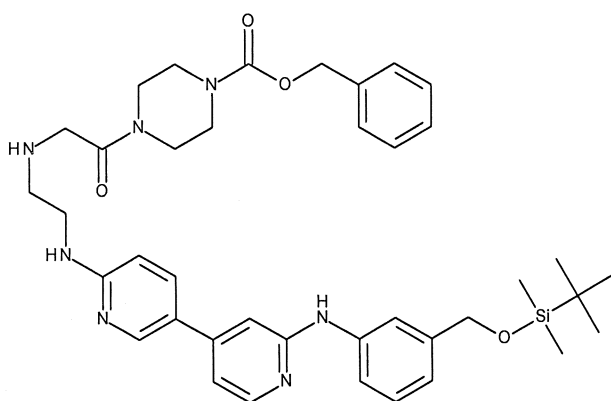
gạn ra, được hấp thụ vào DCM/MeOH 95/5, được làm khô trên MgSO_4 và được làm bay hơi, tạo ra 740 mg hợp chất trung gian 311 (dạng dầu).

b) Điều chế hợp chất trung gian 312



2-Nitrobenzensulfonyl clorua (401 mg; 1,81 mmol) trong DCM (10 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 311 (740 mg; 1,65 mmol) và Et_3N (0,34 mL; 2,5 mmol) trong DCM (45 mL) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ. Nước được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được tách ra và được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (SiOH không đều 15-40 μm 300g MERCK). Pha động (NH_4OH , DCM, MeOH 0,1/97,5/2,5. Phân cất tinh khiết được liên kết và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 760mg (72,7%) hợp chất trung gian 312 có dạng bột màu nâu.

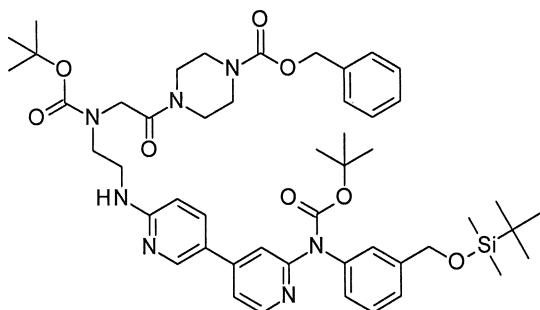
c) Điều chế hợp chất trung gian 313



Hợp chất trung gian 312 (580 mg; 0,91 mmol), phenylmetyl este của axit 4-(2-cloaxetyl)-1-piperazincarboxylic (0,44 g; 1,2 mmol) và K_2CO_3 (0,25 g; 1,8 mmol) trong DMF (9 mL) được khuấy ở nhiệt độ r.t. trong thời gian 90 phút. Thiophenol (0,28 mL; 2,7 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ. Nước được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết hai lần bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (SiOH không đều 15-40 μm 300 g MERCK). Pha động

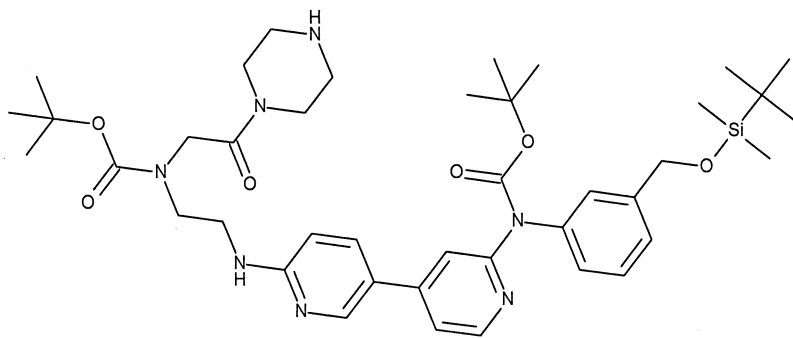
(NH₄OH/DCM/MeOH 0,1/93/7). Phần cất tinh khiết được liên kết và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 380 mg hợp chất trung gian 313 (58,5%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 314



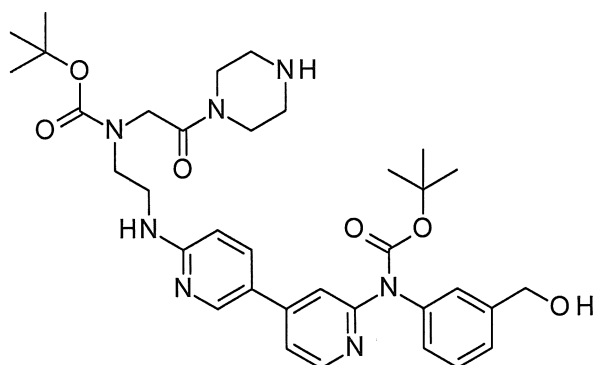
Hợp chất trung gian 313 (370 mg; 0,52 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (227 mg; 1 mmol) trong DCM (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ r.t. qua đêm. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế (Silic dioxit ổn định 5 μ m 150 x 30,0 mm, gradien pha động từ DCM tinh khiết, đến DCM/MeOH/NH₄OH 85/15/0,5). Các phần cất tinh khiết được thu và dung môi được làm bay hơi tạo ra 380mg hợp chất trung gian 314 (80,1%).

e) Điều chế hợp chất trung gian 315



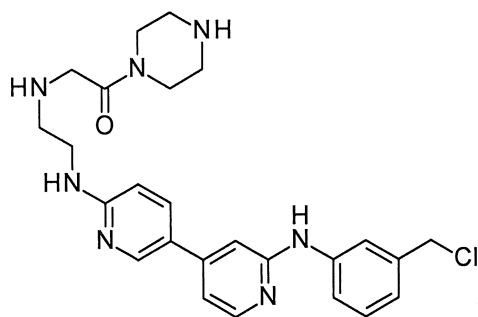
Dung dịch chứa hợp chất trung gian 314 (380 mg; 0,42 mmol) trong MeOH (12 mL) được hydro hóa ở nhiệt độ r.t. với Pd/C (35 mg) làm chất xúc tác ở áp suất khí quyển của khí H₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 12 giờ. Chất xúc tác được lọc ra trên đệm Celite®. Celite® được rửa bằng DCM/MeOH. Phần lọc được làm bay hơi tạo ra 260 mg hợp chất trung gian 315 (dạng dầu).

f) Điều chế hợp chất trung gian 316



Tetrabutylamoni florua 1 M (0,67 mL; 0,67 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 315 (0,26 g; 0,34 mmol) trong THF (10 mL) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ. Nước được bổ sung vào và THF được làm bay hơi. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (SiOH không đều 15-40 μm 24g). Pha động (từ DCM tinh khiết đến $\text{NH}_4\text{OH}/\text{DCM}/\text{MeOH}$ 0,5/82/20). Các phần cất tinh khiết được thu và dung môi được làm bay hơi cho đến khô tạo ra 150 mg hợp chất trung gian 316 (67,6%).

g) Điều chế hợp chất trung gian 317

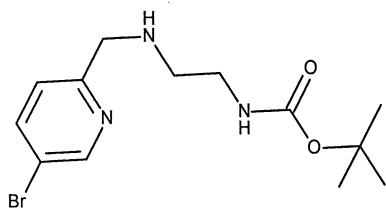


Muối HCl

SOCl_2 (827 μL ; 11,3 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 316 (150 mg; 0,23 mmol) trong DCE (25 mL) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Dung môi được làm bay hơi đến khô tạo ra 133mg hợp chất trung gian thô 317 được sử dụng theo cách này mà không cần tinh chế trong bước phản ứng tiếp theo.

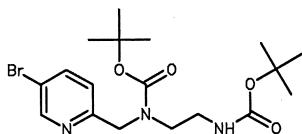
Ví dụ A35

a) Điều chế hợp chất trung gian 318



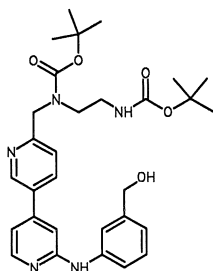
1,1-dimethylethyl este của axit *N*-(2-aminoethyl)-carbamic (17,73 g; 110,64 mmol) và MgSO_4 (19,025g; 158,06 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa 5-brom-2-pyridin carboxaldehyt (20 g; 105,37 mmol) trong DCM (500 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy 1 giờ ở r.t. dưới khí N_2 . $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (29,033 g; 136,985 mmol) được bổ sung vào từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào và lớp hữu cơ được thu, làm khô và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel (dung dịch rửa giải: DCM/MeOH 9/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 18,3 g hợp chất trung gian 318 (51,5%).

b) Điều chế hợp chất trung gian 319



C,C'-bis(1,1-dimethylethyl) este của axit dicarbonic (267,174 g; 1224,18mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 318 (210 g; 489,672 mmol) trong DCM (1500 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở r.t. Nước được bổ sung vào và lớp hữu cơ được tách ra, làm khô và được làm bay hơi. Hợp chất trung gian thô được khuấy với tert-butyl methyl ete, được lọc, và chất rắn được làm khô. Hiệu suất: 126 g hợp chất trung gian 319 (58%).

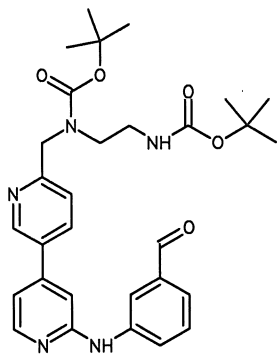
c) Điều chế hợp chất trung gian 320



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 319 (10 g; 23,238 mmol), hợp chất trung gian 249 (6,8 g; 25,076 mmol), PdCl_2dppf (1,7 g; 2,323 mmol) và Na_2CO_3 (7,37 g; 69,535

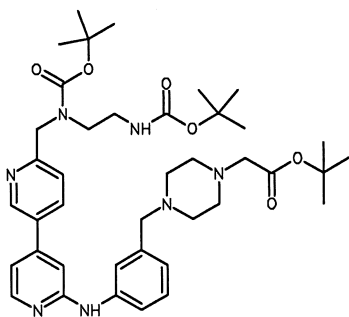
mmol) trong dioxan (225 ml) và nước (75 ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ dưới dòng N₂. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc được cô. Cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel (dung dịch rửa giải: EtOAc/PE 1/1). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 11,5 g hợp chất trung gian 320 (90%).

d) Điều chế hợp chất trung gian 321



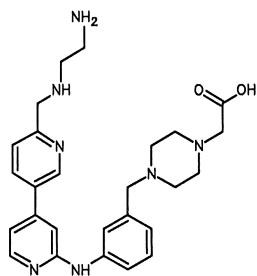
Hợp chất trung gian 320 (21,5 g; 39,115 mmol) được hòa tan trong DCM (500 ml). MnO₂ (28 g; 322,061 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần lọc được cô. Hiệu suất: 19 g hợp chất trung gian 321 (88,6%).

e) Điều chế hợp chất trung gian 322



Hợp chất trung gian 321 (19 g; 34,694 mmol) được hòa tan trong DCE (300 ml). 1,1-dimethylethyl este của axit 1-piperazinaxetic (11,78 g; 58,818 mmol) và axit axetic (4,24 g; 70,605 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được hồi lưu trong thời gian 6 giờ và tiếp đó được làm mát đến r.t. NaBH(OAc)₃ (10 g; 47,183 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp được xử lý bằng nước và được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô và cô. Hợp chất trung gian thô được sử dụng trực tiếp trong bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất: 33 g hợp chất trung gian 322.

e) Điều chế hợp chất trung gian 323



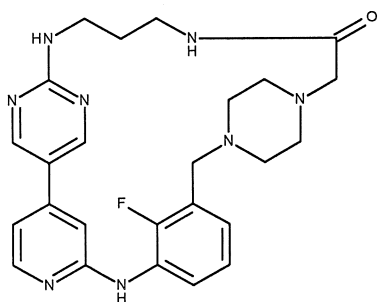
Muối TFA

Hợp chất trung gian 322 (24 g; 32,79 mmol) được hòa tan trong TFA (70 ml) và DCM (200 ml). Hỗn hợp được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp được cô tạo ra 15 g hợp chất trung gian thô 323 mà được sử dụng trực tiếp theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

B. Điều chế các hợp chất cuối cùng

Ví dụ B1

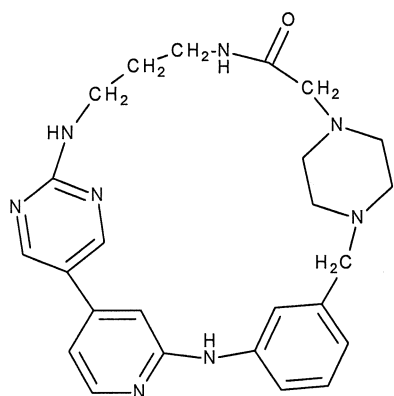
Điều chế hợp chất 1



DECP (0,73 ml; 4,88 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 39 (1,211 g) và Et_3N (0,679 ml; 4,88 mmol) trong DMF (72,477 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng (r.m.) được khuấy ở r.t. trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong 100 ml nước. Lọc nước được kiềm hóa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (trong nước). Lọc nước được chiết bằng DCM (2x 50 ml). Lọc hữu cơ được làm khô, được lọc và làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 - 10 μm , 200 g, 5 cm). Pha động (dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN). Phần cắt mong muốn được thu, được làm bay hơi, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại. Hiệu suất: 103 mg hợp chất 1.

Ví dụ B2

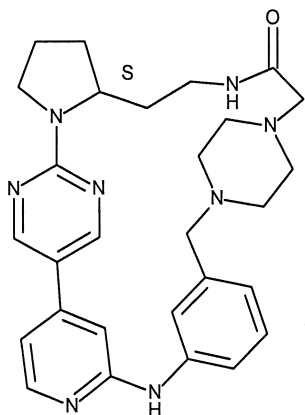
Điều chế hợp chất 33



Diethyl xyanophosphonat (1,039 ml; 6,254 mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 90 (3,17 g) và Et₃N (8,694ml; 62,545 mmol) trong DMF(140 ml) ở r.t.. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 18 giờ. Dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 10 phút và tiếp đó được pha loãng với nước và hỗn hợp chứa MeOH 10% và DCM 90%. Lớp hữu cơ được tách ra. Lớp nước được chiết hai lần nữa bằng hỗn hợp chứa MeOH 10% và DCM 90%. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và dung môi chứa phần lọc được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 - 10μm, 200g, 5cm). Pha động (dung dịch NH₄Ac 0,5% trong nước + ACN 10%, ACN), Phần cất liên kết được kiểm hóa bằng amoniac và được làm bay hơi cho đến khi thành nước. Kết tủa được lọc ra và được rửa bằng nước. Hiệu suất: 152 mg hợp chất 33.

Ví dụ B3

Điều chế hợp chất 43

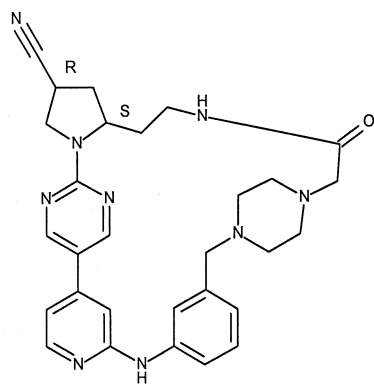


Dung dịch chứa hợp chất trung gian 129 (1,13 g; 2,20 mmol) trong DMF (50 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa DECP (1,80 ml; 11,0 mmol) và

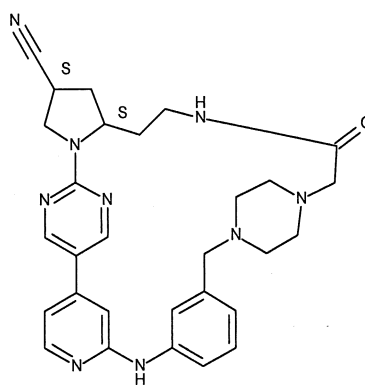
DIPEA (5 ml) trong DMF (50 ml) ở r.t. dưới khí N₂ trong thời gian 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (Cột: synergis 20*250mm, pha động A: nước tinh khiết (chứa TFA 0,1%), pha động B: ACN, gradien: 0-25% (% B). Dung dịch NaHCO₃ được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH >7. Dung môi được cô và được chiết bằng EtOAc (3x100 ml). Lớp hữu cơ mong muốn được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và dung môi được làm bay hơi *in vacuo*. Hiệu suất: hợp chất 43 (0,4427 g; 40%).

Ví dụ B4

Điều chế các hợp chất 77 và 78



Hợp chất 77

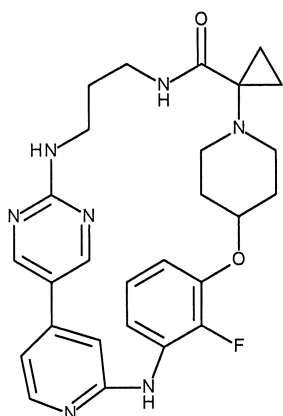


Hợp chất 78

Hợp chất trung gian 190 (118,5 mg; 0,2 mmol), NaCN (100 mg; 2,041mmol) và DMSO (2 ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được đổ vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và làm bay hơi. Cặn (150 mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 - 10 µm, 200 g, 5 cm). Pha động (dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN). Phần cắt mong muốn được thu, được làm bay hơi, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại. Cặn thứ hai vẫn chứa 2 chất đồng phân. Cặn thứ hai được tinh chế bằng SFC điều chế (Pha tĩnh: Chiralpak Diacel AD 30 x 250 mm), Pha động: CO₂, EtOH với iPrNH₂ 0,2%). Phần cắt mong muốn được thu, được cô, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại, tạo ra 1 mg hợp chất 78 (1%) và 18 mg hợp chất 77 (17%).

Ví dụ B5

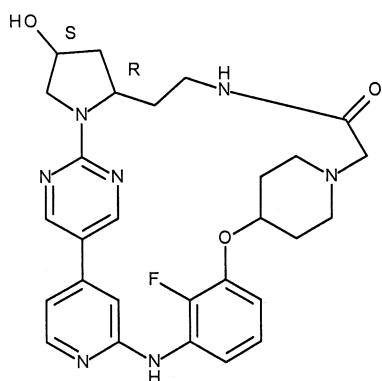
Điều chế hợp chất 89



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 205 (1,406 g) trong DMF (70 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa DECP (1,71 g; 10,5 mmol) và DIPEA (2,71 g) trong DMF (80 ml) ở r.t. dưới khí N₂ trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được làm bay hơi và chất rắn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (Cột: Gemini 150*30mm, 5 µm, lưu lượng: 35ml/phút, pha động A: nước tinh khiết (chứa TFA 0,1%), pha động B: ACN, gradien: 12-42% (%B). Dung dịch NaHCO₃ được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH > 7. Dung môi này được cô và kết tủa được lọc ra và được làm khô. Hiệu suất: 217,90 mg hợp chất 89.

Ví dụ B5a

Điều chế hợp chất 98



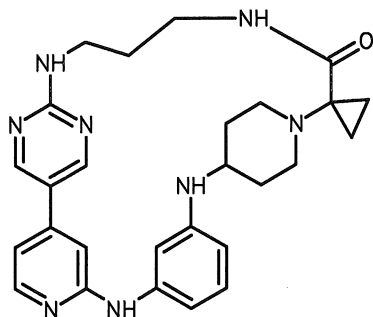
Hợp chất trung gian 215a (0,4 g; 0,309 mmol) trong HCl 1N (20 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 30 phút.

Lớp chứa nước được rửa bằng DCM. Dung dịch NaHCO₃ được bổ sung vào lớp chứa nước này để điều chỉnh độ pH đến khoảng từ 7 đến 8. Lớp chứa nước được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ được làm khô, được lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (Cột: Gemini 250*20mm, 5 µm, lưu lượng: 25ml/phút, pha động A: nước tinh khiết (chứa TFA 0,1%), pha động B: ACN, gradien:

2-32% (%B). Dung dịch NaHCO_3 được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH > 7. Dung môi này được cô và kết tủa được lọc ra, được rửa bằng nước và được làm khô *in vacuo*. Hiệu suất: 46,50 mg hợp chất 98 (28,1%).

Ví dụ B6

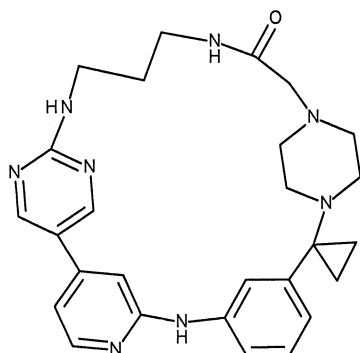
Điều chế hợp chất 100



Dung dịch chứa hợp chất trung gian 232 (480,99 mg) trong DMF (50 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa DECP (780,5 mg; 4,785 mmol) và DIPEA (1,237 g; 9,57 mmol) trong DMF (50 ml) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí N_2 trong thời gian 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng HPLC (Cột: Synergi 150*30mm, 5 μm , lưu lượng: 30ml/phút, pha động A: nước tinh khiết (chứa TFA 0,1%), pha động B: ACN, gradien: 3-33% (%B). Dung dịch NaHCO_3 được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH > 7. Dung môi này được cô và kết tủa được lọc ra và được rửa bằng nước. Chất rắn được làm khô. Hiệu suất: 0,1162 g hợp chất 100.

Ví dụ B7

Điều chế hợp chất 73

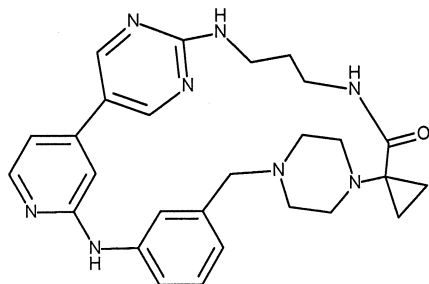


Diethyl xyanophosphonat (0,487 ml; 2,932 mmol) được bổ sung vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 186 (0,801 g) và Et_3N (1,019 ml; 7,331 mmol) trong DMF (30 ml) ở r.t.. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên (Uptisphere C18

ODB - 10 μ m, 200g, 5cm). Pha động (dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN), tạo ra hợp chất 73 (100 mg).

Vĩ du B8

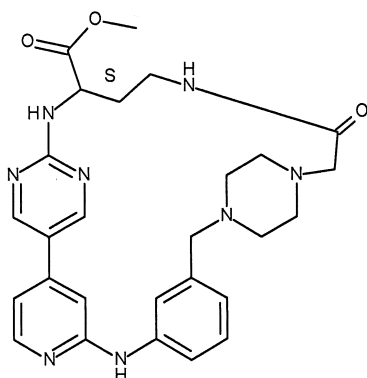
Điều chế hợp chất 107



Diethyl xyanophosphonat (0,137 ml; 0,827 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 253 (337 mg) và Et₃N (0,574 ml; 4,133 mmol) trong DMF (20 ml) ở r.t. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong DCM với một ít MeOH và tiếp đó được rửa bằng dung dịch Na₂CO₃ trong nước 10%, được rửa bằng nước, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và dung môi chứa phần lọc được làm bay hơi. Cặn được hòa tan trong DCM và được tinh chế trên cột SiO₂, loại Grace Reveleris SRC, 4 g, Si 40, trên hệ thống tinh chế Armen Spot II Ultimate bằng cách sử dụng DCM, MeOH và NH₃ 7 N trong MeOH làm dung dịch rửa giải theo gradien bắt đầu từ DCM 100% đến MeOH 5% và DCM 95% và kết thúc bằng MeOH 5% và NH₃ 7 N 5% trong MeOH và DCM 90%. Các phần cất chứa sản phẩm được liên kết và dung môi được làm bay hơi tạo ra 151 mg hợp chất 107.

Ví dụ B9

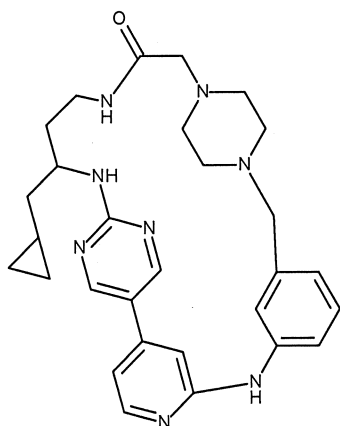
Điều chế hợp chất 116



Dưới khí N₂, hợp chất trung gian 263 (1,5 g) trong DMF (75 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa DECP (1,53 g; 9,4 mmol) và DIPEA (3,3 ml; 18,8 mmol) trong DMF (75 ml) ở r.t. trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 30 phút. Dung môi được loại bỏ *in vacuo* và cặn được đổ vào nước. Kết tủa được lọc và được làm khô để tạo ra 1,1 g sản phẩm thô. 0,3 g sản phẩm thô được tinh chế bằng cột HPLC điều chế: YMC-pack ODS-AQ 150*30mm*5μm. Pha động: 10-30% ACN% (TFA 0,1%). Lưu lượng: 30 ml/phút. Phần cắt mong muốn được thu và ACN được loại bỏ *in vacuo*. Lớp nước được điều chỉnh đến độ pH >7 và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), được lọc và cô *in vacuo* để tạo ra 100,2 mg hợp chất 116.

Ví dụ B10

Điều chế hợp chất 125



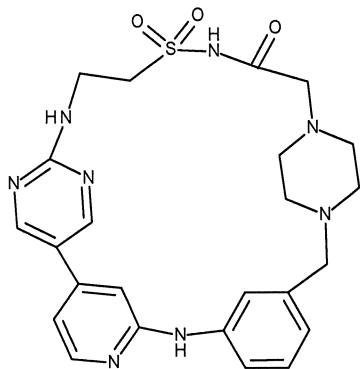
Diethyl xyanophosphonat (0,0851 ml; 0,512 mmol) được bổ sung vào DMF (50 mL). Dung dịch chứa hợp chất trung gian 269 (0,20 g) trong DMF (100 mL) và Et₃N (0,712 ml; 5,12 mmol) được bổ sung từng giọt trong thời gian 30 phút ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 5 giờ ở r.t.

Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và cặn được hòa tan trong dung dịch chứa NaHCO₃ bão hòa, DCM và iPrOH. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước, được làm khô và được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên silicagel: gradien rửa giải DCM 100% đến 85% / MeOH-NH₃ từ 0% đến 15%. Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng SFC điều chế (Pha tĩnh: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm), Pha động: CO₂, iPrOH bằng iPrNH₂

0,2%). Phần cất mong muốn được thu, được làm bay hơi, được phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại. Hiệu suất: 6 mg hợp chất 125.

Ví dụ B11

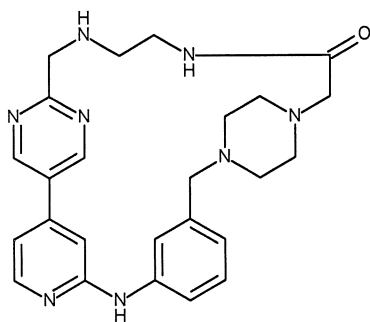
Điều chế hợp chất 126



Hỗn hợp chứa hợp chất trung gian 271 (0,15 g; 0,285 mmol) và HATU (0,162 g; 0,427 mmol) trong DIPEA (0,245 ml; 1,42 mol) và DMF (7,5 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 18 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150mm. Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, MeOH. Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 7 mg hợp chất 126 (4,8%).

Ví dụ B12

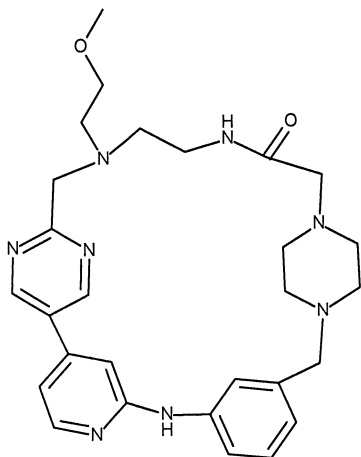
Điều chế hợp chất 127



Diethyl xyanophosphonat (0,0272ml; 0,164 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 278 (39,08 mg) và Et₃N (0,228 ml; 1,64 mmol) trong DMF (3,671 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ tạo ra hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 127 được sử dụng theo cách này trong bước phản ứng tiếp theo.

Ví dụ B13

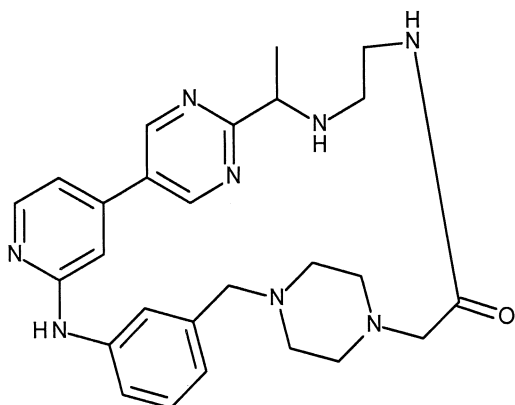
Điều chế hợp chất 129



Diethyl xyanophosphonat (23,5 μ l; 0,142 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch khuấy chứa hợp chất trung gian 285 (86 mg) và Et_3N (98,4 μ l; 0,708 mmol) trong DMF (4 ml) ở r.t. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm) (Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 8 mg hợp chất 129.

Ví dụ B14

Điều chế hợp chất 132

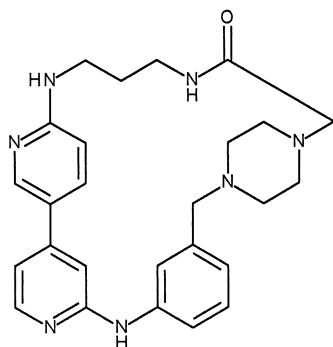


Hợp chất trung gian 296 (6,69 mg; 8 mmol) trong DMF (300 ml) được bổ sung từng giọt vào dung dịch DECP (6,55 g; 40 mmol) và DIPEA (13,66 ml; 80 mmol) trong DMF (300 ml) ở r.t. trong thời gian 1 giờ dưới khí N_2 . Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 30 phút. Dung môi được loại bỏ *in vacuo* và cặn được đổ vào nước. Kết

tủa được lọc và được làm khô. Cặn được rửa bằng NaHCO_3 trong nước, H_2O , MTBE và DCM để tạo ra 1,2 g hợp chất 132.

Ví dụ B15

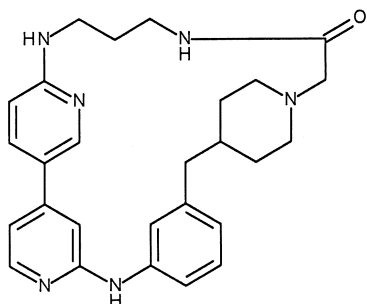
Điều chế hợp chất 67



Diethyl xyanophosphonat (1,08 mL; 7,191 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 170 (1,9 g) và DIPEA (4,1 mL; 23,97 mmol) trong DMF (340 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ và tiếp đó được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (SiOH không đều 15-40 µm 300 g MERCK). Pha động (NH₄OH 0,5%, DCM 93%, MeOH 7%) và tiếp đó được tinh chế lại bằng SFC đối xứng trên (AMINO 6 µm 150 x 21,2 mm). Pha động (isopropylamin 0,3%, CO₂ 75%, MeOH 25%). Các phần cất tinh khiết được thu, được làm bay hơi và được khuấy trong DIPE/ACN. Kết tủa được lọc ra và được làm khô, tạo ra 412 mg hợp chất 67.

Ví dụ B16

Điều chế hợp chất 140

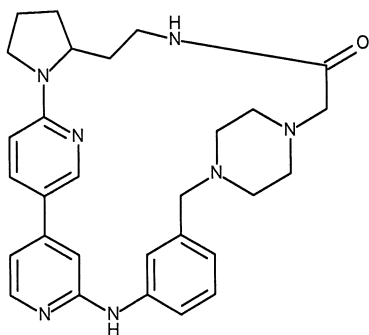


Diethyl xyanophosphonat (70 μL ; 0,47 mmol) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 304 (108 mg) và DIPEA (268 μL ; 1,55 mmol) trong DMF (66 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ. Tiếp đó DMF được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế

trên (Silic dioxit ổn định 5 μ m 150 x 30,0 mm). Pha động (Gradient từ NH₄OH/DCM/MeOH 0,2/98/2 đến NH₄OH/DCM/MeOH 1,2/88/12). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Cặn được làm khô lạnh bằng nước/ACN, tạo ra 18 mg hợp chất 140 có dạng bột màu trắng.

Ví dụ B17

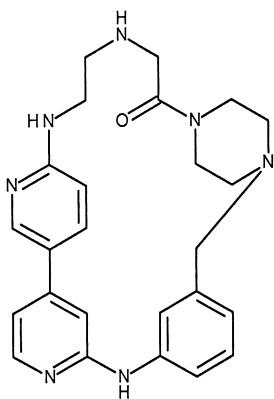
Điều chế hợp chất 141



K₂CO₃ (1,18 g; 8,51 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 310 (249 mg) trong DMF (50 mL) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 3 giờ. Nước và DCM được bổ sung vào. Hỗn hợp được chiết bằng DCM (3 lần). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng LC điều chế trên (Silic dioxit ổn định 5 μ m 150x30,0mm). Pha động (Gradient từ NH₄OH/DCM/MeOH 0,2/98/2 đến NH₄OH/DCM/MeOH 1,2/88/12). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 86 mg hợp chất 141 có dạng bột màu trắng nhạt.

Ví dụ B18

Điều chế hợp chất 144

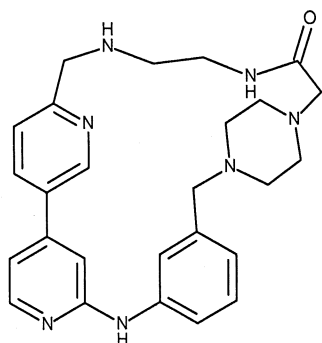


K₂CO₃ (686 mg; 5 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian 317 (133 mg) trong DMF (35 mL) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C

trong thời gian 3 giờ và tiếp đó ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và cặn được tinh chế bằng LC điều chế (Silic dioxit ổn định 5 μ m 150 x 30,0 mm, pha động Gradien từ DCM tinh khiết đến DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/0,1). Phần cất tinh khiết được làm bay hơi và dung môi được làm bay hơi. Cặn này được tinh chế bằng LC điều chế trên (Silic dioxit ổn định 5 μ m 150x30,0mm). Pha động (Gradien từ NH₄OH/DCM/MeOH 0,2/98/2 đến NH₄OH/DCM/MeOH 1,2/88/12). Phần cất tinh khiết được làm bay hơi và dung môi được làm bay hơi cho đến khô để tạo ra 19 mg hợp chất 144.

Ví dụ B19

Điều chế hợp chất 145a

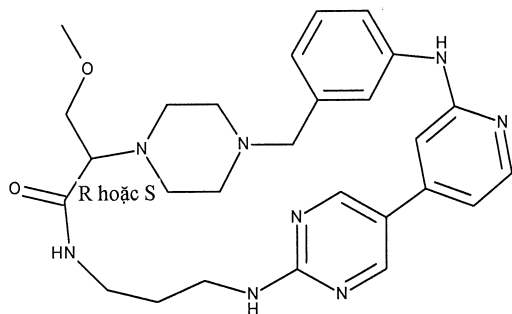


Bổ sung từng giọt dung dịch chứa hợp chất trung gian 323 (15 g) trong DMF (750ml) vào dung dịch chứa DECP (22,488 ml; 150 mmol) và DIPEA (60 ml; 344,467 mmol) trong DMF (750 ml) trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 30 phút và tiếp đó được cô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao trên DYA101810 C18 (loại cột C18) (dung dịch rửa giải: (NH₃ 0,5% trong H₂O)/ACN 35/65 thể tích/thể tích). Các phần cất sản phẩm được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 1,992 g hợp chất 145a.

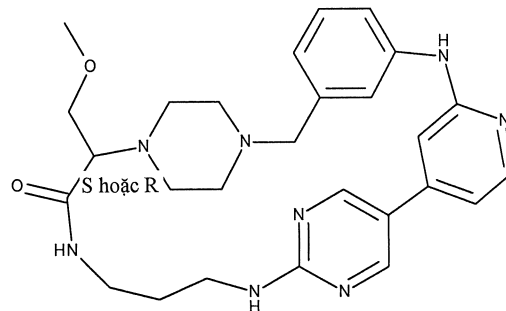
C. Phản ứng biến đổi và tách không đối xứng các hợp chất cuối cùng

Ví dụ C1

a) Điều chế các hợp chất 5 và 6



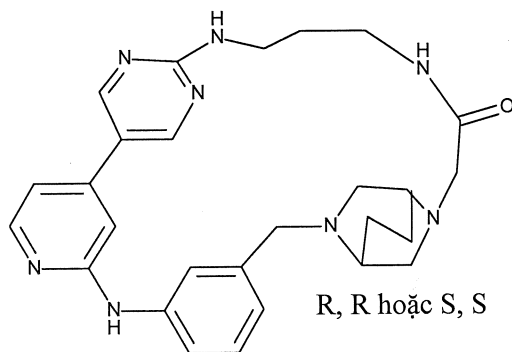
Hợp chất 5



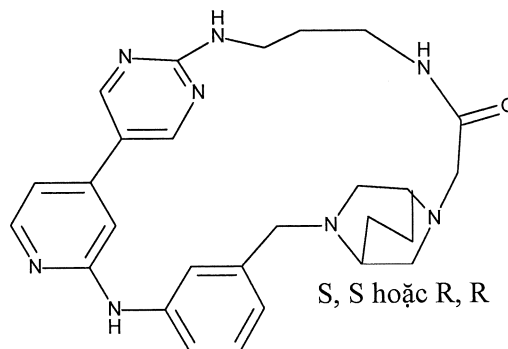
Hợp chất 6

Hợp chất 31 (200 mg) được tách bằng phương pháp tách SFC trên Chiralcel OJ, 20 μ m; CO₂ siêu tới hạn / MeOH (DEA 0,2%), thể tích/thể tích, 200 ml/phút). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,05 g hợp chất 6 (S hoặc R) và 0,04 g hợp chất 5 (R hoặc S).

b) Điều chế các hợp chất 25 và 26



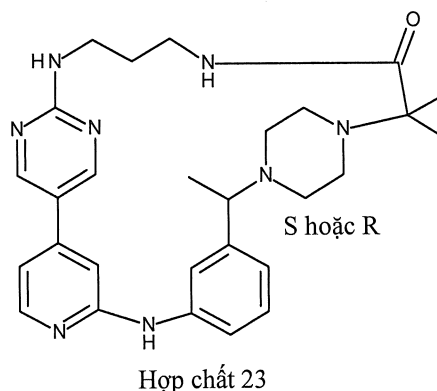
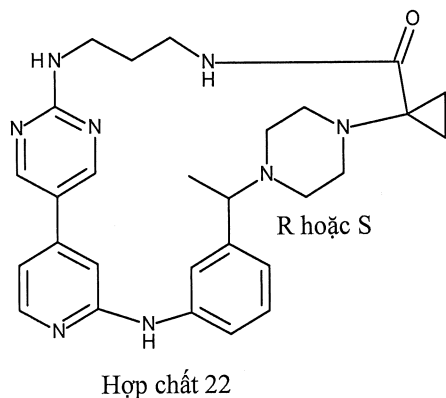
Hợp chất 25



Hợp chất 26

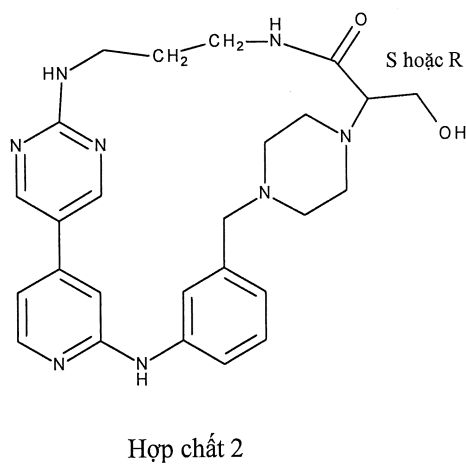
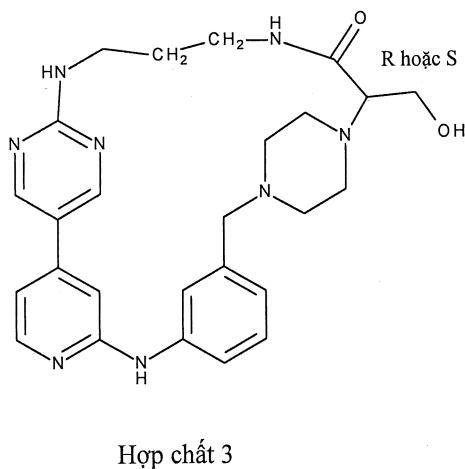
Hợp chất 24 (500 mg) được tách bằng phương pháp tách SFC trên Chiralcel OJ, 20 μ m; CO₂ siêu tới hạn / MeOH (DEA 0,2%), thể tích/thể tích, 200 ml/phút). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,14 g hợp chất 26 và 0,148 g hợp chất 25.

c) Điều chế các hợp chất 22 và 23



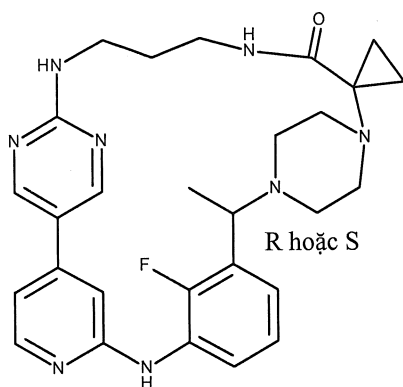
Hợp chất 21 được tách bằng SFC (Cột: OD-H 250×30 mm I.D, 10 μ m, Lưu lượng: 80 ml/phút, Pha động A: CO₂ siêu tới hạn / MeOH (NH₃H₂O 0,2%) 50/50. Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,4 g hợp chất 22 và 0,12 g hợp chất 23.

d) Điều chế các hợp chất 2 và 3

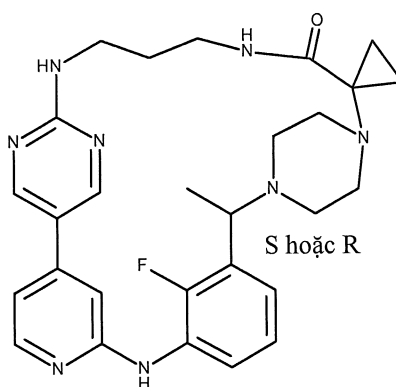


Bằng các phương pháp tách SFC tương tự như được mô tả ở trên, hợp chất 30 được tách thành các chất đồng phân đối ảnh của nó, các hợp chất 2 (37,9 mg) và 3 (49 mg).

e) Điều chế các hợp chất 11 và 12



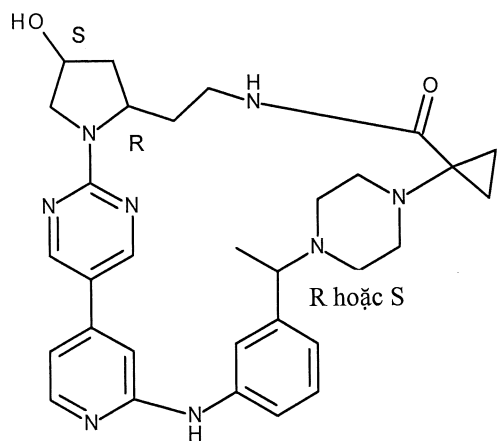
Hợp chất 11



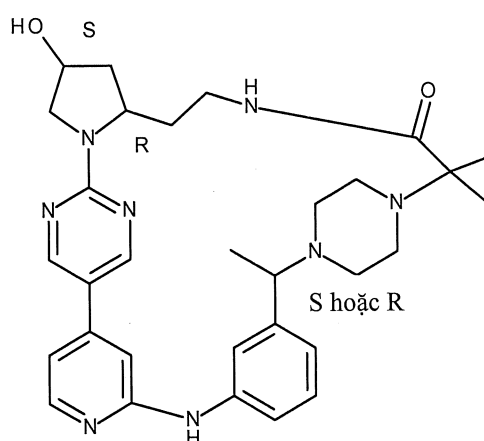
Hợp chất 12

Bằng các phương pháp tách SFC tương tự như được mô tả ở trên, hợp chất 32 (500 mg) được tách thành các chất đồng phân đối ảnh của nó, các hợp chất 11 (210 mg) và 12 (36 mg).

f) Điều chế các hợp chất 65 và 66



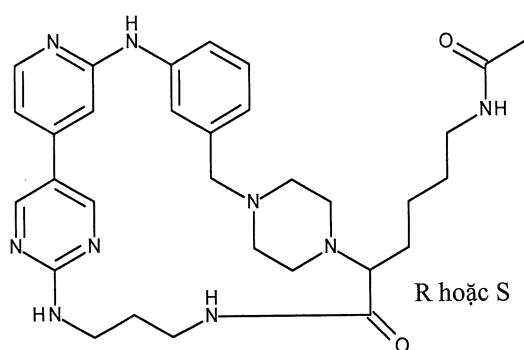
Hợp chất 65



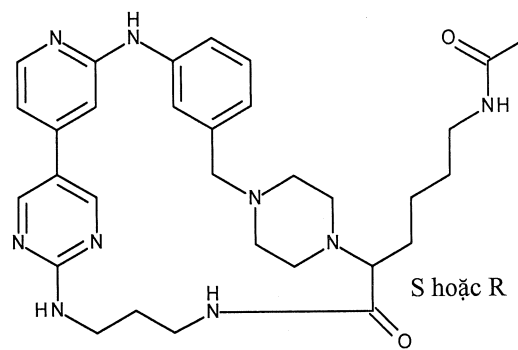
Hợp chất 66

Bằng các phương pháp tách SFC tương tự như được mô tả ở trên, hợp chất 58 được tách thành các hợp chất 65 (345,6 mg) và 66 (93,4 mg).

g) Điều chế các hợp chất 109 và 110



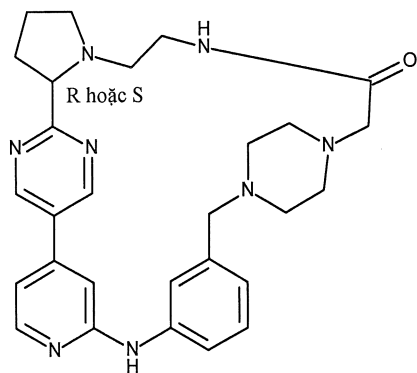
Hợp chất 109



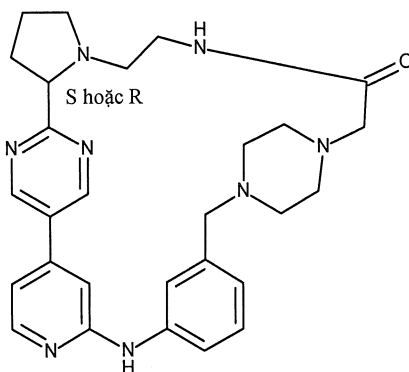
Hợp chất 110

Bằng các phương pháp tách SFC tương tự như được mô tả ở trên, hợp chất 108 được tách thành các hợp chất 109 và 110.

h) Điều chế các hợp chất 138 và 139



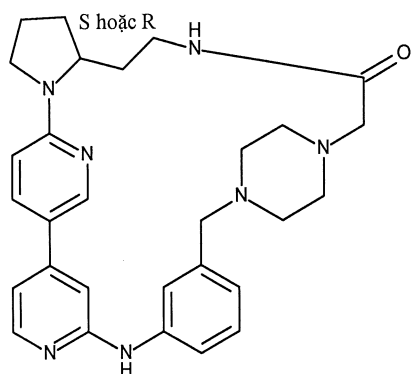
Hợp chất 138



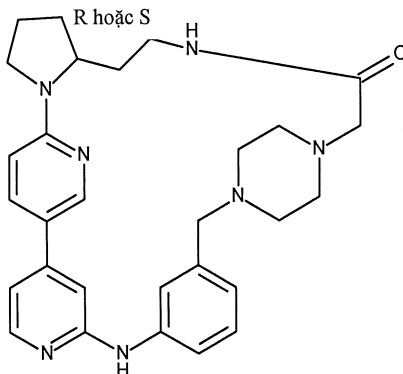
Hợp chất 139

Bằng các phương pháp tách SFC tương tự như được mô tả ở trên, hợp chất 135 được tách thành các hợp chất 138 và 139.

i) Điều chế các hợp chất 142 và 143



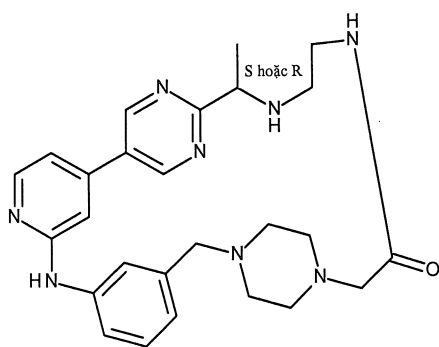
Hợp chất 142



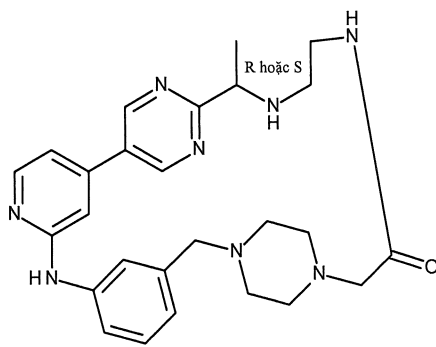
Hợp chất 143

Hợp chất 141 được tách bằng SFC không đối xứng (Cột: Chiralpak AD-H 5 μ m 250 $\times$ 20 mm). Pha động: isopropylamin 0,3%, CO₂ 55%, iPrOH 45%. Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 30 mg hợp chất 142 và 30 mg hợp chất 143.

j) Điều chế các hợp chất 133 và 134



Hợp chất 133

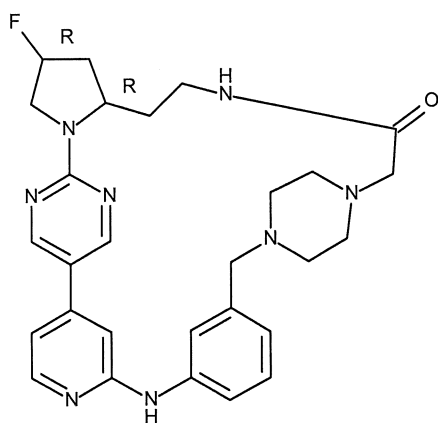


Hợp chất 134

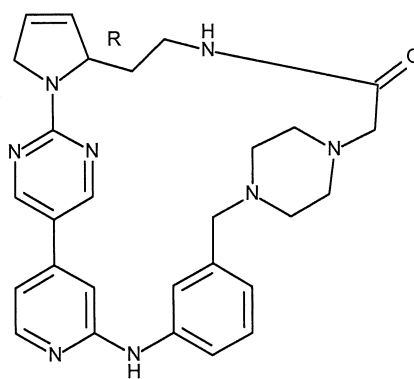
Hợp chất 132 được tách thành các hợp chất 133 và 134 bằng HPLC không đối xứng. (Hợp chất 134 được sử dụng để điều chế hợp chất 137).

Ví dụ C2

a) Điều chế các hợp chất 80 và 81



Hợp chất 80

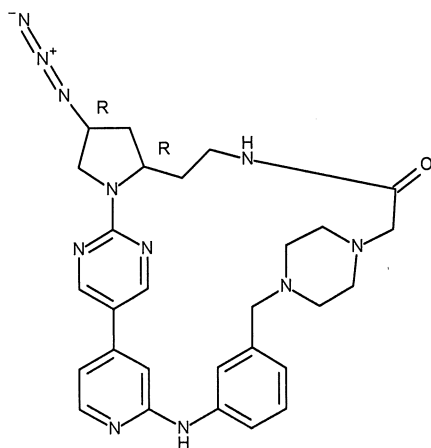


Hợp chất 81

Hợp chất 55 (514,6 mg; 1 mmol) trong THF (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ -78°C dưới dòng khí N_2 . DBU (2283,6 mg; 15 mmol) được bổ sung vào. Tiếp đó XtalFluor-E® (1144 mg; 5mmol) được bổ sung vào. Khuấy liên tục ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút và tiếp đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, được bazơ hóa bằng NaHCO_3 và được chiết 3 lần bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silic dioxit (dung dịch rửa giải: DCM/MeOH 90/10). Phần cắt mong muốn được thu và làm bay hơi. Cặn (2,8 g) được tinh chế lại bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 - $10\mu\text{m}$, 200g, 5cm). Pha động (dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN). Phần cắt mong muốn được thu, được làm bay

hơi, được phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại, tạo ra 41 mg hợp chất 80 (8%) và 64 mg hợp chất 81 (13%).

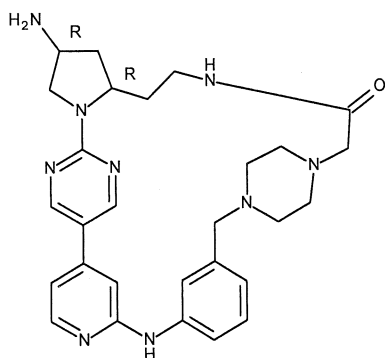
b) Điều chế hợp chất 82



Hợp chất 55 (514,6 mg; 1 mmol), PPh_3 (2623 mg; 10 mmol) và DPPA (2752 mg; 10 mmol) được khuấy trong THF (25 ml) ở r.t. DIAD (2022 mg; 10 mmol) được bổ sung từng giọt vào. Khuấy liên tục trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Cặn được khuấy trong DIPE và kết tủa được lọc ra. Kết tủa được khuấy trong ACN trong thời gian 16 giờ và được lọc. Phần lọc được làm bay hơi đến khô. Cặn (2,8 g) này được tinh chế bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 - 10 μm , 200g, 5cm). Pha động (dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, MeOH). Phần cắt mong muốn được thu, được làm bay hơi, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại. Phần cắt này được tinh chế lại bằng cách sử dụng ACN thay cho MeOH làm dung môi. Hiệu suất: 292 mg hợp chất 82 (54%).

Hợp chất 83 được điều chế theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự.

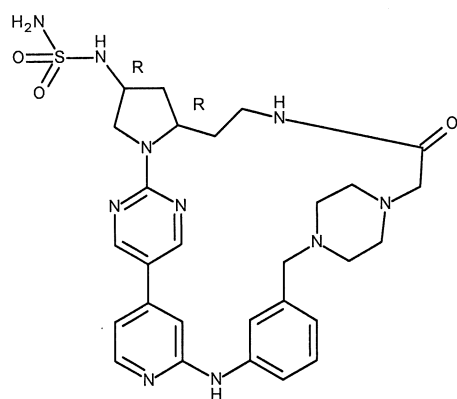
c) Điều chế hợp chất 84



Hợp chất 82 (156 mg; 0,289 mmol) được hydro hóa trong 20 ml MeOH dưới áp suất 1 atm. Khí H_2 ở r.t. với 100 mg Pt 5% trên than hoạt tính làm chất xúc tác. Chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP SunFire Prep C18 OBD-10 μ m, 30x150 mm), Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi, tạo ra 47 mg hợp chất 84 (31,6%).

Hợp chất 85 được điều chế theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự.

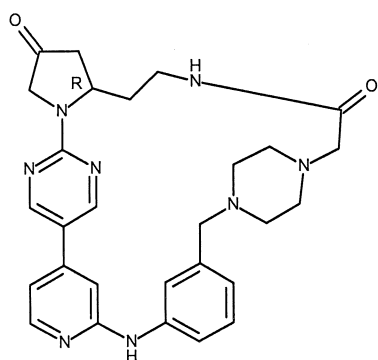
d) Điều chế hợp chất 86



Hợp chất 84 (65 mg; 0,127 mmol) và sulfamid (121,6 mg; 1,265 mmol) được khuấy trong 1,4 dioxan (3 ml) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP Vydac Denali C18 - 10 μ m, 200 g, 5 cm). Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN). Phần cất mong muốn được thu, được làm bay hơi, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại. Hiệu suất: 50 mg hợp chất 86 (66,7%).

Hợp chất 87 được điều chế theo quy trình phản ứng chuẩn tương tự.

e) Điều chế hợp chất 88

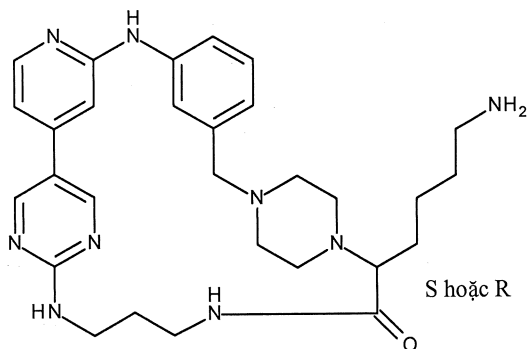


Oxalylchlorua (5 ml; 2 M dung dịch trong DCM; 10 mmol) được khuấy trong DCM (10 ml) ở nhiệt độ -78°C dưới khí N_2 . DMSO (1562,7 mg; 20 mmol) trong DCM (10 ml) được bổ sung từng giọt vào. Sau thời gian 5 phút, hợp chất 55 (103 mg; 0,2 mmol) trong DCM (3 ml) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó Et_3N (3035,7 mg; 30 mmol) trong DCM (2 ml) được bổ sung từng giọt vào. Nhiệt độ được tăng lên đến r.t. trong thời gian 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và làm bay hơi. Cặn (200 mg) được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP SunFire Prep C18 OBD-10 μm , 30x150 mm), Pha động: dung dịch NH_4HCO_3 0,25% trong nước, ACN). Phần cất mong muốn được thu và làm bay hơi.

Cặn được tinh chế bằng SFC điều chế (Pha tĩnh: Chiralcel Diacel OJ 20 x 250 mm), Pha động: CO_2 , MeOH với $i\text{PrNH}_2$ 0,2%). Phần cất mong muốn được thu, được làm bay hơi, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại, tạo ra 9 mg hợp chất 88 (8,8%).

Ví dụ C3

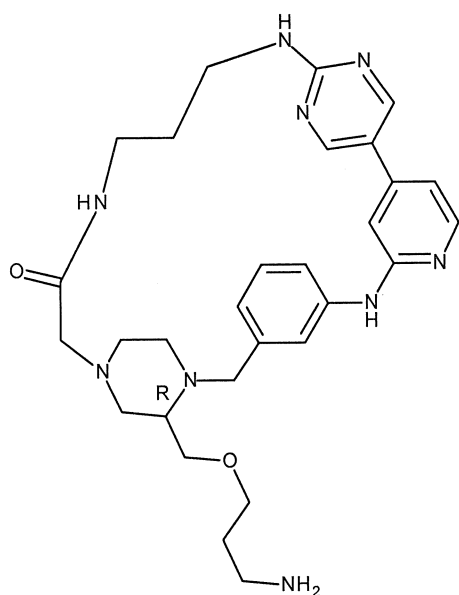
a) Điều chế hợp chất 112



Dung dịch chứa hợp chất 110 (170 mg; 0,297 mmol) trong HCl 4M (17 ml) được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi *in vacuo*. Cặn được tinh chế lại trên SFC điều chế pha tĩnh: Chiralcel Diacel OD 20 x 250 mm, pha động: CO_2 , MeOH với $i\text{PrNH}_2$ 0,2%. Phần cất mong muốn được thu, được làm bay hơi, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại, tạo ra 45 mg của hợp chất 112 mong muốn.

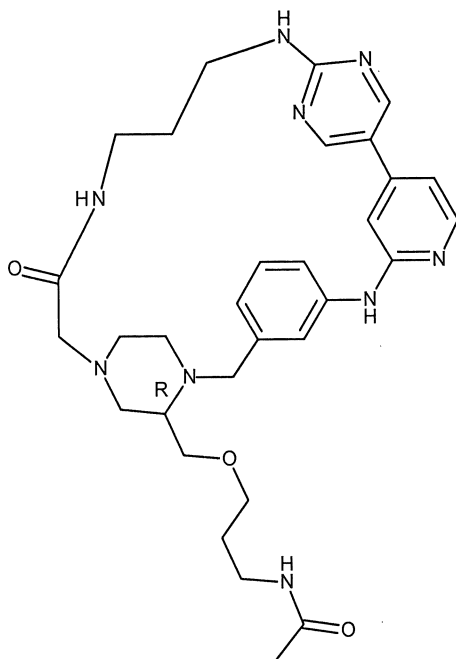
Ví dụ C4

a) Điều chế hợp chất 114



Hỗn hợp chứa hợp chất 111 (350 mg; 0,646 mmol) trong MeOH (20 ml) được hydro hóa ở nhiệt độ 50°C dưới áp suất khí quyển của khí H₂ với Raney nickel (100 mg) làm chất xúc tác với sự có mặt của NH₄OH (1 ml). Sau khi hấp thụ H₂ (2 đương lượng), chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng cột SFC: Chiralcel OD-H 150×4,6mm I.D., 5μm, Pha động: 40% etanol (etanolamin 0,1%) trong CO₂, Lưu lượng: 2,35 mL/phút và được tinh chế lại bằng HPLC điều chế. Các điều kiện đối với HPLC điều chế: Cột: DYA101810 C18-10μm (loại cột C18 có cỡ hạt 10 μm). Pha động: gradien từ 5 đến 35% ACN và từ 95 đến 65% (dung dịch TFA 0,1% trong nước). Lưu lượng: 80 ml/phút. Phần cắt mong muốn được thu và ACN được loại bỏ *in vacuo*. Lốp nước được điều chỉnh đến pH>7 và kết tủa được lọc và làm khô *in vacuo* tạo ra 130 mg hợp chất 114 (37%).

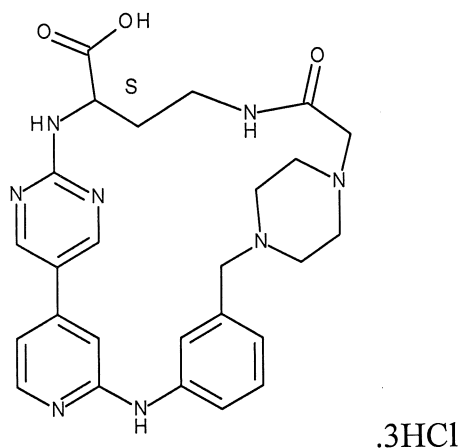
b) Điều chế hợp chất 115



Hợp chất 114 (50 mg; 0,0916mol) được hòa tan trong THF (3 ml). Anhydrit của axit axetic (9,3 mg; 0,092 mmol) và DIPEA (23,8 mg; 0,184 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp được cô. Cặn được kết tinh lại từ EtOAc tạo ra 12,2 mg hợp chất 115 (22%).

Ví dụ C5

a) Điều chế hợp chất 117

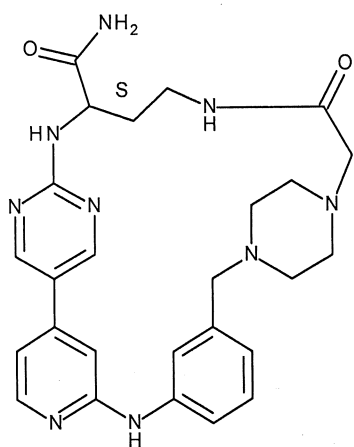


NaOH (0,15 g) được bổ sung vào hợp chất 116 (0,8 g) trong MeOH/H₂O 1/1 (10 ml). Hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 4 giờ. MeOH được loại bỏ *in vacuo*. Tiếp đó độ pH được điều chỉnh đến xấp xỉ 7. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi *in vacuo*. Cặn được hòa tan trong MeOH và được lọc. Phần lọc được tinh chế bằng HPLC điều chế. Cột: gói YMC ODS-AQ 150*30mm*5µm. Pha động: gradien từ 5 đến 25% ACN và từ

95 đến 75% (dung dịch TFA 0,1% trong nước). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được loại bỏ *in vacuo*. Cặn được khuấy trong HCl/dioxan (4M) trong thời gian 30 phút. Dung môi được loại bỏ *in vacuo* tạo ra 300 mg hợp chất 117.

Hợp chất 119 (bắt đầu từ hợp chất 118) và hợp chất 120 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng đối với hợp chất 117.

b) Điều chế hợp chất 121



.3 TFA

Hỗn hợp chứa hợp chất 117 (150 mg), dung dịch amoniac 4 M trong THF (0,61 ml) và 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan 2,4,6-trioxit (187 mg; 0,294 mmol) trong DIPEA (0,218 ml; 1,225 mmol) và DMF (10 ml) được khuấy ở nhiệt độ 20°C qua đêm. DMF được loại bỏ *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng HPLC trên Synergi (dung dịch rửa giải: ACN/(TFA 0,5% trong H₂O) từ 1% đến 8%). Các phần cất sản phẩm được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 6,3 mg hợp chất 121.

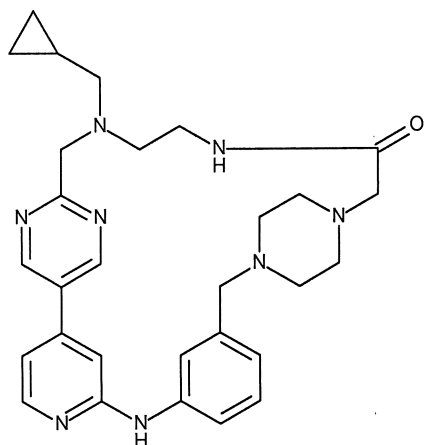
Hợp chất 122 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng đối với hợp chất 121, nhưng hợp chất 117 và metylamin được sử dụng làm nguyên liệu.

Hợp chất 123 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng đối với hợp chất 121, nhưng hợp chất 119 được sử dụng làm nguyên liệu.

Hợp chất 124 được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được sử dụng đối với hợp chất 121, nhưng hợp chất 119 và metylamin được sử dụng làm nguyên liệu.

Ví dụ C6

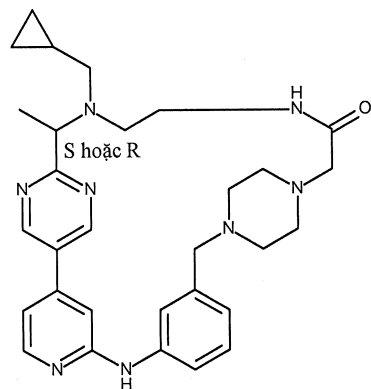
a) Điều chế hợp chất 128



Xyclopropylmetyl bromua (44,281 mg; 0,328 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng chứa hợp chất 127 ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ và tiếp đó được cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 - 10 μ m, 200g, 5cm). Pha động (dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN). Phần cắt mong muốn được thu, được làm bay hơi, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại, tạo ra 4,8 mg hợp chất 128.

Ví dụ C7

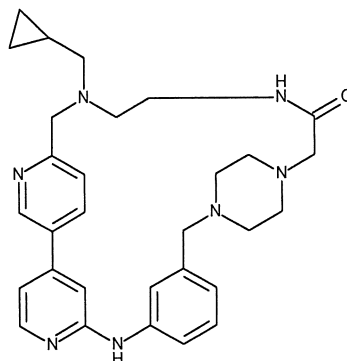
a) Điều chế hợp chất 136



Xyclopropylmetyl bromua (288 mg; 2,13 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất 133 (101 mg; 0,214 mmol) và DIPEA (0,737 ml; 4,274 mmol) trong DMF (7 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP Vydac Denali C18 - 10 μ m, 200g, 5cm), Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN). Phần cắt mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi, tạo ra 55 mg hợp chất 136 (48,8%).

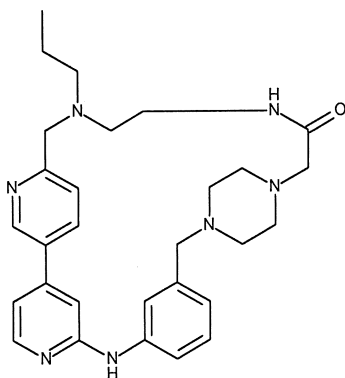
Ví dụ C8

a) Điều chế hợp chất 146



Xyclopropylmetyl bromua (44,65 mg; 0,331 mmol) được hòa tan trong DMF (2 ml) được bổ sung từng phần vào hợp chất 145 (.4 HCl) (99,785 mg) và DIPEA (0,228 ml; 1,323 mmol) trong DMF (8 ml) ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 16 giờ và tiếp đó được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế trên (RP Vydac Denali C18 – 10 µm, 200g, 5cm). Pha động (dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN). Phân cắt mong muốn được thu, được làm bay hơi, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại, tạo ra 45 mg hợp chất 146 (53,18%).

Ví dụ C9



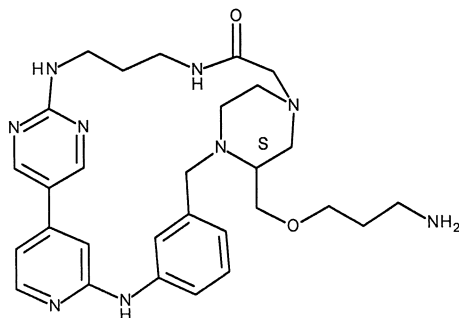
a) Điều chế hợp chất 147

NaBH(OAc)₃ (210,7 mg; 0,994 mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn dịch chứa hợp chất 145 (.4 HCl) (200 mg; 0,33 mol) và propionaldehyt (38,5 mg; 0,66 mol) trong DMF (6 ml) ở r.t. Hỗn hợp phản ứng còn được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ và tiếp đó được cô. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (Pha tĩnh: RP Vydac Denali C18 - 10µm, 200g, 5cm), Pha động: dung dịch NH₄HCO₃ 0,25% trong nước, ACN). Phần cất

mong muốn được thu, được làm bay hơi, phân giải trong MeOH và được làm bay hơi lại, tạo ra 94 mg hợp chất 147 (56,76%).

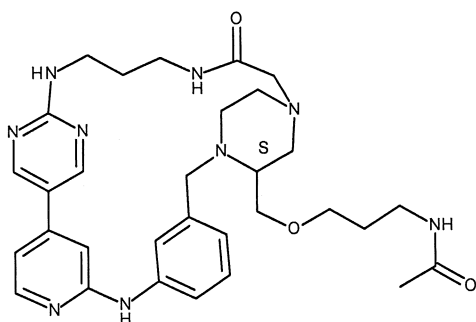
Ví dụ C10

a) Điều chế hợp chất 148



Hỗn hợp chứa hợp chất 29 (1 g; 1,30 mmol) trong MeOH (30 ml) được hydro hóa ở nhiệt độ 50°C dưới khí H₂ ở áp suất 50 psi (344737,86 Pa) với Raney Nickel (0,5 g) làm chất xúc tác với sự có mặt của NH₄OH 25% (0,5 ml) qua đêm. Sau khi hấp thụ H₂ (2 đương lượng), chất xúc tác được lọc ra và phần lọc được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng SFC (Cột: Chiralcel OD 250×30mm I.D., 10μm; Pha động: CO₂ siêu tới hạn/EtOH (NH₃H₂O 0,2%) 60/40; Lưu lượng: 80ml/phút, chiều dài bước sóng: 220nm). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,06 g hợp chất 148 (8%).

b) Điều chế hợp chất 149



Hỗn hợp chứa hợp chất 148 (100 mg; 0,183 mmol), anhydrit của axit axetic (18,68 mg; 0,183 mmol), Et₃N (64,64 mg; 0,64 mmol) và THF (10 ml) được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng SFC (Cột: Chiralcel OD 250×30mm I.D., 10μm; Pha động: CO₂ siêu tới hạn/EtOH (NH₃H₂O 0,2%) 60/40; Lưu lượng: 80ml/phút; chiều dài bước sóng: 220nm). Phần cất mong muốn được thu và dung môi được làm bay hơi. Hiệu suất: 0,042 g hợp chất 149 (37,2%).

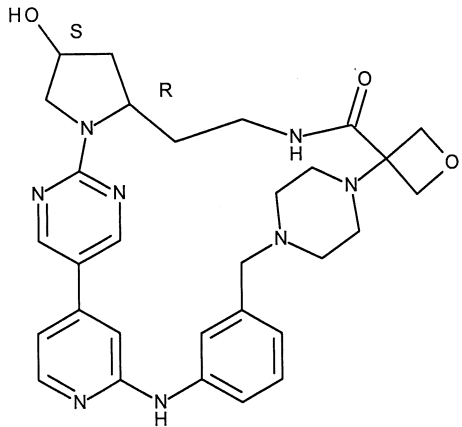
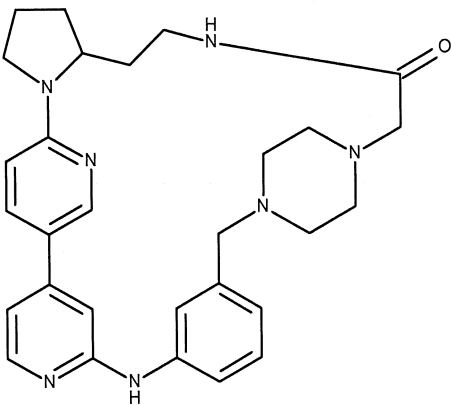
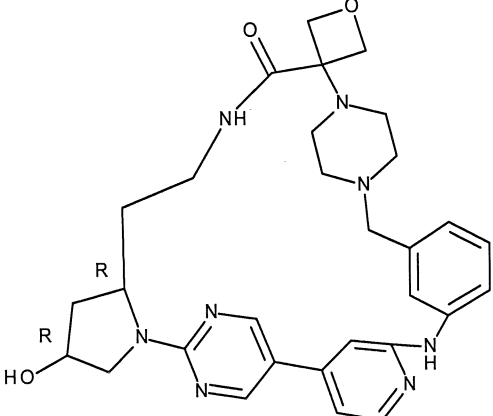
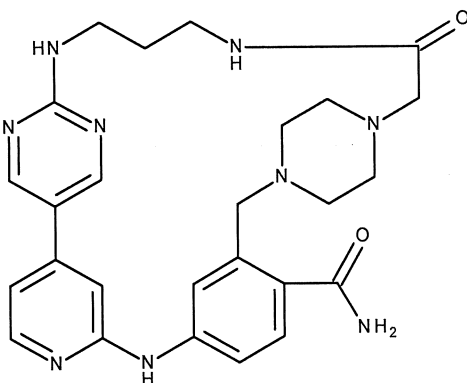
Bằng cách sử dụng các quy trình phản ứng chuẩn tương tự như được mô tả trong các ví dụ trên đây, các hợp chất được liệt kê trong bảng dưới đây đã được điều chế.

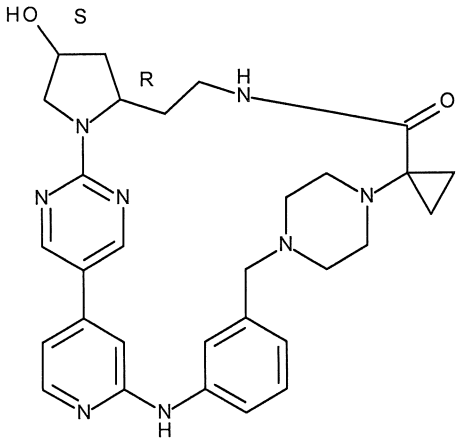
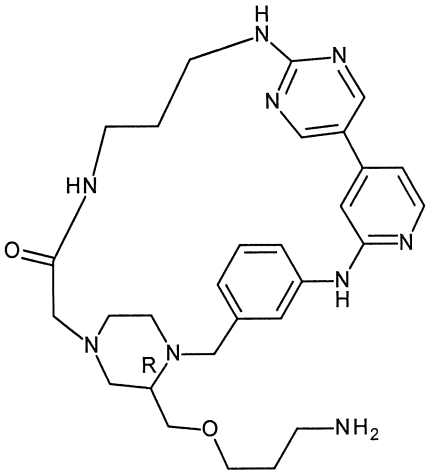
‘Phương pháp’ dùng để chỉ số lượng các ví dụ tương tự với quy trình chuẩn để tổng hợp hợp chất.

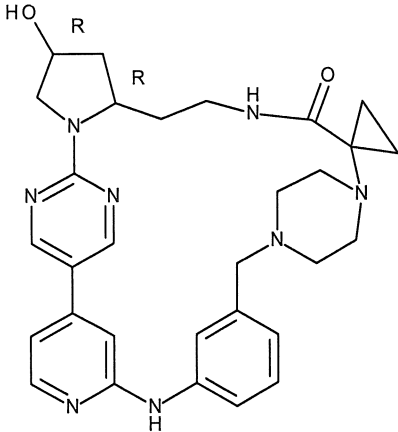
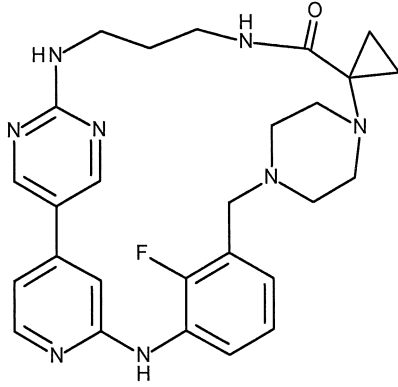
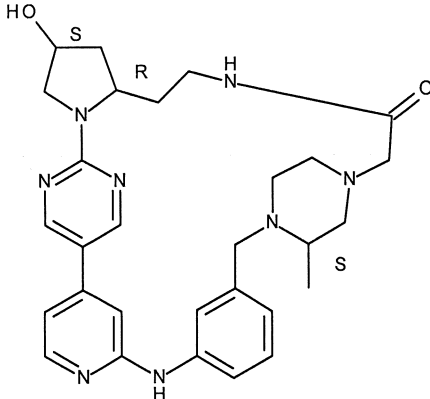
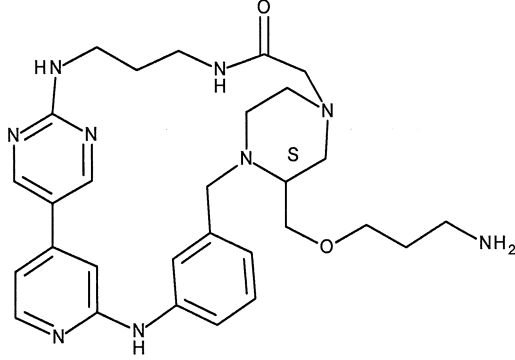
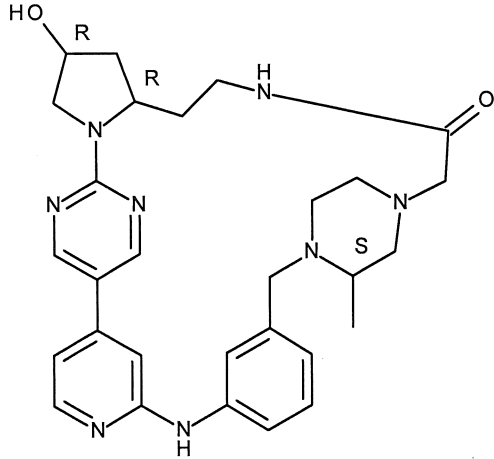
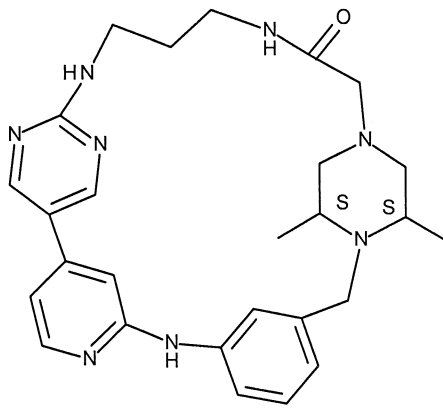
Trong trường hợp không có dạng hóa học lập thể đặc thù được chỉ ra đối với trung tâm lập thể (stereocenter) của hợp chất, điều này có nghĩa là hợp chất thu được dưới dạng hỗn hợp chứa các chất đồng phân đối ảnh R và S.

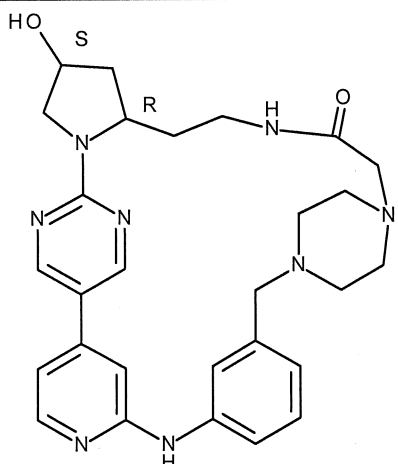
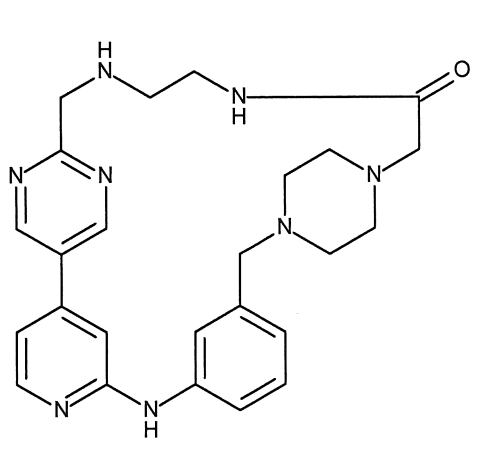
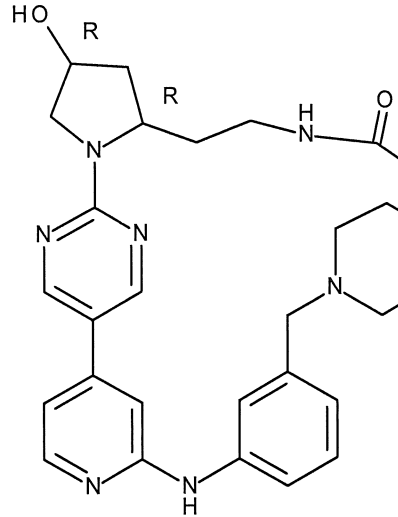
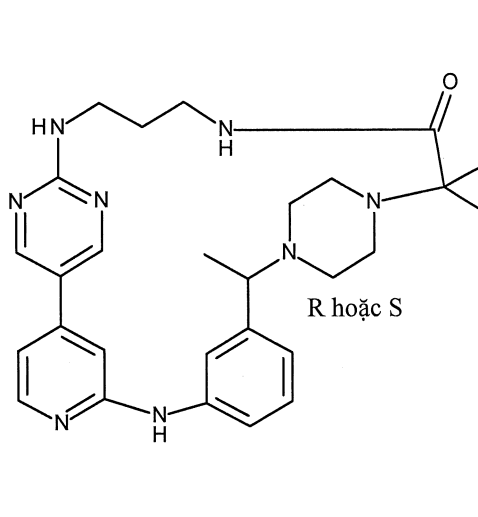
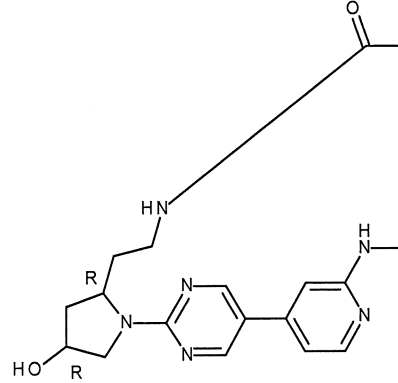
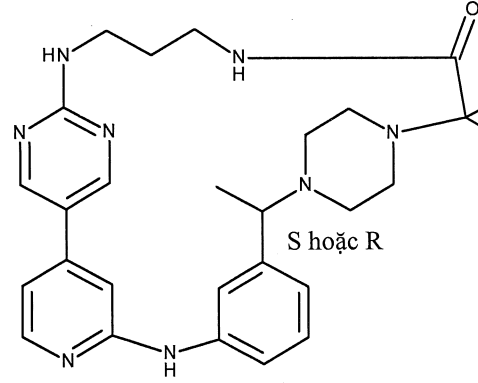
Các giá trị hệ số tỷ lệ của muối hoặc hàm lượng axit trong các hợp chất như được cung cấp ở đây, là các hợp chất thu được qua thử nghiệm và có thể thay đổi phụ thuộc vào phương pháp phân tích được sử dụng (đối với các hợp chất trong bảng 1, ^1H NMR và/hoặc phép phân tích cơ bản được sử dụng). Trong trường hợp không có dạng muối được chỉ ra, hợp chất thu được dưới dạng bazơ tự do.

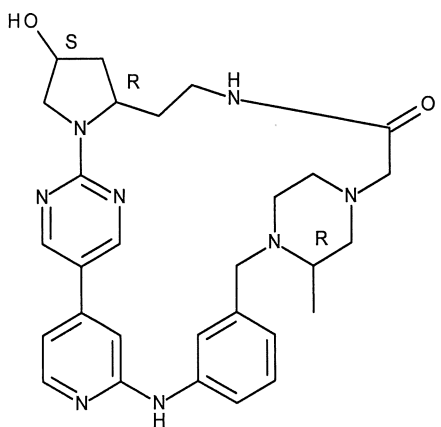
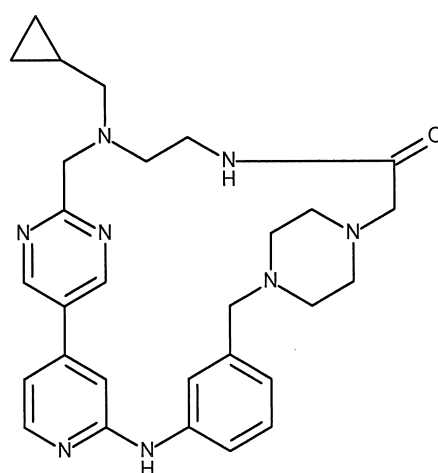
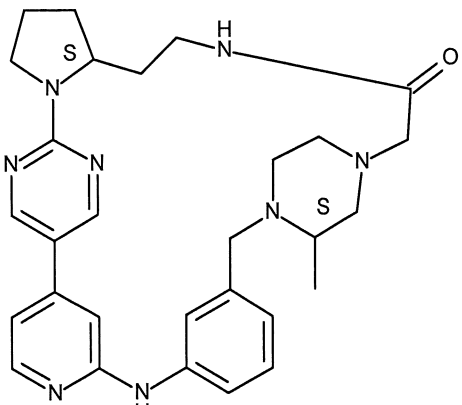
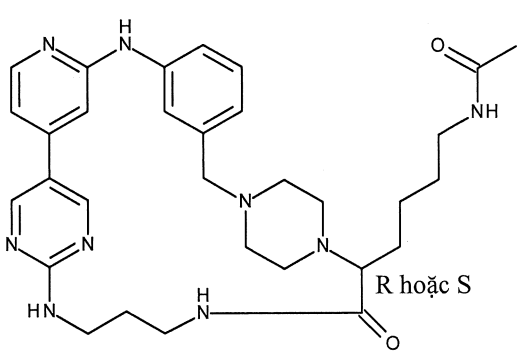
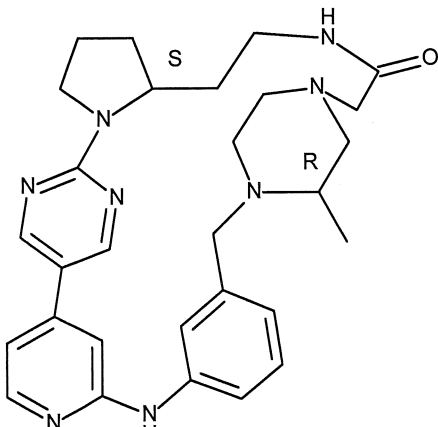
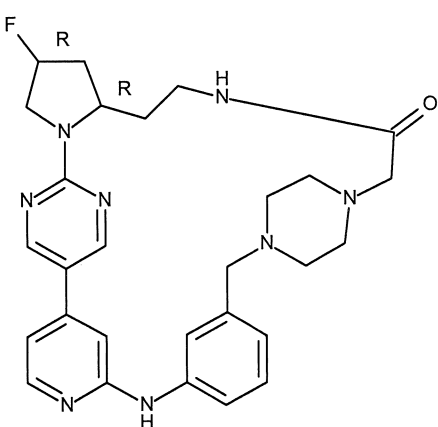
Bảng 1: các hợp chất (“TFA” có nghĩa là axit trifloaxetic)

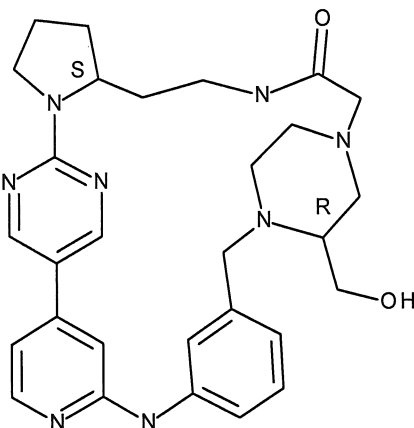
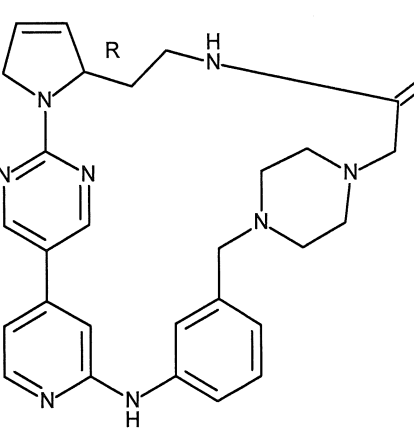
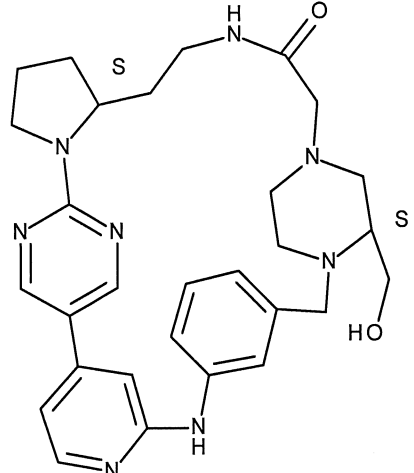
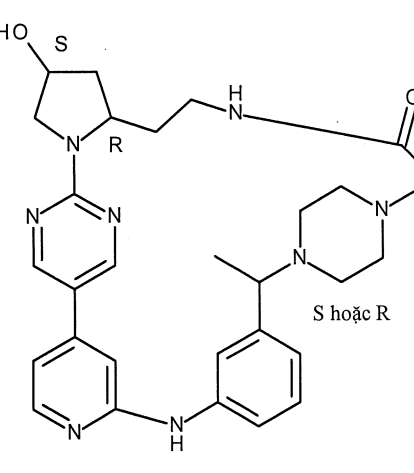
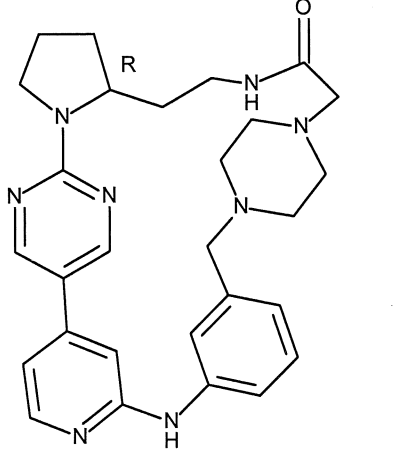
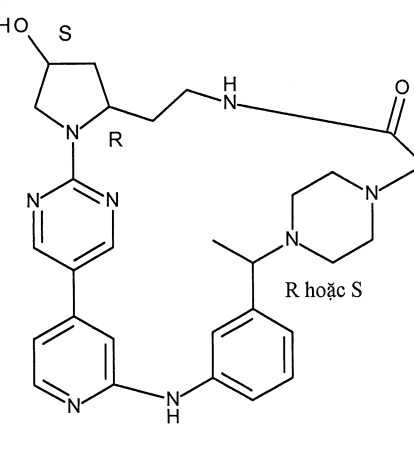
	
Hợp chất 64; phương pháp B3	Hợp chất 141; phương pháp B17
	
Hợp chất 63; phương pháp B3	Hợp chất 4; phương pháp B1

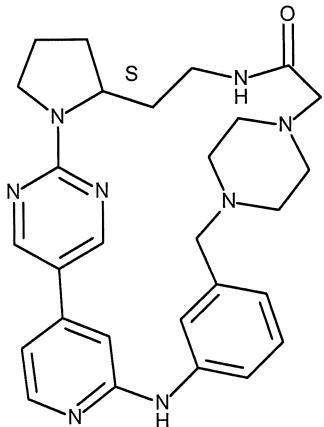
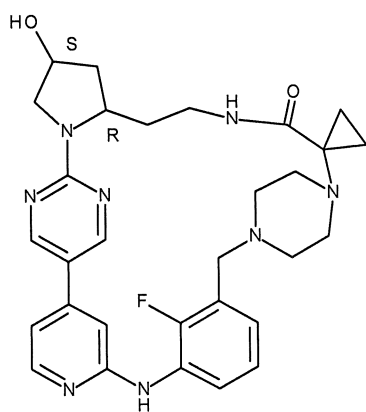
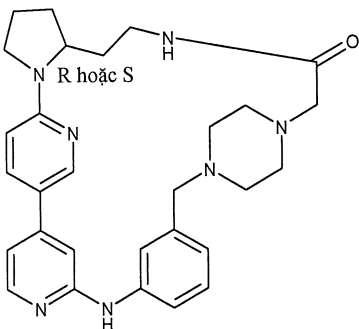
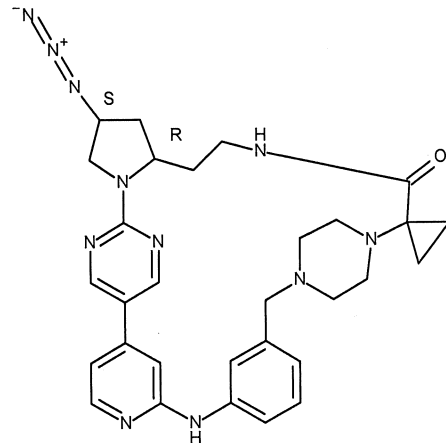
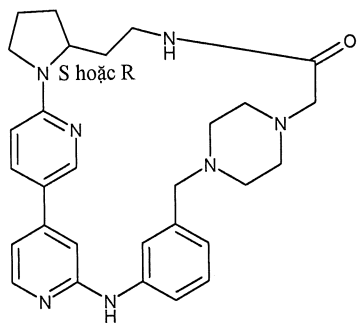
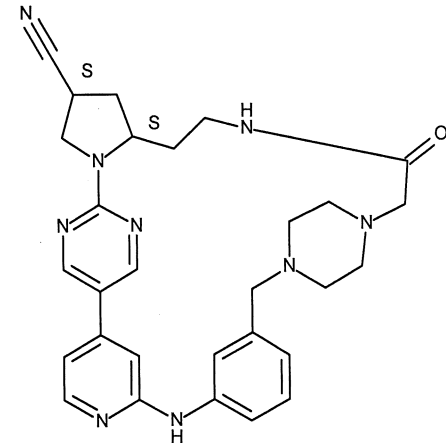
	
Hợp chất 56; phương pháp B3	Hợp chất 114; phương pháp C4.a

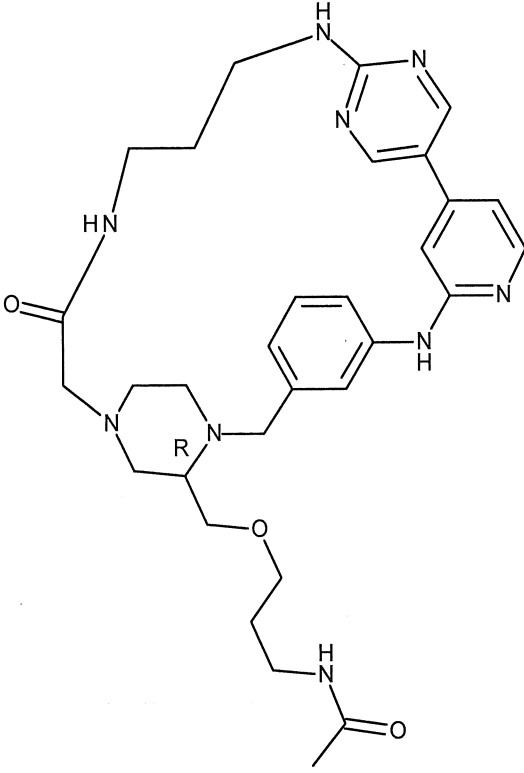
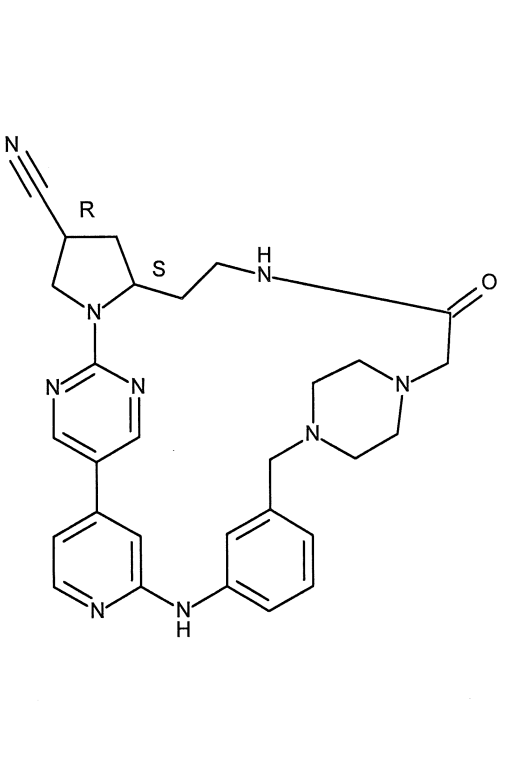
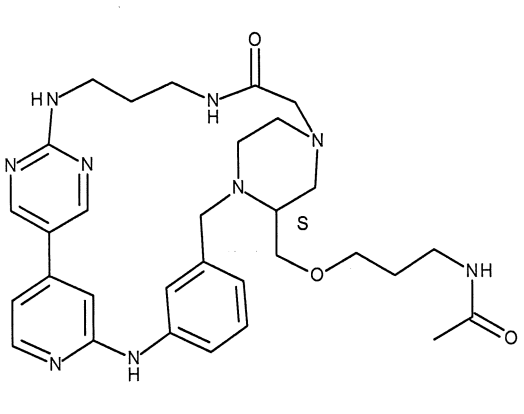
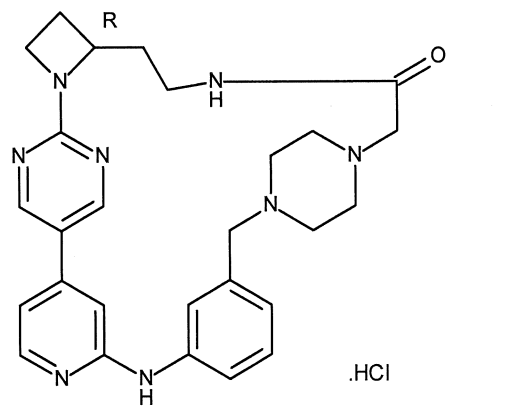
	
Hợp chất 57; phương pháp B3	Hợp chất 20; phương pháp B1
	
Hợp chất 62; phương pháp B3	Hợp chất 148; phương pháp C10.a
	
Hợp chất 61; phương pháp B3	Hợp chất 34; phương pháp B2

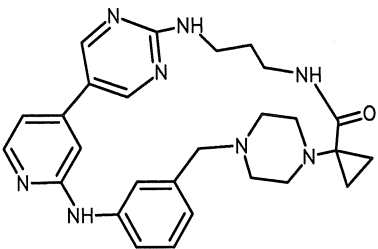
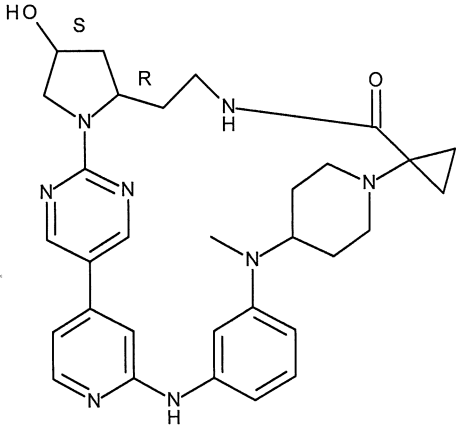
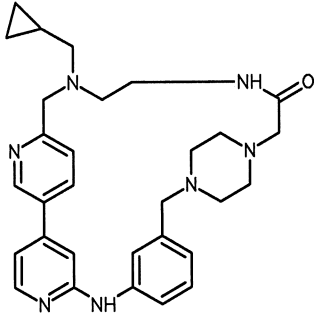
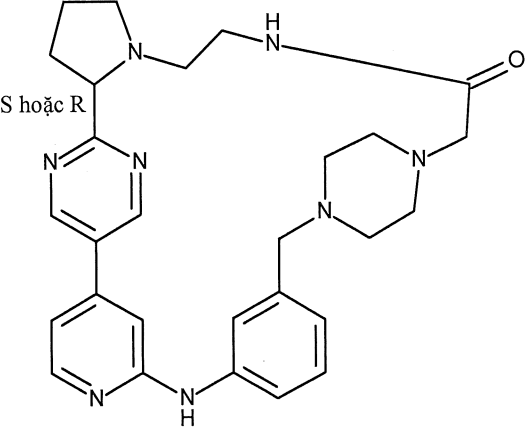
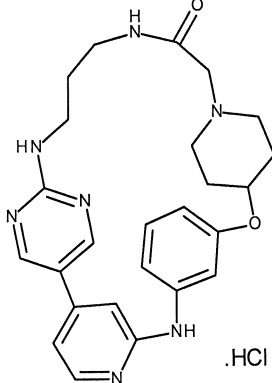
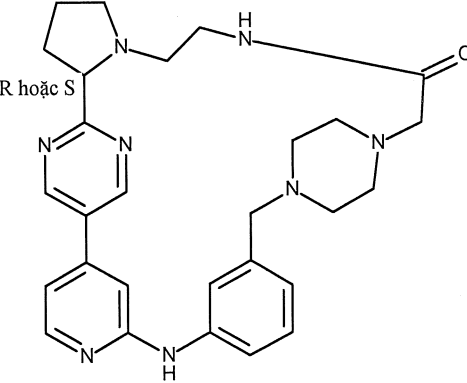
	
Hợp chất 55; phương pháp B3	Hợp chất 127; phương pháp B12
	 R hoặc S
Hợp chất 54; phương pháp B3	Hợp chất 22; phương pháp C1
	 S hoặc R
Hợp chất 60; phương pháp B3	Hợp chất 23; phương pháp C1

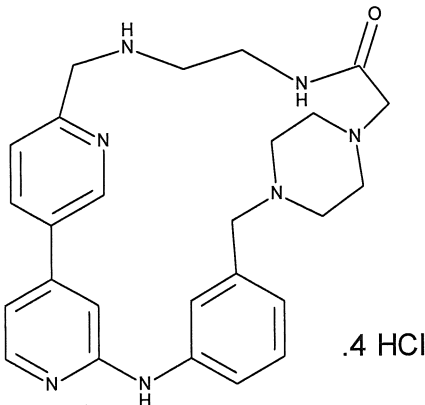
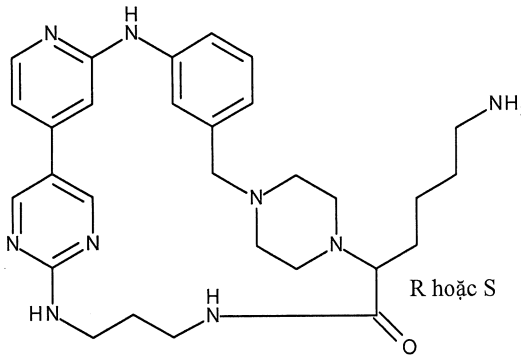
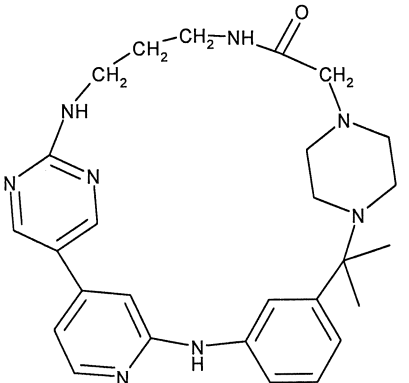
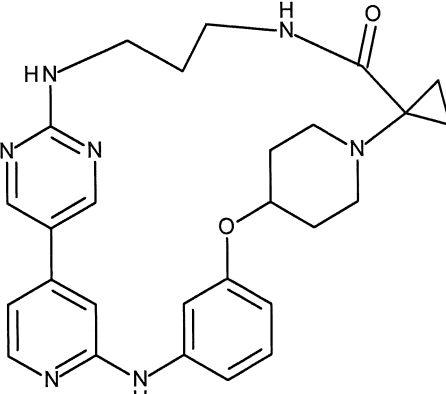
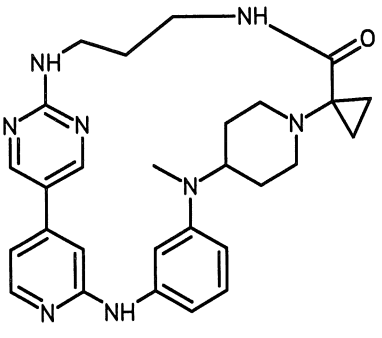
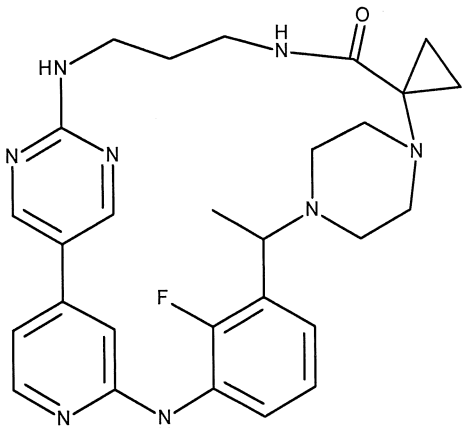
	
Hợp chất 59; phương pháp B3	Hợp chất 128; phương pháp C6
	
Hợp chất 47; phương pháp B3	Hợp chất 109; phương pháp C1
	
Hợp chất 48; phương pháp B3	Hợp chất 80; phương pháp C2.a

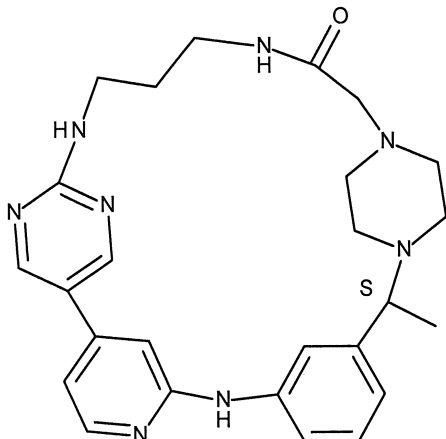
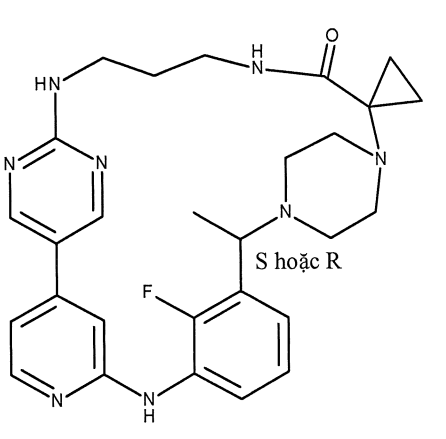
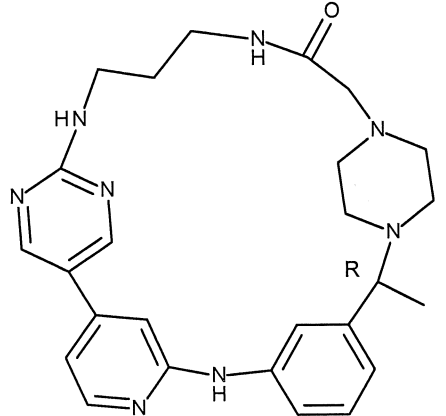
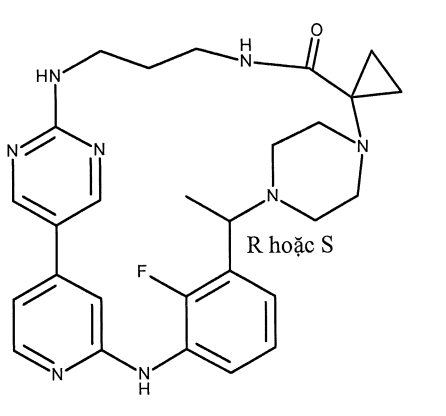
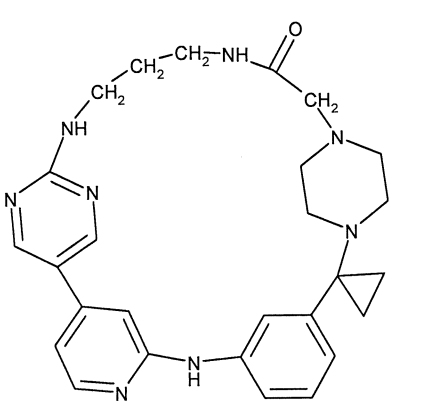
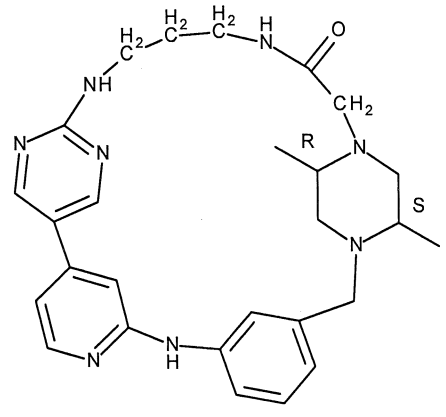
	
Hợp chất 46; phương pháp B3	Hợp chất 81; phương pháp C2.a
	
Hợp chất 44; phương pháp B3	Hợp chất 66; phương pháp C1
	
Hợp chất 45; phương pháp B3	Hợp chất 65; phương pháp C1

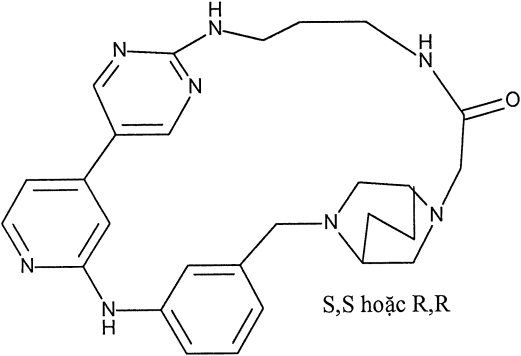
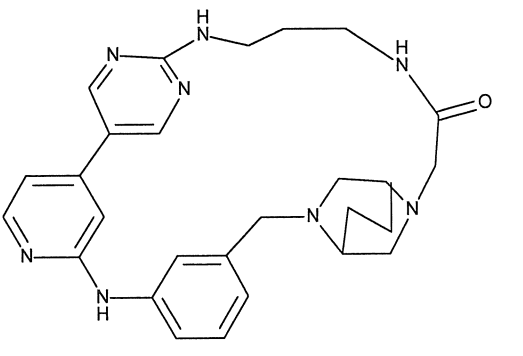
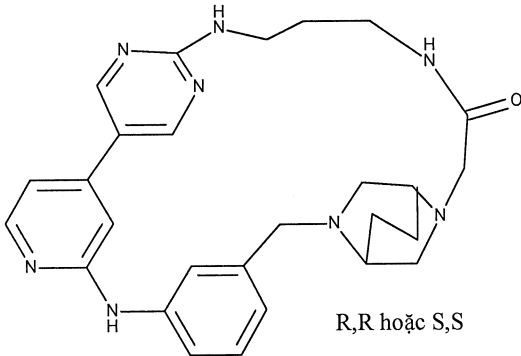
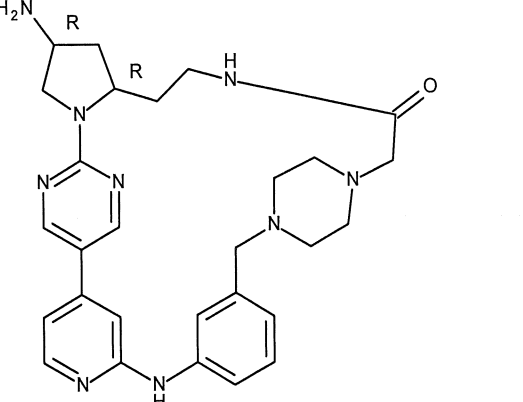
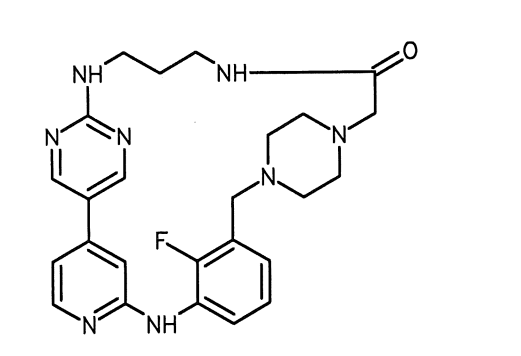
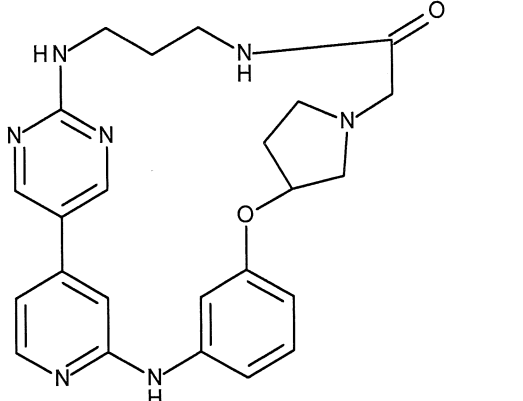
	
Hợp chất 43; phương pháp B3	Hợp chất 53; phương pháp B3
	
Hợp chất 143; phương pháp C1	Hợp chất 83; phương pháp C2.a
	
Hợp chất 142; phương pháp C1	Hợp chất 78; phương pháp B4

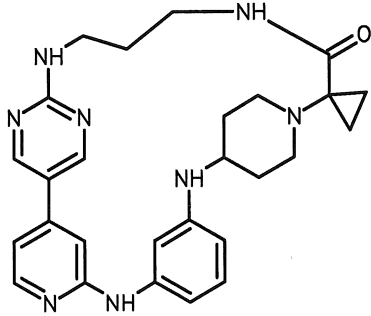
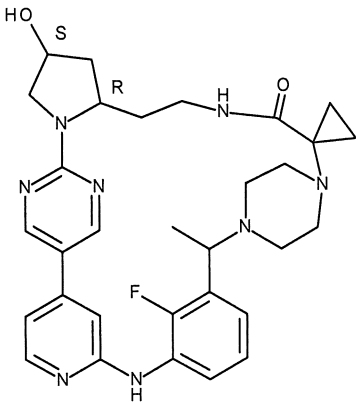
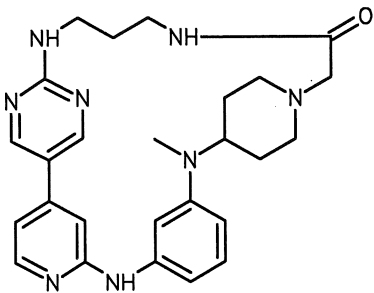
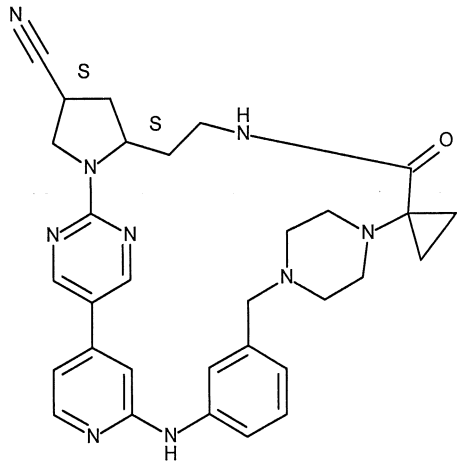
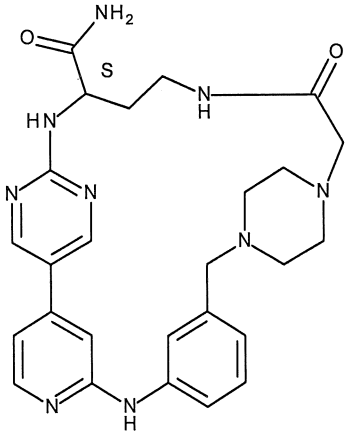
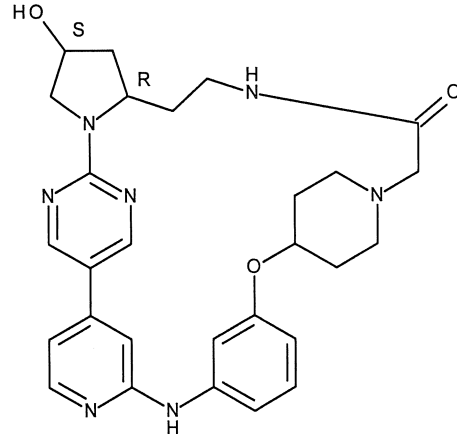
	
Hợp chất 115; phương pháp C4.b	Hợp chất 77; phương pháp B4
	
Hợp chất 149; phương pháp C10.b	Hợp chất 49; phương pháp B3

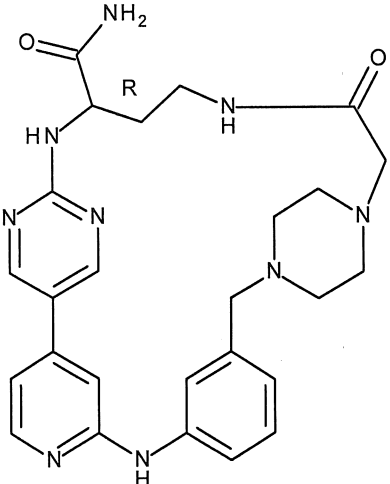
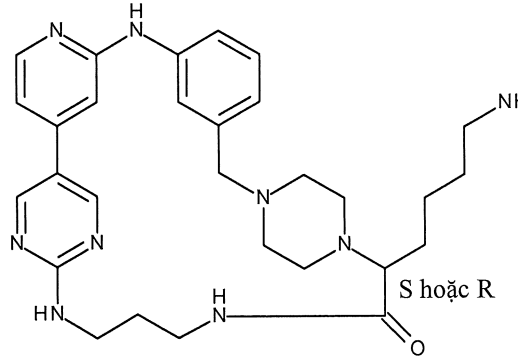
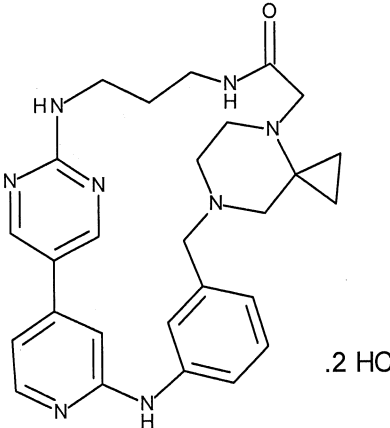
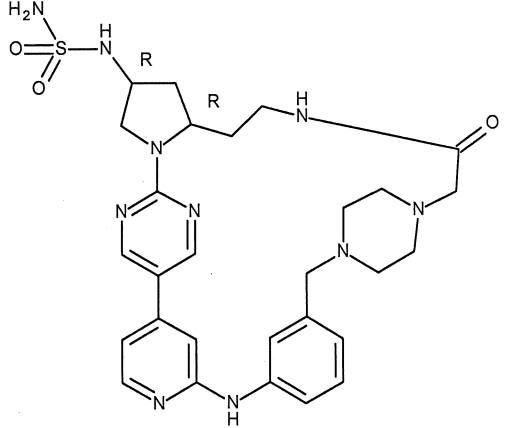
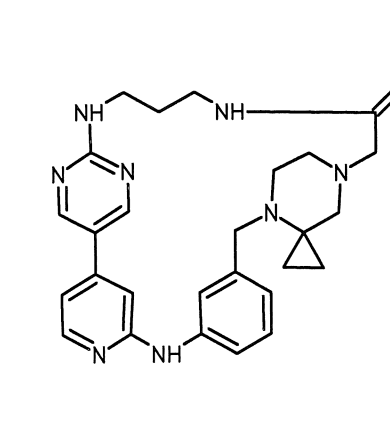
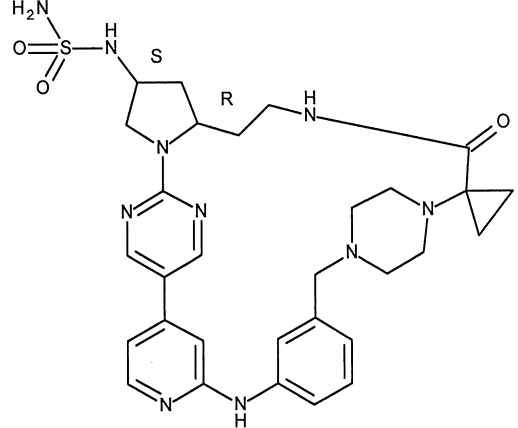
	
Hợp chất 107; phương pháp B8	Hợp chất 104; phương pháp B6
	
Hợp chất 146; phương pháp C8	Hợp chất 139; phương pháp C1
	
Hợp chất 90; phương pháp B5	Hợp chất 138; phương pháp C1

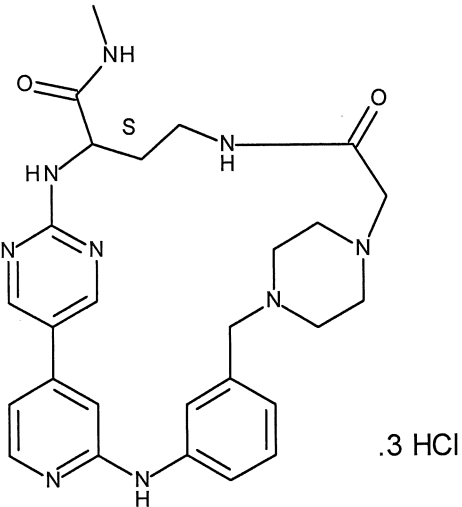
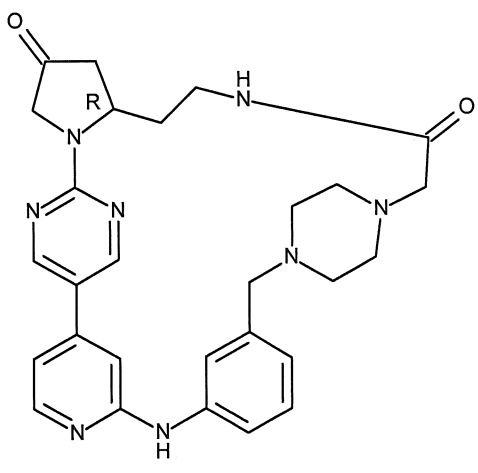
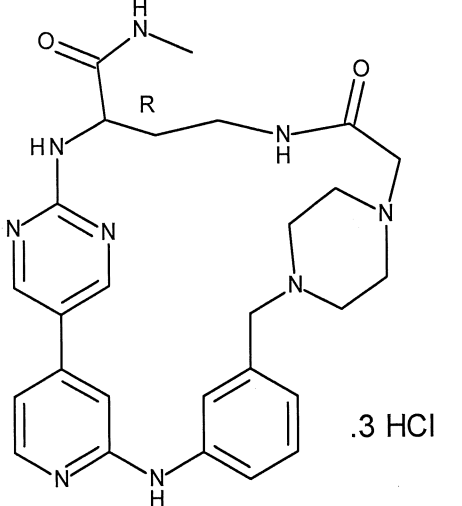
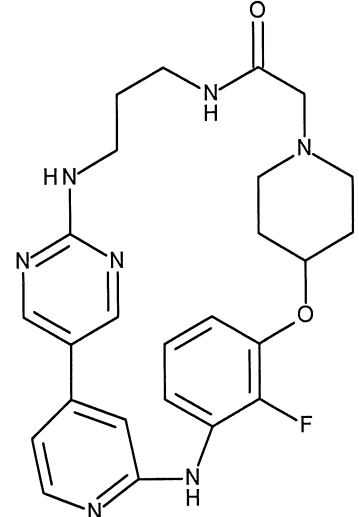
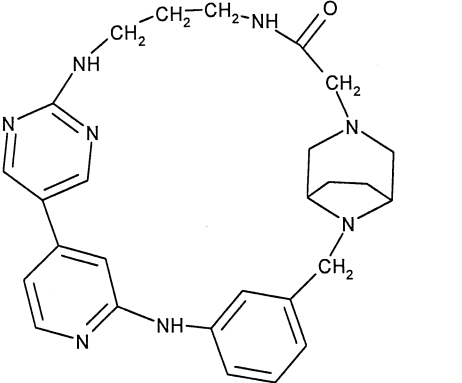
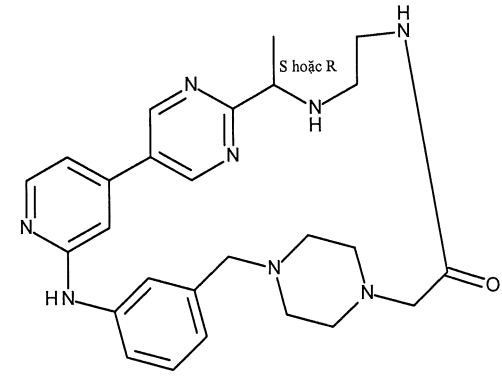
 .4 HCl	 R hoặc S
Hợp chất 145; phương pháp B19	Hợp chất 113; phương pháp C3
	
Hợp chất 74; phương pháp B7	Hợp chất 95; phương pháp B5
	
Hợp chất 102; phương pháp B6	Hợp chất 32; phương pháp B1

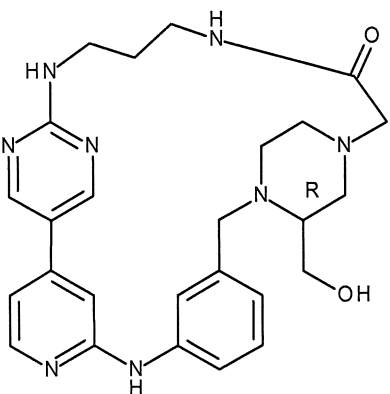
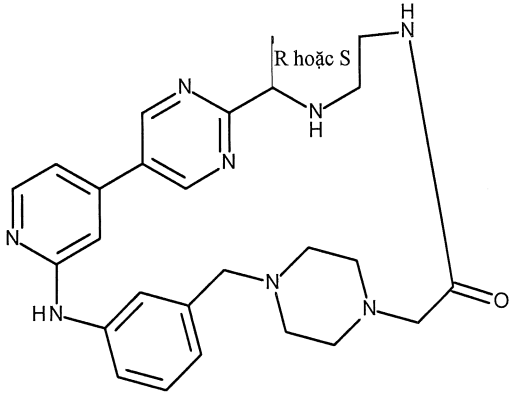
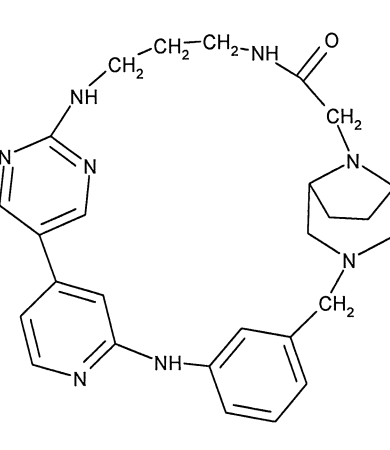
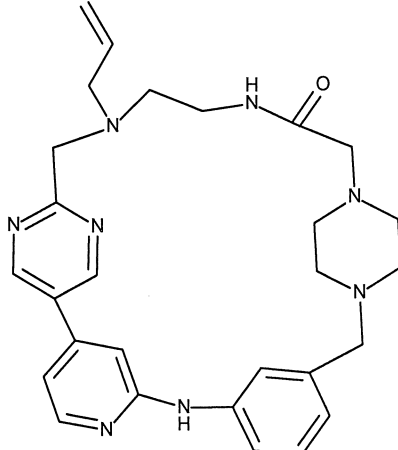
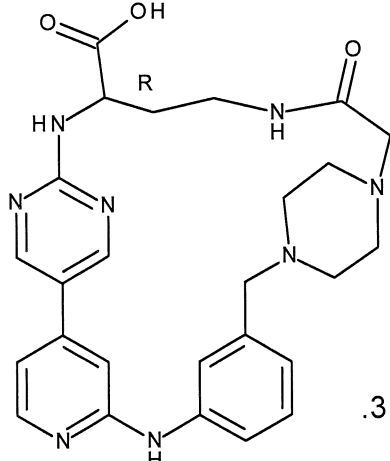
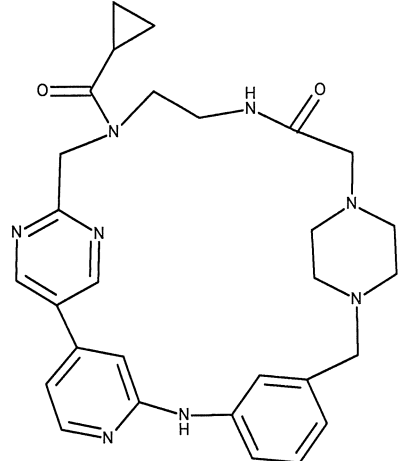
	
Hợp chất 75; phương pháp B7	Hợp chất 12; phương pháp C1
	
Hợp chất 76; phương pháp B7	Hợp chất 11; phương pháp C1
	
Hợp chất 73; phương pháp B7	Hợp chất 35; phương pháp B2

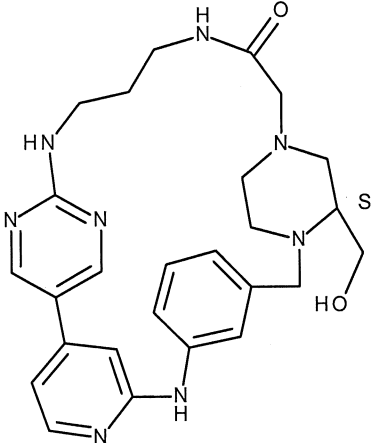
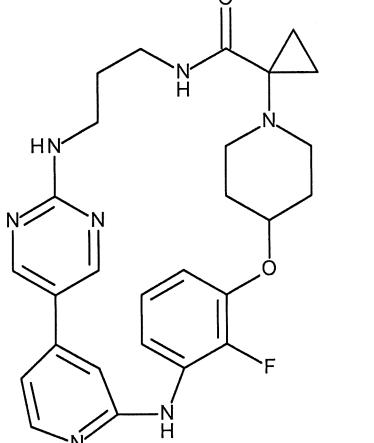
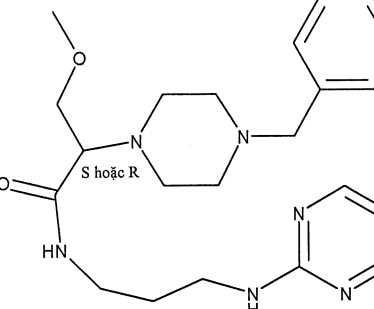
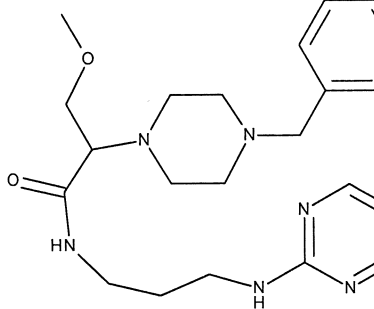
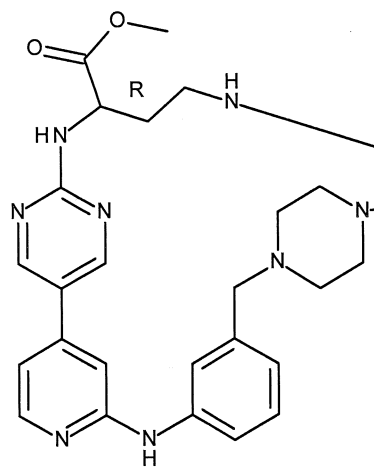
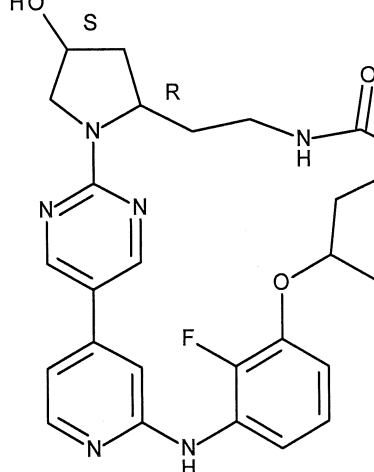
 S,S hoặc R,R	
S,S hoặc R,R Hợp chất 26; phương pháp C	Hợp chất 24; phương pháp B1
 R,R hoặc S,S	
R,R hoặc S,S Hợp chất 25; phương pháp C	Hợp chất 84; phương pháp C2.c
	
Hợp chất 1; phương pháp B1	Hợp chất 93; phương pháp B5

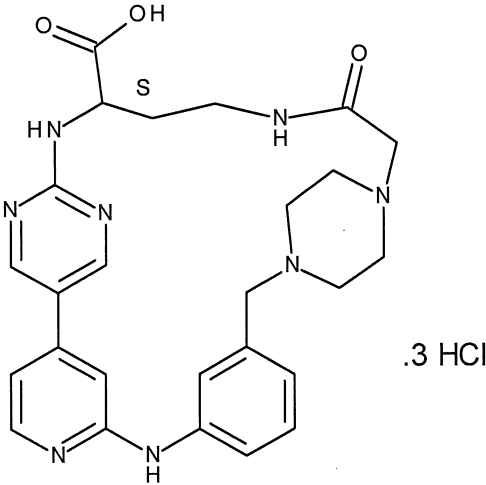
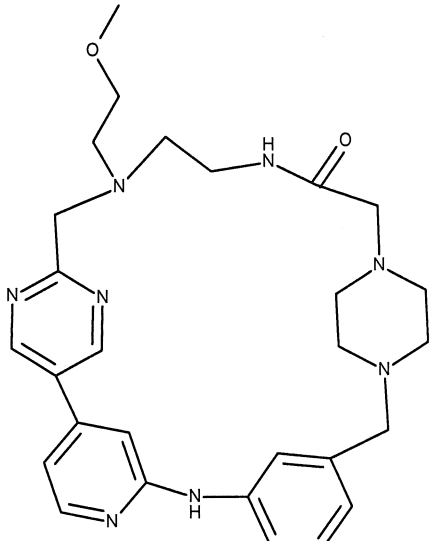
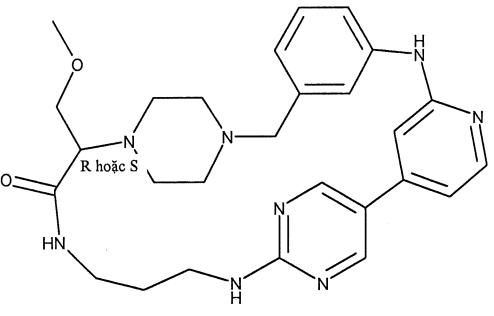
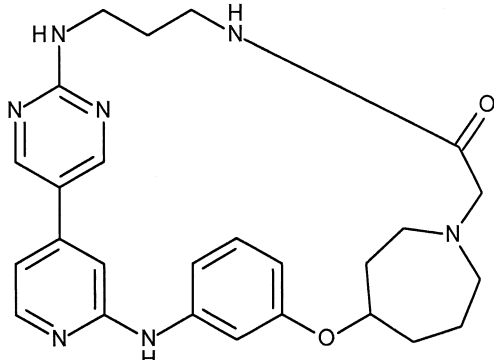
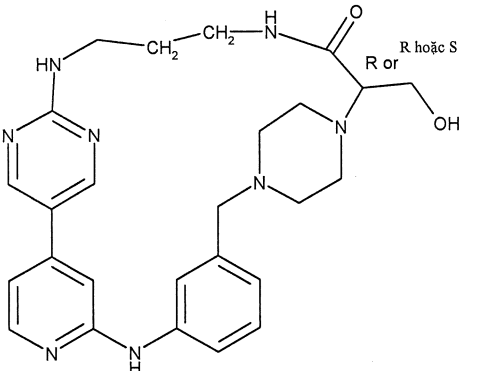
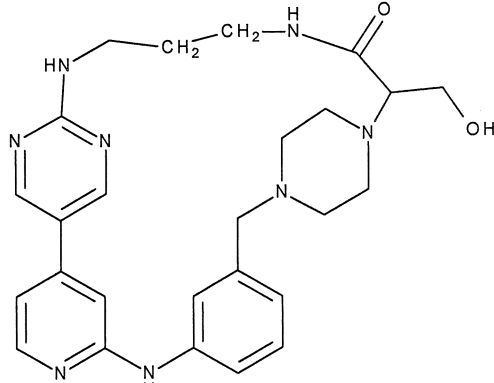
	
Hợp chất 100; phương pháp B6	Hợp chất 52; phương pháp B3
	
Hợp chất 101; phương pháp B6	Hợp chất 79; phương pháp B4
 .3 TFA	
Hợp chất 121; phương pháp C5.b	Hợp chất 99; phương pháp B5a

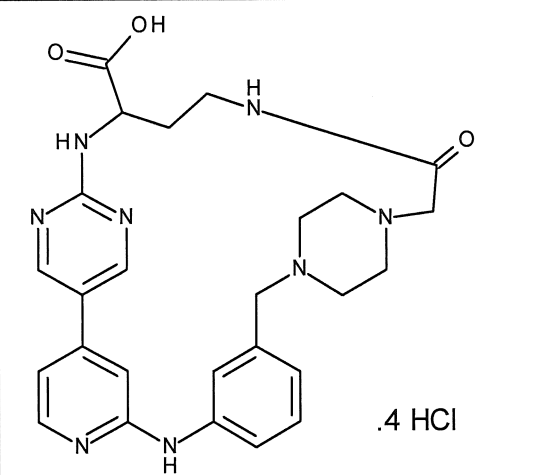
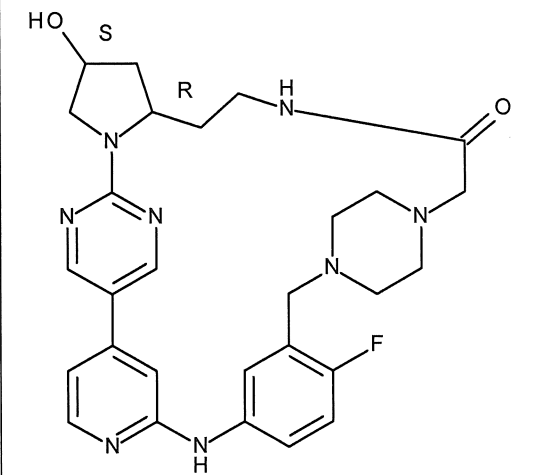
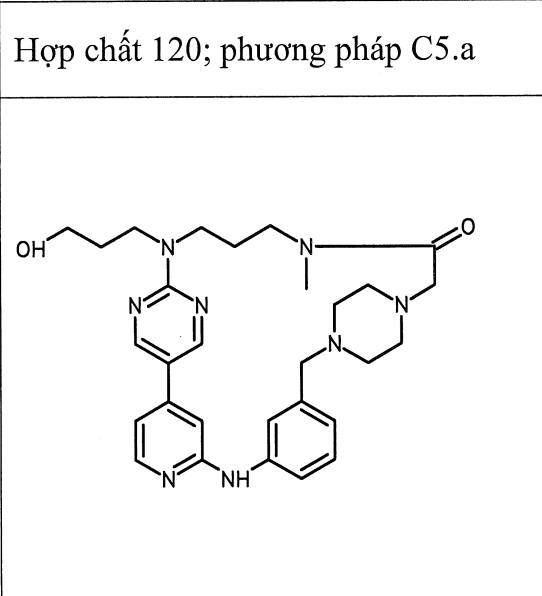
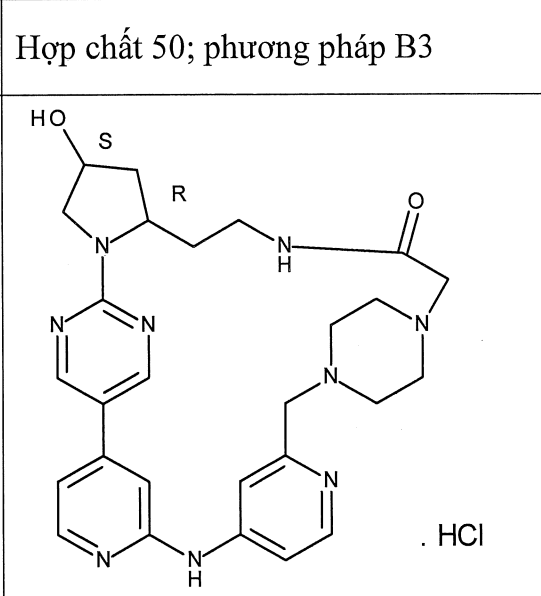
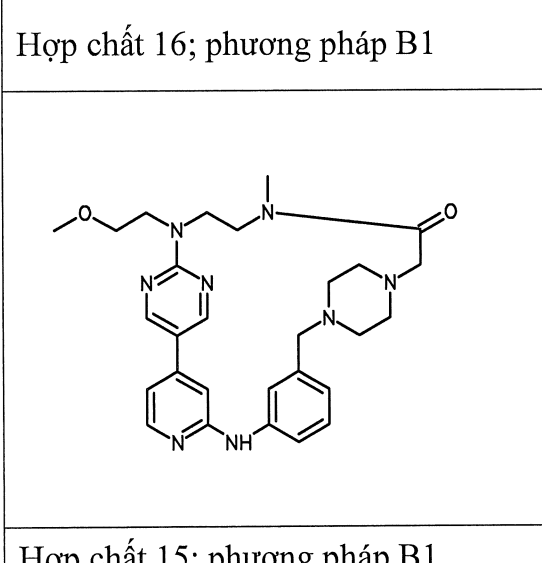
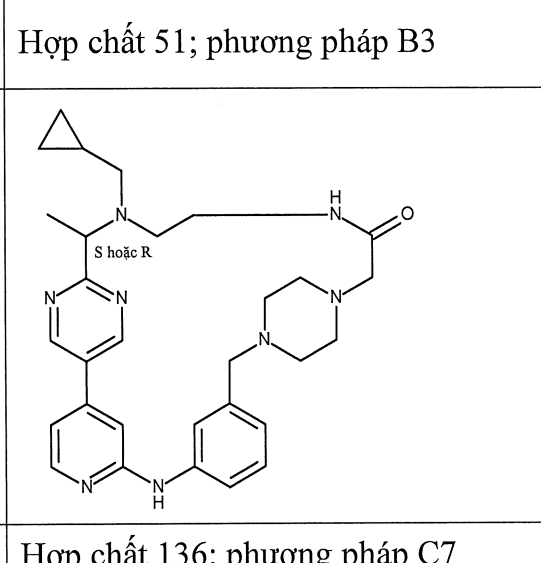
 .3 TFA	 S hoặc R
Hợp chất 123; phương pháp C5.b	Hợp chất 112; phương pháp C3
 .2 HCl	
Hợp chất 28; phương pháp B1	Hợp chất 86; phương pháp C2.d
	
Hợp chất 27; phương pháp B1	Hợp chất 87; phương pháp C2.d

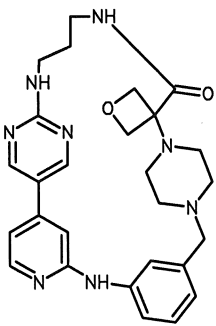
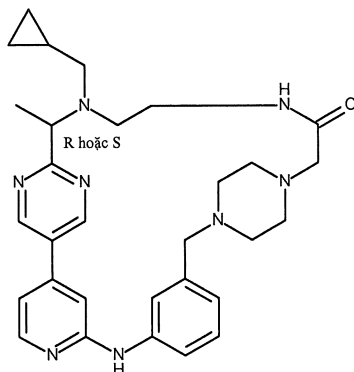
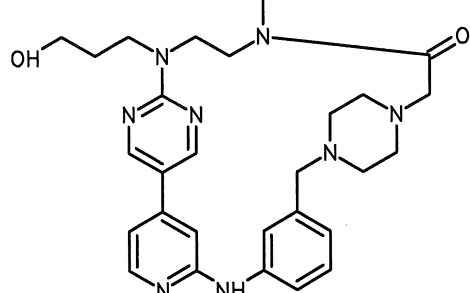
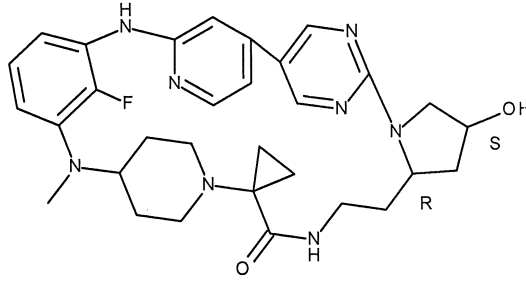
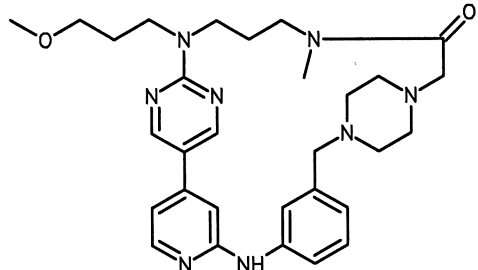
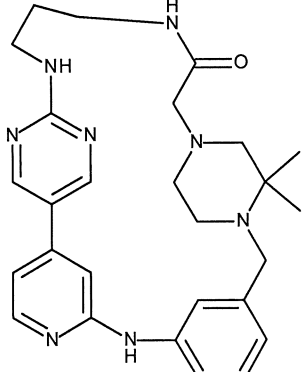
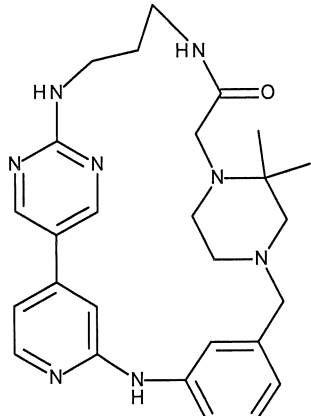
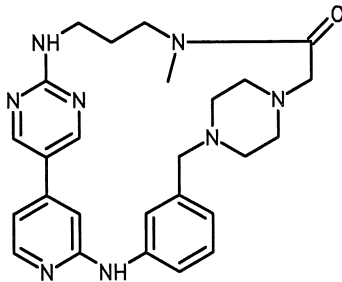
 .3 HCl	 R
Hợp chất 122; phương pháp C5.b	Hợp chất 88; phương pháp C2.e
 .3 HCl	 F
Hợp chất 124; phương pháp C5.b	Hợp chất 91; phương pháp B5
 CH₂-CH₂-CH₂-NH	 S hoặc R
Hợp chất 41; phương pháp B2	Hợp chất 133; phương pháp C1

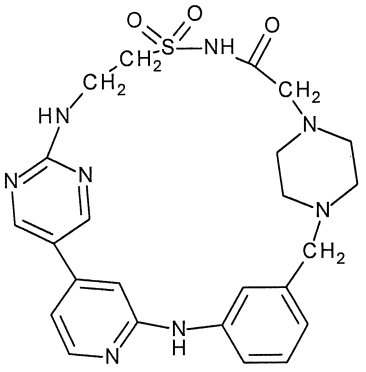
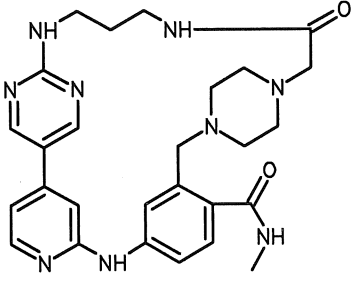
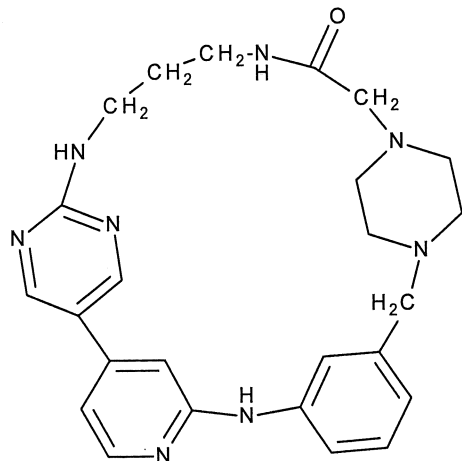
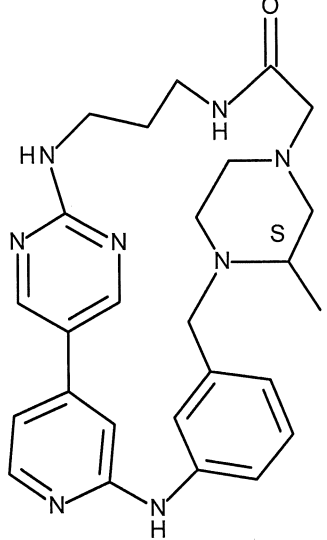
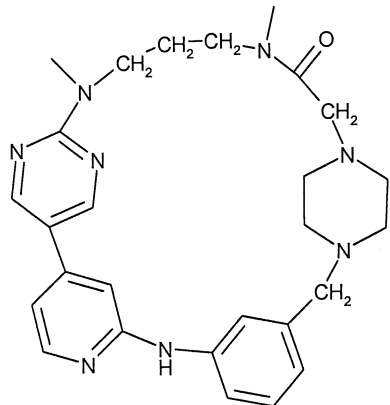
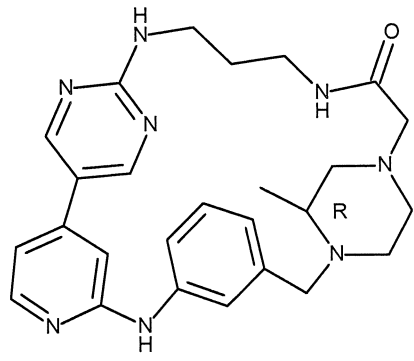
	
Hợp chất 8; phương pháp B1	Hợp chất 134; phương pháp C1
	
Hợp chất 42; phương pháp B2	Hợp chất 130; phương pháp B13
	
Hợp chất 119; phương pháp C5.a	Hợp chất 131; phương pháp B13

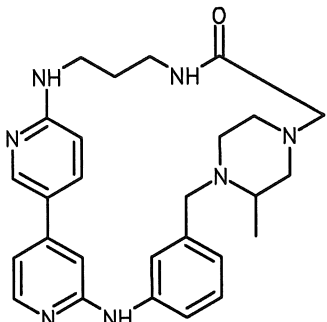
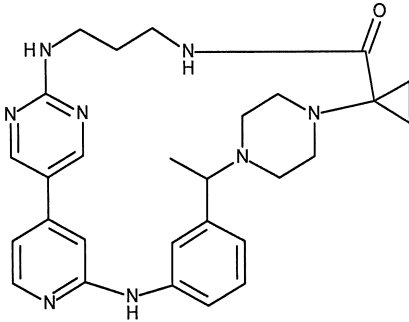
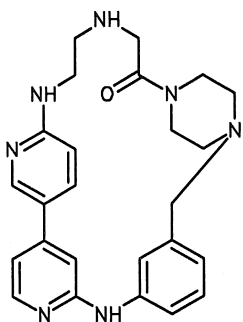
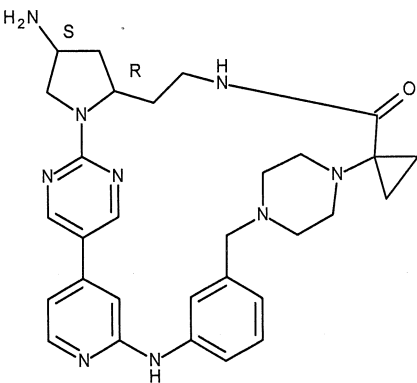
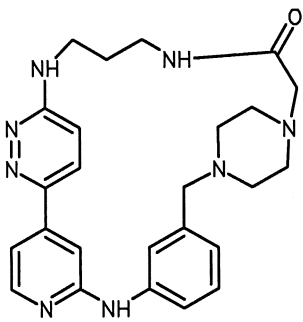
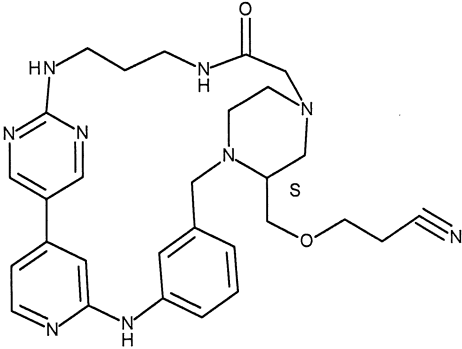
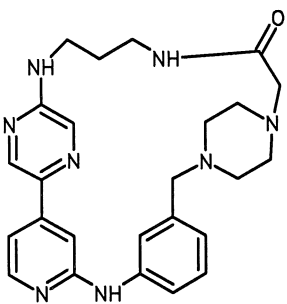
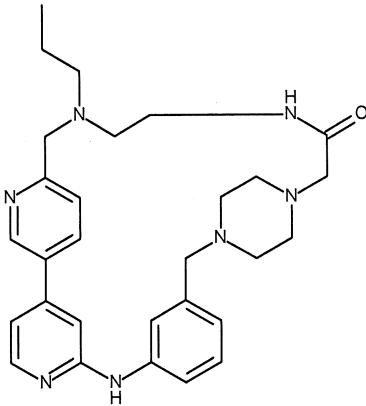
	
Hợp chất 7; phương pháp B1	Hợp chất 89; phương pháp B5
	
Hợp chất 6; phương pháp C1	Hợp chất 31; phương pháp B1
	
Hợp chất 118; phương pháp B9	Hợp chất 96; phương pháp B5

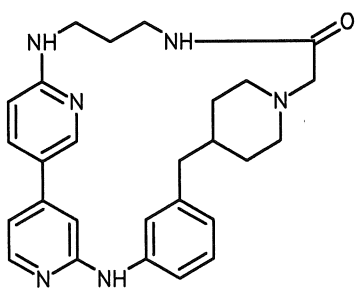
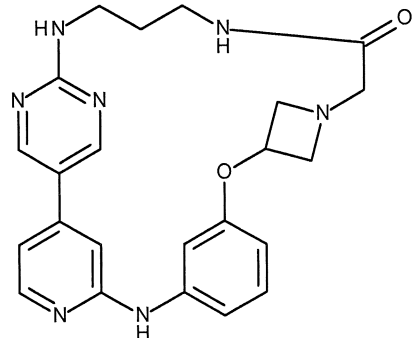
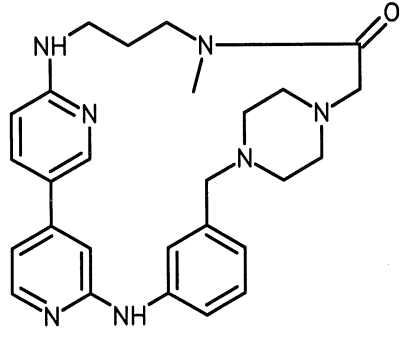
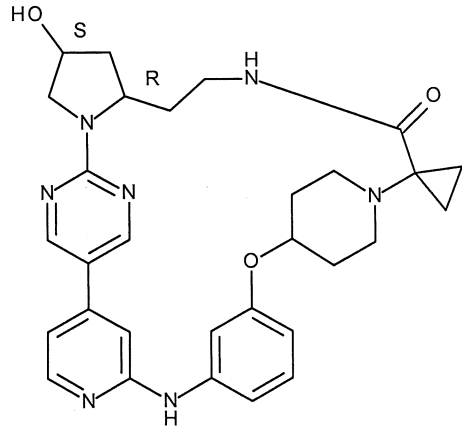
 .3 HCl	
Hợp chất 117; phương pháp C5.a	Hợp chất 129; phương pháp B13
 R hoặc S	
Hợp chất 5; phương pháp C1	Hợp chất 94; phương pháp B5
 R or S	
Hợp chất 3; phương pháp C1	Hợp chất 30; phương pháp B1

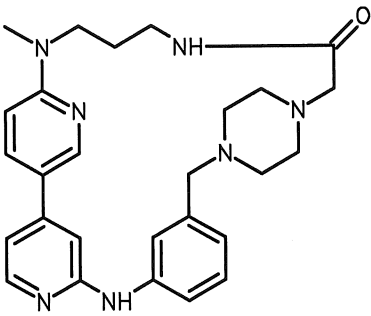
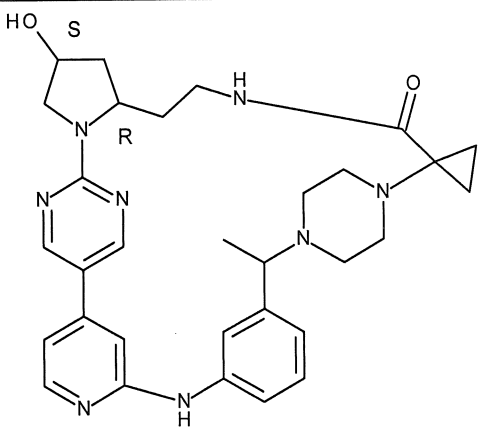
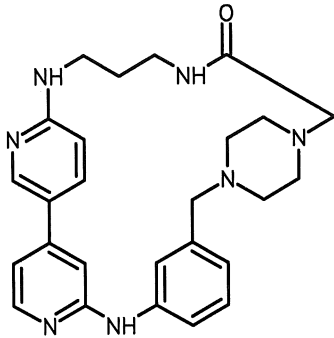
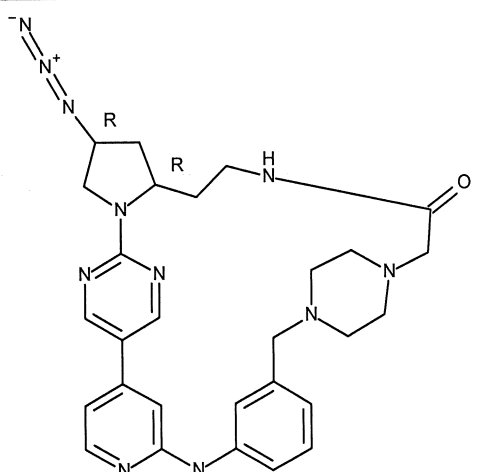
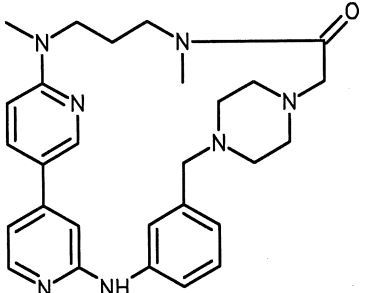
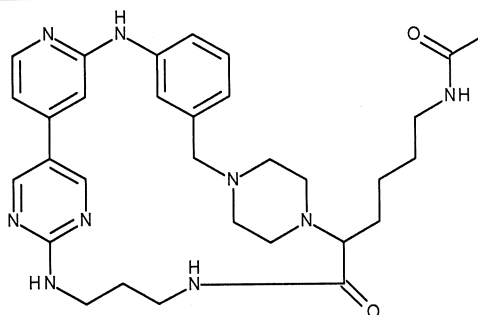
 Hợp chất 120; phương pháp C5.a	 Hợp chất 50; phương pháp B3
 Hợp chất 16; phương pháp B1	 Hợp chất 51; phương pháp B3
 Hợp chất 15; phương pháp B1	 Hợp chất 136; phương pháp C7

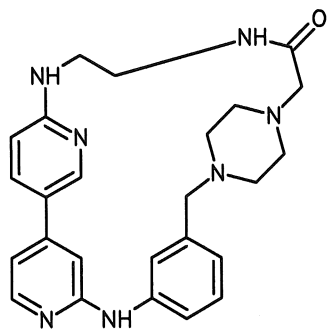
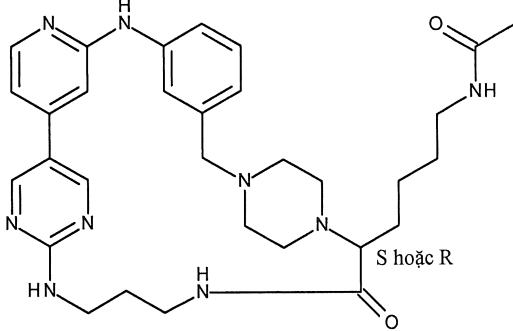
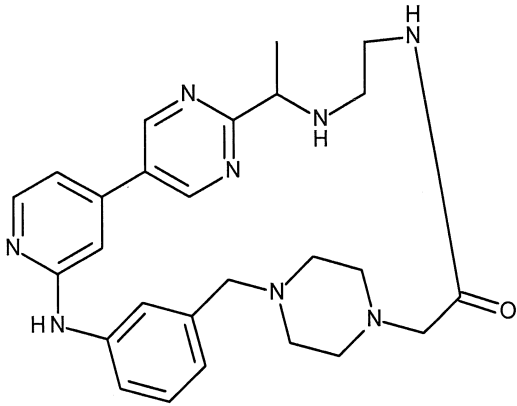
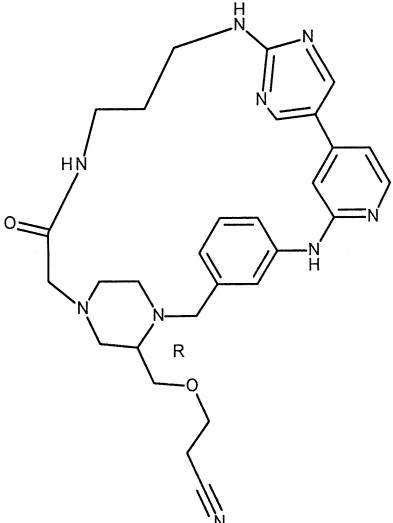
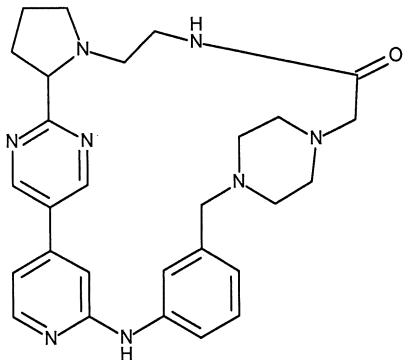
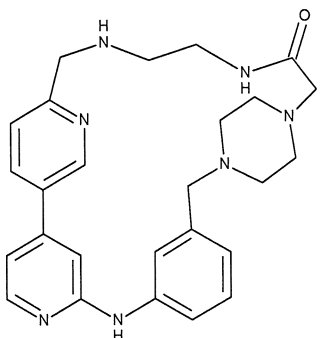
	
Hợp chất 10; phương pháp B1	Hợp chất 137; phương pháp C7
	
Hợp chất 17; phương pháp B1	Hợp chất 105; phương pháp B6
	 .3 HCl
Hợp chất 14; phương pháp B1	Hợp chất 19; phương pháp B1
	
Hợp chất 18; phương pháp B1	Hợp chất 13; phương pháp B1

	
Hợp chất 126; phương pháp B11	Hợp chất 9; phương pháp B1
	
Hợp chất 33; phương pháp B2	Hợp chất 36; phương pháp B2
	
Hợp chất 38; phương pháp B2	Hợp chất 40; phương pháp B2

	
Hợp chất 71; phương pháp B15	Hợp chất 21; phương pháp B1
	
Hợp chất 144; phương pháp B18	Hợp chất 85; phương pháp C2.c
	
Hợp chất 37; phương pháp B2	Hợp chất 29; phương pháp B1
	

Hợp chất 39; phương pháp B2	Hợp chất 147; phương pháp C9
	
Hợp chất 140; phương pháp B16	Hợp chất 92; phương pháp B5
	
Hợp chất 69; phương pháp B15	Hợp chất 97; phương pháp B5

	
Hợp chất 72; phương pháp B15	Hợp chất 58; phương pháp B3
	
Hợp chất 67; phương pháp B15	Hợp chất 82; phương pháp C2.b
	
Hợp chất 68; phương pháp B15	Hợp chất 108; phương pháp B8

	
Hợp chất 70; phương pháp B15	Hợp chất 110; phương pháp C1
	
Hợp chất 132; phương pháp B14	Hợp chất 111; phương pháp B8
	
Hợp chất 135; phương pháp B14	Hợp chất 145a; phương pháp B19

Phân phân tích

LCMS (Phương pháp sắc ký lỏng/Phổ khối)

Quy trình chung của LCMS

Phương pháp đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được thực hiện bằng cách sử dụng bơm LC, mảng điốt (DAD) hoặc máy dò UV và cột như nêu cụ thể trong các phương pháp tương ứng. Nếu cần, có thể bao gồm cả máy dò bổ sung (xem bảng về các phương pháp dưới đây).

Dòng đi ra khỏi cột được đưa vào thiết bị đo khối phổ (MS) được chế tạo có nguồn ion áp suất khí quyển. Việc cài đặt các thông số điều chỉnh (ví dụ, khoảng quét, thời gian dừng...) để thu được các ion cho phép xác định trọng lượng phân tử (MW) của một đồng vị không chiếm ưu thế của hợp chất là đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Việc thu dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm thích hợp.

Các hợp chất được mô tả bằng thời gian lưu thử nghiệm của chúng (R_t) và các ion. Nếu bảng dữ liệu không nêu rõ ràng, thì ion phân tử được ghi nhận tương ứng với $[M+H]^+$ (phân tử được proton hóa) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử được khử proton hóa). Đối với hợp chất không ion hóa trực tiếp thì loại sản phẩm cộng sẽ được xác định (nghĩa là $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, v.v.). Đối với các phân tử có nhiều mẫu đồng vị (ví dụ, Br hoặc Cl), giá trị được ghi nhận là giá trị thu được cho đồng vị có số khối thấp nhất. Tất cả các kết quả thu được đều có sai số thử nghiệm mà thường đi kèm với phương pháp được sử dụng.

Dưới đây, “SQD” có nghĩa là máy dò mạch bốn cực đơn, “MSD” máy dò chọn lọc khối, “RT” nhiệt độ trong phòng, “BEH” thể hỗn hợp etylsiloxan/silic dioxit được bắc cầu, “DAD” máy dò mảng điốt, “HSS” silic dioxit độ bền cao.

Bảng 2: Tập hợp các phương pháp LCMS (Lưu lượng được tính bằng mL/phút; nhiệt độ cột (T) tính bằng °C; Thời gian chạy tính bằng phút).

Phương pháp LCMS	Thiết bị	Cột	Pha động	Gradient	Dòng Cột T	Thời gian chạy
1	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters: HSS T3 (1,8µm, 2,1*100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong H ₂ O 95% + CH ₃ CN 5% B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong thời gian 2,10 phút, đến 0% A trong thời gian 0,90 phút, đến 5% A trong thời gian 0,5 phút	0,8 ----- 55	3,5
2	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters: HSS T3 (1,8µm, 2,1*100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong thời gian 2,10 phút, đến 0% A trong thời gian 0,90 phút, đến 5% A trong thời gian 0,5 phút	0,7 ----- 55	3,5
3	Waters: Acquity UPLC® - DAD và Quattro Micro™	Waters: BEH C18 (1,7µm, 2,1x100mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN, B: CH ₃ CN	84,2% A trong thời gian 0,49 phút, đến 10,5% A trong thời gian 2,18 phút, được giữ trong thời gian 1,94 phút, quay lại đến 84,2% A trong thời gian 0,73 phút, được giữ trong thời gian 0,73 phút.	0,343 ----- 40	6,2
4	Agilent 1100-UV 220nm	YMC-PACK ODS-AQ, 50×2,0mm 5µm	A: 0,1% TFA trong H ₂ O B: 0,05 TFA trong CH ₃ CN	100% A được giữ trong thời gian 1 phút từ 100% A đến 40% A trong thời gian 4 phút, được giữ trong thời gian 2,5 phút, đến 100% A trong thời gian 0,5 phút được giữ trong thời gian 2 phút.	0,8 ----- 50	10,0

Phương pháp LCMS	Thiết bị	Cột	Pha động	Gradient	Dòng Cột T	Thời gian chạy
5	Agilent 1100-UV 220nm	XBridge ShieldRP18, 50*2,1mm 5 μ m	A: 0,05%NH ₃ trong H ₂ O B: CH ₃ CN	100% A được giữ trong thời gian 1 phút từ 100% đến 40% A trong thời gian 4 phút, được giữ trong thời gian 2,5 phút, đến 100% A trong thời gian 0,5 phút được giữ trong thời gian 2 phút.	0,8 ----- 40	10,0
6	Waters: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Waters: BEH C18 (1,7 μ m, 2,1*50mm)	A: 0,1% HCOOH + 5% CH ₃ OH trong H ₂ O B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 0% A trong thời gian 2,5 phút, đến 5% A trong thời gian 0,5 phút.	0,8 ----- 55	3

Nhiệt độ nóng chảy

Đối với các hợp chất 14, 15, 70, 71 và 144, nhiệt độ nóng chảy (m.p.) thu được bằng phương pháp Kofler hot bench, bao gồm đĩa được gia nhiệt bằng gradien nhiệt độ tuyến tính, kim đo trượt và thang nhiệt độ theo độ bách phân.

Đối với các hợp chất 7 và 106, nhiệt độ nóng chảy được xác định bằng thiết bị đo nhiệt độ nóng chảy WRS-2A mua được từ Shanghai Precision and Scientific Instrument Co. Ltd. Nhiệt độ nóng chảy được đo bằng tốc độ gia nhiệt tuyến tính nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5,0°C/phút. Các giá trị được báo cáo là các khoảng nóng chảy. Nhiệt độ tối đa là 300°C.

Các kết quả của các phép đo phân tích được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3: Thời gian lưu giữ (R_t) theo phút., [M+H]⁺ cực đại (phân tử được proton hóa), phương pháp LCMS và m.p. (nhiệt độ nóng chảy theo °C).

Hợp chất số	R _t	[M+H] ⁺	Phương pháp LCMS	m.p. (°C)
1	1,30	477	1	

Hợp chất số	R _t	[M+H] ⁺	Phương pháp LCMS	m.p. (°C)
2	1,23	489	2	

Hợp chất số	R _t	[M+H] ⁺	Phương pháp LCMS	m.p. (°C)
3	1,23	489	2	
5	1,35	503	1	
6	1,35	503	1	
7	1,17	489	1	267,8-267,9
8	1,17	489	1	
9	1,23	516	1	
10	1,35	501	1	
11	1,65	517	1	
12	1,65	517	1	
13	1,28	473	1	
14	1,78	545	2	240
15	1,52	517	1	240
16	1,42	531	1	
17	1,33	517	1	
18	1,68	487	1	
19	1,53	487	1	
20	1,60	503	1	
22	1,66	499	1	
23	1,66	499	1	
25	1,36	485	1	
26	1,36	485	1	
27	1,56	485	1	
28	1,66	485	1	
33	1,29	459	1	
34	1,52	487	2	
35	1,42	487	1	

Hợp chất số	R _t	[M+H] ⁺	Phương pháp LCMS	m.p. (°C)
36	1,37	473	1	
37	1,21	459	1	
38	1,57	487	1	
39	1,31	459	1	
40	1,37	473	1	
41	1,23	485	1	
42	1,61	485	1	
43	1,63	499	1	
44	1,45	529	1	
45	1,63	499	1	
46	1,47	529	1	
47	1,75	513	1	
48	1,7	513	1	
49	1,25	485	1	
50	1,38	533	1	
51	1,10	516	1	
52	1,63	573	1	
53	1,55	559	1	
54	1,35	515	1	
55	1,31	515	1	
56	1,53	541	1	
57	1,54	541	1	
59	1,43	529	2	
60	1,34	529	1	
61	1,46	529	1	
62	1,41	529	1	
63	1,35	557	1	

Hợp chất số	R _t	[M+H] ⁺	Phương pháp LCMS	m.p. (°C)
64	1,34	557	1	
65	1,60	555	1	
66	1,61	555	1	
67	1,37	458	1	
68	1,61	486	1	
69	2,07	472	3	
70	1,27	444	1	252
71	1,46	472	1	162
72	1,66	472	1	
73	1,56	485	1	
74	1,50	487	1	
75	1,36	473	1	
76	1,35	473	1	
77	1,49	524	1	
78	1,58	524	2	
79	1,75	550	1	
80	1,54	517	1	
81	1,69	497	1	
82	1,65	540	1	
83	1,99	566	1	
84	1,23	514	1	
85	1,38	540	1	
86	1,33	593	1	
87	1,50	619	1	
88	1,49	513	2	
89	1,69	504	1	
90	1,45	460	1	

Hợp chất số	R _t	[M+H] ⁺	Phương pháp LCMS	m.p. (°C)
91	1,42	478	1	
92	1,42	432	1	
93	1,49	446	1	
94	1,61	474	1	
95	1,75	486	1	
96	1,71	560	2	
97	1,72	542	1	
98	1,49	534	2	
99	1,47	516	1	
100	1,62	485	1	
101	1,44	473	1	
102	1,88	499	1	
103	1,85	517	1	
104	1,80	555	1	
105	1,78	573	1	
106	1,34	459	1	255,3- 256,8
107	1,62	485	1	
109	1,28	572	2	
110	3,31	572	4	
111	3,56	542	4	
112	3,17	530	4	
113	3,15	530	4	
114	1,11	546	1	
115	1,24	588	1	
116	1,26	517	1	
117	0,92	503	1	

Hợp chất số	R _t	[M+H] ⁺	Phương pháp LCMS	m.p. (°C)
118	1,26	517	1	
119	0,92	503	1	
120	0,96	503	2	
121	1,12	502	1	
122	1,18	516	1	
123	1,15	502	2	
124	1,17	516	1	
125	1,56	513	6	
126	0,97	509	1	
128	1,48	513	1	
129	1,31	517	1	
130	1,45	499	1	
131	1,27	527	1	
133	4,24	473	5	
134	4,28	473	5	

Hợp chất số	R _t	[M+H] ⁺	Phương pháp LCMS	m.p. (°C)
136	1,62	527	1	
137	1,62	527	1	
138	1,32	499	2	
139	1,34	499	2	
140	1,67	457	1	
141	2,64	498	3	
142	1,74	498	1	
143	1,74	498	1	
144	1,21	444	1	143
145	1,15	458	1	
146	1,56	512	1	
147	1,67	500	2	
148	1,11	546	2	
149	1,24	588	1	

OR (Độ quay quang)

Hợp chất 2: +140° (590 nm; 20°C; 2,21% trọng lượng/thể tích; DCM)

Hợp chất 3: -142° (590 nm; 20°C; 2,11% trọng lượng/thể tích; DCM)

Hợp chất 5: -16,7° (589 nm; 20°C; 5,10% trọng lượng/thể tích; DCM)

Hợp chất 6: +10,02° (589 nm; 20°C; 3,12% trọng lượng/thể tích; DCM)

Hợp chất 11: -57° (589 nm; 20°C; 0,018% trọng lượng/thể tích; MeOH/DCM 1/2)

Hợp chất 12: -134° (589 nm; 20°C; 0,016% trọng lượng/thể tích; MeOH/DCM 1/2)

Hợp chất 22: +48,5° (589 nm; 20°C; 0,2% trọng lượng/thể tích; DCM)

Hợp chất 23: -47,5° (589 nm; 20°C; 0,16% trọng lượng/thể tích; DCM)

Hợp chất 43: +118,14° (589 nm; 20°C; 0,25225% trọng lượng/thể tích; DMSO)

Hợp chất 65: +154,17° (589 nm; 20°C; 0,072% trọng lượng/thể tích; MeOH)

Hợp chất 66: +100,00° (589 nm; 20°C; 0,060% trọng lượng/thể tích; MeOH)

Hợp chất 105: +294° (589 nm; 20°C; 0,12% trọng lượng/thể tích; 30% MeOH trong DCM)

Hợp chất 133: -276° (589 nm; 20°C; 0,308% trọng lượng/thể tích; MeOH)

Hợp chất 134: -4,5° (589 nm; 20°C; 0,150% trọng lượng/thể tích; MeOH)

Hợp chất 138: +24,62° (589 nm; 20°C; 0,052% trọng lượng/thể tích; DCM)

Hợp chất 139: -57,27° (589 nm; 20°C; 0,044% trọng lượng/thể tích; DCM)

Hợp chất 142: +128,99° (589 nm; 20°C; 0,238% trọng lượng/thể tích; DMF)

Hợp chất 143: -127,78° (589 nm; 20°C; 0,234% trọng lượng/thể tích; DMF)

SFC-MS

Đối với SFC-MS, hệ thống SFC phân tích từ Berger Instruments (Newark, DE, USA) được sử dụng bao gồm modul kiểm soát bơm kép (FCM-1200) để phân phối CO₂ và bộ cải biến, modul kiểm soát nhiệt để gia nhiệt cột (TCM2100) với sự kiểm soát nhiệt độ nằm trong khoảng từ 1 đến 150°C và các giá trị chọn lọc cột (Valco, VICI, Houston, TX, USA) đối với 6 cột khác nhau. Máy dò mảng điốt quang (Agilent 1100, Waldbronn, Germany) được trang bị ô đo dòng áp suất cao (lên đến 400 bar ($4 \cdot 10^7$ Pa)) và được cấu tạo với máy lấy mẫu tự động CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, USA). Khối phổ ZQ (Waters, Milford, MA, USA) với giao diện phun điện tử Z trực giao được kết hợp với hệ thống SFC. Việc điều chỉnh thiết bị, thu và xử lý số liệu được tiến hành bằng hệ thống nền tích hợp gồm có phần mềm SFC ProNT0 và phần mềm Masslynx.

Hợp chất số 112-113: SFC-MS được thực hiện trên cột OD-H (250 x 4,6 mm) (Daicel Chemical Industries Ltd) với lưu lượng bằng 3 ml/phút. Hai pha động (pha động A: CO₂; pha động B: MeOH chứa isopropylamin 0,2% (iPrNH₂)) được sử dụng. Gradient được áp dụng từ 10% B đến 40% B trong thời gian 18,75 phút. Tiếp đó gradient được áp dụng từ 40% B đến 50% B trong thời gian 2 phút, và 50% B được giữ trong thời gian 3,6 phút. Nhiệt độ cột được điều chỉnh ở 30°C. Trong các điều kiện này, hợp chất số 113 có R_t ngắn hơn trên cột so với hợp chất số 112. Phép đo được so sánh đối với hỗn hợp chứa các hợp chất.

NMR

Đối với nhiều hợp chất, phổ ¹H NMR được ghi lại trên quang phổ kế Bruker DPX-400 hoạt động ở tần số 400 MHz, trên Bruker DPX-360 hoạt động ở tần số 360 MHz,

trên quang phổ kế Bruker Avance 600 hoạt động ở tần số 600 MHz, hoặc Bruker Avance 500 III hoạt động ở tần số 500 MHz bằng cách sử dụng chốt đơteri bên trong. CLOROFORM-*d* (cloroform được đơteri hóa, CDCl_3) hoặc DMSO-*d*₆ (DMSO được đơteri hóa, dimetyl-*d*₆ sulfoxit) được sử dụng làm dung môi. Độ dịch chuyển hóa học (δ) được báo cáo theo phần triệu (ppm) so với tetrametylsilan (TMS), được sử dụng làm chuẩn nội.

Hợp chất 1:

^1H NMR (360 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,62 (br. s., 2 H) 2,58 (br. s., 8 H) 2,91 (br. s., 3 H) 3,23 (br. s., 3 H) 3,62 (s, 2 H) 6,35 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 7,09 (dd, $J=5,3, 1,3$ Hz, 1 H) 7,15 - 7,28 (m, 3 H) 7,62 (t, $J=6,2$ Hz, 1 H) 7,71 (t, $J=6,2$ Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=5,5$ Hz, 1 H) 8,32 (br. s., 1 H) 8,69 (br. s., 1 H) 8,82 (s, 1 H)

Hợp chất 13: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,51 - 1,89 (m, 2 H) 2,17 - 2,56 (m, 8 H-bị che một phần bởi dung môi) 2,70 - 3,16 (m, 6 H) 3,22 - 3,44 (m, 5 H-bị che một phần bởi dung môi) 6,68 - 7,08 (m, 3 H) 7,10 - 7,33 (m, 2 H) 7,33 - 7,46 (m, 1 H) 7,47 - 7,65 (m, 1 H) 8,01 - 8,25 (m, 1 H) 8,31 - 8,70 (m, 2 H) 8,72 - 8,92 (m, 1 H)

Hợp chất 14: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,58 - 1,97 (m, 4 H) 2,26 - 2,67 (m, 9 H-bị che một phần bởi dung môi) 2,99 - 3,27 (m, 8 H) 3,37 - 3,44 (m, 5 H) 3,48 - 3,79 (m, 4 H) 6,67 - 7,32 (m, 5 H) 7,34 - 7,52 (m, 1 H) 8,06 - 8,25 (m, 1 H) 8,28 - 9,07 (m, 3 H)

Hợp chất 15: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,23 - 3,30 (m, 16 H-bị che một phần bởi dung môi) 3,37 - 5,13 (m, 10 H) 6,67 - 7,31 (m, 5 H) 7,36 - 7,52 (m, 1 H) 8,12 - 8,25 (m, 1 H) 8,35 - 8,78 (m, 2 H) 8,80 - 9,02 (m, 1 H)

Hợp chất 16: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,62 - 1,96 (m, 4 H) 1,99 - 2,82 (m, 9 H-bị che một phần bởi dung môi) 3,04 - 3,17 (m, 4 H) 3,21 - 3,32 (m, 2 H) 3,39 - 3,50 (m, 4 H) 3,52 - 3,75 (m, 4 H) 4,52 (m, 1 H) 6,70 - 7,63 (m, 6 H) 8,05 - 8,26 (m, 1 H) 8,34 - 9,06 (m, 3 H)

Hợp chất 17: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,62 - 1,83 (m, 2 H) 2,59 - 3,31 (m, 9 H) 3,40 - 3,52 (m, 3 H) 3,62 - 4,08 (m, 7 H) 4,12 - 4,99 (m, 3 H) 6,23 - 7,73 (m, 6 H) 8,03 - 8,28 (m, 1 H) 8,35 - 9,15 (m, 2 H) 9,72 (br. s. 1 H)

Hợp chất 33 :

^1H NMR (400 MHz, $\text{CLOROFORM-}d$) δ ppm 1,76 - 1,86 (m, 2 H) 2,56 - 2,75 (m, 8 H) 3,07 (s, 2 H) 3,33 - 3,42 (m, 2 H) 3,49 (q, $J=7,1$ Hz, 2 H) 3,55 (s, 2 H) 5,55 (t, $J=6,7$ Hz, 1 H) 6,80 (s, 1 H) 6,90 (dd, $J=5,2, 1,6$ Hz, 1 H) 6,93 - 7,00 (m, 1 H) 7,12 (d, $J=0,8$ Hz, 1 H) 7,16 (ddd, $J=7,5, 1,0, 0,8$ Hz, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 3 H) 8,22 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 8,52 (s, 2 H)

Hợp chất 43: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,39 (dddd, $J=15,5, 7,7, 5,0, 2,4$ Hz, 1 H) 1,81 - 1,92 (m, 2 H) 1,93 - 2,06 (m, 3 H) 2,55 - 2,75 (m, 8 H) 2,84 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 2,95 - 3,02 (m, 1 H) 2,99 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 3,31 (d, $J=12,5$ Hz, 1 H) 3,43 - 3,61 (m, 3 H) 3,66 (d, $J=12,1$ Hz, 1 H) 4,04 - 4,18 (m, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 3 H) 7,08 (s, 1 H) 7,29 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,44 (br. s., 1 H) 8,15 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 8,59 (s, 2 H)

Hợp chất 67 : ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,55 - 1,65 (m, 2 H) 2,53 - 2,71 (m, 8 H) 2,90 (s, 2 H) 3,10 - 3,15 (m, 2 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,43 (s, 2 H) 6,46 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,90 - 7,03 (m, 4 H) 7,18 (s, 1 H) 7,30 (t, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,35 (br. s. 1 H) 7,65 (t, $J=6,0$ Hz, 1 H) 7,72 (dd, $J=8,8, 2,2$ Hz, 1 H) 8,12 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,22 (d, $J=1,6$ Hz, 1 H) 8,76 (s, 1 H)

Hợp chất 68 : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,50 - 1,98 (m, 2 H) 2,06 - 2,71 (m, 8 H-đỉnh bị che một phần bởi dung môi) 2,75 - 3,27 (m, 10 H) 3,33 - 3,45 (m, 2 H) 3,48 - 3,73 (m, 2 H) 6,37 - 7,06 (m, 4 H) 7,10 - 7,46 (m, 3 H) 7,64 - 7,91 (m, 1 H) 8,03 - 8,22 (m, 1 H) 8,27 - 8,42 (m, 1 H) 8,65 - 8,90 (m, 1 H)

Hợp chất 69 : ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 1,66 - 1,93 (m, 2 H) 2,34 - 2,47 (m, 8 H) 2,74 - 2,97 (m, 4 H) 3,27-3,37 (m, 5 H) 3,40 (br. s., 2 H) 6,43 - 6,57 (m, 1 H) 6,59 - 6,70 (m, 1 H) 6,75 - 7,03 (m, 3 H) 7,13 (br. s. 1 H) 7,17 - 7,31 (m, 1 H) 7,39 (br. s., 1 H) 7,63 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 8,23 (br. s. 1 H) 8,40 (br. s., 1 H)

Hợp chất 70 : ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 2,03 - 2,45 (m, 8 H) 2,72 (s, 2H) 3,18 - 3,27 (m, 2 H) 3,45 (br. s. 2 H) 3,50 - 3,55 (m, 2 H) 6,46 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,74 (t, $J=5,2$ Hz, 1 H) 6,83 - 6,88 (m, 1 H) 6,91 (dd, $J=5,2, 1,4$ Hz, 1 H) 6,94 (dd, $J=8,8, 1,3$ Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,26 (t, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,56-7,61 (m, 2 H) 8,13 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H)

Hợp chất 72 : ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,55 - 1,70 (m, 2 H) 2,53 - 2,72 (m, 8 H-đỉnh bị che một phần bởi dung môi) 2,91 (s, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 3,10 - 3,22 (m, 2 H) 3,43 (s, 2 H) 3,47 - 3,55 (m, 2 H) 6,60 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,95 - 7,00 (m, 2 H) 7,02 (dd, $J=5,4$, 1,3 Hz, 1 H) 7,20 (br. s. 1 H) 7,30 (t, $J=8,8$ Hz, 1 H) 7,35 (br. s. 1 H) 7,73 (t, $J=6,3$ Hz, 1 H) 7,85 (dd, $J=8,8$, 2,4 Hz, 1 H) 8,14 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,34 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H)

Hợp chất 76: ^1H NMR (360 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,33 (d, $J=6,2$ Hz, 3 H) 1,52 - 1,68 (m, 2 H) 2,53 (br. s., 8 H) 2,78 (d, $J=15,4$ Hz, 1 H) 2,96 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H) 2,99 - 3,09 (m, 1 H) 3,09 - 3,19 (m, 1 H) 3,21 - 3,32 (m, 2 H) 3,44 - 3,55 (m, 1 H) 6,90 - 7,09 (m, 4 H) 7,25 - 7,39 (m, 2 H) 7,50 - 7,59 (m, 1 H) 7,62 - 7,72 (m, 1 H) 8,15 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 8,45 (br. s., 1 H) 8,66 (br. s., 1 H) 8,78 (s, 1 H)

Hợp chất 83: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,77 - 0,97 (m, 2 H) 0,97 - 1,10 (m, 2 H) 1,48 - 1,66 (m, 1 H) 1,94 (ddd, $J=13,8$, 2,8, 2,7 Hz, 1 H) 2,17 - 2,32 (m, 1 H) 2,32 - 2,41 (m, 1 H) 2,41 - 2,47 (m, 2 H) 2,55 - 2,70 (m, 6 H) 2,88 - 3,02 (m, 1 H) 3,11 (br. s., 1 H) 3,54 (dd, $J=12,5$, 2,0 Hz, 1 H) 3,61 - 3,67 (m, 1 H) 3,70 (d, $J=11,7$ Hz, 1 H) 3,89 (dd, $J=12,5$, 6,1 Hz, 1 H) 4,01 - 4,17 (m, 1 H) 4,47 (tdd, $J=6,0$, 6,0, 2,9, 2,8 Hz, 1 H) 6,95 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 6,99 (dt, $J=8,1$, 1,0 Hz, 1 H) 7,09 (dd, $J=5,2$, 1,6 Hz, 1 H) 7,22 - 7,31 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H) 7,85 (dd, $J=9,3$, 2,8 Hz, 1 H) 8,18 (d, $J=5,2$ Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,74 (s, 2 H)

Hợp chất 107: ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,89 - 0,94 (m, 2 H) 1,01 - 1,09 (m, 2 H) 1,59 - 1,71 (m, 2 H) 2,41 - 2,56 (m, 4 H) 2,67 - 2,79 (m, 4 H) 3,15 - 3,19 (m, 2 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H) 3,41 (br. s., 2 H) 6,89 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H) 7,00 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H) 7,10 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 7,25 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,36 - 7,42 (m, 1 H) 7,48 (br. s., 1 H) 7,49 (s, 1 H) 8,18 (d, $J=5,3$ Hz, 1 H) 8,66 (br. s., 1 H) 8,71 (s, 2 H)

Hợp chất 126: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,62 - 2,76 (m, 4 H) 2,89 - 3,02 (m, 4 H) 3,35 (s, 2 H) 3,40 - 3,48 (m, 2 H) 3,55 (s, 2 H) 3,61 - 3,69 (m, 2 H) 6,94 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H) 6,98 - 7,08 (m, 3 H) 7,20 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H) 7,29 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,36 (s, 1 H) 8,16 (d, $J=4,8$ Hz, 1 H) 8,47 (br. s., 1 H) 8,51 (s, 2 H)

Hợp chất 129: ^1H NMR (360 MHz, CLOROFORM- d) δ ppm 2,59 (s, 4 H) 2,54 (s, 4 H) 2,80 (t, $J=5,7$ Hz, 2 H) 2,86 (t, $J=5,7$ Hz, 2 H) 3,07 (s, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,39 - 3,50 (m, 4 H) 3,54 (s, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 6,94 (dd, $J=5,1$, 1,5 Hz, 1 H) 6,98 (dd, $J=8,1$, 1,1 Hz, 1

H) 7,09 - 7,21 (m, 3 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,43 (s, 1 H) 7,69 (t, $J=4,8$ Hz, 1 H) 8,31 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 8,88 (s, 2 H)

Hợp chất 140 : ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,37 - 1,51 (m, 3 H) 1,56 - 1,65 (m, 2 H) 1,69 - 1,79 (m, 2 H) 2,00 (t, $J=10,6$ Hz, 2 H) 2,45 - 2,51 (m, 2 H-đỉnh bị che một phần bởi dung môi) 2,87 (s, 2 H) 3,00 (d, $J=10,6$ Hz, 2 H) 3,11 - 3,20 (m, 2 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 6,47 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,85 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,89 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,96 (dd, $J=5,4, 0,9$ Hz, 1 H) 7,00 (t, $J=6,0$ Hz, 1 H) 7,16 - 7,32 (m, 3 H) 7,64 (t, $J=6,1$ Hz, 1 H) 7,74 (dd, $J=8,8, 2,5$ Hz, 1 H) 8,13 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,34 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H)

Hợp chất 141 : ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 - 1,32 (m, 2 H) 1,70 - 2,11 (m, 3 H) 2,22 - 2,81 (m, 9 H-đỉnh bị che một phần bởi dung môi) 2,89-2,98 (m, 1 H) 3,10 (d, $J=15,8$ Hz, 1 H) 3,16 (d, $J=12,0$ Hz, 1 H) 3,19 - 3,26 (m, 1 H) 3,28 - 3,32 (m, 1 H-đỉnh bị che một phần bởi dung môi) 3,37 - 3,61 (m, 2 H) 3,69 (d, $J=12,0$ Hz, 1 H) 3,83 - 4,06 (m, 1 H) 6,45 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 6,91 - 7,05 (m, 3 H) 7,13 (s, 1 H) 7,30 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,37 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=9,1$ Hz, 2 H) 8,13 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,33 (br. s., 1 H) 8,77 (s, 1 H)

Hợp chất 142 :

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 - 1,32 (m, 2 H) 1,70 - 2,11 (m, 3 H) 2,22 - 2,81 (m, 9 H-đỉnh bị che một phần bởi dung môi) 2,89-2,98 (m, 1 H) 3,10 (d, $J=15,8$ Hz, 1 H) 3,16 (d, $J=12,0$ Hz, 1 H) 3,19 - 3,26 (m, 1 H) 3,28 - 3,32 (m, 1 H-đỉnh bị che một phần bởi dung môi) 3,37 - 3,61 (m, 2 H) 3,69 (d, $J=12,0$ Hz, 1 H) 3,83 - 4,06 (m, 1 H) 6,45 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 6,91 - 7,05 (m, 3 H) 7,13 (s, 1 H) 7,30 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,37 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=9,1$ Hz, 2 H) 8,13 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,33 (br. s., 1 H) 8,77 (s, 1 H)

Hợp chất 143 : ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 - 1,32 (m, 2 H) 1,70 - 2,11 (m, 3 H) 2,22 - 2,81 (m, 9 H-đỉnh bị che một phần bởi dung môi) 2,89-2,98 (m, 1 H) 3,10 (d, $J=15,8$ Hz, 1 H) 3,16 (d, $J=12,0$ Hz, 1 H) 3,19 - 3,26 (m, 1 H) 3,28 - 3,32 (m, 1 H-đỉnh bị che một phần bởi dung môi) 3,37 - 3,61 (m, 2 H) 3,69 (d, $J=12,0$ Hz, 1 H) 3,83 - 4,06 (m, 1 H) 6,45 (d, $J=9,1$ Hz, 1 H) 6,91 - 7,05 (m, 3 H) 7,13 (s, 1 H) 7,30 (t, $J=7,7$ Hz, 1 H) 7,37 (t, $J=2,4$ Hz, 1 H) 7,79 (d, $J=9,1$ Hz, 2 H) 8,13 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,33 (br. s., 1 H) 8,77 (s, 1 H)

Hợp chất 144 : ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,30 - 2,43 (m, 4 H) 2,53 - 2,59 (m, 2 H) 3,36 - 3,67 (m, 11 H) 6,51 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,84 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H) 6,89 - 7,04 (m, 3 H) 7,14 - 7,31 (m, 2 H) 7,49 (s, 1 H) 7,71 (dd, $J=8,8$, 2,5 Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H) 8,35 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 8,87 (s, 1 H)

Khoa dược lý

Thử nghiệm kinaza trên cơ sở dịch tan EF2K sinh hóa

Các tế bào LN-229 được thu mua từ ATCC (CRL-2611); các tế bào này là các tế bào u nguyên bào thần kinh đệm. Dịch tan tế bào từ LN229 được sử dụng trong thử nghiệm kinaza này để cung cấp cả kinaza lẫn cơ chất (EF2). Thử nghiệm phát hiện AlphaLISA p-eEF2 (Thr56) được phát triển bằng cách sử dụng dạng thử nghiệm kẹp với hai kháng thể đặc hiệu nhận diện các epitop khác nhau của đích, bao gồm một kháng thể kháng vị trí phosphoryl hóa đang quan tâm. Một kháng thể kháng eEF2 được liên hợp với các hạt nhận AlphaLISA, trong khi kháng thể thứ hai được biotin hóa và được giữ lại bởi các hạt chất cho phủ streptavidin.

Hợp chất được trộn với dịch tan tế bào LN-229 với sự có mặt của dung dịch đệm kinaza (ví dụ, HEPES) ở độ pH bằng 6,6, chứa 10 mM Mg^{2+} (ví dụ, magie axetat) và 10 mM adenosin-tri-phosphat (ATP) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Phản ứng kinaza được ngừng lại bằng cách bổ sung muối dinatri của axit etylenđimintetra axetic dư và kháng thể kháng phospho eEF2 được biotin hóa (3nM) trong thời gian 1 giờ. Sau đó, các hạt chất nhận kháng EF2 (10 $\mu\text{g/ml}$) cũng như các hạt chất cho phủ streptavidin (20 $\mu\text{g/ml}$) được bổ sung vào trong thời gian 1 giờ, và tín hiệu AlphaLISA được đo trong thiết bị Envision một lần, để lại qua đêm, và được đo lại lần nữa để đọc kết quả cuối cùng.

Thử nghiệm dựa trên tế bào EF2K

Trong thử nghiệm này, 2,5 mM 2-deoxyglucoza được sử dụng để tiêu hóa ATP nội bào và hoạt hóa protein kinaza được hoạt hóa 5' adenosin monophosphat (AMPK) ở dòng tế bào vú biểu mô được làm bất tử, MCF10A. Các tế bào MCF 10A được mua từ ATCC (CRL-10317). Điều này dẫn đến việc hoạt hóa nhanh eEF2K và làm tăng mức phosphoryl hóa của EF2 tại Thr 56, mà được xác định bằng cách sử dụng ELISA đặc hiệu phospho (AlphaLISA) như được mô tả ở trên trong thử nghiệm EF2k kinaza dựa trên dịch tan.

Các tế bào MCF10A được gieo mầm ở mật độ bằng $1,25 \times 10^5$ tế bào/ml với thể tích 100 μ l/lỗ trong đĩa 96-lỗ và được ủ trong thời gian 24 giờ (37°C , CO_2 5%). Hợp chất được bổ sung vào trong thời gian 1 giờ, và tế bào được kích thích bằng 2,5 mM 2-deoxy-glucoza trong thời gian 4 giờ. Môi trường sau đó được loại bỏ, và các tế bào được làm tan trong dung dịch đệm M-PER lạnh băng (Thermo Scientific, 78501), chứa các chất ức chế proteaza và phosphataza. Mức P-EF2 được xác định trong dịch tan bằng cách sử dụng P-EF2 AlphaLISA được mô tả ở trên.

Thử nghiệm kinaza lỏng Vps34 sinh hóa

Thử nghiệm kinaza không đo bức xạ (ADP-Glo™ Assay, Promega, Madison, WI, USA) được sử dụng để đo hoạt tính kinaza của kinaza lỏng PIK3C3. Tất cả các thử nghiệm kinaza này được thực hiện trên một nửa diện tích của các đĩa vi chuẩn độ 96-lỗ với thể tích 25 μ l dung dịch phản ứng. Dung dịch pha trộn phản ứng được hút bằng pipet theo ba bước theo thứ tự sau đây:

10 μ l dung dịch ATP (trong dung dịch đệm thử nghiệm, xem dưới đây)

5 μ l mẫu thử nghiệm trong 10 μ l DMSO 5% của hỗn hợp enzym/cơ chất

Tất cả các thử nghiệm kinaza lỏng đều chứa 50 mM HEPES (axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetsulfonic) - NaOH, độ pH=7,5, EGTA 1 mM ((axit etylen glycol tetraaxetic), NaCl 100 mM, CHAPS (3-[(3-cholamidopropyl) dimetylammonio]-1-propansulfonat) 0,03%, DTT (Dithiotreitol) 2 mM, ATP 20 μ M (tương ứng với ATP-Km biểu kiến), kinaza (7,6 nM) và cơ chất (50 μ M). Thử nghiệm đối với PIK3C3 cũng chứa MnCl_2 3 mM.

Hỗn hợp pha trộn phản ứng được ủ ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 60 phút. Phản ứng được làm dừng lại bằng 25 μ l chất phản ứng ADP-Glo™ trên mỗi lỗ. Các đĩa được ủ trong thời gian 40 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó bổ sung 50 μ l chất phản ứng phát hiện kinaza cho mỗi lỗ và ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tín hiệu được xác định bằng máy đọc phát quang vi đĩa (Victor, Perkin Elmer). Thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng liều đơn của hợp chất (1 μ M nồng độ cuối cùng trong phản ứng thử nghiệm) với dữ liệu cuối cùng được biểu hiện là hoạt tính dư được so sánh với đối chứng (DMSO), hoặc sử dụng sự pha loãng theo thứ tự (nửa-log) của các hợp

chất bắt đầu ở 10 μ M và giảm xuống đến 0,3 nM (nồng độ cuối cùng trong thử nghiệm) với dữ liệu được biểu hiện là pIC₅₀.

Các kết quả của các thử nghiệm được mô tả ở trên được thể hiện trong bảng 4:

(pIC₅₀ là -logIC₅₀ trong đó IC₅₀ là nồng độ được biểu hiện theo M tại đó hợp chất thử nghiệm tạo ra sự ức chế 50%).

Hợp chất số	eEF2K_C_alphalisa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_ % đối chứng	VPS34 pIC50
Hợp chất 67	~6,45	5,40	34,00	
Hợp chất 70	5,25	<4,52	72,57	
Hợp chất 68	6,29	<4,52		5,33
Hợp chất 72	6,54	5,23	50,80	
Hợp chất 69	4,85	<4,52		
Hợp chất 33	~7,66	~6,1		6,66
Hợp chất 140	5,42	5,07	46,41	
Hợp chất 141		~5,44		
Hợp chất 142	7,45	5,80	40,04	
Hợp chất 143	4,86	<4,52		5,67
Hợp chất 39	6,56	4,91	45,71	
Hợp chất 37	~4,61	<4,52	84,50	
Hợp chất 144	~4,82	<4,52	53,74	
Hợp chất 71	6,48	4,61	32,15	
Hợp chất 40	6,79	~5,23	10,99	6,58
Hợp chất 38	7,07	<4,52	43,29	
Hợp chất 36	7,79	6,01		6,14
Hợp chất 43	8,34	6,53	40,75	
Hợp chất 45	6,52	4,73		6,55
Hợp chất 13	6,19	5,04	34,94	
Hợp chất 9	7,46	~5,26	7,10	6,78
Hợp chất 116	5,57	4,72	33,55	
Hợp chất 126	6,55	<4,52	52,70	

Hợp chất số	eEF2K_C_alphalisa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_ % đối chứng	VPS34 pIC50
Hợp chất 18	7,06	5,98	8,79	6,76
Hợp chất 19	7,47	6,15		6,54
Hợp chất 14	<4,52	<4,52	50,38	
Hợp chất 17	<4,52	<4,52	62,44	
Hợp chất 10	7,66	5,83	18,61	6,34
Hợp chất 107	8,17	6,45		6,48
Hợp chất 15	<4,52	<4,52	67,04	
Hợp chất 16	<4,52	<4,52	46,10	
Hợp chất 120	6,20	<4,52	23,74	6,53
Hợp chất 106	6,12	4,54	22,36	6,23
Hợp chất 2	7,32	~5,6		6,26
Hợp chất 3	6,81	5,24	15,27	6,64
Hợp chất 5	6,95	5,60	22,45	6,35
Hợp chất 117	6,34	<4,52	16,31	6,85
Hợp chất 118	6,51	4,81	70,61	
Hợp chất 6	7,35	5,95		6,12
Hợp chất 7	6,95	4,79	12,51	6,97
Hợp chất 119	6,56	<4,52	58,90	
Hợp chất 42	7,01	~5,64		6,15
Hợp chất 44	7,61	5,06		5,81
Hợp chất 76	7,80	~5,94		6,40
Hợp chất 8	7,38	5,59	9,64	6,78
Hợp chất 46	7,88	6,19		5,63
Hợp chất 41	6,98	5,77	23,31	6,13
Hợp chất 124	6,40	~4,6	65,50	
Hợp chất 122	4,72	4,85	39,48	
Hợp chất 27	7,97	~5,91		7,59
Hợp chất 28	4,65	<5		<5

Hợp chất số	eEF2K_C_alphalisa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_ % đối chứng	VPS34 pIC50
Hợp chất 48	7,10	5,50	44,15	
Hợp chất 123	6,35	5,27	73,39	
Hợp chất 121	5,29	<5		5,58
Hợp chất 47	8,07	6,38		5,04
Hợp chất 101	6,70	5,40	31,08	
Hợp chất 100	7,21	5,56	14,88	6,45
Hợp chất 1	7,98	6,44		7,31
Hợp chất 73	5,28	<5		<5
Hợp chất 59	7,46	6,07		6,38
Hợp chất 60	7,18	5,32	86,82	
Hợp chất 54	7,96	6,10		5,01
Hợp chất 55	8,07	6,11	29,55	6,26
Hợp chất 25	5,63	<5		6,22
Hợp chất 26	5,97	<5	4,67	7,18
Hợp chất 61	7,90	6,37	80,70	
Hợp chất 62	8,26	7,07		5,91
Hợp chất 57	7,99	6,51		5,30
Hợp chất 56	8,47	6,52		6,58
Hợp chất 75	6,20	5,01	45,04	
Hợp chất 102	7,09	5,88		
Hợp chất 74	6,92	5,82	70,06	
Hợp chất 63	7,71	5,76		
Hợp chất 64	8,29	6,41		
Hợp chất 145	~5,26	<5		
Hợp chất 90	7,72	6,28		7,21
Hợp chất 146	7,41	6,18	54,65	
Hợp chất 114		<5	29,15	6,29
Hợp chất 20	8,40	6,78		

Hợp chất số	eEF2K_C_alphalisa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_ % đối chứng	VPS34 pIC50
Hợp chất 149	5,20	<5		
Hợp chất 148		<5	9,53	7,03
Hợp chất 115	6,82	6,36		
Hợp chất 34	6,48	~5,58	23,53	6,44
Hợp chất 22	~7,98	6,44		
Hợp chất 23	7,02	~5,53		5,76
Hợp chất 128	6,54	6,38	74,48	
Hợp chất 109	6,45	<5		
Hợp chất 80	8,00	6,20		
Hợp chất 81	8,31	6,51		
Hợp chất 66	7,21	6,04		5,95
Hợp chất 65	8,25	6,42		6,71
Hợp chất 53	8,39	7,07		6,75
Hợp chất 82	7,73	6,15		
Hợp chất 83	8,06	6,18	42,32	
Hợp chất 78	7,43	5,65	43,17	
Hợp chất 77	7,37	5,42	86,17	
Hợp chất 49	4,60	<5		
Hợp chất 104	7,93	5,85		5,81
Hợp chất 139	5,12	<5		
Hợp chất 138	~5,8	<5		
Hợp chất 113		5,26		
Hợp chất 95	8,17	~6,19		
Hợp chất 97	8,74	6,48		
Hợp chất 12	6,84	<5		
Hợp chất 11	8,56	6,54		
Hợp chất 35	7,19	6,61	20,85	6,53
Hợp chất 85	7,56	5,96		

Hợp chất số	eEF2K_C_alphalisa pIC50	eEF2K_C_PThr56 pIC50	VPS34_1microM_ % đối chứng	VPS34 pIC50
Hợp chất 84	7,14	5,99	21,55	6,49
Hợp chất 93	7,10	6,20		
Hợp chất 52	8,27	7,12		
Hợp chất 79	7,01	5,94		
Hợp chất 99	7,51	5,97		
Hợp chất 86	6,47	<5	68,01	
Hợp chất 87	7,71	~5,64	33,75	
Hợp chất 88	7,19	6,34	66,48	
Hợp chất 91	7,87	6,14		
Hợp chất 133	<4,52	~5		
Hợp chất 134	4,95	<5		
Hợp chất 130	6,00	5,80	57,01	
Hợp chất 131	7,21	5,60	56,21	
Hợp chất 89	~8,35	6,49		
Hợp chất 92	6,90	5,93		
Hợp chất 96	8,40	7,09		
Hợp chất 129	4,57	<5		
Hợp chất 94	7,18	6,17		
Hợp chất 147	6,40	5,98		
Hợp chất 103	6,72	5,79		
Hợp chất 125	5,24	<5		
Hợp chất 50	7,99	6,45		
Hợp chất 51		~5		
Hợp chất 105		6,10		

Các ví dụ về chế phẩm

“Hoạt chất” (a.i.) được sử dụng trong toàn bộ các ví dụ này đề cập đến hợp chất có công thức (I), gồm tautome bất kỳ hoặc dạng đồng phân lập thể của chúng, hoặc muối

cộng được dung hoặc solvat của chúng; cụ thể là đề cập đến các hợp chất được nêu làm ví dụ.

Các ví dụ điển hình về các công thức bào chế theo sáng chế như sau:

1. Viên nén

Hoạt chất	từ 5 đến 50 mg
Di-canxi phosphat	20 mg
Lactoza	30 mg
Bột tan	10 mg
Magie stearat	5 mg
Tinh bột khoai tây	tùy ý 200 mg

2. Hỗn dịch

Hỗn dịch trong nước được điều chế để sử dụng qua đường miệng để cho mỗi mililit chứa từ 1 đến 5 mg hoạt chất, 50 mg natri carboxymetylxenluloza, 1 mg natri benzoat, 500 mg sorbitol và nước tùy ý 1 ml.

3. Dung dịch có thể tiêm

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa được chuẩn bị bằng cách khuấy 1,5% (trọng lượng/thể tích) của hoạt chất trong dung dịch NaCl 0,9% trong 10% thể tích của propylen glycol trong nước.

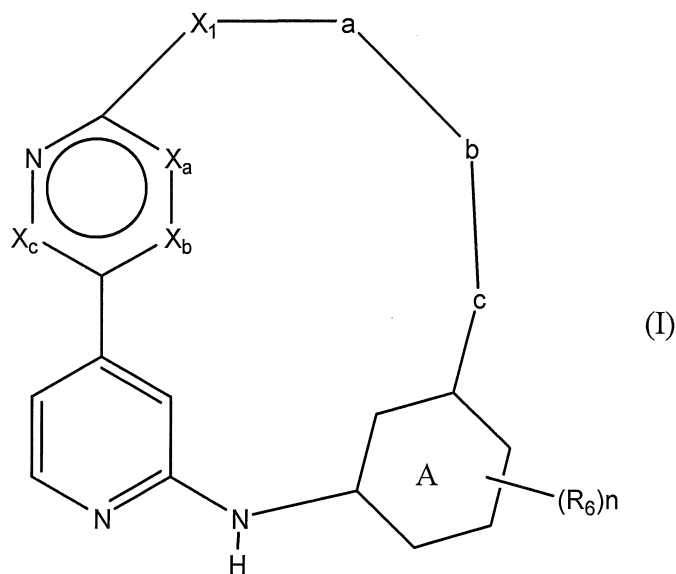
4. Thuốc mỡ

Hoạt chất	từ 5 đến 1000 mg
Rượu stearyl	3 g
Lanolin	5 g
Dầu mỡ trắng	15 g
Nước	tùy ý 100 g

Trong ví dụ này, hoạt chất có thể được thay thế bằng cùng lượng của hợp chất bất kỳ nào theo sáng chế, cụ thể là cùng lượng hợp chất được nêu làm ví dụ bất kỳ nào.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) :



tautome hoặc dạng đồng phân lập thể của chúng, trong đó:

mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

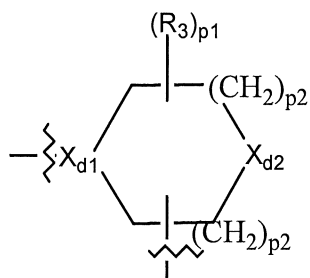
$-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkandiyl-(SO_2)_{p3}-$ hoặc

$-(CH_2)_s-O-X_e-C_{1-4}alkandiyl-(SO_2)_{p3}-$; trong đó mỗi trong số các gốc $C_{1-4}alkandiyl$ nêu trên tùy ý được thế bằng hydroxyl hoặc hydroxy $C_{1-4}alkyl$;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$ hoặc $-C(=O)-$;

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$ hoặc $-C(=O)-NR_4-C(R_{5b})_2-$;

b là:



, trong đó vòng b nêu trên có thể chứa các liên kết bổ sung để

tạo ra hệ vòng liên kết cầu được chọn từ 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, 3,8-

diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptanyl, 3,9-

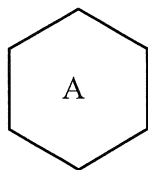
diazabixyclo[3.3.1]nonyl;

X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là CH_2 hoặc NH;

với điều kiện là ít nhất một trong số X_{d1} và X_{d2} là nitơ;

c là một liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-C(=O)-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$, $-SO_2-$, hoặc $-SO-$;



vòng là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl,

$-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-$ halo C_{1-4} alkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl,

C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-$

R_9 , R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng

C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl

trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}$

alkyl) trong đó mỗi C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-C(=O)-N(C_{1-4}$

alkyl) $_2$ trong đó mỗi C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy;

hoặc R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl,

mỗi trong số các nhóm C_{1-4} alkandiyl và C_{2-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1

đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo,

halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-$

NR_7R_8 , hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

hoặc R_1 và R_{12} được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl, mỗi

trong số các nhóm C_{1-4} alkandiyl và C_{2-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến

4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo,

xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$,

hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$;

$-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy C_{1-4} alkyl; halo C_{1-4} alkyl; $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl;

$-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl trong đó C_{1-4} alkyl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng phenyl; C_{1-4}

alkyl tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C_{1-4} alkyloxy,

$-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, Q,

$-C(=O)-Q$, hoặc $-SO_2-Q$; hydroxy C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl;

hydroxy C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl; hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng

xyano, carboxyl, C₁₋₄alkyloxy, -C(=O)-O-C₁₋₄alkyl, -O-C(=O)-C₁₋₄alkyl, -NR_{3e}R_{3f}, -C(=O)-NR_{3e}R_{3f}, -SO₂-NR_{3e}R_{3f}, R₁₀, -C(=O)-R₁₀, hoặc -SO₂-R₁₀; hoặc

hai phần tử thế R₃ được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C₂₋₅alkandiyl hoặc -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p;

mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là hydro; -(C=O)-C₁₋₄alkyl; -SO₂-NR_{3c}R_{3d}; hoặc C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng C₁₋₄alkyloxy; hoặc

R_{3a} và R_{3b} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R_{3c} và R_{3d} độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl hoặc -(C=O)-C₁₋₄alkyl; hoặc

R_{3c} và R_{3d} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO₂, vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl, hoặc haloC₁₋₄alkyl;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng C₁₋₄alkyloxy, -(C=O)-C₁₋₄alkyl, hoặc -SO₂-NR_{3c}R_{3d};

R₄ là hydro, C₁₋₄alkyl hoặc C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc C₁₋₄alkyl; hoặc

hai phần tử thế R_{5a} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C₂₋₅alkandiyl hoặc -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p;

R_{5a'} là hydro hoặc C₁₋₄alkyl;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; C₁₋₄alkyl; C₁₋₄alkyl được thế bằng NR_{5b1}R_{5b2}; C₁₋₄alkyloxyC₁₋₄alkyl; hydroxyC₁₋₄alkyl; hydroxyl; C₃₋₆xycloalkyl; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng C₁₋₄alkyl, halo, hydroxyl hoặc C₁₋₄alkyloxy; hoặc

hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C₂₋₅alkandiyl hoặc -(CH₂)_p-O-(CH₂)_p;

R_{5b1} và R_{5b2} độc lập là hydro, C₁₋₄alkyl tùy ý được thế bằng C₁₋₄alkyloxy, -(C=O)-C₁₋₄alkyl, hoặc -SO₂-NR_{5b3}R_{5b4};

R_{5b3} và R_{5b4} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; hoặc

R_{5b3} và R_{5b4} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thể bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xiano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, $hydroxyC_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$,

$-NR_{6a}R_{6b}$, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_7 và R_8 độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyl$, hoặc

$C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc

R_7 và R_8 được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 dị vòng khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thể bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

R_9 là $C_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$;

mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thể bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{11} độc lập là $C_{3-6}xycloalkyl$, phenyl, hoặc vòng dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thể bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{12} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

Q là vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thể bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

n là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

m là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2 ;

p là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

p_1 là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

mỗi p_2 độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

mỗi p_3 độc lập là số nguyên có giá trị 0 hoặc 1;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

hoặc N-oxit, muối cộng được dụng hoặc solvat của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

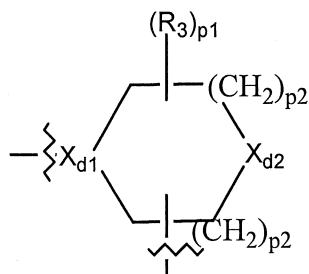
mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_e-C_{1-4}alkandiyyl-(SO_2)_{p3}-$;

$-X_e-$ là $-C(R_2)_2-$;

a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$ hoặc $-NR_4-C(R_{5b})_2-C(=O)-$;

b là:



, trong đó vòng b nêu trên có thể chứa các liên kết bổ sung để

tạo ra hệ vòng liên kết cầu được chọn từ 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, 3,8-

diazabixyclo[3.2.1]octanyl, 3,6-diazabixyclo[3.1.1]heptanyl, 3,9-

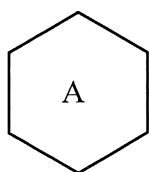
diazabixyclo[3.3.1]nonyl;

X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là NH;

với điều kiện là ít nhất một trong số X_{d1} và X_{d2} là nitơ;

c là một liên kết, $-[C(R_{5a})_2]_m-$, $-O-$, $-NR_{5a}-$;



vòng là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl,
 $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-haloC_{1-4}$ alkyl, $haloC_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$,
 $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;
 mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng
 C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl
 trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}$
 $alkyl)$ trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-C(=O)-N(C_{1-4}$
 $alkyl)_2$ trong đó mỗi C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy;
 hoặc R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{3-4} alkandiyl hoặc C_{3-4} alkendiyl,
 mỗi trong số các nhóm C_{3-4} alkandiyl và C_{3-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1
 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo,
 halo, xyano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-$
 NR_7R_8 , hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;
 mỗi R_3 độc lập là hydro; oxo; hydroxyl; carboxyl; $-NR_{3a}R_{3b}$;
 $-C(=O)-NR_{3a}R_{3b}$; hydroxy C_{1-4} alkyl; halo C_{1-4} alkyl; $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl;
 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl trong đó C_{1-4} alkyl nêu trên có thể tùy ý được thế bằng phenyl; C_{1-4}
 $alkyl$ tùy ý được thế bằng xyano, carboxyl, C_{1-4} alkyloxy,
 $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, Q ,
 $-C(=O)-Q$, hoặc $-SO_2-Q$; hydroxy C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl;
 hydroxy C_{1-4} alkyloxyhydroxy C_{1-4} alkyl; hoặc C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng
 xyano, carboxyl, C_{1-4} alkyloxy, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-O-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-NR_{3e}R_{3f}$, $-$
 $C(=O)-NR_{3e}R_{3f}$, $-SO_2-NR_{3e}R_{3f}$, R_{10} , $-C(=O)-R_{10}$, hoặc $-SO_2-R_{10}$; hoặc
 hai phần tử thế R_3 được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo
 ra C_{2-5} alkandiyl hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;
 mỗi R_{3a} và R_{3b} độc lập là hydro; $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl; $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$; hoặc C_{1-4} alkyl tùy ý
 được thế bằng C_{1-4} alkyloxy; hoặc
 R_{3a} và R_{3b} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra
 vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác
 được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng
 từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} alkyl,
 halo, hydroxyl, hoặc halo C_{1-4} alkyl;

mỗi R_{3c} và R_{3d} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; hoặc

R_{3c} và R_{3d} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$, $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$, hoặc $-SO_2-NR_{3c}R_{3d}$;

R_4 là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$; hoặc

hai phần tử thế R_{5a} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $C_{2-5}alkandiyl$ hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

$R_{5a'}$ là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; $C_{1-4}alkyl$; $C_{1-4}alkyl$ được thế bằng $NR_{5b1}R_{5b2}$; $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$; $hydroxyC_{1-4}alkyl$; hydroxyl; $C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $C_{1-4}alkyloxy$; hoặc

hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra $C_{2-5}alkandiyl$ hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

R_{5b1} và R_{5b2} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ tùy ý được thế bằng $C_{1-4}alkyloxy$, $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$, hoặc $-SO_2-NR_{5b3}R_{5b4}$;

R_{5b3} và R_{5b4} độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$ hoặc $-(C=O)-C_{1-4}alkyl$; hoặc

R_{5b3} và R_{5b4} được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hydroxyl, carboxyl, xyano, $C_{1-4}alkyl$, $C_{1-4}alkyloxyC_{1-4}alkyl$, $hydroxyC_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyl$, $C_{2-4}alkenyl$, $C_{2-4}alkynyl$,

$-NR_{6a}R_{6b}$, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

mỗi R_7 và R_8 độc lập là hydro, $C_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$; hoặc

R_7 và R_8 được đưa vào cùng nhau cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào để tạo ra vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh tùy ý chứa 1 dị vòng khác được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

R_9 là $C_{1-4}alkyl$, $haloC_{1-4}alkyl$, hoặc $C_{3-6}xycloalkyl$;

mỗi R_{10} độc lập là vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{11} độc lập là $C_{3-6}xycloalkyl$, phenyl, hoặc vòng dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl, hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

mỗi R_{12} độc lập là hydro hoặc $C_{1-4}alkyl$;

Q là vòng dị vòng đơn vòng no có 4 đến 7 cạnh chứa lên đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O hoặc SO_2 , vòng dị vòng nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $C_{1-4}alkyl$, halo, hydroxyl hoặc $haloC_{1-4}alkyl$;

n là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

m là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2 ;

p là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

p_1 là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

mỗi p_2 độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

mỗi p_3 độc lập là số nguyên có giá trị 0 hoặc 1;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

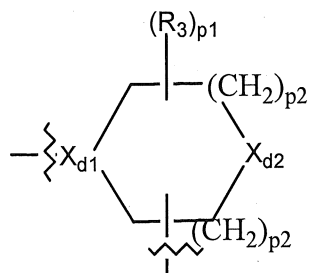
mỗi X_a , X_b và X_c độc lập là CH hoặc N;

$-X_1-$ là $-(CHR_{12})_s-NR_1-X_c-C_{1-4}alkandiyl-(SO_2)_{p_3}$;

$-X_c-$ là $-C(R_2)_2-$;

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$ hoặc $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$;

b là:

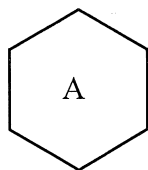


, trong đó vòng b nêu trên có thể chứa các liên kết bổ sung để tạo ra hệ vòng liên kết cầu được chọn từ 2,5-diazabixyclo[2.2.2]octanyl, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octanyl;

X_{d1} là CH hoặc N;

X_{d2} là NH;

c là một liên kết, $-\text{C}(\text{R}_{5a})_2]_m-$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}_{5a'}-$;



vòng là phenyl hoặc pyridyl;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , hoặc $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{11}$; cụ thể R_1 là hydro,

C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , hoặc $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_{11}$;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng

C_{3-6} xycloalkyl, carboxyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ alkyl, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ alkyl);

hoặc R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl,

mỗi trong số các nhóm C_{1-4} alkandiyl và C_{2-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , $-\text{NR}_7\text{R}_8$, $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}_7\text{R}_8$;

hoặc R_1 và R_{12} được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl;

mỗi R_3 độc lập là hydro; hydroxy C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyl; hoặc

C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng xyano hoặc $-\text{NR}_{3e}\text{R}_{3f}$; hoặc

hai phần tử thế R_3 được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl;

mỗi R_{3e} và R_{3f} độc lập là hydro, hoặc $-(\text{C}=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ alkyl;

R_4 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R_{5a} độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl; hoặc

hai phần tử thế R_{5a} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

R_{5a} là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R_{5b} độc lập là hydro; C_{1-4} alkyl; C_{1-4} alkyl được thế bằng $NR_{5b1}R_{5b2}$; C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl; hydroxy C_{1-4} alkyl; hydroxyl; C_{3-6} xycloalkyl; hoặc phenyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyl, halo, hydroxyl hoặc C_{1-4} alkyloxy; hoặc

hai phần tử thế R_{5b} được gắn vào cùng nguyên tử cacbon được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{2-5} alkandiyl hoặc $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_p-$;

R_{5b1} và R_{5b2} độc lập là hydro, $-(C=O)-C_{1-4}$ alkyl;

mỗi R_6 độc lập là hydro, halo, hoặc $-C(=O)NR_{6a}R_{6b}$;

mỗi R_{6a} và R_{6b} độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R_7 và R_8 độc lập là hydro;

mỗi R_{11} độc lập là C_{3-6} xycloalkyl;

mỗi R_{12} độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

n là số nguyên có giá trị 1;

m là số nguyên có giá trị 1;

p là số nguyên có giá trị 1;

p_1 là số nguyên có giá trị 1 hoặc 2;

mỗi p_2 độc lập là số nguyên có giá trị 0, 1 hoặc 2;

r là số nguyên có giá trị 1;

mỗi p_3 độc lập là số nguyên có giá trị 0 hoặc 1;

mỗi s độc lập là số nguyên có giá trị 0 hoặc 1.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X_a là N; X_b và X_c là CH;

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano C_{1-4} alkyl,

$-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)$ -halo C_{1-4} alkyl, halo C_{1-4} alkyl, $-C(=O)NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-SO_2-R_9$, R_{11} , C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , $-C(=O)-R_{11}$, hoặc $-C(=O)-C_{1-4}$ alkyl- R_{11} ;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng

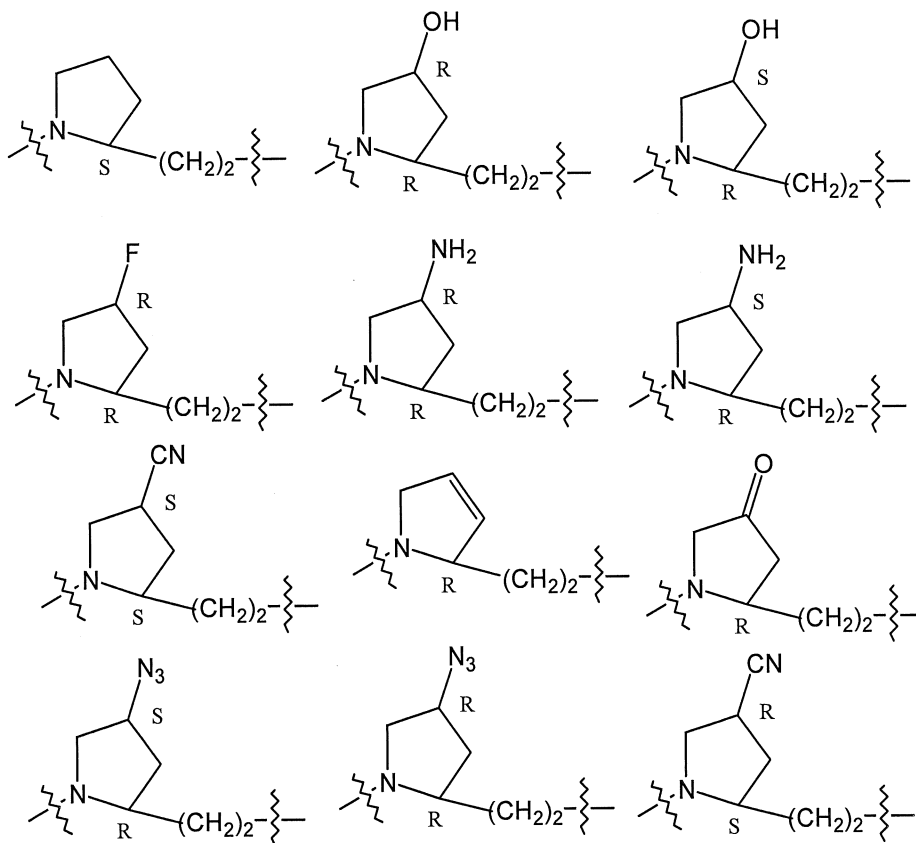
C_{3-6} xycloalkyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl trong đó C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkyloxy, hoặc $-C(=O)-NH_2$; hoặc

R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{3-4} alkandiyl hoặc C_{3-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{3-4} alkandiyl và C_{3-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng từ 1 đến 4 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xiano, N_3 , hydroxy C_{1-4} alkyl, $-NR_7R_8$, $-SO_2-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$, $-C(=O)-NR_7R_8$, hoặc $-NH-C(=O)-NR_7R_8$;

R_{12} là hydro.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

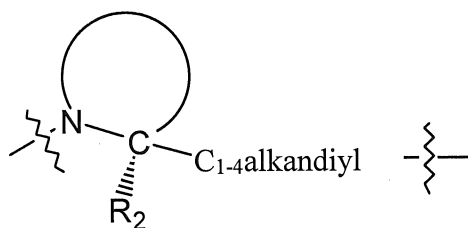
$-X_1-$ là $-\text{CH}_2-\text{NR}_1-\text{CH}_2-\text{C}_{1-4}\text{alkandiyl}-$, $-\text{NR}_1-\text{CH}_2-\text{C}_{2-4}\text{alkandiyl}-$, hoặc $-X_1-$ là một trong số các nhóm sau đây trong đó $-(\text{CH}_2)_2-$ được gắn vào 'biến a':



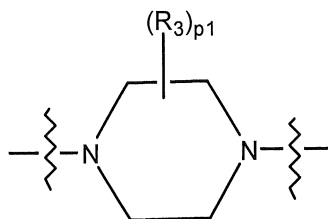
R_1 là C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl;

a là $-\text{NR}_4-\text{C}(=\text{O})-[\text{C}(\text{R}_{5b})_2]_r-$ hoặc $-\text{NR}_4-\text{C}(\text{R}_{5b})_2-\text{C}(=\text{O})-$.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nếu R_1 được đưa ra cùng với một R_2 , thì liên kết theo hướng phần tử thế R_2 thứ hai được định hướng như được thể hiện dưới đây:



7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó b là:



8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R_1 là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{2-4} alkenyl, hydroxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyloxy C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng R_{11} , hoặc $-C(=O)-R_{11}$;

mỗi R_2 độc lập là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkyl được thế bằng C_{3-6} cycloalkyl, carboxyl, $-C(=O)-O-C_{1-4}$ alkyl, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)-NH(C_{1-4}$ alkyl); hoặc

R_1 và một R_2 được đưa vào cùng nhau để tạo ra C_{1-4} alkandiyl hoặc C_{2-4} alkendiyl, mỗi trong số các nhóm C_{1-4} alkandiyl và C_{2-4} alkendiyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyl, oxo, halo, xyano, N_3 , $-NR_7R_8$, $-NH-SO_2-NR_7R_8$.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó a là $-NR_4-C(=O)-[C(R_{5b})_2]_r-$.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó c là CH_2 .

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó X_a là N; X_b và X_c là CH.

12. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và, một lượng điều trị hiệu quả của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 làm hoạt chất.