



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0031494

(51)⁷ C07D 491/048; A61K 31/423; C07D 491/147; A61K 31/343; A61K 31/4355 (13) B

(21) 1-2017-03970

(22) 14/03/2016

(86) PCT/EP2016/055441 14/03/2016

(87) WO2016/146575 22/09/2016

(30) 15159083.3 13/03/2015 EP

(45) 25/04/2022 409

(43) 25/01/2018 358A

(73) 4SC AG (DE)

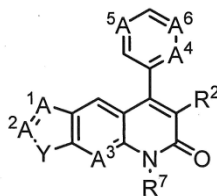
Fraunhoferstrasse 22, 82152 Planegg-Martinsried, Germany

(72) TASLER, Stefan (AT); KRIMMELBEIN, Ilga (DE).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyền (INVENCO.,LTD)

(54) CHẤT ỨC CHẾ KV1.3, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (III) hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng,



III

trong đó

A¹ được chọn từ nhóm gồm có N và C-R⁸;

A² được chọn từ nhóm gồm có N và C-R³;

A³ được chọn từ nhóm gồm có N và C-R⁹;

A⁴ và A⁵ và A⁶ độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và C-R¹;

R¹ được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₁-C₃)alkyl, halogen, (C₁-C₃)alkoxy và (C₁-C₃)haloalkyl;

R² được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen và (C₁-C₃)alkyl;

R³ được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₁-C₃)alkyl, NR⁴R⁵, (C₁-C₃)alkyl-NR⁴R⁵ và xyano;

trong đó R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₃-C₅)xycloalkyl, (C₃-C₅)heteroxycloalkyl, (C₁-C₃)alkyl, hoặc R⁴ và R⁵ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh mà ngoài nguyên tử nitơ nêu trên tùy ý có chứa nhóm nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm gồm có O và NR⁶, trong đó R⁶ được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl, axetyl và formyl;

Y được chọn từ nhóm gồm có O và S;

R⁷ được chọn từ nhóm gồm có hydro, và (C₁-C₃)alkyl;

R⁸ được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₅)xycloalkyl, và (C₃-C₅)heteroxycloalkyl;

R⁹ được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)alkoxy, và dược phẩm chứa chúng và quy trình điều chế hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế của kênh kali đóng mở bằng điện thế K_v1.3, và ứng dụng chúng để điều trị tình trạng bệnh trong đó hoạt tính K_v1.3 góp phần vào tình trạng bệnh, cụ thể là đối với các tình trạng bệnh qua trung gian tế bào T nhớ hiệu ứng được hoạt hóa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Kênh kali đóng mở bằng điện thế góp phần vào tính dẫn điện ion chủ yếu được phát hiện ở cả tế bào bị kích thích và không bị kích thích và là thành phần tham gia quan trọng trong các quy trình tế bào như điều hòa sự cân bằng ion, điện thế màng, sự tiết và tính dễ kích thích của tế bào (Lan et al., Cancer Biol. Ther. 2005, 4, 1342). Các sự kiện này có thể làm trung gian hoặc kích hoạt các tầng truyền tín hiệu nhất định, dẫn đến các quy trình tế bào với độ đa dạng lớn.

Các tế bào nhất định của hệ miễn dịch, ví dụ, đòi hỏi sự tác động lẫn nhau phức hợp của các kênh ion khác nhau để biến đổi sự kích thích của mầm bệnh thành tác động thích hợp như sự tăng sinh và/hoặc sự tiết xytokin. Đặc biệt là ở tế bào lympho T và B, kiểu hoạt hóa này kích hoạt tín hiệu canxi bên trong tế bào, mà phải được duy trì trong thời gian kéo dài để dẫn đến hoạt tính phiên mã và do đó hoàn thành chương trình hoạt hóa. Đối với tế bào T, sự hoạt hóa thông qua thụ thể tế bào T (TCR) kích hoạt tầng truyền tín hiệu dẫn đến sự giải phóng canxi từ mạng lưới nội chất vào bào tương. Sự giải phóng này kích hoạt sự mở ra của CRAC (kênh được hoạt hóa giải phóng Ca²⁺), gây ra dòng canxi mạnh đi vào tế bào. Để duy trì dòng canxi chảy vào này trong khoảng thời gian kéo dài, mà cần thiết cho đáp ứng tế bào T hiệu quả ở mức độ tế bào, kali phải được giải phóng từ bào tương.

Nhằm đạt được mục đích này, tế bào T được trang bị hai kênh kali, K_{Ca}3.1 (IK-1), mà được đóng mở bằng canxi và do đó mở ra khi tăng nồng độ canxi bào tương, và K_v1.3, mà được đóng mở bằng điện thế và mở ra do sự khử cực của điện thế màng gây ra bởi dòng canxi chảy vào. Cả hai tác động cùng nhau đối với dòng kali chảy ra, lúc này cho phép thêm dòng canxi chảy vào thông qua CRAC vào tế bào. Sự tác động lẫn

nhau này của CRAC, IK-1 và Kv1.3 là quan trọng đối với sự hoạt hóa tế bào lympho để dẫn đến sự tăng sinh và/hoặc sự sản xuất xytokin (Lewis, Annu. Rev. Immunol. 2001, 19, 497; Vig et al., Nat. Immunol. 2009, 10, 21; Feske et al., Nat. Rev. Immunol. 2012, 12, 532).

Các tập con tế bào T và tế bào B khác nhau thể hiện các số lượng biểu hiện khác nhau của IK-1 và Kv1.3, mà chuyển lớp tế bào B nhớ được và hoạt hóa lặp lại tế bào T nhớ hiệu ứng (tế bào T_{EM} ; tế bào $T CD4^+$ và tế bào $T CD8^+$) được chiếm ưu thế bởi Kv1.3. Các tập con tế bào lympho này là của kiểu hình Kv1.3^{cao}IK-1^{thấp}, trong đó số lượng biểu hiện Kv1.3 nằm trong khoảng từ 1000 đến 2900 kênh cho mỗi tế bào được phát hiện ra, trong khi đó số lượng kênh IK-1 trong các tế bào này rõ ràng thấp hơn 100. Ngược lại, các tập con tế bào T và tế bào B được hoạt hóa khác thể hiện số lượng biểu hiện tương tự đối với Kv1.3 và IK-1 là một vài trăm trong mỗi tế bào, và trong một số trường hợp thậm chí thiên về IK-1 (thông tin thêm xem trong các bài báo tổng quan được liệt kê dưới đây).

Do đó ức chế Kv1.3 hữu hiệu trong việc làm giảm sự tăng sinh tế bào lympho và/hoặc sự sản xuất xytokin ở tế bào lympho có kiểu hình Kv1.3^{cao}IK-1^{thấp}, trong khi đó các tập con tế bào lympho khác được mong đợi là không đáp ứng một cách đáng kể (thông tin thêm xem trong các bài báo tổng quan được liệt kê trong đoạn dưới đây và Shah et al., Cell. Immunol. 2003, 22, 100).

Một vài bài báo tổng quan giải quyết vấn đề kiến trúc kênh Kv1.3, sự phân bố trong các loại mô và tế bào ở người và điện thế được lý để ức chế nó để điều trị bệnh, bao gồm: Wulff et al., Chem. Rev. 2008, 108, 1744; Lam et al., Drug Dev. Res. 2011, 72, 573; Wang et al., Pharmacother. 2013, 33, 515.

Tế bào T_{EM} có kiểu hình Kv1.3^{cao}IK-1^{thấp} đã được công nhận là tập hợp con chủ yếu của tế bào lympho làm trung gian gây bệnh ở các rối loạn tự miễn gây ra bởi tế bào T (thông tin thêm xem trong các bài báo tổng quan được liệt kê trong đoạn phía trên). Điều này đã được chứng minh trực tiếp trong mẫu phân lập từ người bệnh mắc, ví dụ, bệnh tiểu đường Typ 1 (T1D; PNAS 2006, 103, 17414), viêm đa khớp dạng thấp (RA; PNAS 2006, 103, 17414), đa xơ cứng (MS; J. Clin. Invest. 2003, 111, 1703; PNAS 2005, 102, 11094), bệnh vẩy nến và bệnh viêm khớp vẩy nến (J. Invest.

Dermatol. 2011, 131, 118; J. Autoimmunity 2014, 55, 63), và viêm cuộn tiểu cầu thận màng nền kháng cầu thận (Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2010, 299, F1258). Trong PBMC được phân lập từ bệnh nhân mắc hội chứng động mạch vành cấp tính (ACS), số lượng của tế bào T $CD4^+CD28^{\text{vô hiệu}}$ cao hơn đáng kể so với ở đối chứng khỏe mạnh và tương quan trực tiếp với hàm lượng hs-CRP ở các bệnh nhân này. Tập hợp con tế bào T liên quan đến bệnh này biểu hiện quá mức đáng kể Kv1.3 ở các bệnh nhân này (Huang et al., J. Geriatric Cardiol. 2010, 7, 40) và được xác định chủ yếu gồm có tế bào T_{EM} (Xu et al., Clin. Immunol. 2012, 142, 209). Trong đờm từ bệnh nhân hen, hàm lượng cao tế bào T_{EM} được xác định, là kiểu hình Kv1.3cao (Koshy et al., J. Biol. Chem. 2014, 289, 12623).

Tế bào T_{EM} cũng được báo cáo là thành phần đóng góp quan trọng vào sự phát triển bệnh và/hoặc sự tiến triển bệnh mãn tính như viêm mạch đi kèm tự kháng thể tế bào chất kháng bạch cầu trung tính (ANCA) (AAV; Abdulahad et al., Arthritis Res. Ther. 2011, 13, 236; Wilde et al., Arthritis Res. Ther. 2010, 12, 204), luput ban đỏ toàn thân (SLE; Dolff et al., Ann. Rheum. Dis. 2010, 69, 2034), bệnh Vật chủ-chống lại-Mảnh ghép (Yamashita et al., Blood 2004, 103, 3986; Zhang et al., J. Immunol. 2005, 174, 3051; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), bệnh Viêm Ruột (IBD; Kanai et al., Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2006, 290, G1051) bao gồm bệnh Crohn (de Tena et al., J. Clin. Immunol. 2004, 24, 185; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), viêm tuyến giáp tự miễn và bệnh Hashimoto (Seddon et al., J. Exp. Med. 1999, 189, 279; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), Viêm màng mạch nho bao gồm viêm màng bồ đào ngoại vi (Pedroza-Seres et al., Br. J. Ophthalmol. 2007, 91, 1393; Oh et al., J. Immunol. 2011, 187, 3338; Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550), chứng rụng tóc từng mảng (Gilhar et al., J. Invest. Dermatol. 2013, 133, 2088), bệnh bạch biến, pemphigut tróc, bệnh viêm cơ thể vùi, viêm bì cơ, và xơ cứng bì (Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550). Ngoài ra, vai trò quan trọng của tế bào B nhớ được chuyển lớp đối với sự phát sinh bệnh cũng đã được mô tả đối với T1D, RA và MS (Wulff et al., J. Immunol. 2004, 173, 776), bệnh Grave và Hashimoto, và hội chứng Sjögren (Beeton et al., Neuroscientist 2005, 11, 550). Ngoài ra, chất ức chế Kv1.3 đã được báo cáo là ức chế sự biệt hóa và sự tăng sinh tế bào $CD8^+ T_{EM}/T_{EMRA}$ và sự giải phóng Granzyme B của chúng, và liên quan đến giảm sự gây độc

thần kinh của chúng và do đó liên quan đến sự điều trị tiềm năng các rối loạn viêm thần kinh như MS (Wang et al., PLoS một 2012, 7, e43950; Hu et al., PLoS One 2013, 8, e54267).

Ngoài ra, Kv1.3 đã được xác định ở các loại tế bào khác của hệ miễn dịch như đại thực bào (DeCoursey et al., J. Membrane Biol. 1996, 152, 141; Villalonga et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2007, 352, 913), tiểu thần kinh đệm (Eder, Am. J. Physiol. Cell Physiol. 1998, 275, C327; Menteyne et al., PLoS One 2009, 4, e6770; Pannasch et al., Mol. Cell. Neurosci. 2006, 33, 401), tế bào có gai (Zsiros et al., J. Immunol. 2009, 183, 4483), tế bào giết tự nhiên không dính (Koshy et al., PLoS One 2013, 8, e76740), trong tế bào của CNS như tế bào đầu dòng thần kinh ở người (Wang et al., J. Neurosci. 2010, 30, 5020; Peng et al., J. Neurosci. 2010, 30, 10609), noron giao cảm hậu hạch (Doczi et al., Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2008, 295, 733), noron trung ương và ngoại vi chọn lọc, noron ở nhân bó đơn độc (Ramirez-Navarro et al., J. Neurophysiol. 2011, 105, 2772), và tế bào thần kinh đệm ít gai (Tegla et al., Exp. Mol. Pathol. 2011, 91, 335.). Đối với tiểu thần kinh đệm, tác dụng gây độc thần kinh của chúng khi hoạt hóa bằng glycoprotein HIV-1 gp120 hoặc protein HIV-1 Tat bị phá hủy khi điều trị bằng chất ức chế Kv1.3, mà tăng cường tiềm năng của chúng cho liệu pháp điều trị rối loạn nhận thức liên quan đến HIV-1 (HAND) và rối loạn thần kinh qua trung gian viêm khác (Liu et al., Cell Death Dis. 2012, 3, e254; và PLoS One 2013, 8, e64904). Hơn nữa, việc môi tiểu thần kinh đệm bằng amyloid- β dẫn đến sự sản xuất ra các loại oxy phản ứng (ROS) khi sự kích thích thứ cấp được bắt đầu bằng cách điều trị bằng chất ức chế Kv1.3, do đó tạo ra đích tiềm năng kênh Kv1.3 để làm giảm ứng kích oxy hóa do tiểu thần kinh đệm gây ra ở bệnh Alzheimer (Schilling et al., J. Cell. Physiol. 2011, 226, 3295). Hơn nữa, sự ức chế Kv1.3 được thể hiện là làm giảm sự di chuyển tiểu thần kinh đệm (Natile-McMenemy et al., J. Neurochem. 2007, 103, 2035). Đối với đại thực bào, chất ức chế Kv1.3 được thể hiện ví dụ để điều biến các phân tử liên quan đến sự chuyển hóa cholesterol do đó ức chế sự biệt hóa của đại thực bào thành tế bào bọt, mà thể hiện chiến lược điều trị xơ vữa động mạch (còn được biết đến dưới dạng bệnh xơ cứng động mạch hoặc ASVD) (Yang et al., J. Lipid Res. 2013, 54, 34).

Kv1.3 cũng đã được xác định trong tế bào hạch võng mạc (Koeberle et al., *Cell Death Diff.* 2010, 17, 134), tiểu cầu và tế bào nhân khổng lồ (McCloskey et al., *J. Physiol.* 2010, 588, 1399; Emerson, *J. Physiol.* 2010, 588, 1809), và tế bào biểu mô vú người có xu hướng tạo u (Jang et al., *BMB reports* 2009, 42, 535), tế bào ung thư buồng trứng ở người như SKOV3 (Weng et al., *Prog. Mod. Biomed.* 2011, 11, 2053), tế bào ung thư tuyến phổi ở người (Jang et al., *Eur. J. Pharmacol.* 2011, 651, 26), mô mỡ nâu và tế bào gan (Upadhyay et al., *PNAS* 2013, 110, E2239) và các dòng tế bào cơ xương (Hamilton et al., *J. Physiol. Sci.* 2014, 64, 13). Ngoài ra, Kv1.3 được báo cáo là thể hiện cảm biến điện thế của sự trao đổi chất trong hành khứu giác (Fadool et al., *PLoS One* 2011, 6, e24921; Tucker et al., *J. Physiol.* 2013, 10, 2541 và *J. Neuroendocrinol.* 2012, 24, 1087). Hơn nữa, Kv1.3 được xác định trong màng trong của ty thể, trong đó chúng tham gia vào con đường chết tế bào theo chương trình nội sinh, và sự ức chế của chúng được đánh giá để điều trị bệnh bạch cầu lympho mãn tính (B-CLL) (Leanza et al., *Leukemia* 2013, 27, 1782), sácôm xương, u nguyên bào thần kinh và u melanin (Leanza et al., *EMBO Mol. Med.* 2012, 4, 577; Wu et al., *Int. J. Mol. Sci.* 2013, 14, 19245; Leanza et al., *Curr. Pharmaceut. Design* 2014, 20, 189), và được đề nghị để làm tiêu đại thực bào liên quan đến khối u (Leanza et al., *Curr. Med. Chem.* 2012, 19, 5394). Chất ức chế của Kv1.3 cũng được thể hiện là có hiệu lực kìm chế sự di chuyển và sự tăng sinh của tế bào cơ trơn mạch, mà có thể thể hiện nguyên tắc mới để điều trị chứng tái phát hẹp/tăng sinh lớp áo trong (Jackson, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2010, 30, 1073; Cheong et al., *Cardiovasc. Res.* 2011, 89, 282; Olschewski, *Cardiovasc. Res.* 2011, 89, 255; Ciudad et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012, 32, 1299; Ishii et al., *Free Rad. Biol. Med.* 2013, 65, 102; Ciudad et al., *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol.*; DOI 10.1007/s00424-014-1607-y).

Sự biểu hiện Kv1.3 cũng đã được thể hiện là chất chỉ báo bệnh tiềm tàng trong mảnh sinh thiết của niêm mạc bị sưng từ bệnh nhân viêm loét đại tràng và tương quan với mức độ biểu hiện xytokin nhất định (Hansen et al., *J. Crohn's Col.* 2014, 8, 1378).

Chất ức chế Kv1.3 đã được thể hiện là làm giảm mức độ hoạt hóa của tế bào Th2 và tế bào T CD8⁺ gây độc tế bào ở PBMC từ bệnh nhân bị đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính (AIS), có khả năng làm giảm hậu quả lâm sàng không mong muốn của nó (Folyovich et al., *CNS Neurol. Disorders Drug Targets* 2014, 13, 801).

Đối với tế bào lympho T CD4⁺ từ PBMC được phân lập từ bệnh nhân mắc chứng cao huyết áp vô căn, bệnh viêm cấp độ thấp mãn tính, mức độ biểu hiện Kv1.3 tăng lên so với nhóm đối chứng không mắc bệnh được báo cáo (Li, Exp. Clin. Cardiol. 2014, 20, 5870).

Hiệu quả của chất ức chế Kv1.3 đã được báo cáo trong các mô hình động vật liên quan đối với các bệnh tự miễn như bệnh vẩy nến, MS, chứng rụng tóc từng mảng, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh tiểu đường typ I, viêm da tiếp xúc dị ứng và kích thích (Azam et al., J. Invest. Dermatol. 2007, 127, 1419; Ueyama et al., Clin. Experiment. Dermatol. 2013, 38, 897; Kundu-Raychaudhuri et al., J. Autoimmunity 2014, 55, 63), viêm cuộn tiểu cầu thận màng nền kháng cầu thận (là nguyên nhân của viêm cuộn tiểu cầu thận tiến triển nhanh), và cũng như là đối với bệnh hen, bệnh thận mãn tính, xơ hóa thận trong suy thận mãn tính và bệnh thận giai đoạn cuối (Kazama, J. Physiol. Sci. 2015, 65, 25; Kazama et al., Int. J. Nephrol. 2012, article ID 581581), và đối với u melanin, bệnh béo phì, chứng kháng insulin, và sự bảo vệ thần kinh và sự phục hồi thần kinh (Peng et al., Neuro-Oncology 2014, 16, 528). Chất ức chế Kv1.3 được báo cáo là làm giảm thể tích khối u ở mô hình ghép khác loại bằng cách sử dụng tế bào ung thư tuyến phổi ở người A549 (Jang et al., Eur. J. Pharmacol. 2011, 651, 26), và làm giảm sự tạo thành tăng sản nội mạc mạch, cho thấy tiềm năng trị liệu chống lại chứng tái phát hẹp (Cidad et al., Cardiovasc. Drugs Ther. 2014, 28, 501). Sự ức chế Kv1.3 ngăn chặn sự tạo mảng và làm giảm sự xuất bào của hạt bào tương từ tế bào T CD4⁺CD28^{vô hiệu} trong mô hình chuột đối với xơ vữa động mạch, biểu lộ tiềm năng kìm chế sự phát triển của xơ vữa động mạch và ngăn chặn hội chứng động mạch vành cấp tính (Wu et al., Heart Vessels 2015, 30, 108).

Dạng kết hợp của chất ức chế IK-1 và chất ức chế Kv1.3 đã được thể hiện là có hiệu quả trong việc ngăn ngừa sự thải bỏ mảnh ghép ở mô hình động vật (Grgic et al., Transplant. Proc. 2009, 41, 2601). Hiệu quả tương tự được báo cáo đối với chất ức chế Kv1.3 Correolide C trong mô hình tạo hình dị mô hỗn hợp phân bố mạch (VCA) (Hautz et al., Transplant. Int. 2013, 26, 552). Sự ức chế Kv1.3 cũng đã được thể hiện là có hiệu quả trong việc ngăn ngừa bệnh tái hấp thụ xương viêm qua trung gian tế bào T (Valverde et al., J. Bone Miner. Res. 2004, 19, 155).

Các chất ức chế Kv1.3 phân tử nhỏ nhất định đã được báo cáo. Tổng quan văn tắt xem trong, cf. Wulff et al., Chem. Rev. 2008, 108, 1744; và Wulff et al., Nat. Rev. Drug Disc. 2009, 8, 982. Hơn nữa, các hợp chất nhất định được công bố dưới dạng chất ức chế Kv1.3, thuộc vào các khung như sulfonamid (WO2011/073269, WO2011/073273, WO2011/073277, WO2010/130638, WO2010/023448), các hợp chất spiro (WO2010/066840), pyrazol và imidazol (WO2007/020286), dioxidobenzothiazol (Haffner et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 6983 và 6989; WO2005/11304), và phenanthridin (Pegoraro et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 2299 và 2011, 21, 5647).

Ngoài tập hợp hợp chất này, đặc biệt là các khellinon nhất định (Baell et al., J. Med. Chem. 2004, 47, 2326; Harvey et al., J. Med. Chem. 2006, 49, 1433; Cianci et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008, 18, 2055; WO03/078416; WO2006/096911; WO2008/040057; WO2008/040058; WO2009/043117; WO2009/149508) và dẫn xuất psoralen PAP-1 (Vennekamp et al., Mol. Pharmacol. 2004, 65, 1364; Schmitz et al., Mol. Pharmacol. 2005, 68, 1254; Bodendiek et al., Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 1838; WO2006/041800; US 7,772,408) đã được đánh giá về tiềm năng của chúng để làm chất ức chế Kv1.3.

Hơn nữa, các chất ức chế Kv1.3 nhất định đã được mô tả trong lĩnh vực bệnh lý tim mạch, cụ thể là trong lĩnh vực bệnh có nguồn gốc từ sự tăng sản của lớp áo trong (WO2010/040803) và để ứng dụng trong các bệnh thoái hóa thần kinh, cụ thể là đối với sự bảo vệ thần kinh và sự kích thích của sự phát triển thần kinh (WO2007/139771) và giảm sự gây độc thần kinh qua trung gian tiểu thần kinh đệm (WO2012/170917). Chất ức chế Kv1.3 cũng đã được báo cáo là ảnh hưởng đến sự kiểm soát trọng lượng, sự kiểm soát mỡ của cơ thể và sự hấp thụ thức ăn và do đó để điều trị bệnh béo phì, bệnh tiểu đường và chứng không nhạy insulin (WO2002/100248). Hơn nữa, sự điều trị kết hợp của chất ức chế Kv1.3 với peptit yếu tố tiền cây ghép để điều trị hư hại nội bào bắt nguồn từ ví dụ bệnh Lyme, bệnh tim mạch, loét dạ dày tá tràng, chứng xơ vữa động mạch hoặc bệnh lao đã được mô tả (WO2012/119072). WO2013/052507 mô tả việc hướng đích kênh Kv1.3 để điều trị bệnh béo phì và các rối loạn liên quan đến bệnh béo phì.

Việc tổng hợp của các dẫn xuất 5-phenyl-furo[3,2-g]coumarin nhất định (mà là 4-phenyl-psoralen) đã được mô tả trong tài liệu, thường là bao gồm sự khép vòng Pechmann và phản ứng McLeod. Cf. ví dụ như Ansary, Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ. 1998, 36, 85; Garazd et al., Chem. Nat. Comp. 2000, 36, 478; Garazd et al., Chem. Nat. Comp. 2002, 38, 539; Traven et al., Heterocyclic Commun. 1997, 3, 339; Pardanani et al., J. Ind. Chem. Soc. 1969, 46, 1014. Con đường cụ thể để biến đổi thứ tự tạo vòng của vòng lacton và furan được mô tả trong tài liệu Kawase et al., Bull. Chem. Soc. Jpn. 1978, 51, 1907-1908; Zhang et al., Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 5258. Con đường tổng hợp theo hướng các dẫn xuất furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on, thieno[3,2-g]coumarin, 6H-chromeno[6,7-d]oxazol-6-on (tức là oxazolocoumarin) và 8-azapsoralen nhất định được mô tả trong tài liệu Guiotto et al., Il Farmaco 1995, 50, 479; Chilin et al., Gazz. Chim. Ital. 1988, 118, 513, và Rodighiero et al., J. Heterocyclic Chem. 1998, 35, 847, tuy nhiên, các hợp chất này đều chỉ được cung cấp với các phân tử thể metyl.

Các psoralen cụ thể nhất định, và cụ thể là xanthotoxin, đã được mô tả về hoạt tính quang sinh học tiềm năng của chúng và về việc sử dụng chúng trong quang hóa trị liệu (PUVA = psoralen + chiếu xạ UVA) (Pathak et al., J. Invest. Dermatol. 1959, 32, 255; Juettermann et al., Farmaco, Edizione Scientifica 1985, 40, 3; Toth et al., J. Photochem. Photobiol. B Biol. 1988, 2, 209; Nofal et al., Pakistan J. Scientific Ind. Res. 1990, 33, 148; Tuveson et al., Photochem. Photobiol. 1992, 56, 341; Becker et al., J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1993, 89, 1007; Körner, Arch. Pharm. Med. Chem. 2002, 5, 187). Các nghiên cứu này cũng đã được thực hiện đối với các dẫn xuất 5-phenyl-furo[3,2-g]coumarin (mà là 4-phenyl-psoralen) nhất định: Farag, Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 18; Lown et al., Bioorg. Chem. 1978, 7, 85; Ansary, Bull. Fac. Pharm. Cairo Univ. 1998, 36, 85. Đối với các dẫn xuất furo[3,2-g]quinolon, thieno[3,2-g]coumarin, 8-azapsoralen và thieno-[3,2-g]-8-aza-coumarin mạch thẳng cụ thể, tác dụng quang sinh học này cũng được nghiên cứu: Guiotto et al., J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 917; Guiotto et al., Il Farmaco 1995, 50, 479; Aubin et al., J. Invest. Dermatol. 1991, 97, 50 và 995; Vedaldi et al., Il Farmaco 1991, 46, 1407.

Hơn nữa, các 5-phenyl-furo[3,2-g]coumarin nhất định được báo cáo là có tiềm năng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh gây ra bởi hoặc qua trung gian

helicobacter pylori (CN102091067, Zhang et al., Eur. J. Med. Chem. 2010, 45, 5258), trong việc điều trị bệnh tiểu đường và các bệnh biến chứng của chúng (CN101307056), để kiểm soát côn trùng gập cánh (JP63057590), và làm chất ức chế của NFkB và chức năng của nó trong xơ nang (Piccagli et al., Bioorg. Med. Chem. 2010, 18, 8341).

Đối với furoquinolon, các hoạt tính sinh học nhất định chỉ được báo cáo đối với 4-methylbenzofuro[3,2-g]quinolin-2(1H)-on: Dưới dạng chất ức chế của hoạt tính thụ thể steroid được tăng cường FKBP52 (WO2011/034834), dưới dạng chất ức chế của protein ABCG2 cho phương pháp tăng cường sự điều trị tế bào khối u bằng chất hóa trị liệu (WO2009/061770), và kích thích hoặc ức chế sự liên kết với và sự chuyển động lipid qua trung gian SR-BI và sự hấp thụ gián tiếp và sự chuyển hóa lipid và cholesterol bởi tế bào (WO2004/032716).

Đối với sự điều trị bệnh viêm gây ra bởi tế bào T_{EM} được hoạt hóa lặp lại, đặc biệt là các bệnh tự miễn, các chất kìm hãm miễn dịch thông thường được sử dụng trong các liệu trình điều trị hiện đang được áp dụng (ví dụ mycophenolat mofetil, xyclophosphamit, xyclosporin A, azathioprin, v.v.) dẫn đến sự kìm chế chung tế bào lympho, do đó làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn cơ hội. Hơn nữa, sự điều trị lâu dài thường dẫn đến tác dụng phụ làm giảm sự tuân thủ nói chung (ví dụ bệnh teo da và nguy cơ tăng của chứng loãng xương đi kèm với sự điều trị bằng glucocorticoid, nguy cơ tăng ung thư da và globin cơ niệu kích phát khi điều trị bằng tacrolimus khu trú, chứng buồn nôn và nôn với xyclophosphamit và xyclosporin A). Các phê chuẩn gần đây về thuốc để điều trị các bệnh này bao gồm một vài chất sinh học (ví dụ Alefacept, Natalizumab, Adalimumab, Ustekinumab, Belimumab), mà thể hiện khả năng tiềm tàng đối với biên dạng tác dụng phụ thông thường đã biết đối với các thuốc này như sự gây nhạy cảm, sốc phản vệ, tính kháng thuốc, và lại thường thể hiện nguy cơ tăng đối với sự nhiễm khuẩn cơ hội.

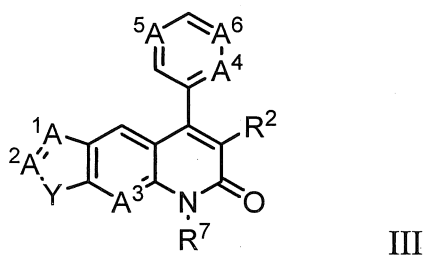
Do đó, có nhu cầu về thuốc phân tử nhỏ mới mà, so với các liệu pháp nêu trên, đặc biệt chọn lọc hơn theo hướng các tập hợp nhỏ tế bào đặc hiệu của hệ miễn dịch và cụ thể là tránh được các tác dụng bất lợi nêu trên, cụ thể là trong việc trị liệu các tình trạng bệnh nêu trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Hiện đã phát hiện ra rằng thuốc phân tử nhỏ này có thể được thể hiện bởi chất ức chế Kv1.3, mà, so với các chất trị liệu nêu trên, đặc biệt là chọn lọc hơn theo hướng tế bào kiểu hình Kv1.3^{cao}, cụ thể là tế bào B nhớ được chuyển nhóm và/hoặc tế bào T nhớ hiệu ứng mà có kiểu hình Kv1.3^{cao}, và cụ thể là tránh được các tác dụng bất lợi nêu trên, cụ thể là trong việc trị liệu các tình trạng bệnh nêu trên.

Các phương án của sáng chế được nêu chi tiết trong các mục sau đây:

1. Hợp chất có công thức chung (III) hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng,



trong đó

A¹ được chọn từ nhóm gồm có N và C-R⁸;

A² được chọn từ nhóm gồm có N và C-R³;

A³ được chọn từ nhóm gồm có N và C-R⁹;

A⁴ và A⁵ và A⁶ độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và C-R¹;

R¹ được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₁-C₃)alkyl, halogen, (C₁-C₃)alkoxy, và (C₁-C₃)haloalkyl;

R² được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen và (C₁-C₃)alkyl;

R³ được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₁-C₃)alkyl, NR⁴R⁵, (C₁-C₃)alkyl-NR⁴R⁵ và xyano;

trong đó R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₃-C₅)xycloalkyl, (C₃-C₅)heteroxycloalkyl, (C₁-C₃)alkyl, hoặc R⁴ và R⁵ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh mà ngoài nguyên

tử nitơ nêu trên tùy ý có chứa nhóm nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm gồm có O và NR^6 , trong đó R^6 được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl, axetyl và formyl;

Y được chọn từ nhóm gồm có O và S;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro, và $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$;

R^8 được chọn từ nhóm gồm có $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_5)\text{cycloalkyl}$ và $(\text{C}_3\text{-C}_5)\text{heterocycloalkyl}$; và

R^9 được chọn từ nhóm gồm có hydro, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$ và $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$;

trong đó tiền được chất là như được xác định trong điểm 1 và

trong đó alkyl bao gồm alkyl, alkenyl và alkynyl và trong đó $(\text{C}_3\text{-C}_5)\text{cycloalkyl}$ và $(\text{C}_3\text{-C}_5)\text{heterocycloalkyl}$ tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkoxy}$ và/hoặc $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{alkyl}$.

2. Hợp chất theo mục 1 hoặc muối, solvat hoặc tiền được chất của chúng, trong đó nếu Y là O, thì ít nhất một trong số A^1 , A^2 hoặc A^3 là N. Hợp chất theo mục 1 hoặc muối, solvat hoặc tiền được chất của chúng, trong đó A^1 là C-R^8 ; A^2 là C-R^3 ; A^3 là C-R^9 ; và Y là O.

4. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3 hoặc muối, solvat hoặc tiền được chất của chúng, trong đó

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl, clo, flo, metoxy, etoxy và triflometyl;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, bromo và metyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl, morpholiny, morpholinometyl, N-metylaminometyl, N,N-đimetylaminometyl và xyano;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và metyl;

R^8 được chọn từ nhóm gồm có metyl, etyl và cyclopropyl; và

R^9 được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl và metoxy.

5. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4 hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó

A^1 là C-CH₃;

Y là O;

A^2 được chọn từ nhóm gồm có N và CH;

A^3 được chọn từ nhóm gồm có N và C-CH₃;

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và C-R¹;

R¹ được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, clo, flo và metoxy;

R² được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl và bromo; và

R⁷ được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl.

6. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục 1, hoặc từ 3 đến 5 hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó A^1 là C-CH₃; A^2 là C-H; A^3 là C-CH₃; Y là O;

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và C-R¹;

R¹ được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, clo, flo và metoxy;

R² được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl và bromo; và

R⁷ được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl.

7. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6 hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó R² được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl.

8. Hợp chất theo mục 1 hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, mà được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất được liệt kê dưới dạng các ví dụ của sáng chế trong Bảng 1.

9. Dược phẩm có chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8 và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

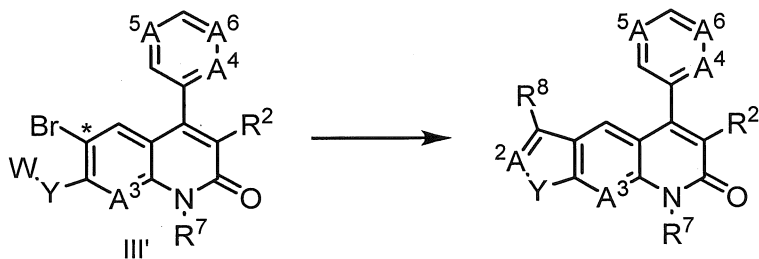
10. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8 để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh.

11. Sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8 để sản xuất dược phẩm để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh.

12. Hợp chất theo mục 9 hoặc sử dụng theo mục 10, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh này là bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự ức chế kênh kali đóng mở bằng điện thế K_v1.3 là có lợi.

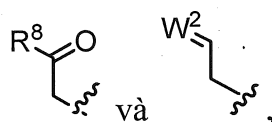
13. Hợp chất hoặc sử dụng theo mục 12, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh này được chọn từ nhóm gồm có bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh Hashimoto, bệnh Grave, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh bạch biến, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh viêm ruột, viêm cứng khớp đốt sống (Morbus Bechterew), bệnh nha chu, bệnh tiểu đường typ I, đa xơ cứng, luput ban đỏ toàn thân, viêm cuộn tiểu cầu thận màng nền kháng cầu thận, viêm cuộn tiểu cầu thận tiến triển nhanh, suy thận mãn tính tiến triển, bệnh thận mãn tính, xơ hóa thận, viêm màng mạch nhỏ, viêm màng bồ đào ngoại vi, bệnh hen, pemphigut tróc, bệnh viêm cơ thể vùi, viêm bì cơ, xơ cứng bì, bệnh Behcet, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc dị ứng và kích thích, bệnh li ken phẳng, hội chứng Sjögren, phản ứng Vật chủ-chống lại-Mảnh ghép, phản ứng Mảnh ghép-chống lại-Vật chủ, sự thải bỏ mảnh ghép, bệnh thận giai đoạn cuối, sự thải bỏ tạo hình dị mô hỗn hợp phân bố mạch, chứng rụng tóc từng mảng, bệnh tái hấp thụ xương viêm, viêm mạch đi kèm tự kháng thể tế bào chất kháng bạch cầu trung tính, viêm xương khớp, bệnh liên quan đến sự tăng sản nội mạc mạch, ung thư vú, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, ung thư tuyến phổi ở người, u lympho tế bào T da, sacom xương, u nguyên bào thần kinh, ung thư buồng trứng và u melanin, rối loạn viêm thần kinh, thoái hóa thần kinh, rối loạn nhận thức liên quan đến HIV-1 (HAND), ứng kích oxy hóa do tiểu thần kinh đệm gây ra ở bệnh Alzheimer, bệnh béo phì, và kháng insulin, chứng tái phát hẹp/tăng sinh lớp áo trong, chứng xơ vữa động mạch (bệnh xơ cứng động mạch hoặc ASVD), hội chứng động mạch vành cấp tính, đột quỵ do thiếu máu cục bộ cấp tính, chứng tăng huyết áp.

14. Phương pháp sản xuất hợp chất theo công thức III theo sáng chế, trong đó A¹ là C-R⁸ và A² được chọn từ nhóm gồm có CH và N; và trong đó phương pháp này đặc trưng ở sự biến đổi sau đây:



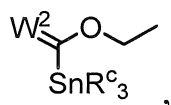
trong đó A^3 , A^4 , A^5 , A^6 , R^2 , R^7 , R^8 và Y như được xác định ở trên;

W được chọn từ nhóm gồm có



trong đó R^8 như được xác định ở trên, W^2 được chọn từ nhóm gồm có CH_2 , $CH-CH_3$, $C(CH_3)_2$, $CH-CH_2-CH_3$, $C(CH_3)-CH_2-CH_3$, $CH-CH(CH_3)-CH_3$, và $CH-CH_2-CH_2-CH_3$, và phương pháp này còn bao gồm bước alkyl hóa nội phân tử qua trung gian kim loại chuyển tiếp ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III' ở trên; hoặc

W là hydro và phương pháp này còn bao gồm sự axyl hóa qua trung gian kim loại chuyển tiếp ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III' ở trên bằng cách sử dụng



trong đó W^2 như được xác định ở trên và R^c là $(C_1-C_4)alkyl$; sau đó đến sự khép vòng sử dụng hydroxylamin.

Các phương án khác của sáng chế được nêu chi tiết trong các mục sau đây:

B1. Hợp chất có công thức chung (III) hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó

A^1 được chọn từ nhóm gồm có N và $C-R^8$;

A^2 được chọn từ nhóm gồm có N và $C-R^3$;

A^3 được chọn từ nhóm gồm có N và $C-R^9$;

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và $C-R^1$;

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, clo, flo, metoxy, etoxy và triflometyl;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, bromo và methyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, morpholinyl, morpholinomethyl, N-methylaminomethyl, N,N-đimethylaminomethyl và xyano;

Y được chọn từ nhóm gồm có O và S;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl;

R^8 được chọn từ nhóm gồm có methyl, ethyl và xyclopropyl;

R^9 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl và metoxy.

B2. Hợp chất có công thức chung (III) hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó

A^1 là C-CH₃;

Y là O;

A^2 được chọn từ nhóm gồm có N và CH;

A^3 được chọn từ nhóm gồm có N và C-CH₃;

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và C- R^1 ;

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, clo, flo và metoxy;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl và bromo;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl.

B3. Hợp chất có công thức chung (III) hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó

A^1 được chọn từ nhóm gồm có N và C- R^8 ;

A^2 được chọn từ nhóm gồm có N và C- R^3 ;

A^3 được chọn từ nhóm gồm có N và C- R^9 ;

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và C- R^1 ;

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, clo, flo, metoxy, etoxy và triflometyl;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, bromo và methyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, morpholiny, morpholinometyl, N-metylaminometyl, N,N-đimetylaminometyl và xyano;

Y được chọn từ nhóm gồm có O và S; trong đó nếu Y là O, thì ít nhất một trong số A^1 , A^2 hoặc A^3 là N;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl;

R^8 được chọn từ nhóm gồm có methyl, etyl và xyclopropyl;

R^9 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl và metoxy.

B4. Hợp chất có công thức chung (III) hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó

A^1 là C-CH₃; Y là O;

A^2 được chọn từ nhóm gồm có N và CH;

A^3 được chọn từ nhóm gồm có N và C-CH₃;

ít nhất một trong số A^2 hoặc A^3 là N;

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và C- R^1 ;

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, clo, flo và metoxy;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl và bromo;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl.

B5. Hợp chất có công thức chung (III) hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó

A^1 là C-CH₃; Y là O;

A^2 được chọn từ nhóm gồm có N và CH;

A^3 được chọn từ nhóm gồm có N và C-CH₃;

ít nhất một trong số A^2 hoặc A^3 là N;

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và CH;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl.

B6. Hợp chất được chọn từ nhóm gồm có:

3,6,9-trimetyl-5-phenylisoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,8-trimetyl-5-phenylfuro[2,3-b][1,8]naphthyridin-7(8H)-on,

3,9-đimetyl-5-phenylisoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,8,9-tetrametyl-5-phenylisoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on, và

3,6,8,9-tetrametyl-5-(pyridin-3-yl)isoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on,

hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

B7. Hợp chất có công thức chung (III) hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó

A^1 là C- R^8 ; A^2 là C- R^3 ; A^3 là C- R^9 ; Y là O;

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và C- R^1 ;

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, clo, flo, metoxy, etoxy và triflometyl;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, bromo và methyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, morpholinyl, morpholinometyl, N-methylaminometyl, N,N-đimethylaminometyl và xyano;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl;

R^8 được chọn từ nhóm gồm có methyl, etyl và xyclopropyl;

R^9 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl và metoxy.

B8. Hợp chất có công thức chung (III) hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó

A^1 là $C-CH_3$; A^2 là $C-H$; A^3 là $C-CH_3$; Y là O;

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và $C-R^1$;

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, clo, flo và metoxy;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl và bromo;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl.

B9. Hợp chất được chọn từ nhóm gồm có:

6-bromo-3,9-đimethyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

6-bromo-5-(2-flophenyl)-3,9-đimethylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

6-bromo-3,9-đimethyl-5-(o-tolyl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,9-đimethyl-5-(o-tolyl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

5-(2-flophenyl)-3,6,9-trimethylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,9-trimethyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,8,9-trimethyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

6-bromo-3,8,9-trimethyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,8,9-tetramethyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

5-(2-clophenyl)-3,6,9-trimethylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,9-trimethyl-5-(pyridin-3-yl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,8,9-tetramethyl-5-(pyridin-3-yl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,8,9-tetramethyl-5-(o-tolyl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

5-(2-clophenyl)-3,6,8,9-tetramethylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

5-(2-flophenyl)-3,6,8,9-tetramethylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on, và

5-(2-metoxypyridin-3-yl)-3,6,8,9-tetramethylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

Theo các phương án cụ thể của sáng chế A⁶ là C-R¹, cụ thể hơn là C-H.

Theo các phương án cụ thể khác của sáng chế A⁶ là N.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án cụ thể hơn của sáng chế là các hợp chất cụ thể tương ứng của Bảng 1 và/hoặc Bảng 2 dưới đây mà được bao hàm bởi mỗi phương án được đánh số nêu trên tương ứng, cụ thể hơn nữa là các hợp chất có IC₅₀ được đánh dấu bằng "++" hoặc "+++", cụ thể hơn nữa là các hợp chất có IC₅₀ được đánh dấu bằng "+++".

Để giữ cho các định nghĩa càng ngắn càng tốt, thuật ngữ "alkyl" cần được hiểu là để bao hàm trong các phương án nhất định alkyl, alkenyl và alkynyl. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng "C₁-alkenyl" và "C₁-alkynyl" không có nghĩa là được bao gồm.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, nhóm (C₁-C₄)alkyl, nếu không được nêu theo cách khác, cụ thể là dùng để chỉ (C₁-C₄)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, cụ thể hơn là được chọn từ nhóm gồm có -CH₃, -C₂H₅, -CH=CH₂, -C≡CH, -C₃H₇, -CH(CH₃)₂, -CH₂-CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C≡C-CH₃, -CH₂-C≡CH, -C₄H₉, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, và -C(CH₃)₃, cụ thể hơn nữa là được chọn từ nhóm gồm có -CH₃, -C₂H₅, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, và -C(CH₃)₃. Nhóm alkyl nêu trên có thể độc lập được thể bởi một hoặc nhiều nhóm (C₁-C₃)alkoxy, cụ thể là bởi một nhóm (C₁-C₃)alkoxy, trong đó cụ thể là (C₁-C₃)alkoxy này không được thể.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, nhóm (C₁-C₃)alkyl, nếu không được nêu theo cách khác, cụ thể là dùng để chỉ (C₁-C₃)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, cụ thể hơn là được chọn từ nhóm gồm có -CH₃, -C₂H₅, -(CH₂)₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -(CH₂)₃CH₃, -CH₂-CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)-C₂H₅, và -C(CH₃)₃. Nhóm alkyl nêu trên có thể độc lập được thể bởi một hoặc nhiều nhóm (C₁-C₃)alkoxy, cụ thể là bởi một nhóm (C₁-C₃)alkoxy, trong đó cụ thể là (C₁-C₃)alkoxy này không được thể.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, nhóm (C₃-C₅)xycloalkyl dùng để chỉ hệ vòng không thơm chứa từ ba đến năm nguyên tử cacbon, cụ thể là xyclopropan,

xcyclobutan,xcyclopentan và xyclopenten. Nhóm xycloalkyl nêu trên có thể độc lập được thế bởi một hoặc nhiều nhóm (C_1-C_3) alkoxy và/hoặc (C_1-C_3) alkyl, cụ thể là bởi một nhóm (C_1-C_3) alkoxy hoặc (C_1-C_3) alkyl, trong đó cụ thể là (C_1-C_3) alkoxy và (C_1-C_3) alkyl này không được thế.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, nhóm (C_3-C_5) heteroxycloalkyl dùng để chỉ hệ vòng không thơm chứa từ ba đến năm nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều, cụ thể là một trong số các nguyên tử cacbon trong vòng được thay thế bằng nhóm nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có O, S, SO, SO₂, N, và NR", cụ thể là được chọn từ nhóm gồm có O, SO₂ và NR", trong đó R" là độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C_1-C_4) alkyl, formyl, và axetyl. Cụ thể là nhóm (C_3-C_5) heteroxycloalkyl được chọn từ nhóm gồm có -oxetan-2-yl, -oxetan-3-yl, -tetrahydrofuran-2-yl, -tetrahydrofuran-3-yl, -aziridin-2-yl, -azetidin-2-yl, -azetidin-3-yl, -pyrolidin-2-yl, -pyrolidin-3-yl, 1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl, 1,1-dioxidothietan-3-yl, cụ thể hơn là được chọn từ nhóm gồm có -tetrahydrofuran-2-yl, -tetrahydrofuran-3-yl, -aziridin-2-yl, -pyrolidin-2-yl, và -pyrolidin-3-yl, trong đó độc lập -aziridin-2-yl, -azetidin-2-yl, -azetidin-3-yl, -pyrolidin-2-yl, -pyrolidin-3-yl, là trên nguyên tử nitơ tương ứng của chúng được thế bằng gốc R" như nêu chi tiết ở trên. Nhóm heteroxycloalkyl nêu trên có thể độc lập được thế bởi một hoặc nhiều nhóm (C_1-C_3) alkoxy và/hoặc (C_1-C_3) alkyl, cụ thể là bởi một nhóm (C_1-C_3) alkoxy hoặc (C_1-C_3) alkyl, trong đó cụ thể là (C_1-C_3) alkoxy và (C_1-C_3) alkyl không được thế.

Nhóm (C_1-C_3) alkoxy dùng để chỉ nhóm O- (C_1-C_3) alkyl, trong đó phần alkyl tương ứng như được xác định ở trên; theo các phương án cụ thể của sáng chế nhóm (C_1-C_3) alkoxy được chọn từ nhóm gồm có metoxy, etoxy, và isopropoxy.

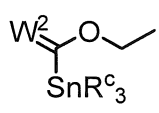
Nhóm (C_1-C_3) haloalkyl dùng để chỉ nhóm (C_1-C_3) alkyl như được xác định ở trên được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, cụ thể là được thế bằng từ một đến năm nguyên tử halogen. Cụ thể hơn là nhóm (C_1-C_3) haloalkyl được chọn từ nhóm gồm có $-C(R^{10})_3$, $-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_2(R^{10})_5$, $-CH_2-C(R^{10})_3$, $-C(R^{10'})_2-CH(R^{10'})_2$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})_2$, $-CH_2-CR^{10}(R^{10'})R^{10''}$, $-C_3(R^{10})_7$, hoặc $-C_2H_4-C(R^{10})_3$, trong đó R^{10} , $R^{10'}$, $R^{10''}$ độc lập là F, Cl, Br hoặc I, cụ thể là F; cụ thể hơn là, (C_1-C_3) haloalkyl là CF₃.

Theo các phương án cụ thể của sáng chế nhóm halo hoặc halogen dùng để chỉ flo, clo, bromo, hoặc iodo; cụ thể là bromo, clo hoặc flo.

Các phân tử thể mà tùy ý được thể như nêu trong bản mô tả này có thể được thể, trừ khi có chỉ dẫn khác, ở vị trí có thể về mặt hóa học bất kỳ.

Sáng chế chứa tất cả các dạng hồ biến của hợp chất theo sáng chế như được bộc lộ rõ ràng trong bản mô tả này bằng văn bản và/hoặc dưới dạng hình vẽ cấu trúc, cụ thể là bao gồm dạng lactim của lactam được tạo thành bởi NR^7 và nhóm $\text{C}=\text{O}$ liền kề nếu R^7 là hydro. Theo hiểu biết của chuyên gia các hợp chất theo sáng chế cũng như là muối của chúng có thể chứa, ví dụ khi được phân tách ở dạng tinh thể, lượng thay đổi của dung môi. Do đó phạm vi của sáng chế bao gồm tất cả các solvat và cụ thể là tất cả các hydrat của các hợp chất theo sáng chế cũng như là tất cả các solvat và cụ thể là tất cả các hydrat của muối của các hợp chất theo sáng chế. Các solvat hoặc hydrat cụ thể là solvat hoặc hydrat lượng pháp hoặc dưới lượng pháp có chứa 0,5, 1 hoặc 2 solvat hoặc phân tử nước cho mỗi phân tử của hợp chất theo sáng chế.

Trong phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế,

trong đó W là  hoặc trong đó  được sử dụng cho sự axyl hóa qua trung gian kim loại chuyển tiếp ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III', R^8 được tạo thành từ nhóm W^2 nêu trên khi nối qua trung gian kim loại chuyển tiếp ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III', trong đó nguyên tử hydro được bổ sung vào nguyên tử cacbon của W^2 là một phần của liên kết đôi, trong đó R^8 thu được trong trường hợp này có thể được chọn từ nhóm gồm có metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl và isobutyl.

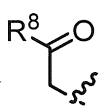
Để mô tả khía cạnh nhất định của phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế chi tiết hơn, sự alkyl hóa qua trung gian kim loại chuyển tiếp ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III' có nghĩa cụ thể là liên kết cacbon-cacbon được tạo thành giữa nguyên tử cacbon ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III' (do đó thay thế nguyên tử brom) và nguyên tử cacbon của nhóm W là một phần của liên kết đôi (với cacbon hoặc oxy) và cho phép sự khép vòng ngoài vòng (dẫn đến sự tạo thành vòng 5 cạnh).

Để mô tả khía cạnh nhất định của sáng chế chi tiết hơn, trong phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế trong đó W là hydro (tức là nhóm -Y-W là -Y-H), sự axyl hóa qua trung gian kim loại chuyển tiếp ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III' như mô tả ở trên được tiến hành đầu tiên (do đó thay thế nguyên tử brom bằng nhóm -CO-R⁸), sau đó đến sự khép vòng bằng cách sử dụng hydroxylamin. Theo các phương án cụ thể của phương pháp này trong đó W là hydro, sự khép vòng bằng cách sử dụng hydroxylamin đặc trưng ở bước biến đổi nhóm cacbonyl của nhóm -CO-R⁸ nêu trên thành oxim sử dụng hydroxylamin, sau đó đến bước biến đổi chức hydroxy của oxim này thành nhóm dôi chuyển thích hợp (ví dụ bằng cách axyl hóa bằng Ac₂O), sau đó đến sự khép vòng nội phân tử bằng cách gia nhiệt nguyên chất hoặc trong điều kiện bazơ (ví dụ trong sự có mặt của K₂CO₃ hoặc pyridin); sự trình bày có thể có được tìm thấy trong Sơ đồ 5, các bước SP-5A và SP-5C.

Theo các phương án cụ thể của phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế,

trong đó W là , sự alkyl hóa nội phân tử qua trung gian kim loại chuyển tiếp ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III' được thực hiện bằng cách sử dụng chất xúc tác gốc Paladi, cụ thể hơn là Pd(OAc)₂, cụ thể là trong dung môi không proton phân cực, cụ thể hơn là trong DMF, cụ thể là ở nhiệt độ từ 60 đến 130°C, cụ thể hơn là ở nhiệt độ khoảng 80°C, cụ thể hơn nữa là trong DMF ở nhiệt độ khoảng 80°C.

Theo các phương án cụ thể khác của phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng

chế, trong đó W là , sự alkyl hóa nội phân tử qua trung gian kim loại chuyển tiếp ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III' được thực hiện bằng cách sử dụng hỗn hợp của muối Ni(II) và Cr(II), cụ thể hơn là hỗn hợp của niken(II) clorua và crom(II) clorua, cụ thể là trong dung môi không proton phân cực, cụ thể hơn là trong DMF, cụ thể là ở nhiệt độ từ 100 đến 150°C, cụ thể hơn là ở nhiệt độ từ 120 đến 140°C, cụ thể hơn nữa là trong DMF ở nhiệt độ từ 120 đến 140°C.

Theo phương án cụ thể khác nữa, phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế, trong đó W là hydro, sự axyl hóa qua trung gian kim loại chuyển tiếp ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III' được thực hiện bằng cách sử dụng chất xúc

tác gốc Paladi, cụ thể hơn là $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, và 1-etoxyvinyl-tri-n-butyltin, cụ thể là trong dung môi không proton phân cực, cụ thể hơn là DMF, cụ thể là ở nhiệt độ từ 120 đến 180°C, cụ thể hơn là ở khoảng 160°C, cụ thể hơn nữa là trong DMF ở khoảng 160°C, cụ thể hơn nữa là trong điều kiện chiếu vi sóng.

Như được dùng trong bản mô tả này các thuật ngữ bệnh, chỉ định và tình trạng bệnh được dùng thay thế lẫn nhau.

Phương án khác của sáng chế là hợp chất theo sáng chế để sử dụng làm thuốc. Phương án khác của sáng chế là sử dụng của hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc. Phương án khác của sáng chế là phương pháp điều trị, phương pháp này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất theo sáng chế cho đối tượng cần chúng.

Cần hiểu rằng các phương án của sáng chế liên quan đến hợp chất theo sáng chế, cụ thể là để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh, dạng liều dùng, đường dùng, v.v., như nêu chi tiết trong bản mô tả này, cũng liên quan đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh này, cũng như phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh này bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu để điều trị hợp chất theo sáng chế cho đối tượng cần chúng.

Trong phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự ức chế kênh kali đóng mở bằng điện thế Kv1.3 là có lợi, cụ thể là đối với bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm có bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh Hashimoto, bệnh Grave, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh bạch biến, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh viêm ruột, viêm cứng khớp đốt sống (Morbus Bechterew), bệnh nha chu, bệnh tiểu đường typ I, đa xơ cứng, luput ban đỏ toàn thân, viêm cuộn tiểu cầu thận màng nền kháng cầu thận, viêm cuộn tiểu cầu thận tiến triển nhanh, suy thận mãn tính tiến triển, bệnh thận mãn tính, xơ hóa thận, viêm màng mạch nhỏ, viêm màng bồ đào ngoại vi, bệnh hen, pemphigut tróc, bệnh viêm cơ thể vùi, viêm bì cơ, xơ cứng bì, bệnh Behcet, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc dị ứng và kích thích, bệnh li ken phẳng, hội chứng Sjögren, phản ứng Vật chủ-chống lại-Mảnh ghép, phản ứng Mảnh ghép-chống lại-Vật chủ, sự thải bỏ mảnh ghép, bệnh thận giai đoạn cuối, sự thải bỏ tạo hình

dị mô hỗn hợp phân bố mạch, chứng rụng tóc từng mảng, bệnh tái hấp thụ xương viêm, viêm mạch đi kèm tự kháng thể tế bào chất kháng bạch cầu trung tính, viêm xương khớp, bệnh liên quan đến sự tăng sản nội mạc mạch, ung thư vú, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, ung thư tuyến phổi ở người, u lympho tế bào T da, sacom xương, u nguyên bào thần kinh, ung thư buồng trứng và u melanin, rối loạn viêm thần kinh, thoái hóa thần kinh, rối loạn nhận thức liên quan đến HIV-1 (HAND), ứng kích oxy hóa do tiểu thần kinh đậm gây ra ở bệnh Alzheimer, bệnh béo phì, và tính kháng insulin, chứng tái phát hẹp/tăng sinh lớp áo trong, chứng xơ vữa động mạch (bệnh xơ cứng động mạch hoặc ASVD), hội chứng động mạch vành cấp tính, đột quy do thiếu máu cục bộ cấp tính, chứng tăng huyết áp.

Trong phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự ức chế kênh kali đóng mở bằng điện thế Kv1.3 là có lợi, cụ thể là đối với bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm có bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh Hashimoto, bệnh Grave, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh bạch biến, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh tiểu đường typ I, đa xơ cứng, luput ban đỏ toàn thân, viêm cuộn tiểu cầu thận màng nền kháng cầu thận, viêm cuộn tiểu cầu thận tiến triển nhanh, suy thận mãn tính tiến triển, bệnh thận mãn tính, xơ hóa thận, viêm màng mạch nhỏ, viêm màng bồ đào ngoại vi, bệnh hen, pemphigut tróc, bệnh viêm cơ thể vùi, viêm bì cơ, xơ cứng bì, viêm da tiếp xúc dị ứng và kích thích, hội chứng Sjögren, phản ứng Vật chủ-chống lại-Mảnh ghép, sự thải bỏ mảnh ghép, bệnh thận giai đoạn cuối, sự thải bỏ tạo hình dị mô hỗn hợp phân bố mạch, chứng rụng tóc từng mảng, bệnh tái hấp thụ xương viêm, viêm mạch đi kèm tự kháng thể tế bào chất kháng bạch cầu trung tính, bệnh liên quan đến sự tăng sản nội mạc mạch, ung thư vú, bệnh bạch cầu, ung thư tuyến phổi ở người, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, sacom xương, u melanin, rối loạn viêm thần kinh, thoái hóa thần kinh, rối loạn nhận thức liên quan đến HIV-1 (HAND), ứng kích oxy hóa do tiểu thần kinh đậm gây ra ở bệnh Alzheimer, bệnh béo phì, và tính kháng insulin, chứng tái phát hẹp/tăng sinh lớp áo trong, chứng xơ vữa động mạch (bệnh xơ cứng động mạch hoặc ASVD), hội chứng động mạch vành cấp tính, đột quy do thiếu máu cục bộ cấp tính, chứng tăng huyết áp.

Trong phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự ức chế Kv1.3 dẫn đến sự kiềm chế miễn dịch (một phần), cụ thể hơn là đối với bệnh tự miễn hoặc bệnh viêm mãn tính được chọn từ nhóm gồm có bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp vẩy nến, viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh Hashimoto, bệnh Grave, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh bạch biến, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh viêm ruột, viêm cứng khớp đốt sống, bệnh nha chu, bệnh tiểu đường typ I, đa xơ cứng, luput ban đỏ toàn thân, viêm cuộn tiểu cầu thận màng nền kháng cầu thận, viêm cuộn tiểu cầu thận tiến triển nhanh, bệnh thận mãn tính, viêm màng mạch nhỏ, viêm màng bồ đào ngoại vi, bệnh hen, pemphigut tróc, bệnh viêm cơ thể vùi, viêm bì cơ, xơ cứng bì, bệnh Behcet, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc dị ứng và kích thích, bệnh li ken phẳng, hội chứng Sjögren, phản ứng Vật chủ-chống lại-Mảnh ghép, phản ứng Mảnh ghép-chống lại-Vật chủ, sự thải bỏ mảnh ghép, bệnh thận giai đoạn cuối, sự thải bỏ tạo hình dị mô hỗn hợp phân bố mạch, chứng rụng tóc từng mảng, bệnh tái hấp thụ xương viêm, viêm mạch đi kèm tự kháng thể tế bào chất kháng bạch cầu trung tính, viêm xương khớp, bệnh liên quan đến sự tăng sản nội mạc mạch, chứng tái phát hẹp/tăng sinh lớp áo trong, rối loạn viêm thần kinh, thoái hóa thần kinh, chứng xơ vữa động mạch (bệnh xơ cứng động mạch hoặc ASVD), chứng tăng huyết áp.

Trong phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm có bệnh viêm khớp vẩy nến, viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh Hashimoto, bệnh Grave, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, bệnh viêm ruột, viêm cứng khớp đốt sống, bệnh nha chu, bệnh tiểu đường typ I, đa xơ cứng, luput ban đỏ toàn thân, viêm cuộn tiểu cầu thận màng nền kháng cầu thận, viêm cuộn tiểu cầu thận tiến triển nhanh, bệnh thận mãn tính, viêm màng mạch nhỏ, viêm màng bồ đào ngoại vi, bệnh hen, pemphigut tróc, bệnh viêm cơ thể vùi, viêm bì cơ, xơ cứng bì, bệnh Behcet, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc dị ứng và kích thích, bệnh li ken phẳng, hội chứng Sjögren, phản ứng Vật chủ-chống lại-Mảnh ghép, phản ứng Mảnh ghép-chống lại-Vật chủ, sự thải bỏ mảnh ghép, bệnh thận giai đoạn cuối, sự thải bỏ tạo hình dị mô hỗn hợp phân bố mạch, chứng rụng tóc từng mảng, bệnh tái hấp thụ xương viêm, viêm mạch đi kèm tự kháng thể tế bào chất kháng bạch cầu trung tính, viêm xương khớp, bệnh liên quan

đến sự tăng sản nội mạc mạch, chứng tái phát hẹp/tăng sinh lớp áo trong, rối loạn viêm thần kinh, thoái hóa thần kinh, chứng xơ vữa động mạch (bệnh xơ cứng động mạch hoặc ASVD), chứng tăng huyết áp.

Trong phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm có bệnh vẩy nến, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh tiểu đường typ I, đa xơ cứng, viêm cuộn tiểu cầu thận màng nền kháng cầu thận, viêm cuộn tiểu cầu thận tiến triển nhanh, suy thận mãn tính tiến triển, bệnh thận mãn tính, xơ hóa thận, viêm da tiếp xúc dị ứng và kích thích, sự thải bỏ mảnh ghép, bệnh thận giai đoạn cuối, bệnh hen, sự thải bỏ tạo hình dị mô hỗn hợp phân bố mạch, chứng rụng tóc từng mảng, bệnh tái hấp thụ xương viêm, ung thư tuyến phổi ở người, u melanin, rối loạn viêm thần kinh, thoái hóa thần kinh, bệnh béo phì, và tính kháng insulin, chứng tái phát hẹp/tăng sinh lớp áo trong, chứng xơ vữa động mạch (bệnh xơ cứng động mạch hoặc ASVD), hội chứng động mạch vành cấp tính.

Trong phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm có viêm đa khớp dạng thấp, bệnh tiểu đường typ I, đa xơ cứng, viêm cuộn tiểu cầu thận màng nền kháng cầu thận, viêm cuộn tiểu cầu thận tiến triển nhanh, suy thận mãn tính tiến triển, bệnh thận mãn tính, xơ hóa thận, viêm da tiếp xúc dị ứng và kích thích, sự thải bỏ mảnh ghép, bệnh hen, bệnh thận giai đoạn cuối, sự thải bỏ tạo hình dị mô hỗn hợp phân bố mạch, chứng rụng tóc từng mảng, bệnh tái hấp thụ xương viêm, ung thư tuyến phổi ở người, u melanin, rối loạn viêm thần kinh, thoái hóa thần kinh, bệnh béo phì, và tính kháng insulin, chứng tái phát hẹp/tăng sinh lớp áo trong, chứng xơ vữa động mạch (bệnh xơ cứng động mạch hoặc ASVD), hội chứng động mạch vành cấp tính.

Trong phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm có bệnh vẩy nến, viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc dị ứng và kích thích, viêm đa khớp dạng thấp, và viêm màng mạch nhỏ, đa xơ cứng.

Trong phương án cụ thể khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm có viêm da cơ địa, viêm da tiếp xúc dị ứng và kích thích, viêm đa khớp dạng thấp, và viêm màng mạch nhỏ, đa xơ cứng.

Trong phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự ức chế Kv1.3 dẫn đến đáp ứng chống tăng sinh, cụ thể là bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm có ung thư vú, ung thư buồng trứng, bệnh bạch cầu, bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính, sarcoma xương, u nguyên bào thần kinh, ung thư tuyến phổi ở người, u melanin, chứng tái phát hẹp, tăng sinh lớp áo trong.

Trong phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự ức chế Kv1.3 dẫn đến đáp ứng bảo vệ thần kinh, cụ thể là để điều trị thoái hóa thần kinh.

Trong phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó sự ức chế Kv1.3 dẫn đến sự điều biến chuyển hóa tế bào, cụ thể là bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm có bệnh béo phì và tính kháng insulin.

Trong phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có thể điều trị được bằng sự ức chế tế bào kiểu hình Kv1.3^{cao}, cụ thể là tế bào hệ miễn dịch kiểu hình Kv1.3^{cao}, cụ thể hơn là tế bào B nhớ được chuyển nhóm và/hoặc tế bào T nhớ hiệu ứng có kiểu hình Kv1.3^{cao}, cụ thể hơn nữa là rối loạn tự miễn do tế bào T gây ra và tình trạng viêm mãn tính, cụ thể là được chọn từ nhóm gồm có bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh tiểu đường Typ 1, viêm đa khớp dạng thấp, đa xơ cứng, bệnh vẩy nến, bệnh hen, viêm cuộn tiêu cầu thận màng nền kháng cầu thận, hội chứng động mạch vành cấp tính. Trong ngữ cảnh này, tế bào kiểu hình Kv1.3^{cao} là tế bào trong đó số lượng biểu hiện Kv1.3 nằm trong khoảng từ 750 đến 2900, cụ thể là từ 950 đến 2900 kênh Kv1.3 cho mỗi tế bào, mà có thể được xác định bằng cách nhuộm màu hóa mô miễn dịch hoặc phân tích miếng đắp-kẹp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và ví dụ

nghư được mô tả trong tài liệu Wulff et al., *J. Clin. Invest.* **2003**, *111*, 1703; Rus et al., *PNAS* **2005**, *102*, 11094.

Trong ngữ cảnh của sáng chế, sự biểu hiện Kv1.3 trong tế bào của đối tượng cao hay không như được xác định ở đây, có thể được xác định cụ thể bằng cách

- 1) thu lấy mẫu từ đối tượng này,
- 2) tùy ý phân lập tế bào trong đó sự biểu hiện Kv1.3 là được xác định từ mẫu này,
- 3) tùy ý nuôi cấy tế bào này trong môi trường thích hợp,
- 4) xác định sự biểu hiện Kv1.3 trong tế bào này,

trong đó

- mẫu này cụ thể là mẫu dịch lỏng, cụ thể là mẫu hoạt dịch hoặc dịch não tủy, mẫu gan bạch cầu, hoặc mẫu máu ngoại vi, ví dụ từ đối tượng bị nghi ngờ mắc viêm đa khớp dạng thấp, hoặc mẫu mô, cụ thể là mẫu từ mô nhiễm bệnh, chẳng hạn như thương tổn vẩy nến, mô hoạt dịch hoặc dịch rỉ não, từ đối tượng này;
- tế bào trong đó sự biểu hiện Kv1.3 là được xác định cụ thể là tế bào lympho, tế bào B, hoặc tế bào T, chẳng hạn như tế bào T_{EM}; tế bào T CD4⁺ hoặc tế bào T CD8⁺;
- tế bào trong đó sự biểu hiện Kv1.3 cần phải được xác định được phân lập bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực, cụ thể là ly tâm gradien tỷ trọng và FACS (phân loại tế bào được hoạt hóa huỳnh quang), trong đó cụ thể là sự phân lập này được sử dụng trong trường hợp mẫu dịch lỏng;
- môi trường thích hợp là đã biết trong lĩnh vực, ví dụ môi trường Dulbecco, chẳng hạn như môi trường Dulbecco được cải biến Iscove, mà có thể được bổ sung các chất phụ gia cần thiết, chẳng hạn như chất kháng sinh;
- trong trường hợp mẫu mô, sự phân lập và nuôi cấy có thể trong các trường hợp nhất định được thay thế bằng bước điều chế mẫu, ví dụ điều chế parafin;
- sự biểu hiện Kv1.3 trong tế bào này được xác định bằng các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực, cụ thể là bằng kẹp-miếng dán, chẳng hạn như kỹ thuật kẹp-miếng dán được đề cập đến trong bản mô tả này, hoặc bằng cách đưa tế bào này nhuộm

màu hóa mô miễn dịch và xác định sự biểu hiện Kv1.3 bằng cách soi kính hiển vi huỳnh quang, chẳng hạn như được mô tả trong các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong bản mô tả này, trong đó sự biểu hiện Kv1.3 tương ứng trong tế bào này có thể được tính từ kết quả thu được bằng kỹ thuật nêu trên thông qua các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, chẳng hạn như được mô tả trong các tài liệu tham khảo được viện dẫn trong bản mô tả này;

ví dụ về các phương pháp này được mô tả trong tài liệu ví dụ *PNAS* **2006**, *103*, 17414; *J. Clin. Invest.* **2003**, *111*, 1703; *J. Invest. Dermatol.* **2011**, *131*, 118; *PNAS* **2005**, *102*, 11094.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm, bộ kit và bộ kit gồm các phần có chứa hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất dược phẩm, và đề cập đến dược phẩm có chứa hợp chất theo sáng chế, mà cụ thể hơn các phương án được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh và/hoặc tình trạng bệnh như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Cụ thể là, dược phẩm như được mô tả trong bản mô tả này có chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến vật phẩm sản xuất, chứa vật liệu bao gói và dược chất chứa trong vật liệu bao gói này, trong đó dược chất hữu hiệu để điều trị tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này, và trong đó vật liệu bao gói có chứa nhãn hoặc tờ hướng dẫn sử dụng bên trong tờ hướng dẫn sử dụng cung cấp thông tin về dược chất này hữu dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị tình trạng bệnh được bộc lộ trong bản mô tả này, và trong đó dược chất này có chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế. Vật liệu bao gói, nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng bên trong nói cách khác là tương tự hoặc giống với vật liệu bao gói, nhãn và tờ hướng dẫn sử dụng bên trong tiêu chuẩn cho dược phẩm có ứng dụng liên quan.

Dược phẩm theo sáng chế được điều chế bằng các quy trình mà đã biết bản chất và quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Để làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng như thông thường, hoặc cụ thể là kết hợp với chất phụ trợ cho dược phẩm và/hoặc tá dược thích hợp, ví dụ ở dạng

viên nén, viên nén được bao, viên nang, viên nén hình ovan, thuốc đạn, miếng đắp (ví dụ dưới dạng TTS), nhũ tương, huyền phù, gel hoặc dung dịch, hàm lượng hoạt chất ví dụ như nằm trong khoảng từ 0,1-99% hoặc từ 0,1-95% và trong đó, bằng sự lựa chọn thích hợp chất bổ trợ và/hoặc tá dược, dạng dùng được phẩm (ví dụ dạng giải phóng chậm hoặc dạng trong ruột) phù hợp với hoạt chất và/hoặc với tác dụng mong muốn cần đạt được.

Theo các phương án cụ thể, đường dùng được chọn từ nhóm gồm có trong tĩnh mạch, qua đường miệng, trong cơ, trong mắt, tại chỗ, và qua đường ruột.

Liều dùng thông thường của các hợp chất theo sáng chế trong trường hợp trị liệu toàn thân (theo đường miệng) thường nằm trong khoảng từ 0,3 đến 30 mg/kg cho mỗi ngày, hoặc giữa 0,3 và 100 mg/kg cho mỗi ngày, (trong tĩnh mạch) thường nằm trong khoảng từ 0,3 đến 30 mg/kg/giờ. Sự lựa chọn liều dùng tối ưu và khoảng thời gian dùng thuốc, cụ thể là liều dùng tối ưu và phương thức dùng hoạt chất cần trong mỗi trường hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trên cơ sở hiểu biết chuyên gia của họ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực quen thuộc với chất phụ trợ, chất dẫn thuốc, tá dược, chất pha loãng, chất mang hoặc chất phụ trợ mà thích hợp đối với chế phẩm, chất điều chế hoặc hợp phần được mong muốn theo hiểu biết chuyên gia của họ. Ngoài dung môi, chất tạo thành gel, bazơ thuốc mỡ và tá dược cho hoạt chất khác, ví dụ như chất chống oxy hóa, chất phân tán, chất nhũ tương hóa, chất bảo quản, chất làm hòa tan, chất màu, chất tạo phức hoặc chất tăng cường thẩm, có thể được sử dụng trong dược phẩm của sáng chế.

Tùy thuộc vào bệnh và/hoặc tình trạng bệnh cụ thể cần điều trị hoặc ngăn ngừa, các hoạt chất trị liệu bổ sung, mà thường được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh đó, có thể tùy ý được dùng đồng thời với các hợp chất theo sáng chế. Như được dùng trong bản mô tả này, các chất trị liệu bổ sung mà thường được dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh cụ thể là đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khi thích hợp cho bệnh cần điều trị.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, các hợp chất theo sáng chế, có thể được kết hợp với các chất trị liệu tiêu chuẩn mà thường được sử dụng để điều trị của tình trạng

bệnh như được mô tả trong bản mô tả này, cụ thể hơn là được chọn từ nhóm gồm có, nhưng không giới hạn ở methotrexat, corticosteroit như prednison, prednisolon, methylprednisolon, dexamethason, betamethason, cortison và chất tương tự; mycophenolat mofetil, tacrolimus, leflunomit hoặc teriflunomit, xyclosporin A, xyclophosphamit, mitoxanthron, fingolimod, azathioprin, glatiramer axetat, dimethyl fumarat, chất ức chế IK-1 như TRAM-34, chất ức chế JAK như Tofacitinib hoặc braticinip, chất ức chế SYK như Fostamatinib, interferon-beta (IFN- β).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực biết được cơ sở của hiểu biết chuyên gia của họ về tổng (các) liều dùng hàng ngày và (các) dạng dùng của (các) chất trị liệu bổ sung được đồng sử dụng. Tổng (các) liều dùng hàng ngày này có thể thay đổi trong khoảng giá trị rộng. Khi thực hành sáng chế và tùy thuộc vào chi tiết, đặc điểm hoặc mục đích của việc sử dụng chúng nêu ở trên, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trong liệu pháp kết hợp một cách riêng rẽ, tuần tự, đồng thời hoặc xen kẽ theo thời gian (ví dụ dưới dạng dạng liều đơn vị kết hợp, dưới dạng các dạng liều đơn vị riêng rẽ hoặc dạng liều đơn vị rời rạc liên tiếp, dưới dạng kết hợp cố định hoặc không cố định, dưới dạng bộ kit gồm các phần hoặc dưới dạng hỗn hợp pha trộn) với một hoặc nhiều trị liệu tiêu chuẩn. Trong các phương án nhất định các trị liệu tiêu chuẩn này có chứa chất chống ung thư hóa trị liệu hoặc đặc hiệu đích đã biết trong lĩnh vực.

Do đó, khía cạnh khác của sáng chế là dạng kết hợp hoặc dược phẩm có chứa thành phần hoạt tính thứ nhất, mà là hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc hydrat của chúng, thành phần hoạt tính thứ hai, mà là liệu pháp tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực đối với tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này, và tùy ý chất mang chấp nhận được về mặt dược lý, chất pha loãng và/hoặc tá dược để dùng tuần tự, riêng rẽ, đồng thời hoặc xen kẽ theo thời gian trong trị liệu theo thứ tự bất kỳ, ví dụ để điều trị, ngăn ngừa hoặc làm thuyên giảm bệnh và/hoặc tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này.

Trong ngữ cảnh này, sáng chế còn đề cập đến dạng kết hợp có chứa thành phần hoạt tính thứ nhất, là ít nhất là một hợp chất theo sáng chế, và thành phần hoạt tính thứ hai, mà là ít nhất là một trị liệu tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực đối với tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này, để dùng riêng rẽ, tuần tự, đồng thời hoặc

xen kẽ theo thời gian trong trị liệu, chẳng hạn như ví dụ trong trị liệu các bệnh nêu trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "dạng kết hợp" theo sáng chế có thể được thể hiện dưới dạng dạng kết hợp cố định, dạng kết hợp không cố định hoặc bộ kit gồm các phần. "Dạng kết hợp cố định" được xác định dưới dạng dạng kết hợp trong đó thành phần hoạt tính thứ nhất và thành phần hoạt tính thứ hai có mặt cùng nhau trong một liều đơn vị hoặc trong thực thể đơn lẻ. Một ví dụ của "dạng kết hợp cố định" là dược phẩm trong đó thành phần hoạt tính thứ nhất và thành phần hoạt tính thứ hai có mặt trong hỗn hợp pha trộn để dùng đồng thời, chẳng hạn như trong một chế phẩm. Ví dụ khác của "dạng kết hợp cố định" là hỗn hợp dược phẩm trong đó thành phần hoạt tính thứ nhất và thành phần hoạt tính thứ hai có mặt trong một đơn vị mà không ở trong hỗn hợp pha trộn.

"Bộ kit gồm các phần" được xác định dưới dạng dạng kết hợp trong đó thành phần hoạt tính thứ nhất và thành phần hoạt tính thứ hai có mặt trong nhiều hơn một đơn vị. Một ví dụ của "bộ kit gồm các phần" là dạng kết hợp trong đó thành phần hoạt tính thứ nhất và thành phần hoạt tính thứ hai có mặt một cách riêng rẽ. Các thành phần của bộ kit gồm các phần có thể được dùng một cách riêng rẽ, tuần tự, đồng thời hoặc xen kẽ theo thời gian.

Thành phần hoạt tính thứ nhất và thành phần hoạt tính thứ hai của dạng kết hợp hoặc bộ kit gồm các phần theo sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng các chế phẩm riêng rẽ (tức là độc lập với nhau), mà sau đó được đưa vào cùng nhau để dùng đồng thời, tuần tự, riêng rẽ hoặc xen kẽ theo thời gian trong liệu pháp kết hợp; hoặc được đóng gói và được có mặt cùng nhau dưới dạng các thành phần riêng rẽ của gói kết hợp để dùng đồng thời, tuần tự, riêng rẽ hoặc xen kẽ theo thời gian trong liệu pháp kết hợp.

Loại chế phẩm được chứa thành phần hoạt tính thứ nhất và thành phần hoạt tính thứ hai ở dạng kết hợp hoặc bộ kit gồm các phần theo sáng chế có thể là tương tự, tức là cả hai thành phần được tạo chế phẩm trong viên nén hoặc viên nang riêng rẽ, hoặc có thể là khác nhau, tức là phù hợp cho dạng sử dụng khác nhau, chẳng hạn như ví dụ một thành phần hoạt tính được tạo chế phẩm dưới dạng viên nén hoặc viên nang và thành phần kia được tạo chế phẩm để ví dụ dùng trong tĩnh mạch.

Hàm lượng của thành phần hoạt tính thứ nhất và thành phần hoạt tính thứ hai của dạng kết hợp, chế phẩm hoặc bộ kit theo sáng chế có thể cùng là lượng hữu hiệu để điều trị để điều trị, phòng ngừa hoặc làm thuyên giảm tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này.

Khía cạnh khác của sáng chế là phương pháp để điều trị theo cách đồng trị liệu các tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này, ở bệnh nhân cần sự điều trị này bao gồm dùng riêng rẽ, tuần tự, đồng thời, cố định hoặc không cố định lượng một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế có hoạt tính dược lý và hữu hiệu để điều trị và có thể dung nạp và lượng một hoặc nhiều chất trị liệu đã biết trong lĩnh vực có hoạt tính dược lý và hữu hiệu để điều trị và có thể dung nạp đối với tình trạng bệnh như được mô tả trong bản mô tả này, cho bệnh nhân này.

Để sản xuất dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế được trộn một cách thích hợp với chất phụ trợ cho dược phẩm thích hợp và được xử lý thêm để tạo ra chế phẩm dược thích hợp. Chế phẩm dược thích hợp là, ví dụ như, bột, nhũ tương, huyền phù, thuốc phun, dầu, thuốc mỡ, thuốc mỡ béo, kem, bột nhão, gel hoặc dung dịch. Dược phẩm theo sáng chế được điều chế bằng các quy trình đã biết bản chất.

Như được dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "nhiệt độ trong phòng" hoặc "r.t." thường dùng để chỉ nhiệt độ khoảng 25°C.

Các thiết bị phân tích được sử dụng

LC/ESI-MS phân tích: Bộ lấy mẫu tự động Waters 2700. Hệ thống Phân phối Đa dung môi Waters 1525. Vòng lấy mẫu 5 µl. Cột, Phenomenex Onyx Monolythic C18 50x2 mm, với bộ lọc sơ bộ 2 µm bằng thép không gỉ. Dung môi rửa giải A, H₂O + 0,1% HCOOH; dung môi rửa giải B, MeCN. Gradient, từ 5% B đến 100% B trong 3,80 phút, sau đó đẳng dòng trong thời gian 0,20 phút, sau đó trở lại 5% B trong 0,07 phút, sau đó đẳng dòng trong thời gian 0,23 phút; dòng chảy, 0,6 ml/phút và 1,2 ml/phút.

Khối phổ kế tứ cực đơn Waters Micromass ZQ 4000 với nguồn phun điện tử. Phương pháp MS, MS4_15minPM-80-800-35V; quét phương thức ion dương/âm, *m/z* 80-800 trong 0,5 giây; điện thế mao quản, 3,50 kV; điện thế nón, 50 V; điện thế bộ nhân, 650 V; khóa nguồn và nhiệt độ khí khử solvat hóa, lần lượt là 120°C và 300°C.

Bộ phát hiện Độ hấp thụ Waters 2487 Dual λ , đặt ở 254 nm. Phần mềm, Waters Masslynx V 4.0.

Khối phổ kế tứ cực đơn Waters Micromass LCZ Platform 4000 với nguồn phun điện tử. Phương pháp MS, MS4_15minPM-80-800-35V; quét phương thức ion dương/âm, m/z 80-800 trong 1 giây; điện thế mao quản, 4,0 kV; điện thế nón, 30 V; điện thế bộ nhân, 900 V; khóa nguồn và nhiệt độ khí khử solvat hóa, lần lượt ở 120°C và 300°C. Bộ phát hiện Mảng Quang diot Waters 996, đặt ở từ 200 đến 400 nm. Phần mềm, Waters Masslynx V4.0.

Các giá trị đối với $[M+H]^+$ được đưa ra trong các ví dụ là các giá trị được tìm thấy trong sắc ký đồ LC/MS tương ứng đối với các hợp chất tương ứng. Các giá trị này đều được tìm thấy trong biên dung chịu bằng $\pm 0,3$ đơn vị so với khối lượng chính xác tính được khi proton hóa hợp chất.

Sắc ký lớp mỏng điều chế (TLC điều chế): Tấm Merck PLC, silicagel 60 F₂₅₄, 0,5 mm, 1,0 mm hoặc 2,0 mm.

Sắc ký cột: Silicagel Acros 60A, 0,035-0,070 mm.

HPLC-MS điều chế: Bộ lấy mẫu tự động Waters 2767, Hệ thống Phân phối Đa dung môi Waters 600 với các đầu bơm phân tích (100 μ l); Bộ kiểm soát Waters 600; Môđun Gradient Hai cực Waters 2525 với các đầu bơm điều chế (500 μ l). Pha loãng tại Cột: dung môi 1, MeCN:H₂O 70:30 (thể tích/thể tích), dung môi 2, MeCN:MeOH:DMF 80:15:5 (thể tích/thể tích/thể tích); tốc độ dòng chảy, 5 ml/phút. Bộ lấy mẫu tự động 2767 với ống tiêm 10 ml và vòng lấy mẫu 10 ml. Van 6 vị trí cột Flom 401 với Waters X-Terra RP18, 5 μ m, 19x150 mm với cartrit bảo vệ X-Terra RP18 5 μ m, 19x10 mm, được sử dụng ở tốc độ dòng chảy 20 ml/phút; Waters SunFire Prep OBD 5 μ m, 30x50 mm với cartrit bảo vệ SunFire RP18 5 μ m, 19x10 mm, được sử dụng ở tốc độ dòng chảy 25 ml/phút; Waters Atlantis Prep T3 OBD 5 μ m, 30x50 mm với cartrit bảo vệ Atlantis, được sử dụng ở tốc độ dòng chảy 50 ml/phút; Waters X-Bridge Prep OBD 5 μ m, 19x150 mm với cartrit bảo vệ X-Bridge RP18 5 μ m, 19x10mm được sử dụng ở tốc độ dòng chảy 20 ml/phút; Waters Atlantis Prep T3 OBD 5 μ m, 19x50 mm với cartrit bảo vệ Atlantis, được sử dụng ở tốc độ dòng chảy 25 ml/phút và YMC-Actus Hydrosphere C18 5 μ m, 20x50 mm với cartrit bảo vệ Actus,

được sử dụng ở tốc độ dòng chảy 20 ml/phút. Dung môi rửa giải A, H₂O chứa 0,1% (thể tích/thể tích) HCO₂H hoặc H₂O chứa 0,1% (thể tích/thể tích) NEt₃; dung môi rửa giải B, MeCN. Các gradien tuyến tính khác nhau, được điều chỉnh phù hợp với từng mẫu. Thể tích tiêm, 9 ml, tùy thuộc vào mẫu. Dung môi bổ sung, MeOH-MeCN-H₂O-HCO₂H 80:15:4,95:0,05 (thể tích/thể tích/thể tích/thể tích). Bơm bổ sung, Waters Reagent Manager, tốc độ dòng chảy 0,5 ml/phút. Khối phổ kế tứ cực đơn Waters ZQ với nguồn phun điện tử. Quét phương thức ion dương hoặc âm m/z 105-950 trong 1 giây; mao quản, 3,6 kV; điện thế nón, 45 V; điện thế bộ nhân, 700 V; nhiệt độ mẫu dò và khí khử solvat hóa, lần lượt là 120°C và 250°C. Bộ thu gom phân đoạn Waters 2767 với sự thu gom khối hoặc phân đoạn được kích hoạt bằng UV. Bộ phát hiện Độ hấp thụ Waters 2487 Dual λ , đặt ở 254 nm. Phần mềm, Waters Masslynx V 4.0 SP4.

Phổ ¹H NMR được ghi nhận ở nhiệt độ trong phòng trên *Quang phổ kế Bruker Supraleitendes Fourier NMR, AvanceTM* 300 MHz. Độ dịch chuyển hóa học δ được báo cáo theo phần triệu. Số bội của tín hiệu nhất định (mức đơn, mức đôi, mức ba, mức tư, mức bội) được chỉ ra bằng chữ viết tắt tương ứng (lần lượt là s, d, t, q, m). "br s" chỉ mức đơn rộng, "mc" mức bội tập trung. Tín hiệu dư dung môi được sử dụng làm tiêu chuẩn nội tại: $\delta(\text{CDCl}_3) = 7,26$, $\delta(\text{d}_6\text{-DMSO}) = 2,50$, $\delta(\text{CD}_3\text{OD}) = 3,31$, $\delta(\text{d}_6\text{-axeton}) = 2,05$.

Dung môi rửa giải đối với TLC điều chế hoặc sắc ký cột (CC) trên silicagel:

Dung môi rửa giải 1: ete dầu mỏ / CH₂Cl₂ / MeOH; Dung môi rửa giải 2: CH₂Cl₂ / MeOH; Dung môi rửa giải 3: ete dầu mỏ / etyl axetat; đối với mỗi dung môi rửa giải, dung môi nêu trên được sử dụng ở các tỉ lệ khác nhau, tùy thuộc vào hợp chất tương ứng.

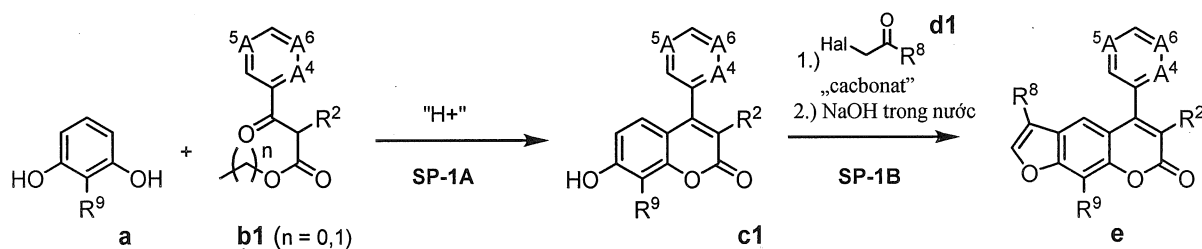
Quy trình và quy trình tổng hợp tiêu chuẩn khối xây dựng:

Nếu không có sẵn trên thị trường, β -ketoeste cần thiết **b1** (Sơ đồ 1) được tổng hợp thông qua sự ngưng tụ Claisen từ este axit benzoic được thể thích hợp và este axit axetic được thể alpha tương ứng theo Taber *et al.*, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1093 và Müller *et al.*, *Helvetica Chim. Acta* **1998**, *81*, 317, quy trình tổng hợp của chúng được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo. Khối xây dựng mong muốn thu được ở dạng hỗn biến β -ketoeste dưới dạng thành phần duy nhất hoặc thành phần chính, được

đi kèm trong hầu hết các trường hợp bởi dạng hỗn hợp của chúng alkyl 3-hydroxy-3-aryl-2-propenoat: etyl 3-(2-flophenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat, etyl 3-(2-etoxyphenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat, etyl 3-(2-metoxyphephenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat, etyl 3-(3-metoxyphephenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat, etyl 2-metyl-3-oxo-3-phenylpropanoat, metyl 3-(2-clophenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat, etyl 2-metyl-3-oxo-3-(pyridin-3-yl)propanoat, metyl 3-(2-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-3-oxopropanoat, metyl 3-(4-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-3-oxopropanoat, metyl 2-metyl-3-(o-tolyl)-3-oxopropanoat.

Được đưa ra làm ví dụ là NMR đối với etyl 2-metyl-3-oxo-3-phenylpropanoat, mà thu được chỉ ở dạng β -ketoeste: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,16 (3H, t, OEt), 1,49 (3H, d, Me), 4,15 (2H, q, OEt), 4,37 (1H, q, CH), 7,47 (2H, tt, Ar-H), 7,58 (1H, tt, Ar-H), 7,98 (2H, dt, Ar-H). Tương tự được đưa ra làm ví dụ là NMR đối với metyl 3-(2-clophenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat, mà thu được dưới dạng hỗn hợp 3:2 với chất hỗn hợp của nó: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,48 (3H, d, Me, keto), 1,59 (3H, s, Me, enol), 3,68 (3H, s, OMe, keto), 3,85 (3H, s, OMe, enol), 4,35 (1H, q, CH, keto), 7,30-7,49 (4H keto + 4H enol, m, Ar-H), 12,57 (1H, s, OH, enol).

Sơ đồ 1:



Quy trình tiêu chuẩn 1 (SP-1): Tổng hợp furocoumarin (cf. Sơ đồ 1)

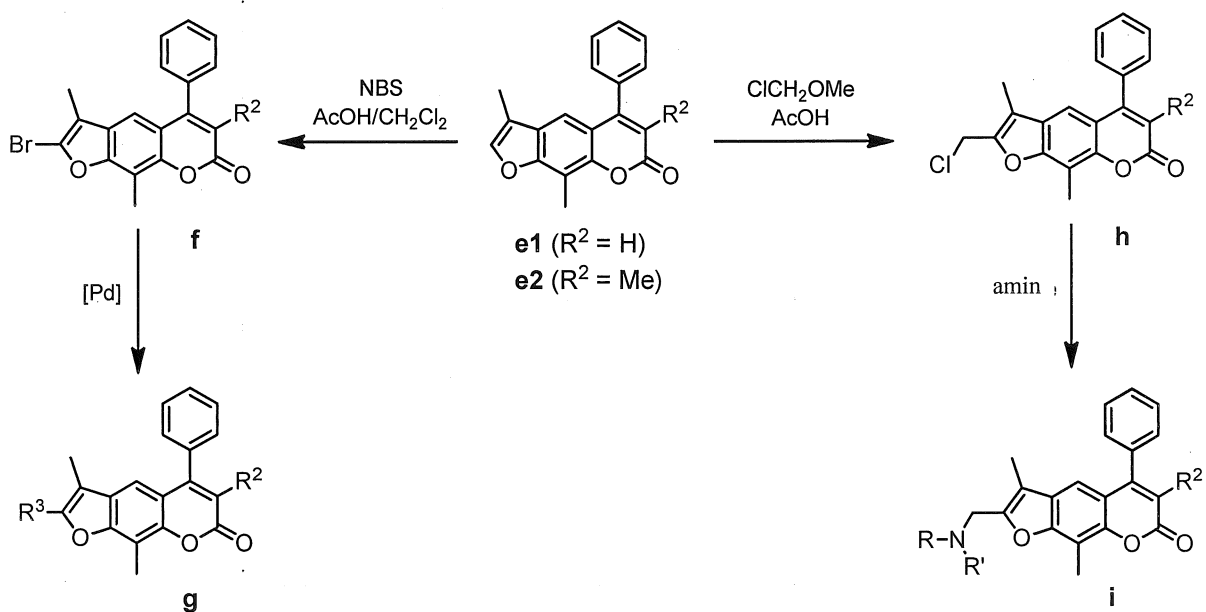
SP-1A (được điều chỉnh từ *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3703): Resorxinol tương ứng **a** (từ 0,36 đến 4,0 mmol, 1,0 đương lượng) được xử lý bằng β -ketoeste tương ứng **b1** (1,0 đương lượng) và axit trifloaxetic (1-2 ml/mmol) trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung nước đá. Chiết hỗn hợp ba lần bằng etyl axetat, rửa các pha hữu cơ gom được một lần bằng NaHCO_3 trong nước (5%) và làm khô trên MgSO_4 để tạo ra coumarin thô **c1**.

SP-1B (được điều chỉnh từ *Heterocyclic Commun.* **1997**, 3, 339; *Chem. Nat. Comp.* **2000**, 36, 478; *Chem. Nat. Comp.* **2002**, 38, 539): Các đương lượng (eq.) được dùng để chỉ khối lượng của resorxinol được dùng trong SP-1A.

Bước thứ 1: Hòa tan coumarin thô **c1** trong axeton (10 ml/mmol; đối với quy mô lớn hơn, 5 ml/mmol được sử dụng), K_2CO_3 (2,0 đương lượng), NaI (0,3 đương lượng) và α -halo-ke-ton tương ứng **d1** (1,6 đương lượng) được bổ sung, và khuấy hỗn hợp trong điều kiện hồi lưu qua đêm. Lọc muối ra, rửa bánh lọc bằng axeton và cô dịch lọc đến khô.

Bước thứ 2: Hấp thụ hỗn hợp thô trong *i*PrOH (3-10 ml/mmol) và xử lý bằng 1,0 N NaOH trong nước (3-10 ml/mmol) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Để hỗn hợp nguội xuống nhiệt độ trong phòng và axit hóa bằng HCl 5% trong nước (đến độ pH 1-2). Bổ sung thêm H_2O và lưu trữ huyền phù thu được ở nhiệt độ khoảng 4°C qua đêm. Tùy thuộc vào kết quả, lọc chất kết tủa ra và rửa bằng $NaHCO_3$ 5% trong nước, nước khử ion và cuối cùng là bằng Et_2O (**SP-1B-1**) hoặc trong trường hợp hỗn hợp đục, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat hoặc CH_2Cl_2 , rửa các pha hữu cơ gom được bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, làm khô trên $MgSO_4$ và tinh chế bằng TLC điều chế hoặc sắc ký cột trên silicagel đối với việc tổng hợp trên quy mô lớn hơn (**SP-1B-2**) để tạo ra furocoumarin **e**.

Sơ đồ 2:



3,9-dimethyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (e1) được tổng hợp theo SP-1A bằng cách sử dụng 2-methylresorxinol và etyl benzoylaxetat; hiệu suất 53% (30 mmol; sản phẩm kết tủa khi để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc bỏ và rửa bằng nước và MeOH, hoặc pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat) và SP-1B-1 (bằng cách sử dụng cloaxeton **d2**; tinh chế lần cuối bằng sắc ký cột silicagel, từ 100% ete dầu mỏ đến dung môi rửa giải 3 – 6:4, và tái kết tinh từ MeOH).

7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (**c1**, Sơ đồ 1): ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 2,21 (3H, d, Me), 6,12 (1H, s, Ar-H), 6,84 (1H, d, Ar-H), 7,11 (1H, d, Ar-H), 7,45-7,59 (5H, m, Ar-H), 10,49 (1H, s, OH).

3,9-dimethyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (e1): LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 290,93; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,16 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (3H, m, Ar-H). ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 2,12 (3H, d, Me), 2,53 (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, s, Ar-H), 7,56-7,62 (5H, m, Ar-H), 7,88 (1H, m, Ar-H).

Brom hóa 3,9-dimethyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (e1)

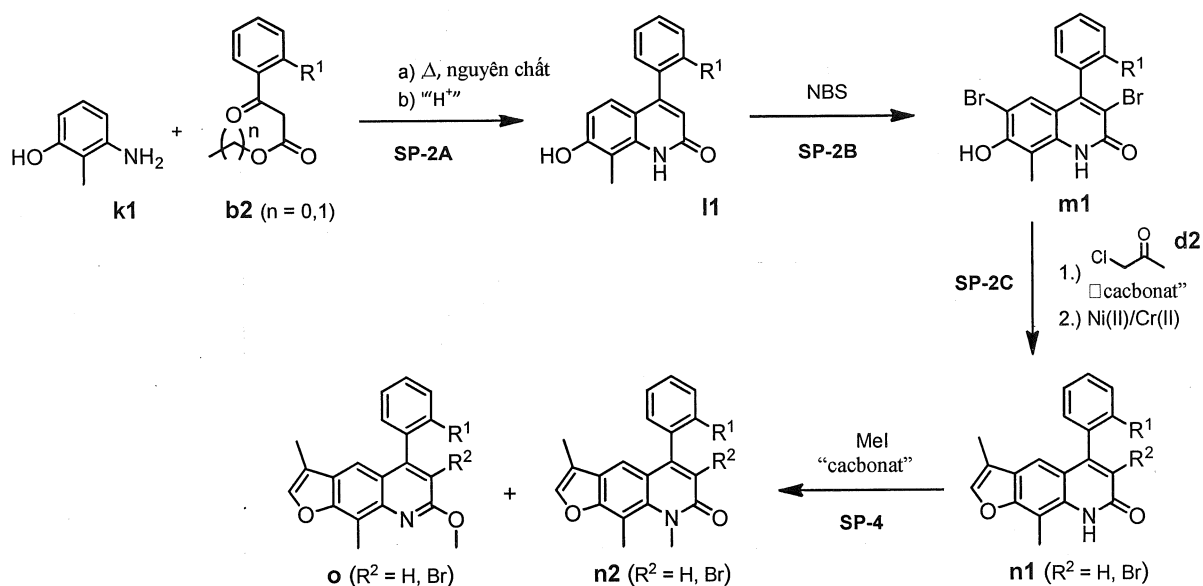
(**e1**) (3,4 mmol) được hòa tan trong CH_2Cl_2 và AcOH (mỗi 4,5 ml/mmol). Bổ sung *N*-Bromosuccinimit (1,2 đương lượng, trong CH_2Cl_2 , 2 ml/mmol), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 và rửa bằng NaHCO_3 5% trong nước. Làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 , lọc và cô trong chân không. Nếu cần, tinh chế phần dư bằng TLC điều chế (CH_2Cl_2 100%); hiệu suất 84-96%. 2-bromo-3,9-dimethyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (**f**): LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 368,90; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,11 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,53-7,61 (3H, m, Ar-H).

Clometyl hóa 3,9-dimethyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (e1)

Bổ sung clometyl methyl ete (25 đương lượng) vào dung dịch chứa (**e1**) (3,4 mmol) trong HOAc (22 ml/mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung thêm clometyl methyl ete (25 đương lượng) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng

trong 24 giờ nữa, sau đó rót lên hỗn hợp nước đá/nước, và lọc bỏ chất kết tủa thu được, rửa bằng nước và làm khô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải 3 – 4:1); hiệu suất 11%. 2-(clometyl)-3,9-đimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (**h**): LC/MS $[M+H]^+$: 338,86; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,19 (3H, d, Me), 2,65 (3H, s, Me), 4,72 (2H, s, CH_2), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, s, Ar-H), 7,39-7,51 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (3H, m, Ar-H).

Sơ đồ 3



Quy trình tiêu chuẩn 2 (SP-2): Tổng hợp furoquinolon (cf. Sơ đồ 3)

SP-2A

3-amino-o-cresol (**k1**) (1,0 đương lượng) và metyl/etyl 3-aryl-3-oxo-propanoat tương ứng **b2** (1,0 đương lượng) được trộn và được gia nhiệt ở nhiệt độ $145^\circ C$ trong thời gian 5 giờ để tạo ra chủ yếu là N-(3-hydroxy-2-methylphenyl)-3-oxo-3-arylpropanamid, mà sau đó được khép vòng bằng cách xử lý bột nhão với TFA (2,5 ml/mmol) trong thời gian 1-3 giờ ở nhiệt độ $72^\circ C$. Bổ sung hỗn hợp nước đá/nước và chất kết tủa thu được được lọc bỏ và rửa bằng nước để tạo ra 7-hydroxy-8-metyl-4-arylquinolin-2(1H)-on thô **l1** (SP-2A-1). Theo cách khác (SP-2A-2), hỗn hợp được phân chia giữa nước và etyl axetat, rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước muối và làm khô trên $MgSO_4$, và tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải 3, 1:1).

SP-2B

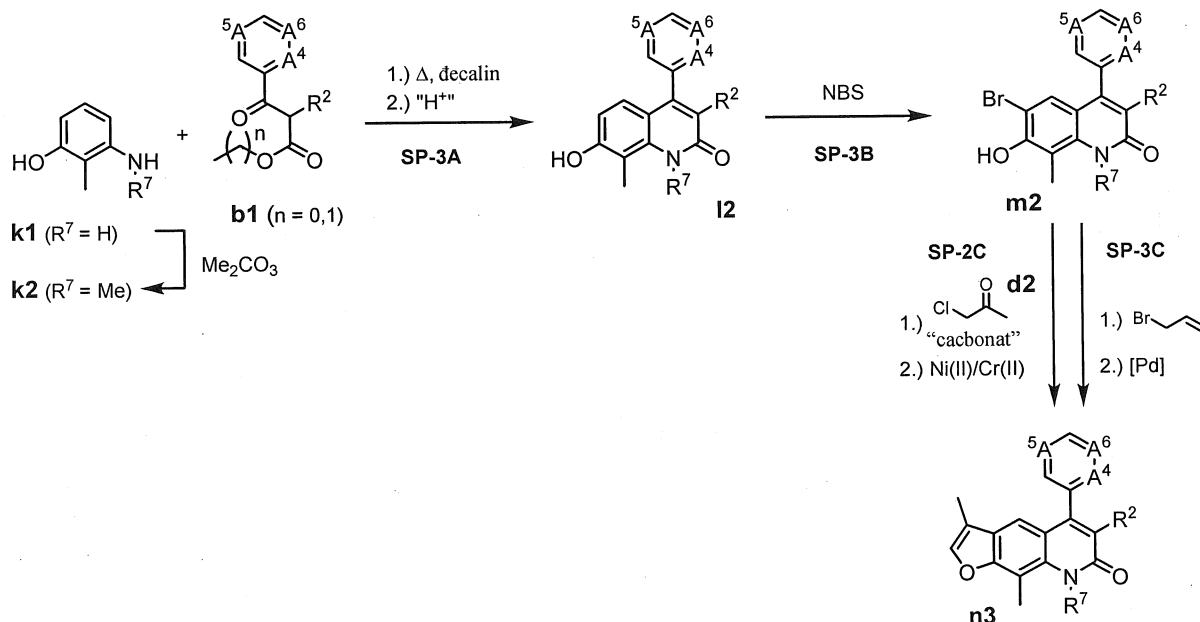
Tạo huyền phù 7-hydroxy-8-metyl-4-arylquinolin-2(1H)-on **11** (1,0 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (5 ml/mmol) và DMSO (0,75 ml/mmol) và làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C . Bổ sung $\text{HN}(\text{iPr})_2$ (0,5 đương lượng), bổ sung từng giọt NBS [1,0 đương lượng trong CH_2Cl_2 (2,5 ml/mmol) và DMSO (0,38 ml/mmol)]. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -10°C trong thời gian 1 giờ, bổ sung thêm từ từ NBS [0,5 đương lượng trong CH_2Cl_2 và DMSO như trên], mà được lặp lại một lần nữa. Hỗn hợp được phân chia giữa CH_2Cl_2 và 0,5 M HCl trong nước. Rửa các pha hữu cơ gom được bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước và làm khô trên MgSO_4 . Sắc ký trên silicagel tạo ra 3,6-đibromo-7-hydroxy-8-metyl-4-arylquinolin-2(1H)-on **m1**.

SP-2C (Bước thứ 1 được điều chỉnh: *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6392 và *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 852)

Bước thứ 1: Hòa tan 3,6-đibromo-7-hydroxy-8-metyl-4-arylquinolin-2(1H)-on **m1** (1,0 đương lượng) trong *i*PrOH (5 ml/mmol) và 1,8-điazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (1,5 đương lượng) và xử lý bằng cloaxeton (**d2**) (1,2 đương lượng) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2,5 giờ. Trong trường hợp biến đổi không hoàn toàn, bổ sung lại các lượng nêu trên của DBU và cloaxeton (**d2**) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1,5 giờ. Hỗn hợp được phân chia giữa CH_2Cl_2 hoặc etyl axetat và nước. Rửa các pha hữu cơ gom được bằng axit xitric (5%, trong nước) và nước muối và làm khô trên MgSO_4 . Thực hiện tách 3,6-đibromo-8-metyl-7-(2-oxopropoxy)-4-arylquinolin-2(1H)-on bằng sắc ký trên silicagel.

Bước thứ 2: Hòa tan 3,6-đibromo-8-metyl-7-(2-oxopropoxy)-4-arylquinolin-2(1H)-on (1,0 đương lượng) trong DMF (30 ml/mmol) trong khí argon. Bổ sung NiCl_2 (0,33 đương lượng) và CrCl_2 (10 đương lượng) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 125°C trong thời gian 1-2 giờ. Loại bỏ muối bằng cách lọc, rửa bánh lọc bằng DMF. Dịch lọc được phân chia giữa CH_2Cl_2 hoặc etyl axetat và HCl 1,0 M trong nước. Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước muối và làm khô trên MgSO_4 , sau đó tinh chế bằng TLC điều chế (dung môi rửa giải 1 – 4:6:1) để thường là tạo ra 3,9-đimetyl-5-arylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on **n1** ($\text{R}^2 = \text{H}$) dưới dạng sản phẩm chính và 6-bromo-3,9-đimetyl-5-arylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on **n1** ($\text{R}^2 = \text{Br}$) dưới dạng sản phẩm phụ nhỏ.

Sơ đồ 4



Quy trình tiêu chuẩn 3 (SP-3): Tổng hợp furoquinolon (cf. Sơ đồ 4)

SP-3A

Bước thứ 1: Metyl/etyl 3-aryl-2-metyl-3-oxopropanoat hoặc metyl/etyl 3-aryl-3-oxopropanoat tương ứng **b1** (1,1 đương lượng) được hòa tan trong *trans*-đecahydronaphthalen (1 ml/mmol; = *trans*-đecalin). Bổ sung 3-amino-o-cresol tương ứng **k1** hoặc **k2** (1,0 đương lượng), và khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 5-10 giờ ở nhiệt độ 170°C. Khi nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lắng gạn dung môi, và rửa phần dư bằng ete dầu mỏ. Làm khô 3-aryl-*N*-(3-hydroxy-2-metylphenyl)-3-oxopropanamit thu được *trong chân không*.

Bước thứ 2: 3-aryl-*N*-(3-hydroxy-2-metylphenyl)-3-oxopropanamit được khép vòng trong TFA (3 ml/mmol) trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 72°C. Loại bỏ TFA dưới áp suất thấp, và phần dư được phân chia giữa nước và etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô *trong chân không*. Tinh chế hợp chất trung gian tương ứng 4-aryl-7-hydroxy-8-metylquinolin-2(1H)-on **12** bằng sắc ký trên silicagel.

SP-3B

Hòa tan 4-aryl-7-hydroxy-8-metylquinolin-2(1H)-on **12** với các phần tử thể khác nhau ở vị trí 3 trong CH₂Cl₂/DMSO (2:1; 5 ml/mmol) và làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C.

Bổ sung dung dịch chứa NBS (1,4 đương lượng) trong DMSO (0,35 ml/mmol NBS), và khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Nếu đối chứng phản ứng bằng TLC chỉ ra sự biến đổi không hoàn toàn, bổ sung NBS bổ sung (1,4 đương lượng) dưới dạng chất rắn trong một phần, và tiếp tục khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 0°C. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng Na₂SO₃ bão hòa trong nước, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng HCl 1 N trong nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô *trong chân không* để thu được 3-được thế-6-bromo-4-aryl-7-hydroxy-8-metylquinolin-2(1H)-on thô tương ứng **m2**.

SP-3C

Bước thứ 1: Theo cách khác tạo huyền phù 3-được thế-6-bromo-4-aryl-7-hydroxy-8-metylquinolin-2(1H)-on **m2** (1,0 đương lượng) trong iPrOH (6,0 ml/mmol). Bổ sung DBU (1,8 đương lượng) và allyl bromua (1,7 đương lượng), và gia nhiệt hỗn hợp thu được đến nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và lọc bỏ chất kết tủa thu được, rửa bằng nước và làm khô *trong chân không* để tạo ra hợp chất được O-allyl hóa thô tương ứng. Nếu xảy ra sự kết tủa không đủ, hỗn hợp (hoặc theo cách khác dịch nổi bề mặt và dung dịch rửa từ chất kết tủa) được phân chia giữa H₂O và CH₂Cl₂.

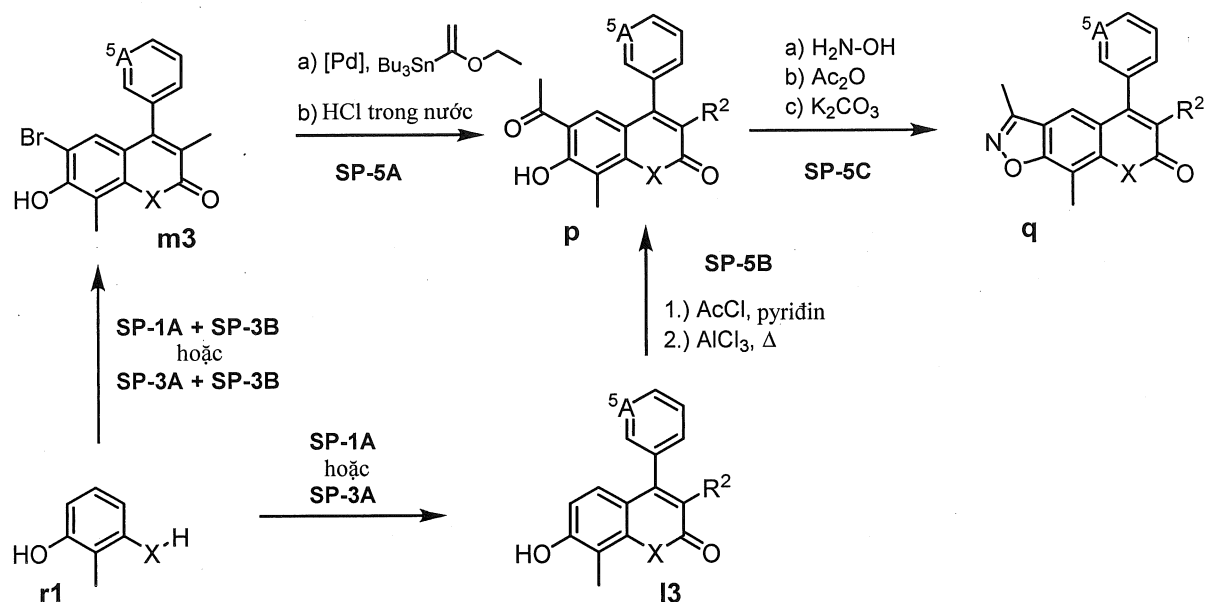
Bước thứ 2: Cho dẫn xuất 7-(allyloxy)-6-bromo-8-metyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on thô tương ứng (1,0 đương lượng), tetrabutylamoni clorua hydrat (1,1 đương lượng), natri formiat (1,0 đương lượng), Na₂CO₃ (2,5 đương lượng) và Pd(OAc)₂ (0,2 đương lượng) vào trong lọ có nắp xoáy. Bổ sung DMF (20 ml/mmol), và khử khí hỗn hợp thu được bằng cách sục khí argon qua dung dịch. Sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 90°C trong khí argon trong thời gian 1-16 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước và chiết bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng NaOH 1 N trong nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm tương ứng **n3** bằng sắc ký trên silicagel.

SP-4 (cf. Sơ đồ 3): N/O-metyl hóa của furoquinolon

Hòa tan 3,9-đimetyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on tương ứng (mang các 6 -phần tử thế khác nhau) **n1** (1,0 đương lượng) trong DMF (1 ml/0,1 mmol). Bổ sung K₂CO₃ (3,0 đương lượng) và iodometan (2,5 đương lượng), và gia nhiệt hỗn hợp

đến nhiệt độ 90°C trong thời gian 2 giờ. Lọc huyền phù, rửa bánh lọc bằng etyl axetat, và chiết dịch lọc bằng axit xitric (5%, trong nước) và nước muối. Làm khô pha hữu cơ trên MgSO_4 và thực hiện tách sản phẩm (**n2** và **o**) bằng TLC điều chế (dung môi rửa giải 1 – 10:6:1).

Sơ đồ 5



SP5: Tổng hợp isoxazolocoumarin và isoxazoloquinolon (cf. Sơ đồ 5)

SP-5A:

6-bromo-7-hydroxy-3,8-đimetyl-4-aryl-2H-chromen-2-on hoặc theo cách khác *N*-được thế 6-bromo-7-hydroxy-3,8-đimetyl-4-arylquinolin-2(1H)-on **m3** (1,0 đương lượng) và $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,15 đương lượng) được đặt trong lọ vi sóng. Bổ sung DMF (4,0 ml/mmol) và 1-etoxyvinyl-tri-*n*-butyltin (1,1 đương lượng), và gia nhiệt hỗn hợp thu được trong lò vi sóng đến nhiệt độ 160°C trong thời gian 15 phút. Bổ sung thêm $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,05 đương lượng) và 1-etoxyvinyl-tri-*n*-butyltin (0,5 đương lượng), và gia nhiệt lại hỗn hợp trong lò vi sóng đến nhiệt độ 160°C trong thời gian 15 phút. Bổ sung HCl 1 N trong nước, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau khi pha loãng bằng nước, chiết hỗn hợp bằng EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô trong chân không. Tinh chế phần dư bằng sắc ký trên silicagel để tạo ra dẫn xuất 6-axetyl tương ứng **p**.

SP-5B: (thay cho SP-5A: sự sắp xếp lại Fries)

Bước thứ 1: Hòa tan 7-hydroxy-8-metyl-4-aryl-2H-chromen-2-on hoặc 7-hydroxy-8-metyl-4-arylquinolin-2(1H)-on **13** tương ứng và có khả năng được thể thêm (1,0 đương lượng) trong pyridin (3 ml/mmol). Bổ sung axetyl clorua (2,0 đương lượng), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Nếu đối chứng phản ứng bằng TLC thể hiện sự biến đổi không hoàn toàn, bổ sung thêm axetyl clorua (2,0 đương lượng), và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 17 giờ. Trong trường hợp nguyên liệu bắt đầu có độ hòa tan kém, có thể bổ sung NMP. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2 hoặc etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng NaHCO_3 bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 và cô *trong chân không*. Sản phẩm thô (có khả năng được thể thêm 7-axetoxi-8-metyl-4-aryl-2H-chromen-2-on hoặc 7-axetoxi-8-metyl-4-arylquinolin-2(1H)-on) được sử dụng trực tiếp cho sự sắp xếp lại Fries tiếp theo.

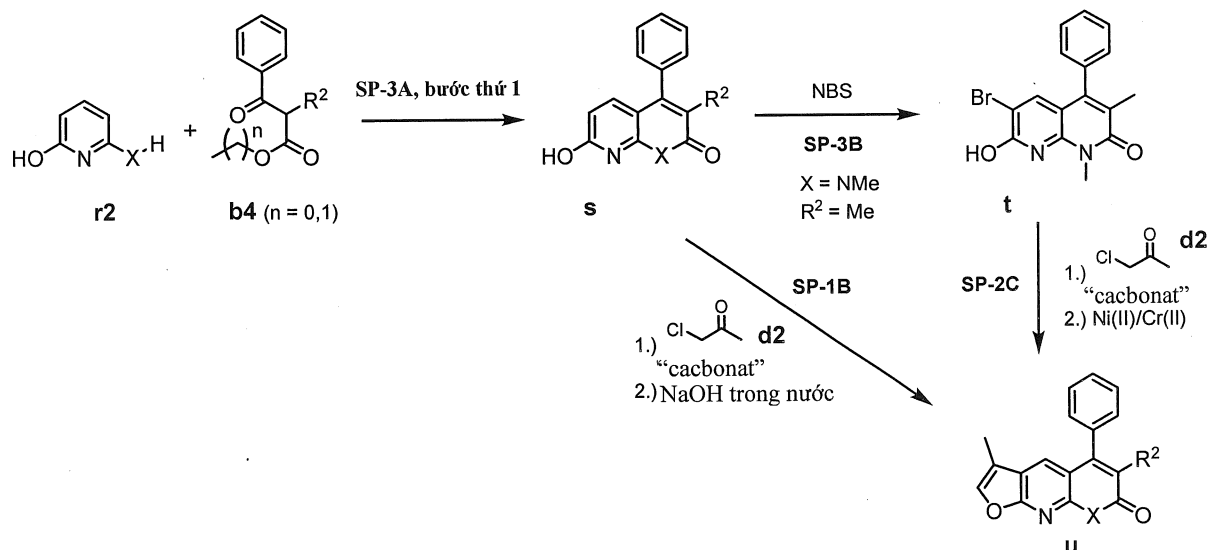
Bước thứ 2 (tương tự với *J. Ind. Chem. Soc.* **1969**, *46*, 1014 và *ARKIVOC* **2000**, *6*, 931): Gia nhiệt 7-axetoxi-8-metyl-4-aryl-2H-chromen-2-on hoặc 7-axetoxi-8-metyl-4-arylquinolin-2(1H)-on tương ứng và có khả năng được thể thêm (1,0 đương lượng) và AlCl_3 (5,0 đương lượng) nguyên chất đến nhiệt độ 170°C (hỗn hợp trở thành dịch lỏng/dầu ở nhiệt độ xấp xỉ 145°C) và khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 2,5 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và xử lý bằng HCl 1 N trong nước (nghiền bằng siêu âm). Pha loãng huyền phù thu được bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2 hoặc etyl axetat. Làm khô các lớp hữu cơ gom được trên Na_2SO_4 và cô *trong chân không*. Tinh chế phần dư bằng TLC điều chế (dung môi rửa giải 2) để tạo ra dẫn xuất 6-axetyl-7-hydroxy-8-metyl-4-aryl-2H-chromen-2-on hoặc 6-axetyl-7-hydroxy-8-metyl-4-arylquinolin-2(1H)-on tương ứng, tùy ý được thể thêm **p**.

SP-5C:

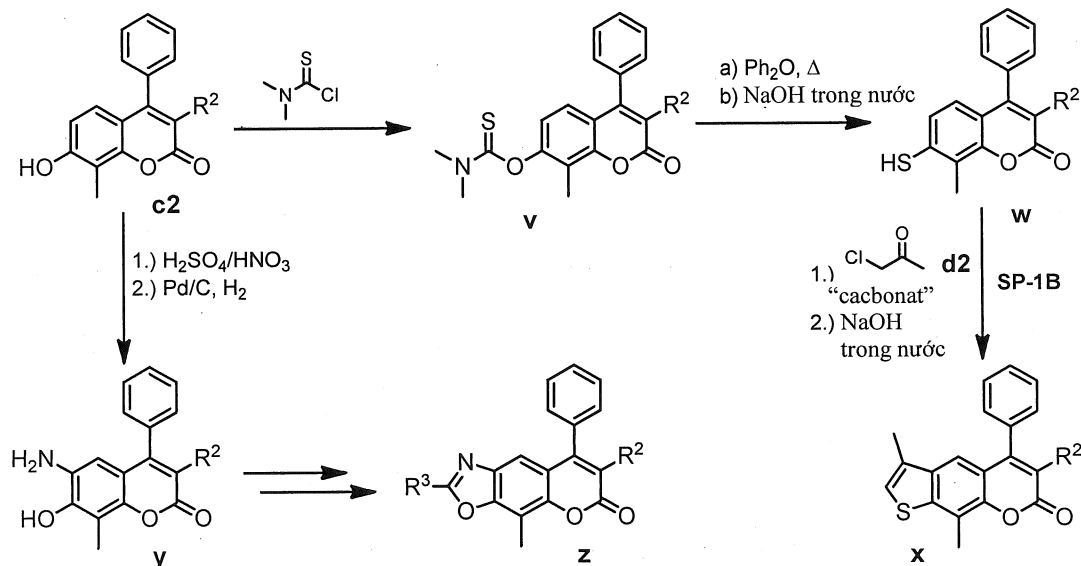
Dẫn xuất 6-axetyl-7-hydroxy-8-metyl-4-aryl-2H-chromen-2-on or 6-axetyl-7-hydroxy-8-metyl-4-arylquinolin-2(1H)-on tương ứng, tùy ý được thể tiếp **p** (1,0 đương lượng), $\text{H}_2\text{NOH} \cdot \text{HCl}$ (5,0 đương lượng) và NaAc (5,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong MeOH (7 ml/mmol) và được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 3 giờ, sau đó cô, và phần dư được phân chia giữa nước và EtOAc. Chiết lớp nước bằng

EtOAc. Rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô *trong chân không*. Tạo huyền phù sản phẩm thô thu được trong anhydrit axetic (7,0 ml/mmol), và CH_2Cl_2 , đioxan, DMF hoặc NMP được bổ sung để cải thiện độ hòa tan. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và khuấy trong thời gian 15 phút. Nếu chất kết tủa được tạo thành, nó được lọc bỏ, được rửa bằng nước và được hấp thụ trong CH_2Cl_2 . Làm khô pha hữu cơ này trên Na_2SO_4 . Nếu không xảy ra sự kết tủa hoặc sự kết tủa không đủ, chiết hỗn hợp bằng etyl axetat, rửa các lớp hữu cơ gom được bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước và nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 . Trong một trong các trường hợp nêu trên, loại bỏ dung môi *trong chân không* và hợp chất trung gian thu được được khép vòng bằng cách xử lý bằng K_2CO_3 (2,2 đương lượng) trong huyền phù toluen (7 ml/mmol) ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 2 giờ. Loại bỏ toluen *trong chân không*. Tạo huyền phù phần dư trong CH_2Cl_2 và lọc. Cô dịch lọc, và tinh chế phần dư bằng sắc ký silicagel để thu được sản phẩm mong muốn **q**.

Sơ đồ 6

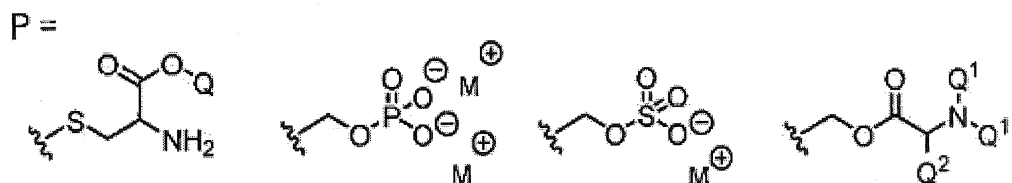


Sơ đồ 7



Điều chế tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế

Theo các phương án nhất định của sáng chế, đơn vị lactam ($R^7 = H$) có thể được sử dụng để gắn các nhóm chức tạo ra tiền dược chất bên ngoài hợp chất này. Một vài lựa chọn được mô tả trong tài liệu “Prodrugs: Challenges and Rewards, Part 2, Series: Biotechnology: Pharmaceutical Aspects” (Stella, Borchardt, Hageman, Oliyai, Maag, Tilley; Eds.), Springer 2007, Chapter 3.4. Chất ái điện tử có thể phản ứng với đơn vị lactam khi khử proton ở nguyên tử nitơ hoặc ở dạng lactim ở nguyên tử oxy. Chất ái điện tử này có thể được thể hiện bằng sulfonyl clorua, cụ thể là được tạo dẫn xuất từ cysteine (cf. Guarino et al., *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2007, 17, 4910). Tập hợp tiền dược chất khác có thể được tạo ra thông qua việc gắn nhóm chứa đoạn liên kết metylen vào cả hai, nitơ hoặc oxy lactam. Các nhóm này có thể được chọn từ phosphat và phosphat este (cf. Chassaing et al., *J. Med. Chem.* 2008, 51, 1111), sulfat hoặc dẫn xuất axit amin được nối thông qua nhóm carboxylic của chúng. Do đó, tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế có một trong số các công thức sau:



Q, Q¹, Q²: độc lập được chọn từ H, (C₁-C₃)alkyl

M⁺: đôi ion cation

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hầu hết các quy trình tổng hợp đề cập đến quy trình tiêu chuẩn (SP) ở trên. Khi có thể áp dụng, sự sai lệch so với SP được nêu chi tiết trong ngoặc đơn, trong khi các bước không được nêu được thực hiện theo quy trình SP và do đó không được chỉ ra rõ ràng lại.

Lưu ý rằng các ví dụ 1-25, 35, 37-39, 41-48, 50, 53, 57, 58, 62 và 63 không phải là một phần của sáng chế và đóng vai trò làm các ví dụ minh họa.

Ví dụ 1: 5-(2-metoxyphenyl)-3,9-đimetyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Được tổng hợp từ ethyl (2-metoxybenzoyl)axetat và 2-methylresorxinol theo SP-1A (0,36 mmol), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**) (TLC điều chế, dung môi rửa giải 1 – 4:6:1; hoặc CC, dung môi rửa giải 3 – 4:1); hiệu suất 23%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,13 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 3,75 (3H, s, OMe), 6,30 (1H, s, Ar-H), 7,08 (1H, dd, Ar-H), 7,09 (1H, s, Ar-H), 7,12 (1H, td, Ar-H), 7,27 (1H, dd, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,51 (1H, td, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321,08.

Ví dụ 2: 5-(3-metoxyphenyl)-3,9-đimetyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Được tổng hợp từ ethyl (3-metoxybenzoyl)axetat và 2-methylresorxinol với hiệu suất 11% theo SP-1A (0,36 mmol), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**) (TLC điều chế, dung môi rửa giải 1 – 4:6:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,17 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 3,88 (3H, s, OMe), 6,32 (1H, s, Ar-H), 7,01 (1H, m, Ar-H), 7,05-7,10 (2H, m, Ar-H), 7,40 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, t, Ar-H), 7,46 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321,05.

Ví dụ 3: 5-(2-clophenyl)-3,9-đimetyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Được tổng hợp từ ethyl (2-clobenzoyl)axetat và 2-methylresorxinol với hiệu suất 25% theo SP-1A (0,64 mmol), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**) (TLC điều chế, dung môi rửa giải 3 – 3:1). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,13 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 6,97 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, dd, Ar-H),

7,44 (1H, td, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, td, Ar-H), 7,58 (1H, dd, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 325,07.

Ví dụ 4: 3,9-đimetyl-5-(3-(triflometyl)phenyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Được tổng hợp từ etyl (3-triflometylbenzoyl)axetat và 2-metylresorxinol theo SP-1A (0,81 mmol), sau đó đến SP-1B-1 (bằng cách sử dụng cloaxeton **d2**) và TLC điều chế (dung môi rửa giải 1 – 4:6:1) đối với dịch lọc; hiệu suất 36%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,16 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,23 (1H, s, Ar-H), 7,48 (1H, m, Ar-H), 7,67-7,73 (2H, m, Ar-H), 7,76 (1H, s, Ar-H), 7,80-7,85 (1H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 359,03.

Ví dụ 5: 5-(2-flophenyl)-3,6,9-trimetyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Được tổng hợp từ etyl 3-(2-flophenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat và 2-metylresorxinol với hiệu suất 23% theo SP-1A (4,0 mmol; thời gian phản ứng là 5,5 giờ, tinh chế coumarin **c1** bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 3 7:3), sau đó đến SP-1B-2 (2,6 đương lượng cloaxeton **d2**; TLC điều chế, CH_2Cl_2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,00 (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,86 (1H, s, Ar-H), 7,22-7,32 (2H, m, Ar-H), 7,35 (1H, td, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,49-7,58 (1H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 322,89.

Ví dụ 6: 5-(3-metoxyphephenyl)-3,6,9-trimetyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on.

Được tổng hợp từ etyl 3-(3-metoxyphephenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat và 2-metylresorci-nol với hiệu suất 17% theo SP-1A (1,0 mmol), sau đó đến SP-1B-2 (2,6 đương lượng cloaxeton **d2**; TLC điều chế, dung môi rửa giải 1 – 4:6:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,21 (3H, d, Me), 2,42 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 3,82 (3H, s, OMe), 7,03-7,12 (2H, m, Ar-H), 7,39 (1H, m, Ar-H), 7,33-7,45 (2H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 334,88.

Ví dụ 7: 5-(2-metoxyphephenyl)-3,6,9-trimetyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Được tổng hợp từ etyl 3-(2-metoxyphephenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat và 2-metylresorci-nol với hiệu suất 29% theo SP-1A (2,0 mmol), sau đó đến SP-1B-2 (2,6 đương lượng cloaxeton **d2**; hòa tan hợp chất trung gian trong CH_2Cl_2 và lọc qua silicagel, tinh chế sản phẩm cuối cùng bằng TLC điều chế, CH_2Cl_2). ^1H NMR (300

MHz, CDCl_3): $\delta = 1,94$ (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 3,74 (3H, s, OMe), 6,86 (1H, s, Ar-H), 7,07-7,16 (3H, m, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,45-7,54 (1H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 334,86.

Ví dụ 8: 5-(2-flophenyl)-3,9-đimetyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Được tổng hợp từ etyl (2-flobenzoyl)axetat và 2-metylresorxinol theo SP-1A (4,0 mmol), sau đó đến SP-1B-1 (bằng cách sử dụng cloaxeton **d2**) và tinh chế lần cuối bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải 2 – 9:1); hiệu suất 31%. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 2,11$ (3H, d, Me), 2,55 (3H, s, Me), 6,46 (1H, s, Ar-H), 7,16 (1H, d, Ar-H), 7,41-7,50 (2H, m, Ar-H), 7,56 (1H, td, Ar-H), 7,62-7,70 (1H, m, Ar-H), 7,89 (1H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 309,12.

Ví dụ 9: 3,6,9-trimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Được tổng hợp từ etyl 2-metyl-3-oxo-3-phenyl-propanoat và 2-metylresorxinol với hiệu suất 52% theo SP-1A (4,0 mmol), sau đó đến SP-1B-1 (2,6 đương lượng cloaxeton **d2**; hòa tan hợp chất trung gian trong CH_2Cl_2 và lọc qua silicagel), tinh chế lần cuối bằng cách lọc silicagel thêm nữa (CH_2Cl_2) và tái kết tinh từ EtOH. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,98$ (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,88 (1H, s, Ar-H), 7,27 (1H, dd, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,61 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 305,16.

Ví dụ 10: 5-(2-etoxyphenyl)-3,6,9-trimetyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Được tổng hợp từ etyl 3-(2-etoxyphenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat và 2-metylresorcinol với hiệu suất 5% theo SP-1A (2,0 mmol), sau đó đến SP-1B-2 (2,6 đương lượng cloaxeton **d2**; TLC điều chế, CH_2Cl_2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,18$ (3H, t, OEt), 1,96 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 4,01 (2H, qd, OEt), 6,88 (1H, s, Ar-H), 7,05-7,14 (3H, m, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,42-7,50 (1H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 348,87.

Ví dụ 11: 5-(2-clophenyl)-3,6,9-trimetyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Được tổng hợp từ metyl 3-(2-clophenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat và 2-metylresorcinol theo SP-1A (0,48 mmol), sau đó đến SP-1B-2 (2,6 đương lượng cloaxeton **d2**; TLC điều chế, dung môi rửa giải 3 – 9:1); hiệu suất 4%. ^1H NMR (300

MHz, CDCl₃): δ = 1,96 (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,64 (3H, s, Me), 6,73 (1H, s, Ar-H), 7,21-7,26 (1H, m, Ar-H), 7,42 (1H, m, Ar-H), 7,43-7,52 (1H, m, Ar-H), 7,58-7,63 (1H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 339,14.

Ví dụ 12: 3,9-đimetyl-2-morpholino-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (cf. Sơ đồ 2, g)

Trong ống kín trong khí argon, trộn 70 mg 2-bromo-3,9-đimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (**f1**) (0,19 mmol), tris(đibenzylidenaxeton)đipaladi(0) (Pd₂dba₃, 0,05 đương lượng), 2-(di-*t*-butylphosphino)biphenyl (0,2 đương lượng) và natri *tert*-pentoxit (1,4 đương lượng) trong toluen (2 ml/mmol). Sau khi bổ sung morpholin (1,2 đương lượng), khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Lọc hỗn hợp qua len bông, cô dịch lọc, và tinh chế phần dư hai lần thông qua TLC điều chế (dung môi rửa giải 3 – 2:1; sau đó đến sắc ký lần hai bằng ete dầu mỏ / etyl axetat / MeOH – 6:3:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục với hiệu suất 13%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,07 (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,31 (4H, t, morpholiny), 3,85 (4H, t, morpholiny), 6,28 (1H, s, Ar-H), 7,14 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,56 (5H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 375,94.

Ví dụ 13: 3,9-đimetyl-7-oxo-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-2-carbonitril (cf. Sơ đồ 2, g)

Tạo huyền phù 2-bromo-3,9-đimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (**f1**) (0,3 mmol), CuCN (4,0 đương lượng), Pd₂dba₃ (0,2 đương lượng) và 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen (1,6 đương lượng) trong đioxan (5 ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và lọc qua Celite®. Rửa dịch lọc bằng 5% NaHCO₃ trong nước, nước muối và H₂O. Làm khô lớp hữu cơ trên MgSO₄ và cô. Tinh chế phần dư thông qua TLC điều chế (dung môi rửa giải 3 – 2:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục với hiệu suất 10%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,38 (3H, s, Me), 2,65 (3H, s, Me), 6,37 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,48 (3H, m, Ar-H), 7,55-7,59 (3H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 315,93.

Ví dụ 14: 3,9-đimetyl-2-(morpholinometyl)-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (cf. Sơ đồ 2, i)

Khuấy hỗn hợp của 2-(clometyl)-3,9-đimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (**h1**) (0,07 mmol), morpholin (2,0 đương lượng) và K_2CO_3 (3,0 đương lượng) trong axetonitril (14 ml/mmol) ở hồi lưu trong thời gian 16 giờ, sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc, rửa bằng axetonitril, và cô trong chân không. Loại bỏ morpholin dư bằng cách đồng bay hơi với toluen. Tinh chế phần dư bằng TLC điều chế (dung môi rửa giải 2 – 95:5); hiệu suất: 27%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,29 (3H, s, Me), 2,64 (3H, s, Me), 3,12 (4H, br s, morpholiny), 4,05 (4H, br s, morpholiny), 4,25 (2H, br s, CH_2), 6,34 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, s, Ar-H), 7,44-7,50 (2H, m, Ar-H), 7,53-7,58 (3H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 389,94.

Ví dụ 15: 2-((đimetylaminometyl)-3,9-đimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (cf. Sơ đồ 2, i)

Trong lọ đóng kín, xử lý 2-(clometyl)-3,9-đimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (**h1**) (0,12 mmol) và KI (0,1 đương lượng) trong THF (1,5 ml/mmol) bằng đimetylamin (2 M trong THF, 10 đương lượng) ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 90 phút, sau đó phân chia giữa EtOAc và 2 M NaOH trong nước. Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$ và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô thông qua TLC điều chế (dung môi rửa giải 2 – 95:5); hiệu suất: 61%. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 2,14 (3H, s, Me), 2,32 (6H, s, NMe_2), 2,63 (3H, s, Me), 3,59 (2H, s, CH_2), 6,29 (1H, s, Ar-H), 7,31 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,57 (5H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 347,94.

Ví dụ 16: 3-etyl-6,9-đimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Được tổng hợp từ etyl 2-metyl-3-oxo-3-phenyl-propanoat và 2-metylresorxinol với hiệu suất 21% theo SP-1A (4,0 mmol), sau đó đến SP-1B-1 bằng cách sử dụng 1-bromo-2-butanon (2,6 đương lượng; kết tủa sản phẩm và lọc bỏ, hấp thụ trong CH_2Cl_2 và lọc qua miếng silicagel với CH_2Cl_2 làm dung môi rửa giải). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 1,20 (3H, t, Et), 1,98 (3H, s, Me), 2,52 (2H, qd, Et), 2,63 (3H, s, Me), 6,90 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, t, Ar-H), 7,47-7,59 (3H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 318,89.

Ví dụ 17: 3-metyl-5-(o-tolyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ etyl 3-oxo-3-o-tolylpropanoat và resorxinol với hiệu suất 10% theo SP-1A (0,7 mmol), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng

cloaxeton (**d2**) (2,6 đương lượng; TLC điều chế, dung môi rửa giải 3 – 3:1; sau đó đến sắc ký lần hai bằng dung môi rửa giải 1 – 70:60:15). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,12 (3H, d, Me), 2,19 (3H, s, Me), 6,26 (1H, s, Ar-H), 7,11 (1H, s, Ar-H), 7,23 (1H, d, Ar-H), 7,36 (1H, t, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,44 (1H, td, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 291,13.

Ví dụ 18: 3-metyl-5-(*m*-tolyl)-7H-furo[3,2-*g*]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ ethyl 3-oxo-3-*m*-tolylpropanoat và resorxinol với hiệu suất 40% theo SP-1A (0,72 mmol), sau đó đến SP-1B-1 bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,17 (3H, d, Me), 2,47 (3H, s, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, d, Ar-H), 7,30 (1H, m, Ar-H), 7,36 (1H, d, Ar-H), 7,44 (1H, t, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,54 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 291,13.

Ví dụ 19: 5-(2-metoxypheyl)-3-metyl-7H-furo[3,2-*g*]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ ethyl (2-metoxybenzoyl)axetat và resorxinol với hiệu suất 18% theo SP-1A (0,72 mmol), sau đó đến SP-1B-1 bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**) (2,6 đương lượng). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,11 (3H, d, Me), 3,73 (3H, s, OMe), 6,28 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,10 (1H, td, Ar-H), 7,22 (1H, s, Ar-H), 7,25 (1H, dd, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,43 (1H, s, Ar-H), 7,49 (1H, td, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 307,07.

Ví dụ 20: 5-(3-metoxypheyl)-3-metyl-7H-furo[3,2-*g*]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ ethyl (3-metoxybenzoyl)axetat và resorxinol với hiệu suất 29% theo SP-1A (0,70 mmol), sau đó đến SP-1B-1 bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,18 (3H, d, Me), 3,88 (3H, s, OMe), 6,33 (1H, s, Ar-H), 7,02 (1H, s, Ar-H), 7,05-7,13 (2H, m, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,45-7,52 (2H, m, Ar-H), 7,56 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 307,10.

Ví dụ 21: 5-(2-clophenyl)-3-metyl-7H-furo[3,2-*g*]chromen-7-on

Được tổng hợp từ ethyl (2-clobenzoyl)axetat và resorxinol với hiệu suất 52% theo SP-1A (0,66 mmol), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**) (TLC điều chế, dung môi rửa giải 1 – 70:60:15). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,14 (3H,

d, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,12 (1H, s, Ar-H), 7,36 (1H, dd, Ar-H), 7,44 (1H, m, Ar-H), 7,45 (1H, td, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,50 (1H, td, Ar-H), 7,59 (1H, dd, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 311,03.

Ví dụ 22: 5-(3-clophenyl)-3-metyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ etyl (3-clobenzoyl)axetat và resorxinol với hiệu suất 43% theo SP-1A (0,68 mmol), sau đó đến SP-1B-1 bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,19 (3H, d, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,42-7,58 (6H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 311,09.

Ví dụ 23: 9-metoxi-3-metyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ etyl benzoylaxetat và 2-metoxiresorxinol với hiệu suất 17% theo SP-1A (0,57 mmol), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**) (TLC điều chế, dung môi rửa giải 1 – 10:6:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,15 (3H, d, Me), 4,32 (3H, s, OMe), 6,32 (1H, s, Ar-H), 7,19 (1H, s, Ar-H), 7,45 (1H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (5H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 307,07.

Ví dụ 24: 3-metyl-5-phenyl-7H-furo[2,3-b]pyrano[3,2-e]pyridin-7-on (cf. Sơ đồ 6)

Phản ứng được thực hiện theo SP-3A (bước thứ 1) bằng cách sử dụng etyl benzoylaxetat (**b4**) và pyridin-2,6-diol hydroclorua (**r2**) (6,78 mmol). Ngoài ra, NEt_3 (1,2 đương lượng) được bổ sung. Vì bước phản ứng này trực tiếp thu được hợp chất trung gian đã khép vòng, bỏ qua việc xử lý bằng TFA (SP-3A, bước thứ 2). Lắng gạn dung môi từ sản phẩm kết tủa, mà được rửa bằng ete dầu mỏ và tinh chế bằng TLC điều chế (dung môi rửa giải 2 – 9:1) để tạo ra 7-hydroxy-4-phenyl-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-on (**s**). Biến đổi hợp chất trung gian này thành 7-(2-oxopropoxy)-4-phenyl-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-on theo SP-1B-2 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục với hiệu suất tổng thể bằng 2%: bước thứ 1, bằng cách sử dụng 2,6 đương lượng cloaxeton (**d2**) (thời gian phản ứng: 3 giờ). Tinh chế dịch lọc khi loại bỏ muối bằng TLC điều chế (dung môi rửa giải 2 – 95:5), sau đó đến TLC điều chế (CH_2Cl_2 / MeOH / NEt_3 – 96:2:2).

Hợp chất trung gian 7-(2-oxopropoxy)-4-phenyl-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-on: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,27 (3H, s, Me), 5,05 (2H, s, CH_2), 6,29 (1H, s, Ar-

H), 6,81 (1H, d, Ar-H), 7,39-7,43 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,55 (3H, m, Ar-H), 7,80 (1H, d, Ar-H).

Hợp chất nêu ở đề mục: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,20 (3H, d, Me), 6,40 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,50 (2H, m, Ar-H), 7,52 (1H, m, Ar-H), 7,56-7,61 (3H, m, Ar-H), 7,95 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 277,91.

Ví dụ 25: 3,6-đimetyl-5-phenyl-7H-furo[2,3-b]pyrano[3,2-e]pyridin-7-on (cf Sơ đồ 6)

Hợp chất này được tổng hợp tương tự với Ví dụ 24, bằng cách sử dụng β -ketoeste ethyl 2-metyl-3-oxo-3-phenyl-propanoat thích hợp (**b4**) và pyridin-2,6-điol hydroclorua (**r2**) trong bước phản ứng thứ nhất (kéo dài việc gia nhiệt đến 12 giờ). Hiệu suất tổng thể: 3%.

Hợp chất trung gian 3-metyl-7-(2-oxopropoxy)-4-phenyl-2H-pyrano[2,3-b]pyridin-2-on: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,96 (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 5,02 (2H, s, CH_2), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,18-7,22 (2H, m, Ar-H), 7,32 (1H, d, Ar-H), 7,45-7,57 (3H, m, Ar-H).

Hợp chất nêu ở đề mục: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,01 (3H, s, Me), 2,13 (3H, d, Me), 7,26-7,30 (2H, m, Ar-H), 7,46-7,48 (2H, m, Ar-H), 7,52-7,63 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 291,83.

Ví dụ 26: 6-bromo-3,9-đimetyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Được tổng hợp từ ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoat và 3-amino-*ortho*-cresol theo SP-2 (3,0 mmol; SP-2A-1; phản ứng phụ SP-2B bằng sắc ký cột, dung môi rửa giải 2 – 95:5; phản ứng phụ SP-2C, bước thứ 1 bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 1 – 4:10:1) với hiệu suất tổng thể 4%, cùng với 3,9-đimetyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on với hiệu suất tổng thể 8%.

Hợp chất trung gian 7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-1,2-đihydroquinolin-2-on (**11**, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$; được hiệu chuẩn đối với tín hiệu dư của CD_3OD): δ = 2,32 (3H, s, Me), 6,38 (1H, s, Ar-H), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,21 (1H, d, Ar-H), 7,35-7,40 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,49 (3H, m, Ar-H); ^1H NMR (300 MHz, d_6 -axeton): δ = 2,42 (3H, s, Me), 6,26 (1H, s, Ar-H), 6,79 (1H, d, Ar-H), 7,16 (1H, d, Ar-H), 7,42-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,48-7,56 (3H, m, Ar-H).

Hợp chất trung gian 3,6-đibromo-7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-2-on (**m1**, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,46 (3H, s, Me), 6,08 (1H, br s, OH), 7,09 (1H, s, Ar-H), 7,22-7,26 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,59 (3H, m, Ar-H), 9,53 (1H, br s, NH).

Sản phẩm phụ 3,9-đimetyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on (**n1**, $\text{R}^2 = \text{H}$, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ 10:1; được hiệu chuẩn đối với tín hiệu dư của CDCl_3): δ = 2,14 (3H, d, Me), 2,67 (3H, s, Me), 6,62 (1H, s, Ar-H), 7,26 (1H, s, Ar-H), 7,44-7,54 (6H, m, Ar-H).

Hợp chất nêu ở đề mục (**n1**, $\text{R}^2 = \text{Br}$, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,09 (3H, d, Me), 2,62 (3H, s, Me), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,28-7,33 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, m, Ar-H), 7,51-7,62 (3H, m, Ar-H), 9,10 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 367,92.

Theo cách khác, tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ etyl 3-oxo-3-phenylpropanoat và 3-amino-*ortho*-cresol theo SP-3 (16,0 mmol; phản ứng phụ SP-3A, bước thứ 2 bằng cách rửa chất rắn thu được thô bằng CH_2Cl_2 ; SP-3B được thực hiện để thu được sự brom hóa kép; phản ứng phụ SP-3C, bước thứ 2 bằng TLC điều chế, ete dầu mỏ/ CH_2Cl_2 /etyl axetat – 2:5:3) với hiệu suất tổng thể 2% (cf. Sơ đồ 4).

Ví dụ 27: 6-bromo-5-(2-flophenyl)-3,9-đimetylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ etyl (2-flobenzoyl)axetat và 3-amino-*ortho*-cresol theo SP-2 (2,0 mmol; SP-2A-2; phản ứng phụ SP-2B bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 1 – 4:6:1; phản ứng phụ SP-2C, bước thứ 1 bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 3 – 1:1) với hiệu suất tổng thể 0,5% cùng với 5-(2-flophenyl)-3,9-đimetylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on với hiệu suất tổng thể 1%.

Hợp chất trung gian 4-(2-flophenyl)-7-hydroxy-8-metyl-1,2-dihydroquinolin-2-on (**11**, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 2,34 (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 6,73 (1H, d, Ar-H), 6,97 (1H, dd, Ar-H), 7,22-7,40 (3H, m, Ar-H), 7,49-7,56 (1H, m, Ar-H).

Hợp chất trung gian 3,6-đibromo-4-(2-flophenyl)-7-hydroxy-8-metyl-1,2-dihydroquinolin-2-on (**m1**, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,43 (3H, s,

Me), 7,07 (1H, s, Ar-H), 7,19-7,40 (4H, m, Ar-H và OH), 7,50-7,58 (1H, m, Ar-H), 9,19 (1H, br s, NH).

Hợp chất trung gian 3,6-đibromo-4-(2-flophenyl)-8-metyl-7-(2-oxopropoxy)-1,2-đihydroquino-lin-2-on: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,38 (3H, s, Me), 2,56 (3H, s, Me), 4,51 (2H, s, CH_2), 7,17 (1H, s, Ar-H), 7,20-7,39 (3H, m, Ar-H), 7,52-7,60 (1H, m, Ar-H), 10,16 (1H, br s, NH).

Sản phẩm phụ 5-(2-flophenyl)-3,9-đimetylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on (**n1**, $\text{R}^2 = \text{H}$, Sơ đồ 3): Kết quả của LC/MS $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307,92

Hợp chất nêu ở đề mục (**n1**, $\text{R}^2 = \text{Br}$, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,11 (3H, d, Me), 2,61 (3H, s, Me), 7,03 (1H, s, Ar-H), 7,27-7,33 (2H, m, Ar-H), 7,37 (1H, td, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,55 (1H, m, Ar-H), 8,98 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 385,72.

Ví dụ 28: 6-bromo-3,9-đimetyl-5-(*o*-tolyl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Ví dụ 29: 3,9-đimetyl-5-(*o*-tolyl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Các hợp chất nêu ở đề mục (các Ví dụ 28 và 29) được tổng hợp từ etyl 3-oxo-3-*o*-tolylpropanoat và 3-amino-*ortho*-cresol theo SP-2 (2,0 mmol; SP-2A-2; phản ứng phụ SP-2B bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 1 – 4:6:1; phản ứng phụ SP-2C, bước thứ 1 bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 3 – 1:1) với hiệu suất tổng thể 1% đối với 6-bromo-3,9-đimetyl-5-(*o*-tolyl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on cùng với 3,9-đimetyl-5-(*o*-tolyl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on với hiệu suất tổng thể 0,5%.

Hợp chất trung gian 7-hydroxy-8-metyl-4-(2-metylphenyl)-1,2-đihydroquinolin-2-on (**11**, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 2,08 (3H, s, Me), 2,34 (3H, s, Me), 6,23 (1H, s, Ar-H), 6,68 (1H, d, Ar-H), 6,79 (1H, d, Ar-H), 7,15 (1H, d, Ar-H), 7,26-7,40 (3H, m, Ar-H).

Hợp chất trung gian 3,6-đibromo-7-hydroxy-8-metyl-4-(2-metylphenyl)-1,2-đihydroquinolin-2-on (**m1**, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,07 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 6,96 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,31-7,46 (4H, m, Ar-H và OH), 9,24 (1H, br s, NH).

Hợp chất trung gian 3,6-đibromo-8-metyl-4-(2-metylphenyl)-7-(2-oxopropoxy)-1,2-đihydroquino-lin-2-on: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,07 (3H, s, Me), 2,38 (3H, s, Me), 2,56 (3H, s, Me), 4,50 (2H, s, CH_2), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, d, Ar-H), 7,33-7,47 (3H, m, Ar-H), 10,07 (1H, br s, NH).

Hợp chất nêu ở đề mục, Ví dụ **28**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,08 (3H, d, Me), 2,09 (3H, s, Me), 2,62 (3H, s, Me), 6,93 (1H, s, Ar-H), 7,12 (1H, d, Ar-H), 7,35-7,48 (4H, m, Ar-H), 9,08 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 381,75.

Hợp chất nêu ở đề mục, Ví dụ **29**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,11 (3H, d, Me), 2,14 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 6,49 (1H, s, Ar-H), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,45 (5H, m, Ar-H), 8,99 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 303,92.

Ví dụ 30: 5-(2-flophenyl)-3,6,9-trimetylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ etyl 3-(2-flophenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat và 3-amino-*o*-cresol (8,0 mmol) theo SP-3A (sắc ký cột, dung môi rửa giải 2 – 95:5), SP-3B và SP-2C (tinh chế bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5, sau đó đến TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5 sau đó đến HPLC điều chế) với hiệu suất tổng thể bằng 4%. ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,86 (3H, s, Me), 2,02 (3H, d, Me), 2,60 (3H, s, Me), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, td, Ar-H), 7,41-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,62 (1H, m, Ar-H), 7,75 (1H, m, Ar-H), 11,13 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 322,05.

Ví dụ 31: 3,6,9-trimetyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ 3-amino-*o*-cresol (6,5 mmol) và etyl 2-metyl-3-oxo-3-phenyl-propanoat theo SP-3 (SP-3A: sắc ký cột, dung môi rửa giải 2 – 95:5; SP-3C, bước thứ 2: TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5) với hiệu suất tổng thể bằng 10%.

Hợp chất trung gian 7-hydroxy-3,8-đimetyl-4-phenyl-1,2-đihydroquinolin-2-on (**12**, Sơ đồ 4): ^1H NMR (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): δ = 1,78 (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 6,56 (1H, d, Ar-H), 6,62 (1H, d, Ar-H), 7,19-7,23 (2H, m, Ar-H), 7,43-7,56 (3H, m, Ar-H), 9,82 (1H, br s, NH hoặc OH), 10,68 (1H, br s, OH hoặc NH).

Hợp chất nêu ở đề mục: ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,83 (3H, s, Me), 2,00 (3H, d, Me), 2,59 (3H, s, Me), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,29 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,62 (3H, m, Ar-H), 7,73 (1H, m, Ar-H), 11,03 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 304,18.

Theo cách khác, 6-bromo-7-hydroxy-3,8-dimethyl-4-phenyl-1,2-dihydroquinolin-2-on thu được từ bước SP-3B có thể được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục theo SP-2C (sản phẩm được kết tinh lặp lại từ MeOH, dung dịch mẹ được tinh chế bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 3 – 9:1) với hiệu suất tổng thể bằng 6% dựa trên 3-amino-*o*-cresol (cf. Sơ đồ 4).

Ví dụ 32: 3,8,9-trimetyl-5-phenylfuro[3,2-*g*]quinolin-7(8H)-on

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ 3,9-dimetyl-5-phenylfuro[3,2-*g*]quinolin-7(8H)-on (sản phẩm phụ của quá trình tổng hợp ở Ví dụ 26; 0,1 mmol) theo SP-4 với hiệu suất 11% cùng với 45% sản phẩm phụ 7-metoxi-3,9-dimetyl-5-phenylfuro[3,2-*g*]quinolin.

Hợp chất nêu ở đề mục (**n2**, $\text{R}^2 = \text{H}$, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,13 (3H, d, Me), 2,85 (3H, s, Me), 3,92 (3H, s, NMe), 6,57 (1H, s, Ar-H), 7,42-7,53 (7H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 304,16.

Sản phẩm phụ lactim ete 7-metoxi-3,9-dimetyl-5-phenylfuro[3,2-*g*]quinolin (**o**, $\text{R}^2 = \text{H}$, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,20 (3H, d, Me), 2,90 (3H, s, Me), 4,15 (3H, s, OMe), 6,81 (1H, s, Ar-H), 7,46-7,55 (6H, m, Ar-H), 7,66 (1H, m, Ar-H).

Ví dụ 33: 6-bromo-3,8,9-trimetyl-5-phenylfuro[3,2-*g*]quinolin-7(8H)-on

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ Ví dụ 26 (0,1 mmol) theo SP-4 với hiệu suất 3% với 33% sản phẩm phụ 6-bromo-7-metoxi-3,9-dimetyl-5-phenylfuro[3,2-*g*]quinolin.

Hợp chất nêu ở đề mục (**n2**, $\text{R}^2 = \text{Br}$, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,08 (3H, d, Me), 2,84 (3H, s, Me), 4,00 (3H, s, NMe), 7,05 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,31 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, m, Ar-H), 7,51-7,60 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 381,80.

Sản phẩm phụ lactim ete 6-bromo-7-metoxi-3,9-dimetyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin (**o**, $R^2 = \text{Br}$, Sơ đồ 3): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,13$ (3H, d, Me), 2,89 (3H, s, Me), 4,23 (3H, s, OMe), 7,20 (1H, s, Ar-H), 7,29-7,34 (2H, m, Ar-H), 7,47 (1H, m, Ar-H), 7,50-7,60 (3H, m, Ar-H).

Ví dụ 34: 3,6,8,9-tetrametyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Tổng hợp 2-metyl-3-(methylamino)phenol theo US2004/0127747, Ví dụ 3 (cf. Sơ đồ 4, biến đổi **k1** thành **k2**): 3-amino-*o*-cresol (4,1 mmol, 1,0 đương lượng) và natri Y Zeolit (125 mg/mmol; từ Sigma Aldrich, số thứ tự 334448) được tạo huyền phù trong dimetyl cacbonat (5 ml/mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 48 giờ. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc và cô *trong chân không*. Sử dụng sản phẩm thô để biến đổi tiếp mà không cần tinh chế.

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ 2-metyl-3-(methylamino)phenol (6,5 mmol) và etyl 2-metyl-3-oxo-3-phenyl-propanoat theo SP-3 (SP-3A: sắc ký cột, dung môi rửa giải 2 – 95:5; SP-3C, bước thứ 1: thời gian phản ứng 1 giờ, TLC điều chế, dung môi rửa giải 3 – 1:1; SP-3C, bước thứ 2: tinh chế bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 3 – 1:1), hiệu suất tổng thể 3%.

Hợp chất trung gian 6-bromo-1,3,8-trimetyl-4-phenyl-7-(prop-2-en-1-yloxy)-1,2-dihydroquinolin-2-on: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,96$ (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,79 (3H, s, NMe), 4,50 (2H, dt, CH_2), 5,30 (1H, dq, alkenyl- CH_2), 5,45 (1H, dq, alkenyl- CH_2), 6,16 (1H, ddt, alkenyl-CH), 7,09 (1H, s, Ar-H), 7,14-7,19 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,54 (3H, m, Ar-H).

Hợp chất nêu ở đề mục: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,98$ (3H, s, Me), 2,07 (3H, d, Me), 2,83 (3H, s, Me), 3,95 (3H, s, NMe), 6,98 (1H, s, Ar-H), 7,21-7,25 (2H, m, Ar-H), 7,38 (1H, m, Ar-H), 7,44-7,55 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 318,10.

Ví dụ 35: 3,6,9-trimetyl-5-phenyl-7H-chromeno[6,7-d]isoxazol-7-on

Nguyên liệu bắt đầu 7-hydroxy-3,8-dimetyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on được tổng hợp như mô tả ở trên (hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp ở Ví dụ 9), hiệu suất 79% sau SP-1A (từ 4,0 đến 8,0 mmol; lọc sản phẩm thô qua miếng silicagel, CH_2Cl_2 vào dung môi rửa giải 2 – 95:5).

7-hydroxy-3,8-dimethyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (1,88 mmol) được brom hóa theo SP-3B để tạo ra 6-bromo-7-hydroxy-3,8-dimethyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on với hiệu suất 64% (khi tinh chế bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải CH_2Cl_2). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,95 (3H, s, Me), 2,43 (3H, s, Me), 5,87 (1H, br s, OH), 6,94 (1H, s, Ar-H), 7,17-7,22 (2H, m, Ar-H), 7,46-7,57 (3H, m, Ar-H).

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ 6-bromo-7-hydroxy-3,8-dimethyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (1,0 mmol) theo SP-5A và SP-5C (tinh chế mỗi hợp chất này bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải CH_2Cl_2) với hiệu suất tổng thể bằng 16% (cf. Sơ đồ 5). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 7,01 (1H, s, Ar-H), 7,24-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,61 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 306,09.

Ví dụ 36: 3,6,9-trimethyl-5-phenylisoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on

Quá trình tổng hợp 6-bromo-7-hydroxy-3,8-dimethyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on được mô tả là hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp ở Ví dụ 31, thu được từ phản ứng SP-3A (20-70 mmol) và SP-3B (0,4-14 mmol) với hiệu suất 33%.

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ 6-bromo-7-hydroxy-3,8-dimethyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on (0,9 mmol) theo SP-5A và SP-5C (tinh chế mỗi hợp chất này bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5) với hiệu suất tổng thể bằng 8%. ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,84 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 7,06 (1H, s, Ar-H), 7,28-7,33 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,64 (3H, m, Ar-H), 11,24 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 305,05.

Ví dụ 37: 6,9-dimethyl-4-phenyl-2H-thieno[3,2-g]chromen-2-on (cf. Sơ đồ 7)

Quá trình tổng hợp nguyên liệu bắt đầu 7-hydroxy-8-methyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on được mô tả ở trên là hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp hợp chất **e1** trong Sơ đồ 2, 3,9-dimethyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on, mà thu được với hiệu suất 75% từ etyl benzoylaxetat và 2-methylresorxinol sau SP-1A (50 mmol).

Hòa tan 7-hydroxy-8-methyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (**c2**) (2,0 mmol) trong đioxan (5 ml/mmol), bổ sung 4-dimethylaminopyridin (0,1 đương lượng), dimethylthiocarbamoyl clorua (1,2 đương lượng) và triethylamin (2,0 đương lượng), và

khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C qua đêm. Để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng và lọc. Rửa bánh lọc bằng đioxan và cô dịch lọc *trong chân không*. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,34 (3H, s, Me), 3,40 và 3,48 (mỗi 3H, s, NMe₂), 6,35 (1H, s, Ar-H), 6,93 (1H, d, Ar-H), 7,34 (1H, d, Ar-H), 7,45-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,53 (3H, m, Ar-H).

Hòa tan *O*-(8-metyl-2-oxo-4-phenyl-2H-chromen-7-yl) dimethylcarbamoithioat (v) thu được trong diphenyl ete (5 ml/mmol) và khuấy ở nhiệt độ 250°C trong điều kiện chiếu vi sóng trong thời gian 2 giờ. Nạp trực tiếp hỗn hợp phản ứng lên cột sắc ký nhanh (ete dầu mỏ vào dung môi rửa giải 3, 2:1) để tạo ra *S*-(8-metyl-2-oxo-4-phenyl-2H-chromen-7-yl) dimethylcarbamoithioat với hiệu suất 83% qua hai bước. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,60 (3H, s, Me), 3,09 (6H, br s, NMe₂), 6,39 (1H, s, Ar-H), 7,30 (1H, d, Ar-H), 7,38 (1H, d, Ar-H), 7,41-7,45 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,53 (3H, m, Ar-H).

S-(8-metyl-2-oxo-4-phenyl-2H-chromen-7-yl) dimethylcarbamoithioat được hòa tan trong MeOH (20 ml/mmol). Bổ sung NaOH 2 M trong nước (6 đương lượng), và khuấy hỗn hợp trong điều kiện hồi lưu qua đêm, sau đó đến phân chia giữa nước và CH₂Cl₂. Sau đó axit hóa pha nước bằng HCl. Chiết bằng Et₂O, làm khô pha hữu cơ trên MgSO₄ và loại bỏ dung môi tạo ra 7-mercapto-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (w) thô.

Biến đổi 7-mercapto-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (w) thành hợp chất nêu ở đề mục với cloaxeton (d2) (2,6 đương lượng) theo SP-1B-1. Sản phẩm kết tủa được lọc bỏ, hấp thụ trong CH₂Cl₂ và lọc qua miếng silicagel, dung môi rửa giải CH₂Cl₂. Hiệu suất qua 3 bước (liên quan đến *S*-(8-metyl-2-oxo-4-phenyl-2H-chromen-7-yl) dimethylcarbamoithioat): 8%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,32 (3H, d, Me), 2,70 (3H, s, Me), 6,37 (1H, s, Ar-H), 7,06 (1H, m, Ar-H), 7,52-7,58 (5H, m, Ar-H), 7,60 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 306,85.

Ví dụ 38: 2,4-dimetyl-8-phenyl-6H-chromeno[6,7-d]oxazol-6-on (cf. Sơ đồ 7)

Quá trình tổng hợp nguyên liệu bắt đầu 7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on được mô tả ở trên là hợp chất trung gian trong sự tổng hợp hợp chất e1

trong Sơ đồ 2, 3,9-đimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on, mà thu được với hiệu suất 75% từ etyl benzoylaxetat và 2-metylresorxinol sau SP-1A (50 mmol).

Hòa tan 7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (**c2**) (4,8 mmol; 1,0 đương lượng) trong axit sulfuric đặc (1,9 ml/mmol). Khi lạnh xuống -20°C , bổ sung từ từ hỗn hợp 1:3 (thể tích/thể tích) chứa axit nitric đặc và axit sulfuric đặc (0,3 ml/mmol) trong khoảng thời gian 30 phút. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ -20°C trong thời gian 10 phút. Rót hỗn hợp lên nước đá. Chiết huyền phù thu được (khi đã đông nước đá) bằng CH_2Cl_2 , làm khô các lớp hữu cơ gom được trên MgSO_4 , và tinh chế sản phẩm thô bằng TLC điều chế (dung môi rửa giải 3 – 2:1) để tạo ra 7-hydroxy-8-metyl-6-nitro-4-phenyl-2H-chromen-2-on với hiệu suất 33%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,45 (3H, s, Me), 6,34 (1H, s, Ar-H), 7,41-7,45 (2H, m, Ar-H), 7,56-7,59 (3H, m, Ar-H), 8,18 (1H, s, Ar-H), 11,20 (1H, s, OH).

Thực hiện khử nhóm nitro trong nồi hấp hơi: Hòa tan 7-hydroxy-8-metyl-6-nitro-4-phenyl-2H-chromen-2-on (1,5 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeOH (7,5 ml/mmol). Bổ sung Pd/C (10% trên cacbon; 0,05 đương lượng Pd) và khuấy hỗn hợp trong khí hydro (4 bar) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 90 phút. Lọc huyền phù qua bộ lọc ống tiêm PTFE (kích thước lỗ: 0,45 μm), và cô dịch lọc và làm khô trong độ chân không cao để tạo ra 6-amino-7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on thô (**y**) với hiệu suất 88%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,29 (3H, s, Me), 4,42 (3H, br s, OH/NH₂), 6,09 (1H, s, Ar-H), 6,60 (1H, s, Ar-H), 7,31-7,36 (2H, m, Ar-H), 7,39-7,43 (3H, m, Ar-H).

Hòa tan 6-amino-7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on thô (**y**) (1,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (2,5 ml/mmol), và bổ sung pyridini *p*-toluensulfonat (0,15 đương lượng) và 1,1,1-trimetoxyetan (1,7 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 90 phút. Loại bỏ chất dễ bay hơi dưới áp suất thấp và làm khô phần dư trong độ chân không cao. Hợp chất nêu ở đề mục 2,4-đimetyl-8-phenyl-6H-chromeno[6,7-d]oxazol-6-on (**z**) thu được ở 15% khi tinh chế thông qua TLC điều chế (dung môi rửa giải 3 – 4:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,64 (3H, s, Me), 2,66 (3H, s, Me), 6,36 (1H, s, Ar-H), 7,44-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,54 (3H, m, Ar-H), 7,57 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 291,83.

Ví dụ 39: 4-metyl-2-((metylaminometyl)-8-phenyl-6H-chromeno[6,7-d]oxazol-6-on

Tổng hợp 6-amino-7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on thô như được mô tả trong tài liệu Ví dụ 38. Sự khép vòng để tạo ra 2-(bromometyl)-4-metyl-8-phenyl-6H-chromeno[6,7-d]oxazol-6-on được thực hiện tương tự với *Tetrahedron* **2010**, 66, 8189: Bỏ sung axit bromoacetic (1,15 đương lượng) vào hỗn hợp của 6-amino-7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (1,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong axit polyphosphoric (40 đương lượng). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 130°C qua đêm. Khi bổ sung nước (40 ml), khuấy bột nhão ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút và lại để nguội xuống nhiệt độ phòng. Chiết hỗn hợp bằng CH₂Cl₂, rửa các lớp hữu cơ gom được bằng nước và làm khô trên MgSO₄, lọc và cô *trong chân không* để tạo ra 2-(bromometyl)-4-metyl-8-phenyl-6H-chromeno[6,7-d]oxazol-6-on thô với hiệu suất 50%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,67 (3H, s, Me), 4,58 (2H, s, CH₂), 6,39 (1H, s, Ar-H), 7,43-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,55 (3H, m, Ar-H), 7,66 (1H, s, Ar-H).

Tạo huyền phù 2-(bromometyl)-4-metyl-8-phenyl-6H-chromeno[6,7-d]oxazol-6-on (0,3 mmol, 1,0 đương lượng) và kali iodua (0,1 đương lượng) trong THF (2 ml/mmol). Khi bổ sung metylamin (2 M trong THF; 1,2 đương lượng), khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 65°C trong thời gian 90 phút. Khi để nguội, hỗn hợp được phân chia giữa EtOAc và NaOH 2 N trong nước. Rửa các pha hữu cơ gom được bằng nước, làm khô trên MgSO₄ và cô *trong chân không*. Tinh chế sản phẩm thô bằng TLC điều chế lặp lại (thứ nhất, dung môi rửa giải 2 – 95:5; thứ hai, dung môi rửa giải 3 – 1:2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục với hiệu suất 4%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2,65 (3H, s, NMe), 2,67 (3H, s, Me), 4,20 (2H, s, CH₂), 6,38 (1H, s, Ar-H), 7,43-7,47 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,54 (3H, m, Ar-H), 7,64 (1H, s, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 321,17.

Ví dụ 40: 5-(2-clophenyl)-3,6,9-trimetylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ metyl 3-(2-clophenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat và 3-amino-o-cresol (8,1 mmol) theo SP-3A (sắc ký cột, dung môi rửa giải 2 – 95:5), SP-3B và SP-2C (tinh chế bằng TLC điều chế, bước thứ 1: dung môi rửa giải 2 – 95:5; bước thứ 2: dung môi rửa giải 2 – 95:5 sau đó đến HPLC điều chế) với hiệu suất tổng thể bằng 4%. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,80 (3H, s, Me),

2,01 (3H, d, Me), 2,60 (3H, s, Me), 6,70 (1H, s, Ar-H), 7,37 (1H, m, Ar-H), 7,57 (2H, m, Ar-H), 7,69-7,73 (1H, m, Ar-H), 7,74 (1H, m, Ar-H), 11,12 (1H, br s, NH); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 338,02.

Ví dụ 41: 3-xyclopropyl-9-metyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Quá trình tổng hợp nguyên liệu bắt đầu 7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on được mô tả ở trên là hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp hợp chất **e1** trong Sơ đồ 2, mà thu được với hiệu suất 75% từ ethyl benzoylaxetat và 2-methylresorxinol sau SP-1A (50 mmol).

Bắt đầu bằng 7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (0,4 mmol), tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục với hiệu suất 34% sau SP-1B-2 bằng cách sử dụng 2,6 đương lượng 2-bromo-1-xyclopropyletanon (thời gian phản ứng: 3 giờ) (khi chiết sản phẩm cuối cùng được kết tinh từ metanol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,60 (2H, m, CH_2), 0,87 (2H, m, CH_2), 1,71 (1H, m_C , CH), 2,61 (3H, s, Me), 6,31 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, s, Ar-H), 7,48-7,57 (6H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 317,05.

Ví dụ 42: 3-xyclopropyl-6,9-đimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ ethyl 2-metyl-3-oxo-3-phenyl-propanoat và 2-methylresorxinol với hiệu suất 12% theo SP-1A (4,2 mmol; lọc sản phẩm thô qua miếng silicagel, CH_2Cl_2 vào dung môi rửa giải 2 – 95:5), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng 2-bromo-1-xyclopropyletanon (2,6 đương lượng; thời gian phản ứng bước 1 = 75 phút; thời gian phản ứng bước 2 = 45 phút) (TLC điều chế, dung môi rửa giải 1 – 7:3:0,1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,54 (2H, m, CH_2), 0,81 (2H, m, CH_2), 1,63 (1H, m_C , CH), 1,99 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 7,01 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,31 (3H, m, Ar-H), 7,48-7,60 (3H, m, Ar-H); $[M+H]^+$ (HPLC/MS): 331,03.

Ví dụ 43: 3,6,9-trimetyl-4-phenyl-2H-thieno[3,2-g]chromen-2-on

Nguyên liệu bắt đầu 7-hydroxy-3,8-đimetyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on được tổng hợp như mô tả ở trên (hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp trong Ví dụ 9) với hiệu suất 79% sau SP-1A (từ 4,0 đến 8,0 mmol; lọc sản phẩm thô qua miếng silicagel, CH_2Cl_2 vào dung môi rửa giải 2 – 95:5). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,95 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 6,67 (1H, d, Ar-H), 6,73 (1H, d, Ar-H), 7,18-7,23 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,55 (3H, m, Ar-H).

Quá trình biến đổi thêm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục tương tự với Ví dụ 37, bắt đầu bằng 4,0 mmol 7-hydroxy-3,8-dimethyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (**c2**, cf. Sơ đồ 7):

- bước 1: TLC điều chế bổ sung (dung môi rửa giải 2 – 95:5), O-(3,8-dimethyl-2-oxo-4-phenyl-2H-chromen-7-yl) dimethylcarbamothioat (**v**) với hiệu suất 63%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,02 (3H, s, Me), 2,37 (3H, s, Me), 3,43 và 3,49 (mỗi 3H, s, NMe_2), 6,87 (1H, d, Ar-H), 6,91 (1H, d, Ar-H), 7,24-7,29 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H).

- bước 2: S-(3,8-dimethyl-2-oxo-4-phenyl-2H-chromen-7-yl) dimethylcarbamothioat với hiệu suất 85%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,00 (3H, s, Me), 2,59 (3H, s, Me), 3,08 (6H, br s, NMe_2), 6,83 (1H, d, Ar-H), 7,19-7,29 (3H, m, Ar-H), 7,47-7,55 (3H, m, Ar-H).

- bước 3: TLC điều chế bổ sung (dung môi rửa giải 2 – 98:2), 7-mercapto-3,8-dimethyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (**w**) với hiệu suất 42%.

- bước 4: biến đổi 7-mercapto-3,8-dimethyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on thành hợp chất nêu ở đề mục được thực hiện bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**) (2,6 đương lượng) theo SP-1B-1. Lọc bỏ sản phẩm kết tủa, tinh chế bằng TLC điều chế (dung môi rửa giải 1 – 4:6:0,1). Hiệu suất: 10%.

Hợp chất trung gian 3,8-dimethyl-7-[(2-oxopropyl)sulfonyl]-4-phenyl-2H-chromen-2-on: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,95 (3H, s, Me), 2,25 (3H, s, Me), 2,51 (3H, s, Me), 3,69 (2H, s, CH_2), 6,76 (1H, d, Ar-H), 6,96 (1H, d, Ar-H), 7,16-7,20 (2H, m, Ar-H), 7,42-7,53 (3H, m, Ar-H).

Hợp chất nêu ở đề mục: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,01 (3H, s, Me), 2,23 (3H, d, Me), 2,68 (3H, s, Me), 7,01 (1H, m, Ar-H), 7,11 (1H, s, Ar-H), 7,26-7,30 (2H, m, Ar-H), 7,49-7,60 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 321,06.

Ví dụ 44: 3,9-dimethyl-5-(pyridin-3-yl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ methyl 3-oxo-3-(pyridin-3-yl)propanoat và 2-methylresorxinol với hiệu suất 16% theo SP-1A (0,64 mmol), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**) (TLC điều chế, dung môi rửa giải 1 – 10:6:1). ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3): δ = 2,15 (3H, d, Me), 2,61 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 7,24 (1H, s, Ar-H), 7,46 (1H, m, Ar-H), 7,52 (1H, ddd, Ar-H), 7,83 (1H, dt, Ar-H), 8,76 (1H, d, Ar-H), 8,80 (1H, dd, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 292,04.

Ví dụ 45: 3,9-dimetyl-7-oxo-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-2-carbonitril

3,6,9-trimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (Ví dụ 9, 8,0 mmol) được 2-brom hóa theo quy trình brom hóa được mô tả đối với Sơ đồ 2 (biến đổi **e2** thành **f2**), thu được 98% 2-bromo-3,6,9-trimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on sau khi tinh chế bằng TLC điều chế (dung môi rửa giải 2 – 99:1). Chất sau (0,39 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục theo quy trình được mô tả cho ví dụ 13 (tinh chế bằng TLC điều chế sau đó, dung môi rửa giải 2 – 98:2, sau đó đến dung môi rửa giải 3 – 9:1) với hiệu suất 6%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,30 (3H, s, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,98 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,27 (2H, m, Ar-H), 7,51-7,60 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 330,05.

Ví dụ 46: 2-((dimethylamino)metyl)-3,6,9-trimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

3,6,9-trimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on (Ví dụ 9, 2,3 mmol) được 2-clometyl hóa theo quy trình clometyl hóa được mô tả cho Sơ đồ 2 (biến đổi **e2** thành **h2**), thu được 73% 2-(clometyl)-3,6,9-trimetyl-5-phenyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on sau khi tái kết tinh chất kết tủa từ metanol. Chất sau (0,39 mmol) được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục theo quy trình được mô tả cho ví dụ 15 (tinh chế bằng TLC điều chế lặp lại, dung môi rửa giải 2 – 95:5, sau đó đến dung môi rửa giải 3 – 9:1) với hiệu suất 18%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,97 (3H, s, Me), 2,07 (3H, s, Me), 2,30 (6H, s, NMe_2), 2,62 (3H, s, Me), 3,57 (2H, s, CH_2), 6,82 (1H, s, Ar-H), 7,23-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 361,97.

Ví dụ 47: 4-metyl-8-phenyl-6H-chromeno[6,7-d]oxazol-6-on

6-amino-7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on được tổng hợp như được mô tả cho ví dụ 38 (cf. Sơ đồ 7). Sự khép vòng để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục được thực hiện với hiệu suất 33%: Hòa tan 6-amino-7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (**y**) (0,58 mmol; 1,0 đương lượng) trong DMF (1,5 ml) và bổ sung pyridini *p*-toluensulfonat (0,15 đương lượng) và trimetyl orthoformat (1,7 đương

lượng). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 90 phút. Làm bay hơi chất dễ bay hơi dưới áp suất thấp, làm khô phần dư *trong chân không* và tinh chế thông qua các TLC điều chế liên tiếp (thứ nhất: dung môi rửa giải 2 – 95:5; thứ hai: dung môi rửa giải 1 – 10:9:1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,66 (3H, s, Me), 6,36 (1H, s, Ar-H), 7,42-7,48 (2H, m, Ar-H), 7,50-7,55 (3H, m, Ar-H), 7,71 (1H, s, Ar-H), 8,12 (1H, s, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 278,05.

Ví dụ 48: 2,4,7-trimetyl-8-phenyl-6H-chromeno[6,7-d]oxazol-6-on

Quá trình tổng hợp nguyên liệu bắt đầu 7-hydroxy-3,8-dimetyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on được mô tả ở trên là hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp ở Ví dụ 9, mà thu được với hiệu suất 79% sau SP-1A (từ 4,0 đến 8,0 mmol; lọc sản phẩm thô qua miếng silicagel, CH_2Cl_2 vào dung môi rửa giải 2 – 95:5). Các bước khác được thực hiện tương tự với quy trình tổng hợp được mô tả ví dụ như 38 (cf. Sơ đồ 7):

- 7-hydroxy-3,8-dimetyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (**c2**) (4,5 mmol) được nitrosil hóa để tạo ra 7-hydroxy-3,8-dimetyl-6-nitro-4-phenyl-2H-chromen-2-on với hiệu suất 24%;
- Nhóm 6-nitro được khử để tạo ra 6-amino-7-hydroxy-3,8-dimetyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on (**y**) bằng cách sử dụng 0,1 đương lượng [Pd], thời gian phản ứng 16 giờ. Tinh chế sản phẩm thô bằng TLC điều chế (dung môi rửa giải 2 – 95:5); hiệu suất: 33%;
- Sự khép vòng bằng 1,1,1-trimetoxyetan tạo ra hợp chất nêu ở đề mục với hiệu suất 23%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,61 (3H, s, Me), 2,62 (3H, s, Me), 7,06 (1H, s, Ar-H), 7,19-7,24 (2H, m, Ar-H), 7,44-7,55 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 306,06.

Ví dụ 49: 3,6,8-trimetyl-5-phenylfuro[2,3-b][1,8]naphthyridin-7(8H)-on

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (1,5 đương lượng) vào dung dịch chứa 2-methoxy-6-metylaminopyridin (20 mmol, 1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran (0,75 ml/mmol), ở nhiệt độ 0°C. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa propionyl clorua (1,5 đương lượng) trong tetrahydrofuran (0,75 ml/mmol) vào hỗn hợp phản ứng trong thời gian 20 phút. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Lọc huyền phù và rửa chất rắn bằng tetrahydrofuran. Cô dịch lọc dưới áp suất thấp. Phần dư thô

được phân chia giữa CH_2Cl_2 và dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước, chiết pha nước một vài lần bằng CH_2Cl_2 . Làm khô các pha hữu cơ gom được trên MgSO_4 và cô *trong chân không*. Tinh chế phần dư thô bằng cách chưng cất trong chân không Kugelrohr ("ống bóng") (điểm sôi: 180°C ở 5 mbar) để tạo ra N-(6-metoxypyridin-2-yl)-N-metylpropanamit dưới dạng dầu màu vàng với hiệu suất 88%; ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): $\delta = 0,99$ (3H, t, CH_3), 2,33 (2H, q, CH_2), 3,24 (3H, s, NMe), 3,83 (3H, s, OMe), 6,71 (1H, d, Ar-H), 7,04 (1H, d, Ar-H), 7,77 (1H, t, Ar-H).

Làm lạnh dung dịch lithidiisopropylamit (1,2 đương lượng, 1,6 M trong THF) trong THF khô (1,5 ml/mmol) xuống nhiệt độ -15°C , hòa tan N-(6-metoxypyridin-2-yl)-N-metylpropanamit (15 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF khô (2 ml/mmol) và bổ sung từng giọt trong 3 phút có khuấy mạnh trong khí trơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 60 phút nữa ở nhiệt độ -15°C . Hòa tan etylbenzoat (1,2 đương lượng) trong THF (1,5 ml/mmol) và bổ sung từng giọt trong 15 phút ở nhiệt độ -15°C . Để hỗn hợp ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ nữa, sau đó chiết nó bằng NH_4Cl bão hòa trong nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và cô *trong chân không*. Dầu màu đỏ-cam thu được được kết tinh từ CH_2Cl_2 /ete dầu mỏ để tạo ra N-(6-metoxypyridin-2-yl)-N,2-đimetyl-3-oxo-3-phenylpropanamit dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt với hiệu suất 36%; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,45$ (3H, d, Me), 3,33 (3H, s, NMe), 3,88 (3H, s, OMe), 4,63 (1H, q, CH), 6,62 (1H, d, Ar-H), 6,78 (1H, d, Ar-H), 7,39 (2H, tt, Ar-H), 7,51 (1H, tt, Ar-H), 7,58 (1H, t, Ar-H), 7,86 (2H, dt, Ar-H).

N-(6-metoxypyridin-2-yl)-N,2-đimetyl-3-oxo-3-phenylpropanamit (5,2 mmol) được khép vòng thành 7-metoxy-1,3-đimetyl-4-phenyl-1,2-đihydro-1,8-naphthyridin-2-on (hiệu suất 86%) theo SP-3A, bước thứ 2: thời gian phản ứng 7 giờ; làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung từng giọt hỗn hợp lên nước đá. Lọc bỏ chất kết tủa thu được, rửa bằng NaHCO_3 trong nước (5%), hấp thụ trong CH_2Cl_2 /MeOH 95:5 và lọc lại. Làm khô dịch lọc trên Na_2SO_4 và cô *trong chân không*; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,01$ (3H, s, Me), 3,90 (3H, s, NMe), 4,04 (3H, s, OMe), 6,47 (1H, d, Ar-H), 7,20 (2H, dt, Ar-H), 7,29 (1H, d, Ar-H), 7,40-7,54 (3H, m, Ar-H).

Tạo huyền phù 7-metoxy-1,3-đimetyl-4-phenyl-1,2-đihydro-1,8-naphthyridin-2-on (4,3 mmol, 1,0 đương lượng) trong HBr trong nước (37%; 5 ml/mmol) và làm lạnh

xuống nhiệt độ 0°C. Bỏ sung từng giọt brom (1,1 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ 0°C và 2 giờ ở nhiệt độ 100°C, sau đó để nguội xuống nhiệt độ trong phòng Lọc bỏ chất kết tủa thu được và rửa bằng lượng nhỏ MeOH để tạo ra 6-bromo-7-hydroxy-1,3-dimethyl-4-phenyl-1,8-naphthyridin-2(1H)-on dưới dạng chất rắn màu da cam nhạt với hiệu suất 93%; ^1H NMR (300 MHz, d6-DMSO): δ = 1,85 (3H, s, Me), 3,70 (3H, s, NMe), 7,28 (1H, s, Ar-H), 7,29 (2H, dt, Ar-H), 7,49-7,62 (3H, m, Ar-H).

6-bromo-7-hydroxy-1,3-dimethyl-4-phenyl-1,8-naphthyridin-2(1H)-on được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục sau SP-2C (3,5 mmol; bước thứ 2: thời gian phản ứng 2 giờ, tinh chế lần cuối bằng sắc ký cột, CH_2Cl_2 /etyl axetat – 7:3) với hiệu suất 51%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,04 (3H, s, Me), 2,12 (3H, m, Me), 3,97 (3H, s, NMe), 7,24-7,28 (2H, m, Ar-H), 7,41 (1H, m, Ar-H), 7,49 (1H, s, Ar-H), 7,48-7,59 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 305,05.

Ví dụ 50: 3,9-dimethyl-5-phenyl-7H-chromeno[6,7-d]isoxazol-7-on

Nguyên liệu bắt đầu 7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on được tổng hợp như mô tả ở trên (hợp chất trung gian trong quá trình tổng hợp hợp chất **e1**, Sơ đồ 2), thu được với hiệu suất 75% từ etyl benzoylaxetat và 2-metylresorxinol sau SP-1A (50 mmol).

Sự biến đổi tiếp của 7-hydroxy-8-metyl-4-phenyl-2H-chromen-2-on thành hợp chất nêu ở đề mục được thực hiện với hiệu suất 16% theo SP-5B (2,0 mmol; TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 100:1) và SP-5C (TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,51 (3H, s, Me), 2,67 (3H, s, Me), 6,35 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, s, Ar-H), 7,54-7,59 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 292,01.

Ví dụ 51: 3,9-dimethyl-5-phenylisoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on

Quá trình tổng hợp nguyên liệu bắt đầu 7-hydroxy-8-metyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on được thực hiện với hiệu suất 57% theo SP-3A (16,2 mmol; tinh chế lần cuối bằng cách rửa chất rắn bằng CH_2Cl_2) bắt đầu từ 3-amino-*o*-cresol và etyl 2-metyl-3-oxo-3-phenyl-propanoat.

Sự biến đổi tiếp của 7-hydroxy-8-metyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on thành hợp chất nêu ở đề mục được thực hiện với hiệu suất 14% theo SP-5B (1,6 mmol; TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5) và SP-5C (TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,51 (3H, s, Me), 2,72 (3H, s, Me), 6,64 (1H, s, Ar-H), 7,45-7,49 (2H, m, Ar-H), 7,53-7,60 (3H, m, Ar-H), 7,64 (1H, s, Ar-H), 10,01 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 291,06.

Ví dụ 52: 3,6,8,9-tetrametyl-5-phenylisoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on

Nguyên liệu bắt đầu 7-hydroxy-1,3,8-trimetyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on được tổng hợp như mô tả ở trên (hợp chất trung gian trong Ví dụ 34), hiệu suất 37% sau SP-3A (4,37 mmol).

Sự biến đổi tiếp của 7-hydroxy-1,3,8-trimetyl-4-phenylquinolin-2(1H)-on thành hợp chất nêu ở đề mục theo SP-5B, hiệu suất 25% (0,9 mmol; TLC điều chế bước thứ 1 dung môi rửa giải 2 – 95:5; bước thứ 2 dung môi rửa giải 3 – 1:1) và SP-5C (HPLC điều chế). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,97 (3H, s, Me), 2,42 (3H, s, Me), 2,87 (3H, s, Me), 3,94 (3H, s, NMe), 7,10 (1H, s, Ar-H), 7,19-7,24 (2H, m, Ar-H), 7,47-7,58 (3H, m, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 318,94.

Ví dụ 53: 3,6,9-trimetyl-5-(pyridin-3-yl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ ethyl 2-metyl-3-oxo-3-(pyridin-3-yl)propanoat và 2-metylresorxinol với hiệu suất 43% theo SP-1A (8,1 mmol; hợp chất kết tủa khi cô các pha hữu cơ từ chiết), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng 2,6 đương lượng cloaxeton (**d2**) (thời gian phản ứng bước 1 = 2 giờ, bước 2 = 1 giờ; TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5, tái kết tinh từ EtOH). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,00 (3H, s, Me), 2,10 (3H, d, Me), 2,63 (3H, s, Me), 6,79 (1H, s, Ar-H), 7,43 (1H, m, Ar-H), 7,54 (1H, ddd, Ar-H), 7,66 (1H, dt, Ar-H), 8,58 (1H, dd, Ar-H), 8,80 (1H, dd, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 306,00.

Ví dụ 54: 3,6,9-trimetyl-5-(pyridin-3-yl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Khối xây dựng 7-hydroxy-3,8-dimetyl-4-(pyridin-3-yl)quinolin-2(1H)-on được tổng hợp từ ethyl 2-metyl-3-oxo-3-(pyridin-3-yl)propanoat và 3-amino-*o*-cresol với hiệu suất 95% theo SP-3A (8,1 mmol); gia nhiệt trong *trans*-đecalin đã dẫn đến sự khép vòng gần hoàn toàn đơn vị lactam. Để đạt được sự biến đổi hoàn toàn, áp dụng

gia nhiệt trong TFA theo SP-3A, bước thứ 2; khi loại bỏ TFA, phần dư dầu được hấp thụ trong CH_2Cl_2 và được nghiền vỡ bằng cách bổ sung diethyl ete.

Sự brom hóa của 7-hydroxy-3,8-dimethyl-4-(pyridin-3-yl)quinolin-2(1H)-on được thực hiện theo SP-3B với hiệu suất 65% (2,8 mmol): khi làm dừng và pha loãng bằng nước, 6-bromo-7-hydroxy-3,8-dimethyl-4-(pyridin-3-yl)quinolin-2(1H)-on kết tủa và được sử dụng như vậy sau khi rửa bằng lượng nhỏ MeOH và làm khô *trong chân không*.

6-bromo-7-hydroxy-3,8-dimethyl-4-(pyridin-3-yl)quinolin-2(1H)-on được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục với hiệu suất 11% thông qua SP-3C (0,72 mmol; bước thứ 2: tinh chế bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,02 (3H, s, Me), 2,09 (3H, d, Me), 2,62 (3H, s, Me), 6,89 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,53 (1H, ddd, Ar-H), 7,65 (1H, dt, Ar-H), 8,57 (1H, d, Ar-H), 8,79 (1H, dd, Ar-H), 9,20 (1H, br s, NH); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 305,00.

Ví dụ 55: 3,6,8,9-tetramethyl-5-(pyridin-3-yl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Để tổng hợp khối xây dựng 2-methyl-3-(methylamino)phenol, cf. Ví dụ 34.

Khối xây dựng 7-hydroxy-1,3,8-trimethyl-4-(pyridin-3-yl)quinolin-2(1H)-on được tổng hợp từ etyl 2-methyl-3-oxo-3-(pyridin-3-yl)propanoat và 2-methyl-3-(methylamino)phenol với hiệu suất 55% theo SP-3A (4,0 mmol); gia nhiệt trong *trans*-decalin đã dẫn đến sự khép vòng (gần như) hoàn toàn đơn vị lactam. Nếu lượng nhỏ N-(3-hydroxy-2-methylphenyl)-N,2-dimethyl-3-oxo-3-(pyridin-3-yl)propanamit vẫn có mặt, chúng được biến đổi thành sản phẩm mong muốn bằng cách gia nhiệt trong TFA theo SP-3A, bước thứ 2; khi loại bỏ TFA, phần dư dầu được hấp thụ trong $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5 và được nghiền vỡ bằng cách bổ sung diethyl ete.

Sự brom hóa của 7-hydroxy-1,3,8-trimethyl-4-(pyridin-3-yl)quinolin-2(1H)-on được thực hiện theo SP-3B với hiệu suất 76% (1,7 mmol): khi làm dừng và pha loãng bằng nước, 6-bromo-7-hydroxy-1,3,8-trimethyl-4-(pyridin-3-yl)quinolin-2(1H)-on được chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm này được sử dụng như vậy mà không cần các bước tinh chế thêm.

6-bromo-7-hydroxy-1,3,8-trimethyl-4-(pyridin-3-yl)quinolin-2(1H)-on được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục với hiệu suất 6% sau SP-2C (0,70 mmol; tinh chế sau

bước thứ 1 bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5; tinh chế lần cuối bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,08 (3H, d, Me), 2,84 (3H, s, Me), 3,95 (3H, s, NMe), 6,85 (1H, s, Ar-H), 7,40 (1H, m, Ar-H), 7,55 (1H, ddd, Ar-H), 7,66 (1H, dt, Ar-H), 8,54 (1H, dd, Ar-H), 8,78 (1H, dd, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 319,11.

Ví dụ 56: 3,6,8,9-tetrametyl-5-(pyridin-3-yl)isoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on

Tổng hợp khối xây dựng 6-bromo-7-hydroxy-1,3,8-trimetyl-4-(pyridin-3-yl)quinolin-2(1H)-on được mô tả đối với Ví dụ 55. 6-bromo-7-hydroxy-1,3,8-trimetyl-4-(pyridin-3-yl)quinolin-2(1H)-on được biến đổi thành hợp chất nêu ở đề mục với hiệu suất 8% sau SP-5A (0,70 mmol; tinh chế bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5) và SP-5C (tinh chế bằng HPLC điều chế). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,99 (3H, s, Me), 2,44 (3H, s, Me), 2,88 (3H, s, Me), 3,95 (3H, s, NMe), 6,97 (1H, s, Ar-H), 7,59 (1H, dd, Ar-H), 7,68 (1H, dt, Ar-H), 8,55 (1H, s, Ar-H), 8,81 (1H, d, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 320,01.

Ví dụ 57: 3,9-đimetyl-5-(pyridin-2-yl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ methyl 3-oxo-3-(pyridin-2-yl)propanoat và 2-methylresorxinol với hiệu suất 41% theo SP-1A (0,41 mmol), sau đó đến SP-1B-1 bằng cách sử dụng cloaxeton (**d2**). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,15 (3H, d, Me), 2,61 (3H, s, Me), 6,43 (1H, s, Ar-H), 7,44 (1H, m, Ar-H), 7,50 (1H, ddd, Ar-H), 7,53 (1H, s, Ar-H), 7,61 (1H, d, Ar-H), 7,94 (1H, td, Ar-H), 8,82 (1H, d, Ar-H). ; $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 292,06.

Ví dụ 58: 3,9-đimetyl-5-(o-tolyl)-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ etyl 3-oxo-3-(o-tolyl)propanoat và 2-methylresorxinol với hiệu suất 7% theo SP-1A (4,0 mmol; TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng 2,6 đương lượng cloaxeton (**d2**) (thời gian phản ứng bước 1 = 1 giờ, bước 2 = 1 giờ; TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5). ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 2,06 (3H, d, Me), 2,13 (3H, s, Me), 2,55 (3H, s, Me), 6,30 (1H, s, Ar-H), 6,93 (1H, s, Ar-H), 7,29 (1H, dd, Ar-H), 7,38 (1H, td, Ar-H), 7,42 (1H, dd, Ar-H), 7,45 (1H, td, Ar-H), 7,88 (1H, d, Ar-H); $[\text{M}+\text{H}]^+$ (HPLC/MS): 305,3.

Ví dụ 59: 3,6,8,9-tetrametyl-5-(o-tolyl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Để tổng hợp khối xây dựng 2-metyl-3-(metylaminophenol, cf. Ví dụ 34.

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ 2-metyl-3-(metylaminophenol (0,5 mmol) và methyl 2-metyl-3-(o-tolyl)-3-oxopropanoat theo SP-3 (SP-3A, bước thứ 1: gia nhiệt đến nhiệt độ 170°C trong thời gian 2,5 giờ trong điều kiện chiếu vi sóng; SP-3A, bước thứ 2: gia nhiệt đến nhiệt độ 150°C trong thời gian 1 giờ trong điều kiện chiếu vi sóng; TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5; SP-3C, bước thứ 1: gia nhiệt đến nhiệt độ 100°C trong thời gian 1 giờ trong điều kiện chiếu vi sóng, phân chia giữa H₂O và CH₂Cl₂; SP-3C, bước thứ 2: thời gian phản ứng 1 giờ, tinh chế bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5), hiệu suất tổng thể 4%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,92 (3H, s, Me), 2,02 (3H, s, Me), 2,06 (3H, d, Me), 2,85 (3H, s, Me), 3,97 (3H, s, NMe), 6,87 (1H, s, Ar-H), 7,07 (1H, d, Ar-H), 7,29-7,42 (4H, m, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 332,3.

Ví dụ 60: 5-(2-clophenyl)-3,6,8,9-tetrametylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Để tổng hợp khối xây dựng 2-metyl-3-(metylaminophenol, cf. Ví dụ 34.

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ 2-metyl-3-(metylaminophenol (3,3 mmol) và methyl 3-(2-clophenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat theo SP-3 (SP-3A: TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5; SP-3C, bước thứ 1: thời gian phản ứng 2 giờ, phân chia giữa H₂O và CH₂Cl₂; SP-3C, bước thứ 2: thời gian phản ứng 1 giờ, tinh chế bằng TLC điều chế liên tiếp, dung môi rửa giải 3 – 3:2 sau đó đến dung môi rửa giải 2 – 98:2), hiệu suất tổng thể 1%. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,80 (3H, s, Me), 2,01 (3H, d, Me), 2,83 (3H, s, Me), 3,87 (3H, s, NMe), 6,75 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, m, Ar-H), 7,52-7,61 (2H, m, Ar-H), 7,71 (1H, m, Ar-H), 7,79 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 352,3.

Ví dụ 61: 5-(2-flophenyl)-3,6,8,9-tetrametylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Để tổng hợp khối xây dựng 2-metyl-3-(metylaminophenol, cf. Ví dụ 34.

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ 2-metyl-3-(metylaminophenol (3,3 mmol) và etyl 3-(2-flophenyl)-2-metyl-3-oxopropanoat theo SP-3 (SP-3A: TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5; SP-3C, bước thứ 1: thời gian phản ứng 2 giờ, phân chia

giữa H₂O và CH₂Cl₂; SP-3C, bước thứ 2: thời gian phản ứng 1 giờ, tinh chế bằng TLC điều chế liên tiếp, dung môi rửa giải 3 – 3:2 sau đó đến dung môi rửa giải 2 – 98:2), hiệu suất tổng thể 1%. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,85 (3H, s, Me), 2,02 (3H, d, Me), 2,82 (3H, s, Me), 3,86 (3H, s, NMe), 6,89 (1H, s, Ar-H), 7,35 (1H, td, Ar-H), 7,40-7,48 (2H, m, Ar-H), 7,62 (1H, m_C, Ar-H), 7,79 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 336,3.

Ví dụ 62: 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-3,6,9-trimetyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ methyl 3-(2-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-3-oxopropanoat và 2-metylresorxinol với hiệu suất 5% theo SP-1A (4,0 mmol; TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng 2,6 đương lượng cloaxeton (**d2**) (thời gian phản ứng bước 1 = 1 giờ, bước 2 = 1 giờ; TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,83 (3H, s, Me), 2,07 (3H, d, Me), 2,54 (3H, s, Me), 3,83 (3H, s, OMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,25 (1H, dd, Ar-H), 7,73 (1H, dd, Ar-H), 7,85 (1H, d, Ar-H), 8,41 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 336,3.

Ví dụ 63: 5-(4-metoxypyridin-3-yl)-3,6,9-trimetyl-7H-furo[3,2-g]chromen-7-on

Hợp chất này được tổng hợp từ methyl 3-(4-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-3-oxopropanoat và 2-metylresorxinol với hiệu suất 2% theo SP-1A (2,0 mmol; TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5), sau đó đến SP-1B-2 bằng cách sử dụng 2,6 đương lượng cloaxeton (**d2**) (thời gian phản ứng bước 1 = 2 giờ, TLC điều chế liên tiếp, dung môi rửa giải 3 – 3:2 sau đó đến dung môi rửa giải 2 – 95:5; bước 2 = 1 giờ; TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5). ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,84 (3H, s, Me), 2,07 (3H, d, Me), 2,54 (3H, s, Me), 3,82 (3H, s, OMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,34 (1H, d, Ar-H), 7,85 (1H, d, Ar-H), 8,31 (1H, s, Ar-H), 8,67 (1H, d, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 336,2.

Ví dụ 64: 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-3,6,8,9-tetrametylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on

Để tổng hợp khối xây dựng 2-metyl-3-(metylamino)phenol, cf. Ví dụ 34.

Tổng hợp hợp chất nêu ở đề mục từ 2-metyl-3-(metylamino)phenol (3,6 mmol) và methyl 3-(2-metoxypyridin-3-yl)-2-metyl-3-oxopropanoat theo SP-3 (SP-3A: TLC điều chế, dung môi rửa giải 2 – 95:5; SP-3C, bước thứ 1: thời gian phản ứng 2 giờ,

phân chia giữa H₂O và CH₂Cl₂; SP-3C, bước thứ 2: thời gian phản ứng 1 giờ, tinh chế bằng TLC điều chế, dung môi rửa giải 3 – 3:2), hiệu suất tổng thể 1%. ¹H NMR (300 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,80 (3H, s, Me), 2,03 (3H, d, Me), 2,82 (3H, s, Me), 3,78 (3H, s, OMe), 3,85 (3H, s, NMe), 6,84 (1H, s, Ar-H), 7,21 (1H, dd, Ar-H), 7,64 (1H, dd, Ar-H), 7,78 (1H, d, Ar-H), 8,37 (1H, dd, Ar-H); [M+H]⁺ (HPLC/MS): 349,3.

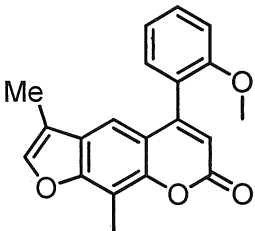
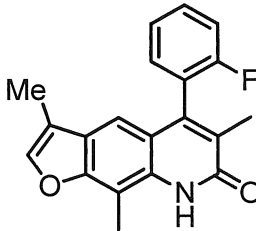
Thử nghiệm kẹp-miếng dán đối với hoạt tính ức chế trên Kv1.3

Mô tả về thử nghiệm kẹp-miếng dán Kv1.3, xem trong tài liệu *Grissmer et al.*, *Mol. Pharmacol.* **1994**, *45*, 1227; việc ghi số liệu kẹp-miếng dán tế bào nguyên vẹn được thực hiện với $n \geq 2$ thí nghiệm cụ thể ở mỗi nồng độ hợp chất bằng cách sử dụng các tế bào khác nhau. Ba hoặc hơn ba nồng độ khác nhau được xác định cho mỗi đường cong đáp ứng liều dùng. IC₅₀ như tính được từ đó được thể hiện trong Bảng 1.

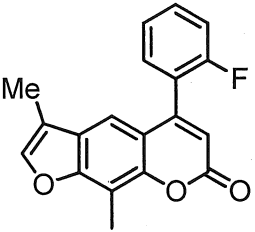
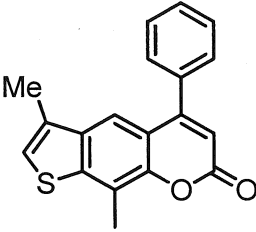
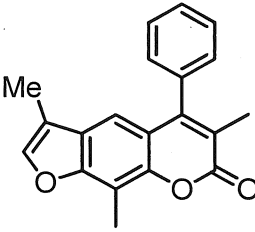
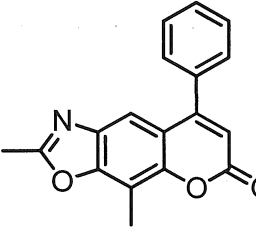
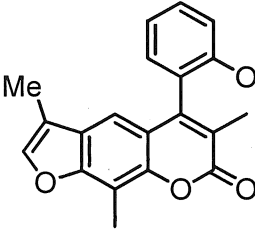
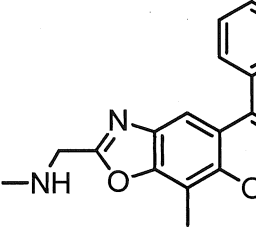
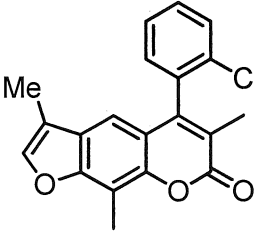
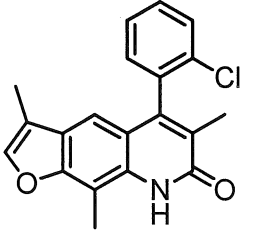
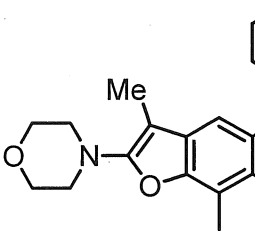
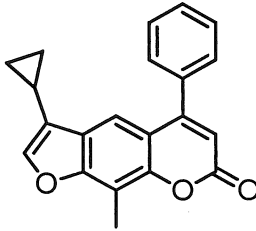
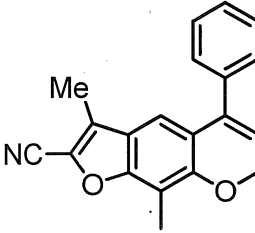
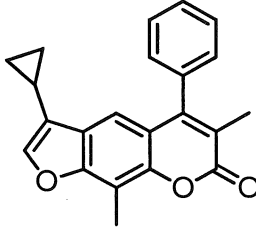
Bảng 1: Giới hạn hoạt tính của các hợp chất cụ thể theo sáng chế lên Kv1.3

Giá trị IC₅₀(Kv1.3) kẹp-miếng dán: + = 1501-3000 nM; ++ = 501-1500 nM; +++ $\leq$ 500 nM

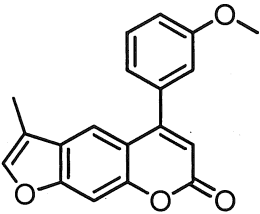
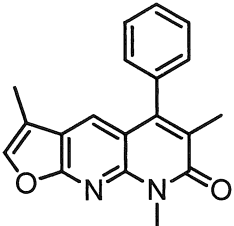
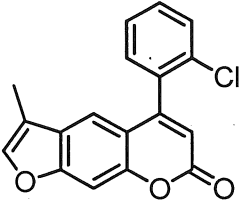
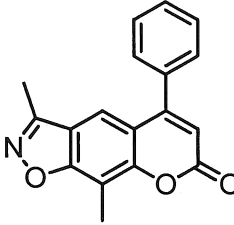
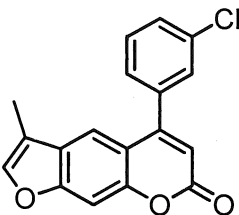
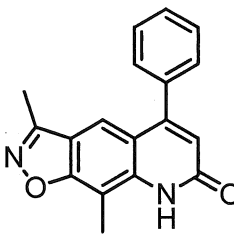
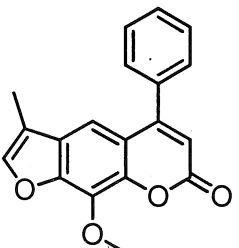
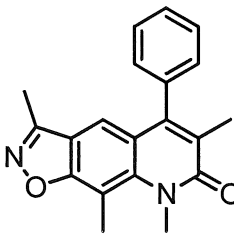
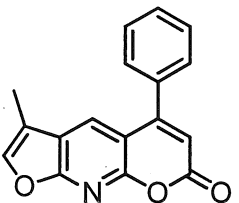
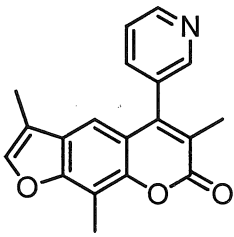
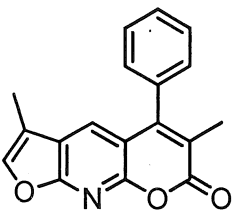
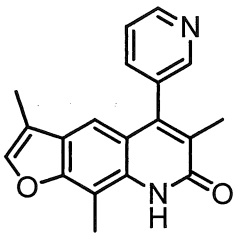
Lưu ý rằng các ví dụ 1-25, 35, 37-39, 41-48, 50, 53, 57, 58, 62 và 63 không phải là một phần của sáng chế và đóng vai trò làm các ví dụ minh họa.

Ví dụ	Cấu trúc	IC ₅₀	Ví dụ	Cấu trúc	IC ₅₀
1		+++	30		+++

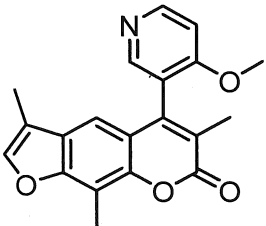
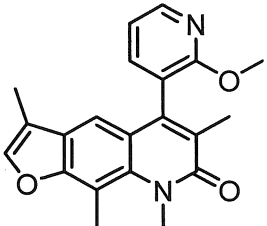
2		+	31		+++
3		+	32		+
4		+	33		+++
5		+++	34		+++
6		++	35		++
7		+++	36		+++

8		+++	37		++
9		+++	38		++
10		+++	39		+
11		+++	40		+++
12		+	41		+++
13		+	42		++

14		+	43		+++
15		+	44		+
16		+++	45		+
17		++	46		+
18		++	47		+
19		++	48		++

20		++	49		+++
21		++	50		+
22		++	51		++
23		+	52		++
24		++	53		+++
25		+++	54		+++

26		+++	55		++
27		++	56		+
28		++	57		+
29		+	58		++
59		++	60		+++
61		+++	62		++

63		+	64		+

Thử nghiệm tăng sinh tế bào T (tương tự với Pegoraro et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 2299)

Tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMC) từ người cho khỏe mạnh được phân lập bằng cách ly tâm qua gradien tỉ trọng trong dung dịch trong nước, có chứa polysacarit có khối lượng phân tử cao và natri điatrizinat, và có tỉ trọng bằng $1,077 \pm 0,001$ (Ficoll-Hypaque của Sigma-Aldrich, Đức; theo hướng dẫn của nhà sản xuất). Rửa PBMC đã tinh chế hai lần bằng PBS và tái tạo huyền phù trong môi trường nuôi cấy RPMI1640 (Gibco – Life Technologies) có bổ sung 10% huyết thanh thai bò bị bất hoạt bằng nhiệt, 1,5 mM L-glutamin, 100 U penixilin/ml, và 100 mg streptomycin/ml (tất cả đều của hãng PAA – GE Healthcare). Để kích thích, cấy PBMC ở mật độ 1×10^5 tế bào/lỗ, ủ với TRAM-34 (5 μ M) và các hợp chất thử nghiệm trong thời gian 4 giờ và hoạt hóa bằng 50ng/ml kháng-CD3 (của hãng eBioscience). Sau 48 giờ đo sự tăng sinh bằng cách sử dụng ELISA tăng sinh tế bào dựa trên BrdU theo sách hướng dẫn. IC₅₀ như tính được từ đó được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2: Giới hạn hoạt tính của các hợp chất cụ thể theo sáng chế trong thử nghiệm tế bào T

IC₅₀(BrdU incorporation): + = 3,1-15,0 μ M; ++ = 1,3-3,0 μ M; +++ $\leq$ 1,2 μ M

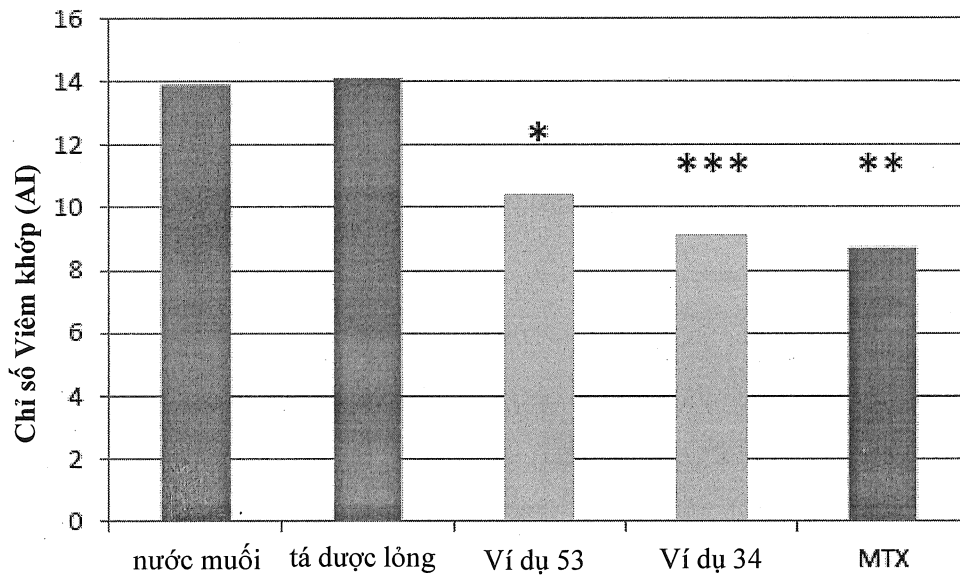
Lưu ý rằng các ví dụ 1, 5, 7, 9-11, 16, 25, 37, 41, 43, và 53 không phải là một phần của sáng chế và đóng vai trò làm các ví dụ minh họa.

<u>Ví dụ</u>	IC ₅₀ (BrdU)	<u>Ví dụ</u>	IC ₅₀ (BrdU)	<u>Ví dụ</u>	IC ₅₀ (BrdU)
1	+	25	++	41	++

5	++	26	+++	43	++
7	++	30	++	49	+
9	+++	31	+++	53	++
10	+++	34	++	54	+
11	++	37	+	55	+
16	+++	40	+++		

Mô hình viêm khớp do pristan gây ra (PIA):

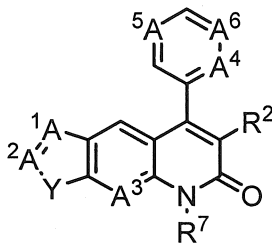
Chứng viêm khớp được gây ra ở chuột cái Dark Agouti bằng cách tiêm trong da 150 µl/con chuột pristan vào phía dưới đuôi vào NGÀY 0, theo Vingsbo et al., Am. J. Pathol. 1996, 149, 1675. Bắt đầu điều trị bằng hợp chất vào NGÀY 16 và tiếp tục đến NGÀY 30, dùng liều dùng Ví dụ **53** ở liều dùng 60 mg/kg, theo đường miệng, một lần mỗi ngày, và Ví dụ **34** ở liều dùng 45 mg/kg, theo đường miệng, hai lần một ngày, mỗi hợp chất ở trong chế phẩm ưa lipid. Để làm đối chứng dương, methotrexat (MTX) được dùng liều dùng trong màng bụng, một lần mỗi ngày, với liều dùng 0,05 mg/kg, cũng bắt đầu vào NGÀY 16. Sự tiến triển viêm khớp được theo dõi hàng ngày bằng hệ thống ghi điểm bằng mắt thường cho bốn chi trong khoảng từ 0 đến 4 (0 = ảnh hưởng của chứng viêm khớp không nhìn thấy được; 1 = phù và/hoặc ban đỏ ở một ngón; 2 = phù và/hoặc ban đỏ ở hai khớp; 3 = phù và/hoặc ban đỏ ở hơn hai khớp; 4 = chứng viêm khớp nghiêm trọng của toàn bộ chân và các ngón, kết hợp với chứng cứng liên khớp và sự biến dạng của chân), thu được Chỉ số Viêm khớp (AI) thể hiện tổng của các điểm của tất cả 4 chi ở mỗi con chuột (AI lớn nhất = 16). Cả hai chế độ điều trị đều dẫn đến sự thuyên giảm đáng kể chứng viêm khớp:



Sự gây bệnh ở các con vật đối chứng được điều trị bằng nước muối và được điều trị bằng tá dược lỏng đạt đến giá trị lớn nhất của AI bằng khoảng 14. Sự điều trị MTX dẫn đến sự ổn định bệnh ở khoảng $AI = 8,7$ ($p = 0,001$). Việc xử lý bằng Ví dụ 53 làm giảm AI xuống khoảng 10,4 ($p = 0,01$) và bằng Ví dụ 34 xuống AI bằng khoảng 9,1 ($p < 0,001$).

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức chung (III) hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng,



III

trong đó:

A¹ được chọn từ nhóm gồm có N và C-R⁸;

A² được chọn từ nhóm gồm có N và C-R³;

A³ được chọn từ nhóm gồm có N và C-R⁹;

A⁴ và A⁵ và A⁶ độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và C-R¹;

R¹ được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₁-C₃)alkyl, halogen, (C₁-C₃)alkoxy và (C₁-C₃)haloalkyl;

R² được chọn từ nhóm gồm có hydro, halogen và (C₁-C₃)alkyl;

R³ được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₁-C₃)alkyl, NR⁴R⁵, (C₁-C₃)alkyl-NR⁴R⁵ và xyano;

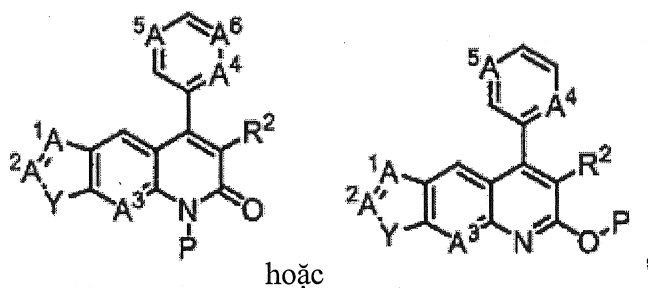
trong đó R⁴ và R⁵ độc lập được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C₃-C₅)xycloalkyl, (C₃-C₅)heteroxycloalkyl, (C₁-C₃)alkyl, hoặc R⁴ và R⁵ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành vòng dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh mà ngoài nguyên tử nitơ nêu trên tùy ý có chứa nhóm nguyên tử khác loại khác được chọn từ nhóm gồm có O và NR⁶, trong đó R⁶ được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl, axetyl và formyl;

Y được chọn từ nhóm gồm có O và S;

R⁷ được chọn từ nhóm gồm có hydro, và (C₁-C₃)alkyl;

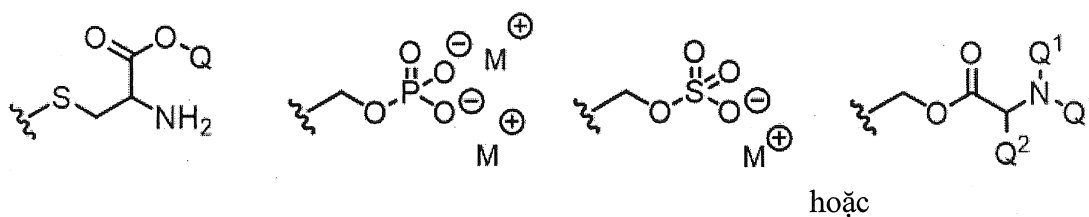
R⁸ được chọn từ nhóm gồm có (C₁-C₄)alkyl, (C₃-C₅)xycloalkyl, và (C₃-C₅)heteroxycloalkyl;

R^9 được chọn từ nhóm gồm có hydro, (C_1-C_3) alkyl, (C_1-C_3) alkoxy và trong đó tiền dược chất này có một trong số các công thức sau:



trong đó

P là



và trong đó Q, Q^1 và Q^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và (C_1-C_3) alkyl và M^+ là đối ion cation,

trong đó alkyl bao gồm alkyl, alkenyl và alkynyl, và trong đó (C_3-C_5) cycloalkyl và (C_3-C_5) heterocycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm (C_1-C_3) alkoxy và/hoặc (C_1-C_3) alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó nếu Y là O, thì ít nhất một trong số A^1 , A^2 hoặc A^3 là N.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng trong đó A^1 là $C-R^8$; A^2 là $C-R^3$; A^3 là $C-R^9$; và Y là O.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, clo, flo, metoxy, etoxy và triflometyl;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, bromo và methyl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, morpholiny, morpholinometyl, N-methylaminometyl, N,N-dimethylaminometyl và xyano;

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl;

R^8 được chọn từ nhóm gồm có methyl, etyl và xyclopropyl; và

R^9 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl và metoxy.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó:

A^1 là $C-CH_3$;

Y là O;

A^2 được chọn từ nhóm gồm có N và CH;

A^3 được chọn từ nhóm gồm có N và $C-CH_3$;

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và $C-R^1$;

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, clo, flo và metoxy;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl và bromo; và

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, hoặc từ 3 đến 5 hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó:

A^1 là $C-CH_3$; A^2 là C-H; A^3 là $C-CH_3$; Y là O;

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và $C-R^1$;

R^1 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl, clo, flo và metoxy;

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro, methyl và bromo; và

R^7 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, trong đó:

A^4 và A^5 và A^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có N và CH; và

R^2 được chọn từ nhóm gồm có hydro và methyl.

8. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng, mà được chọn từ nhóm gồm có:

6-bromo-3,9-đimethyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

6-bromo-5-(2-flophenyl)-3,9-đimethylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

6-bromo-3,9-đimethyl-5-(o-tolyl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,9-đimethyl-5-(o-tolyl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

5-(2-flophenyl)-3,6,9-trimethylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,9-trimethyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,8,9-trimethyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

6-bromo-3,8,9-trimethyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,8,9-tetramethyl-5-phenylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,9-trimethyl-5-phenylisoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on,

5-(2-clophenyl)-3,6,9-trimethylfuro[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,8-trimethyl-5-phenylfuro[2,3-b][1,8]naphthyridin-7(8H)-on,

3,9-đimethyl-5-phenylisoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on,

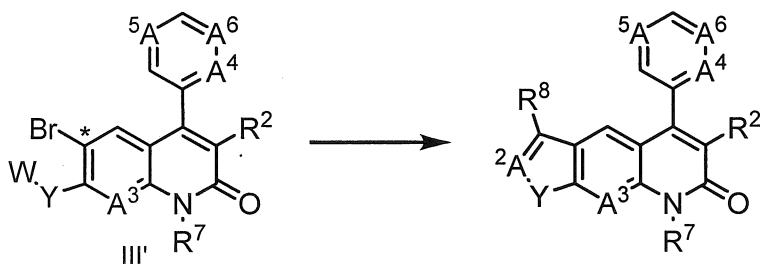
3,6,8,9-tetramethyl-5-phenylisoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on,

3,6,9-trimethyl-5-(pyridin-3-yl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,

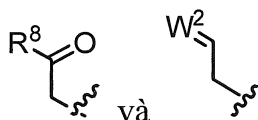
3,6,8,9-tetrametyl-5-(pyridin-3-yl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,
3,6,8,9-tetrametyl-5-(pyridin-3-yl)isoxazolo[4,5-g]quinolin-7(8H)-on,
3,6,8,9-tetrametyl-5-(o-tolyl)furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,
5-(2-clophenyl)-3,6,8,9-tetrametyl furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,
5-(2-flophenyl)-3,6,8,9-tetrametyl furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on, và
5-(2-metoxypyridin-3-yl)-3,6,8,9-tetrametyl furo[3,2-g]quinolin-7(8H)-on,
hoặc muối, solvat hoặc tiền dược chất của chúng.

9. Được phẩm có chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và chất mang hoặc chất pha loãng được dung.

10. Quy trình điều chế hợp chất có công thức III theo sáng chế, trong đó A^1 là $C-R^8$ và A^2 được chọn từ nhóm gồm có CH và N; và trong đó phương pháp này đặc trưng ở sự biến đổi sau đây:

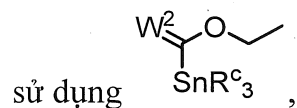


trong đó $A^3, A^4, A^5, A^6, R^2, R^7, R^8$ và Y như được xác định ở trên;



W được chọn từ nhóm gồm có  và , trong đó R⁸ như được xác định ở trên, W² được chọn từ nhóm gồm có CH₂, CH-CH₃, C(CH₃)₂, CH-CH₂-CH₃, C(CH₃)-CH₂-CH₃, CH-CH(CH₃)-CH₃, và CH-CH₂-CH₂-CH₃, và phương pháp này còn bao gồm bước alkyl hóa nội phân tử qua trung gian kim loại chuyển tiếp ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III' ở trên;

hoặc W là hydro và phương pháp này còn bao gồm sự axyl hóa qua trung gian kim loại chuyển tiếp ở vị trí được đánh dấu bằng dấu sao trong công thức III' ở trên bằng cách



trong đó W² như được xác định ở trên và R^c là (C₁-C₄)alkyl; sau đó đến sự khép vòng bằng cách sử dụng hydroxylamin.